



ARTICLE ORIGINAL

Escalade thérapeutique dans l'arthrite juvénile systémique : DMARDs classique aux DMARDs biologiques

Therapeutic escalation in systemic juvenile arthritis: classical DMARDs to biological DMARDs

Ourida GACEM

Service de Pédiatrie. EHS Birtraria. Alger.
Faculté de Médecine. Université Alger I

Mots clés

AJIS, auto
inflammatoire,
corticodépendance,
Anakinra, efficacité,
tolérance

Résumé

Introduction :

L'arthrite juvénile idiopathique à début systémique (AJIS) anciennement appelée maladie de Still est une entité à part des autres formes d'arthrites juvéniles de l'enfant caractérisée par son profil auto inflammatoire, sa sévérité, et son taux élevé de morbidité et mortalité.

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'anti IL-1 Anakinra (Kineret[®]) dans l'AJIS chez des patients naïfs aux biothérapies, réfractaires aux autres traitements DMARDs conventionnels.

Patients et méthodes : Etude rétrospective monocentrique entre Janvier 2012 et Octobre 2018 dans la consultation spécialisée de rhumatologie pédiatrique de l'Hôpital N'Fissa Hamoud Hussein Dey.

Tous les patients inférieurs à l'âge de 16 ans, des deux sexes, suivis pour AJIS traités par l'anti IL1 Anakinra, réfractaires aux traitements conventionnels et naïfs de biothérapies, ont été inclus avec un recul allant de 6 à 70 mois.

Le diagnostic de l'AJIS a été retenu selon les critères de l'ILAR (International League of Associations for Rheumatology classification) selon la dernière révision Edmonton (2001).

Une évaluation clinique, biologique selon l'ACR (American College of Rheumatology) pédiatrique à 1,3,6 et 12 mois après la première prise de Kineret comportant le nombre d'articulations limitées et enraidies, EVA parents et patients, CHAQ, VS, CRP et FNS.

Résultats : l'efficacité du traitement a été évaluée chez 6 patients, un malade a été exclu de l'étude car le recul était moins d'un mois.

La majorité des patients se composait de filles (5/6) dont l'âge moyen de début

de la maladie était de 6 ans, tous avaient une forme sévère polyarticulaire d'emblée avec atteinte de la hanche et le rachis chez deux patients et péricardite de moyenne à grande abondance chez trois patients avec une présence quasi constante d'un syndrome inflammatoire biologique majeur.

L'indométacine en monothérapie ou associée au méthotrexate à dose maximale était observé chez tous nos patients. Un traitement par corticoïdes à dose pleine avec une moyenne de 1,9mg/kg/j a été retrouvé dans 100% des cas. La durée de bascule des corticoïdes vers l'anti IL-1RA était de plus de 20 mois.

A 3 mois d'évolution post Anakinra tous nos malades ont observé un ACR pédiatrique à 90 avec normalisation de la CRP et VS ainsi que l'hyperleucocytose et la thrombocytose.

La tolérance de traitement était bonne chez 5 patients, un seul a switché vers l'anti IL-6 après avoir présenté un épisode de gastroentérite sévère.

Les patients qui ont eu recours à la biothérapie 3 à 6 mois après la corticodépendance avaient une meilleure réponse avec absence de retard statural.

Conclusion:

cette étude observationnelle démontre l'efficacité de la thérapie ciblée dans les AJIS et plus particulièrement l'anti IL-1RA qui représente une nouvelle perspective thérapeutique d'où l'intérêt d'autres études pédiatriques prospectives randomisées afin d'harmoniser nos conduites et permettre aux patients atteints d'AJIS une bonne qualité de vie et une croissance normale

© 2019 Académie Algérienne d'Allergologie . Tous droits réservés.

Keys-words:

AJIAS, auto inflammatory, corticodépendance, Anakinra, efficacy, tolerance

Summary

Introduction:

Juvenile idiopathic arthritis with a systemic onset formerly called as Still disease is an entity apart from other forms of juvenile arthritis in children characterized by its auto inflammatory pattern, severity, and high morbidity and mortality.

Aims:

To evaluate the efficacy and safety of anti IL1 ANAKINRA (Kineret®) in patients with active AJIS naïve to biotherapy, refractory to other conventional DMARDs.

Patients and methods:

A retrospective mono-centric study between January 2012 and October 2018 in the pediatric rheumatology specialist consultation of N'Fissa Hamoud Hussein Dey Hospital.

All patients younger than 16 years of age, both sexes, followed for AJIS treated with Anakinra, refractory to conventional and naïve biotherapy treatments were included with a follow-up ranging from 6 to 70 months.

The diagnosis of AJIS was retained according to ILAR criteria.

A clinical, biological evaluation according to the ACR (American College of Rheumatology) pediatric at 1,3,6 and 12 months after the first Kineret intake with the number of limited and stiff joints, EVA parents and patients, CHAQ(Health Assesment Questionnaire), ESR, CRP and NFS.

Results:

The efficacy of the treatment was evaluated in 6 patients; one patient was excluded from the study because the follow-up was less than one month.

The majority of patients consisted of 5/6 girls whose average age of onset was 6 years, all had a severe form immediately; with pericarditis and macrophage activation syndrome in three patients with an almost constant presence of a major biological inflammatory syndrome. Indometacine alone or in combination with methotrexate at maximum dose was observed in all our patients. Full dose corticosteroid treatment with an average of 1.9 mg / kg / day was found in 100% of cases. The duration of switching from corticosteroids to anti IL1RA was more than 20 months. At 3 months post Anakinra evolution all our patients observed a pediatric ACR at 90 with normalization of CRP and ESR as well as leukocytosis and thrombocytosis. The tolerability of treatment was good in 5 patients, only one switched to anti IL6 after presenting an episode of severe gastroenteritis. Patients who used biotherapy 3 to 6 months after corticoid dependence had a better response with no delay in stature.

Conclusion:

this observational study demonstrates the efficacy of biotherapy in the AJIS and more particularly the anti IL1RA which represents a new therapeutic perspective hence The interest of other randomized prospective pediatric studies to harmonize our behavior and allow Patients with AJIS have a good quality of life and normal growth.

© 2019 Algerian Journal of Allergology. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : adnane.benelmouffok@yahoo.fr

Introduction:

L'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS) est un sous-groupe des arthrites juvéniles idiopathiques [1,2]. Actuellement classée comme entité à part appartenant plus aux maladies auto inflammatoires avec atteinte de l'immunité innée et absence d'auto-anticorps [1.2.3].

Elle représente une fréquence de 15% avec un âge de prédilection situé entre 2 et 7 ans [4.5.6]. C'est une forme caractérisée par les signes systémiques qui sont au devant de la scène notamment la fièvre hectique avec des pics à 39 et 40 C° et des épisodes de défervescence jusqu'à 36 C°, un rash cutané évanescent concomitant au clocher thermique avec viscéromégalie, polysérite et lymphomégalie. L'atteinte articulaire qui est constante et indispensable pour retenir le diagnostic peut inaugurer le tableau clinique comme elle peut survenir tardivement contribuant à l'errance diagnostique. Son pronostic est particulièrement sévère par rapport aux autres formes via ces complications en l'occurrence le syndrome d'activation macrophagique mettant en jeu la vie du patient [6].

La pathogénie de l'AJIS semble se situer au carrefour entre maladies auto-inflammatoires et activation lymphohistocytaire (HLS)[3], résultant d'une prédisposition multifactorielle. Le rôle central de l'immunité innée, la présentation clinique et l'efficacité du blocage de la voie de l'IL-1 comparable à celle observée au cours des inflammosomopathies monogéniques permet de la reclasser parmi les syndromes auto-inflammatoires polygéniques [3].

Cette meilleure connaissance des mécanismes pathogéniques a permis le développement de nouvelles molécules biologiques ciblées sur certains médiateurs pro inflammatoires (Cytokines) notamment les IL1.

Patients et méthodes :

Il s'agit étude rétrospective monocentrique effectuée entre Janvier 2012 et Octobre 2018 colligeant les patients de la consultation spécialisée de rhumatologie pédiatrique ayant moins de 16 ans répondant aux critères diagnostique de l'ILAR concernant l'arthrite juvénile idiopathique systémique ayant aboutit à la biothérapie anti IL-1RA. Non inclus, les patients sous DMARDs classique n'ayant pas *switché* vers l'Anakinra. Etaient exclus de l'étude les patients ayant présenté un effet secondaire grave. Un consentement éclairé a été signé par les parents des patients inclus.

Un bilan pré thérapeutique a été réalisé chez ces patients comportant l'hémogramme, bilan hépatique et rénal, lipidogramme, sérologies virales, Quantiféron gamma ainsi que la pratique des vaccins de sujets à risque en l'occurrence l'anti pneumococcique et l'antigrippal et les soins de dents cariées.

Protocole thérapeutique :

Les patients ont été traité d'abords par les traitements usuels des AJIS notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes, les immunosuppresseurs (Methotrexate) avant de recourir devant le caractère réfractaire de ces derniers à l'Anakinra.

En deuxième temps a été étudiée la durée entre la non

réponse aux DMARDs conventionnels et le Switch vers l'Anakinra. Une efficacité du traitement biologique a été estimée par l'évaluation des patients à 30, 60, 90 jours puis chaque 6mois par un score composite ACR pédiatrique qui comporte (Nombre d'articulations inflammatoires , nombre d'articulations de mobilité limitée, Score fonctionnel CHAQ, EVA (0 à 10) du bien-être de l'enfant par les parents, EVA (0 à 10) de l'activité de la maladie par le médecin, VS à H1/CRP) il est coté de 30% à 90%. Sachant qu'un score ACR 90 reflète une amélioration presque totale des paramètres articulaires et systémiques avec absence d'aggravation des autres items

Résultats :

Caractéristiques des patients inclus dans l'étude (figure 1.2) : Sept patients présentant une forme systémique de l'AJI ont été traités par les DMARDs conventionnels avec non réponse aux traitements et qui ont basculé vers le traitement biologique Anakinra à un moment donné de leurs évolutions (figure 3).

Garçon/fille	2/5
Age moyen de début	6ans [0,5- 13 ans]
Délai diagnostique	6 mois [15j-20 mois]
Nbre d'arthrites au diagnostic	7 [4-10 articulations]
Eruption évanescence	7/7
Péricardite	3/7
CRP mg/l	132 (24-240)
VS mm/h	110 (75-150)
PK elmt 109/l	575000 (400-750000)

(Figure 1) Caractéristiques cliniques biologique

Facteurs de mauvais pronostic	
•Formes polyarticulaires d'emblée	7/7 (patients)
•Atteintes de hanche	2/7
•Péricardites	3/7
•SAM	3/7
•Sd inflammatoire biologique +++	7/7
•Hyperleucocytose	7/7
•Plaquettes élevées	7/7
•Corticodépendance > 15 mg/j à 3 mois	7/7

(Figure 2) Caractéristiques cliniques biologique et pronostique

Escalade thérapeutique	
Aspirine (100mg/kg/j)	6/7 (1-2 sem)
Indométacine (3mg/kg/j)	3/7 (1-2 mois)
Bolus de corticoïde	3/7 (SAM)
Corticoïde per os	7/7
- dose (moyenne)	1,9mg/kg/j
- durée (moyenne)	19 mois (2-70 mois)
MTX 0,6mg/kg/sem	7/7
-durée (moyenne)	11 mois (2-36)

(figure 3) Profil thérapeutique

La prédominance féminine était prépondérante avec un âge moyen précoce de début de la maladie à 6 ans avec des extrêmes de 6 mois à 13 ans on ne notait pas un grand retard au diagnostic puisque la moyenne diagnostique était de 6mois, néanmoins, une errance de 20 mois a été observée chez une patiente ou le début de la maladie était plutôt systémique avec absence des arthrites dont l'apparition a été tardive. La majorité de nos patients avaient une forme plutôt sévère de la maladie s'illustrant par des atteintes d'emblée polyarticulaires avec dans presque la moitié des cas une atteinte péricardique et syndrome d'activation macrophagique. Le syndrome inflammatoire biologique majeur était constant avec une hyper leucocytose atteignant de chiffres élevés (>20 000 éléments/mm³), une CRP une Vitesse de Sédimentation à trois chiffres (figure 1.2).

Les sept patients ont suivi une escalade thérapeutique allant de l'usage de l'Aspirine à dose maximale puis indométacine avec une issue incontournable à la corticothérapie devant la persistance des signes cliniques et biologique ; cette dernière était utilisée à haute dose avec une moyenne de 1,9mg/kg/j et chez trois patients le recours aux assauts de méthylprédnisolone était inévitable devant l'installation de SAM mettant ainsi le pronostic vital en jeu. Cette corticothérapie n'était pas sans conséquence puisque la plupart de nos malades avaient présenté les effets délétères de cette dernière (figure 3).

Effets délétères des corticoïdes	
•Infections	-5/7
•Obésité	-6/7
•Vergetures	-5/7
•Ostéoporose	-4/7
•Retard statural	-4/7
•Retard pubertaire	-4/7

(figure 4) Effets délétères des corticoïdes

Sans doute la durée longue de la corticothérapie qui avait une moyenne de 19 mois avec des extrêmes allant jusqu'à 70 mois était contributive à la sévérité des effets secondaires avec un retard statural manifeste particulièrement chez quatre patients:

- P1 6 ans 86 cm (-7,19z) (5 ans) GH
- P2 7 ans 98 cm (-5,01z) (2 ans)
- P3 12 ans 132 cm (-3,13z) (12 mois) GH
- P4 8 ans 96 cm (-5,86z) (18 mois)

Le passage aux immunosuppresseurs en l'occurrence le methotrexate à des doses maximales (0,6 mg/kg/semaine était observé chez tous nos malades sans résultats contributifs après une durée moyenne de 11 mois.

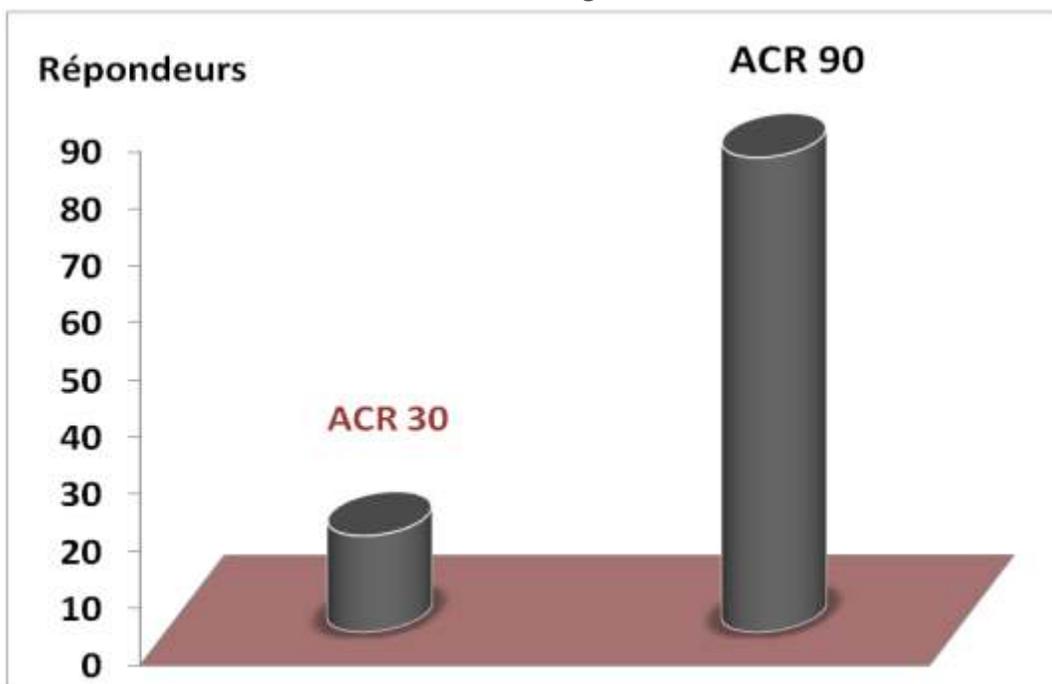
Les sept patients ont switché vers la biothérapie après une durée moyenne de 21 mois (4-70 mois), en effet l'Anakinra a été utilisée à une dose de 2 mg/kg en une prise journalière en sous cutanée.

Evaluation de l'efficacité de l'Anakinra :

Nous avons analysé l'efficacité de cette dernière chez 6/7 patients ; un malade a été exclu car le recul post Anakinra était moins d'un mois.

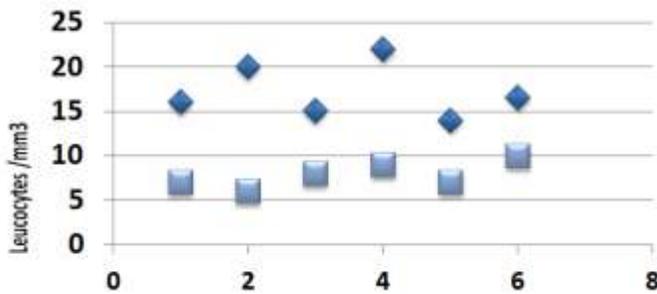


(figure 5) Effets délétères des corticoïdes

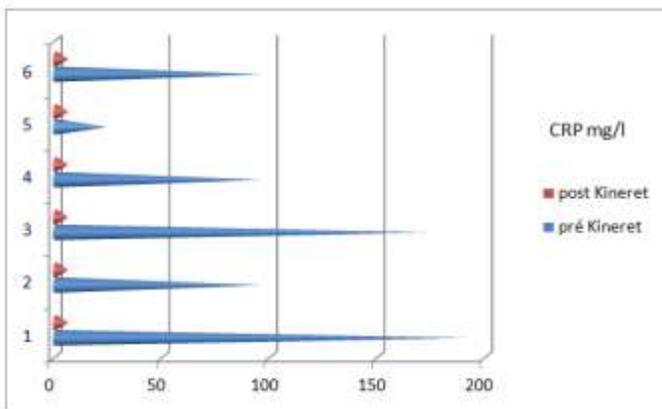


(figure 6) Evolution selon ACR

Les six patients ont observé une amélioration avec disparition des signes systémiques dès la première semaine et un ACR pédiatrique à 90 % dans les deux premiers mois (figure 6). L'amélioration des paramètres biologiques était synchrone aux signes cliniques avec une normalisation nette des leucocytes, la CRP et la VS (figure 7.8).



(figure 7) Evolution des leucocytes après Kineret



(figure 8) Evolution de la CRP mg/l après l'utilisation de Kineret

Evaluation de la tolérance:

La tolérance à l'ANAKINRA était généralement bonne chez 5 patients /6 puisqu'une malade a été exclue de l'étude 3 mois après avoir fait un épisode grave de gastroentérite ayant nécessité son hospitalisation en urgence et elle a basculé vers l'anti IL6 (Tocilizumab). Néanmoins, nous avons observé quelques réactions et douleurs aux points d'injections ayant nécessité des mesures d'utilisation consistant à alterner les sites d'injection afin d'éviter toute gêne au point d'injection, le refroidissement du site d'injection par des poches de froid (avant et après l'injection), le réchauffement du liquide d'injection à température ambiante, ainsi que l'utilisation de glucocorticoïdes locaux et d'antihistaminiques après l'injection afin d'atténuer les signes et symptômes liés aux réactions sur le site de l'injection.

Une patiente a présenté deux épisodes d'infections urinaires à Escherichia coli ayant conduit à l'arrêt transitoire de la biothérapie et une autre a vu s'installer une éruption psoriasiforme ayant répondu sous traitements symptomatiques sans arrêt de l'Anakinra.

Discussion:

Nous avons rapporté dans ce travail plusieurs caractéristiques de l'arthrite juvénile idiopathique à début systémique

En effet, il est devenu clair que c'est une maladie plutôt auto inflammatoire que auto immune vu la réponse aux inhibiteurs des protéines pro inflammatoires notamment les cytokines qui jouent un rôle crucial dans sa pathogénie.

Nous avons démontré malgré le faible effectif de l'étude la prédominance des formes d'emblée sévères et invalidantes telle que l'atteinte poly articulaire, péricardiques et la survenue de l'emballement lymphohistiocytaire (SAM) ayant nécessité des mesures particulières et le recours aux bolus de corticoïdes.

Nous avons constaté que le délai de passage à la biothérapie était particulièrement long malgré l'échappement thérapeutique aux corticoïdes d'ailleurs utilisés à des doses très élevées ayant engendré la précipitation des effets indésirables en l'occurrence l'obésité cushingoïdes et les vergetures avec une atteinte de l'image de soi surtout à cet âge

crucial de passage à l'adolescence et qui peut compromettre la bonne observance de traitement.

Le déficit statural était très important chez les enfants qui ont pris longuement les stéroïdes et dont l'activité de la maladie n'a pas été rapidement maîtrisée comme cause la non réponse aux traitements usuels de la maladie.

En revanche, nous avons constaté que les deux patients qui ont recouru précocement à la biothérapie après une période courte de corticoïde ont observé une croissance normale. Ceci pourrait suggérer une utilisation précoce de la biothérapie par des fenêtres d'opportunité afin de cibler l'apogée de l'inflammation et agir au meilleur moment pour des résultats plus probants.

Tous nos malades ont eu une réponse rapide et efficace sous antiIL1 avec une libération des articulations limitées au départ et disparition des signes inflammatoires cliniques et biologiques (figure 7.8).

Nos résultats sont similaires aux données de la littérature quant à l'utilisation de Kineret dans la maladie de Still chez l'enfant notamment l'étude Pasqual et al en 2005[7] sur une petite série de 9 patients ou 7/9 étaient de bon répondeurs soulignant la signature cytokinique de l'AJIS ainsi que l'étude de Gattorno et al en 2008 [8] avec des résultats similaires à l'étude précédente.

Les recommandations thérapeutiques récentes sont de plus en plus favorable à l'utilisation précoce de l'Anakinra et certaines préconise même son introduction comme traitement de deuxième ligne après l'échec à l'indométacine de 3 semaines dans les formes actives avant toute corticothérapie selon les recommandations de l'ACR 2013[9] ; ces dernières sont similaires à l'attitude Hollandaise et Américaine [9].

Conclusion :

Certes nous n'avons pas assez de recul quant à l'utilisation des antiIL1 à la phase initiale de la maladie et aussi pour ces effets à long terme mais devant une escalade thérapeutique utilisée à bon escient et qui s'avère inefficace ; il est important de pouvoir proposer des traitements aussi peu contraignants que possible, pour permettre aux enfants d'avoir une vie normale et d'arriver à l'âge adulte sans le moindre

handicap. Ceci mérite d'amplifier les études prospectives pédiatriques afin d'harmoniser nos traitements.

Bibliographie :

1. Petty RE, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31:390–392. [PubMed: 14760812]
2. 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; 54:1595–1601. [PubMed: 16645998]
3. M. Gerfaud-Valentina,b,c, P. Sèvea,b,c, A. Hotb,c,d, C. Broussollea,b,c, Y. Jamilloux Pathophysiology, subtypes, and treatments of adult-onset Still's disease: An update ; *La Revue de médecine interne* 36 (2015) 319–327
4. Chantal Job-Deslandre : Juvenile idiopathic arthritis: diagnostic procedure *La Lettre du Rhumatologue* No394 - septembre 2013
5. Nawal Seknaji, Wafae Rachidi, Saadia Janani, Noufissa Etaouil, Ouafae Mkinsi : Which tools of assessment for juvenile idiopathic arthritis. *Rev Mar Rhum* 2013; 26: 3-7
6. Rachel Heyman, Anne-Marie Prieur : les formes systémiques d'arthrite juvénile idiopathique : diagnostic et pronostic. *mt pédiatrie*, vol. 9, n° 1, janvier-février 2006.
7. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchemer J. 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.
8. 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(5):1505-15.3.
9. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, Wulfraat NM : Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr; 66(4):1034-4