

Traudel Staudenmann, Winterthour Update in Paediatric Rheumatology

Rachel Bessard, Berne

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Un changement révolutionnaire a eu lieu ces deux dernières décennies dans le domaine de la rhumatologie pédiatrique. Le devenir des patients pédiatriques avec une maladie inflammatoire rhumatologique ne peut être comparé, aujourd'hui, à celui dans les années nonante; sans parler de l'époque d'avant, où l'aspirine, l'or et la salazopyrine étaient à la base du traitement. Quelles sont les raisons de ce changement qui a mené à la disparition des troubles de croissance et déformations squelettiques classiques?

Une contribution décisive à ce succès a été la collaboration intensive de recherche, au niveau international, par les rhumatologues pédiatres et la création, en 1996, d'une des plus grandes organisations internationales, la Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Jusqu'à ce moment n'existaient pas de traitements basés sur l'évidence pour les enfants, d'une part parce que les enfants étaient globalement exclus de toute recherche (les «essais» sur des enfants étaient longtemps considérés contraires à l'éthique), d'autre part parce que

les maladies rhumatologiques pédiatriques font toutes partie des maladies rares et les études n'étant, en raison du nombre de patients nécessaires, pour ainsi dire pas réalisables par un seul centre. Entretemps de nombreuses études randomisées et contrôlées ont été réalisées par les 550 centres des 60 pays membres regroupés dans PRINTO, servant de base à l'élaboration de critères diagnostiques et stratégies thérapeutiques, appliqués au niveau international. En outre a été établi le «Eurofever-registry», un registre pour maladies auto-immunes rares.

La deuxième contribution essentielle a été le développement de nouveaux médicaments très efficaces, qui ont permis d'élargir sensiblement les options thérapeutiques. Un premier jalon important a été posé, en 1948 déjà, avec l'introduction des corticostéroïdes, puis dès les années nonante avec l'utilisation, en pédiatrie aussi, du méthotrexate (MTX) en tant qu'immunosuppresseur. Une percée décisive au niveau clinique est due à l'introduction, également à la fin des années nonante, des médicaments biolo-

giques, à commencer par les anti-TNF α en 1999. Entre temps se trouvent sur le marché de nombreux médicaments admis aussi en pédiatrie, aux avantages probants, à savoir une action très spécifique et efficace par modulation de cytokines et une palette restreinte d'effets indésirables. Les inhibiteurs du TNF α , de l'interleukine-1 et de l'interleukine-6 sont utilisés le plus souvent en rhumatologie pédiatrique.

Les désavantages à mentionner sont l'administration parentérale, la formation d'anticorps anti-médicamenteux, les réactions allergiques locales ou systémiques ainsi qu'une dysfonction immunitaire entraînant des risques accrus d'infections, d'autres maladies auto-immunes et de développer des processus malins. Accessoirement ces nouveaux traitements ont pour conséquence une explosion des coûts.

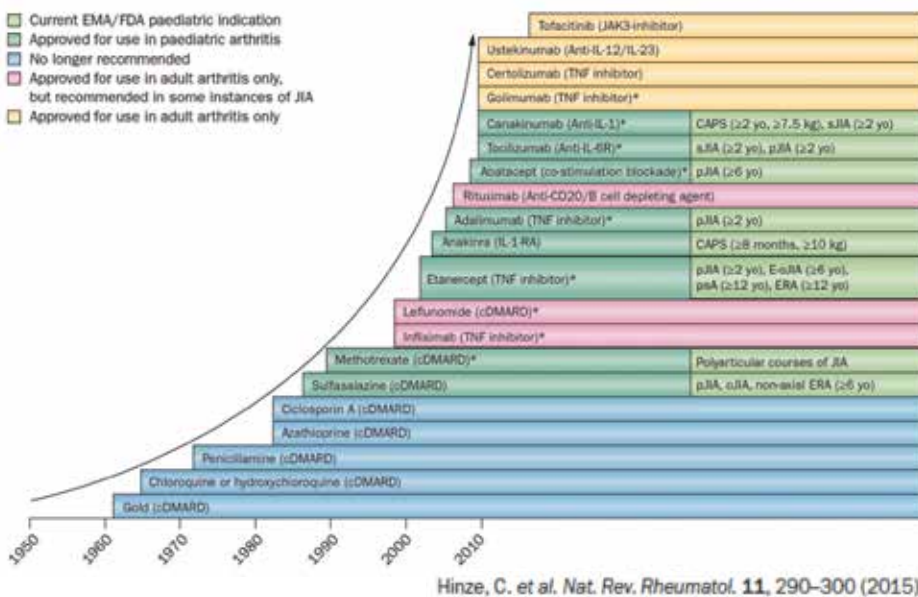
Où en sommes-nous aujourd'hui?

Arthrite juvénile idiopathique

- Thérapie de base: toujours et encore les AINS, corticoïdes intra-articulaires et MTX; deuxième choix: les médicaments biologiques (en première ligne les anti-TNF α), permettant d'obtenir dans presque tous les cas une régression.
- L'objectif du traitement est toujours la rémission complète, la thérapie précoce et agressive réduisant les séquelles à long terme
- Hot topics:
 - Arthrite temporo-mandibulaire: présente à 70-80% lors du diagnostic initial et dans la plupart des cas asymptomatique; la réponse aux biologiques est moins bonne que pour les autres articulations
 - Uvéïte: chez 10-20% des patients avec une AJI, souvent asymptomatique, le dépistage ophtalmologique ciblé est important. L'effet des anti-TNF α est variable.

Arthrite juvénile idiopathique systémique

- Cliniquement début systémique de la maladie, pouvant évoluer vers une arthrite polyarticulaire
- Risque nettement augmenté de développer un syndrome d'activation macrophagique; la question de savoir s'il s'agit d'une maladie auto-immune ou plutôt d'une maladie auto-inflammatoire reste donc ouverte
- Traitement souvent difficile, la forme purement systémique répond mal aux anti-



Hinze, C. et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* 11, 290-300 (2015)

Augmentation exponentielle des médicaments autorisés depuis 1950 par l'EMA/FDA pour le traitement des maladies rhumatismales de l'enfant. Tous les médicaments ne sont pas autorisés pour l'usage pédiatrique

TNF α , par contre bien aux inhibiteurs des IL-1 et IL-6.

Lupus juvénile systémique

- Se manifeste dans 20% des cas avant l'âge de 18 ans
- Les critères de classification pédiatriques correspondent aux critères adultes (critères ACR)
- Traitement: stéroïdes pour l'induction d'une rémission, immunosuppresseurs (Imurek[®]), (Plaquénil[®])
- **Nouveau:**
 - Béliumumab (Benlysta[®]), anticorps monoclonal anti-B-LyS (Stimulateur des lymphocytes B), admis spécifiquement pour le lupus systémique
 - L'anticorps monoclonal anti-CD20 (MabThera[®]) n'a pas suffisamment satisfait les attentes
 - Le cyclophosphamide n'est plus utilisé pour le traitement à long terme, même en cas d'atteinte rénale
- Le pronostic dépend de l'organe atteint, moins bon lors d'atteinte rénale et/ou du SNC

Dermatomyosite

- Le traitement précoce et agressif est important (stéroïdes à haute dose combinés avec MTX), dans 60-70% des cas on obtient une rémission à long terme même après un seul cycle thérapeutique
- Des problèmes à long terme sont occasionnés par la calcinose sous-cutanée et intramusculaire, occasionnant des limitations fonctionnelles
- **Nouveau:**
 - Développement de nouveaux outils pour la documentation standardisée de l'activité de la maladie et des atteintes d'organes (myositis activity scale, myositis damage index)
 - Traitement: les stéroïdes combinés avec MTX offrent les meilleurs résultats (étude PRINTO)

Vascularites systémiques

- Nouvelle classification selon la taille des vaisseaux
 - Grands: artérite de Takayasu
 - Moyens: syndrome de Kawasaki, polyartérite noueuse
 - Petits:
 - granulomateux (granulomatose de Wegener, vascularite de Churg Strauss)

- non-granulomateux (purpura de Henoch-Schönlein, polyangéite microscopique, vascularite cutanée leucocytoclasique isolée)

- autres formes:
 - vascularites isolées du SNC
 - vascularites secondaires (médicamenteuses, infectieuses, associées à des tumeurs)
 - maladie de Behçet

• Nouveau:

- Score de Kobayashi, basé sur différentes données cliniques, pour l'évaluation du risque d'anévrisme des coronaires lors de syndrome de Kawasaki. Score > 5 points = risque élevé, qui peut être diminué de manière significative en associant des stéroïdes à hautes doses au traitement standard (IgIV et aspirine).

Syndromes de fièvre périodique

- D'important progrès grâce à l'enregistrement et à la classification dans différents registres (Eurofever, Orphanet). L'enregistrement de ces maladies rares permet une recherche plus performante sur les causes et les traitements. L'augmentation de descriptions de nouvelles associations, mutations génétiques, traitements prometteurs, etc., est exponentielle.
- Un groupe important est représenté par les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) qui se manifestent par des phénotypes cliniques très variables tout en ayant une mutation génétique identique
 - Syndromes CINCA et NOMID, se manifestant pendant la période néonatale et à l'évolution sévère
 - Syndrome de Muckle-Wells
 - Urticaire familiale associée au froid
- **Nouveau:**
 - Succès décisif par le traitement avec inhibiteurs IL-1
 - Meilleure description de la fièvre méditerranéenne familiale
 - Traitement par colchicine, dans les cas sévères par inhibiteurs IL-1
 - Déficit en mévalonate kinase: syndrome important nouvellement découvert

Correspondance

traudel.saurenmann@ksw.ch

rachel.bessard@insel.ch