



Collège Hospitalier et Universitaire  
de Chirurgie Pédiatrique

DESC de Chirurgie Pédiatrique  
*Session de mars 2009 - PARIS*

# **Arthrites Juvéniles Idiopathiques (AJI)**

## **Classification, Formes cliniques, Traitement médical**

**Pierre Quartier**

**Centre de référence “Arthrites Juvéniles”**

**Unité d’Immuno-Hémato et Rhumatologie Pédiatriques**

**Necker-Enfants Malades, Paris**

# Rhumatologie pédiatrique : quelles maladies ?

---

- **Arthrites Juvéniles Idiopathiques (AJI)**
  - Formes non systémiques / Formes systémiques (= “Still”)
- **Connectivites et vascularites**
  - Lupus Erythémateux Disséminé
  - Dermatomyosite juvénile
  - Sclérodermie, connectivites avec Raynaud
  - PAN de l’enfant, Kawasaki, Wegener, Takayashu
- **Diverses maladies auto-inflammatoires**
  - Granulomatoses systémiques de l’enfant dont Sd de Blau
  - Ostéomyélite multifocale
  - CINCA/Muckle Wells/Urticaire au froid, fièvres récurrentes (FMF, TRAPS, Sd hyper-IgD, ...)

# Arthrites juvéniles idiopathiques

---

- **Nomenclature « AJI » :**
  - **Consensus international (Petty et al 1993, 2001)**
  - **remplace ACJ et ARJ**
- **Début avant le 16ème anniversaire**
- **Présence d'une arthrite pendant au moins 6 semaines**
- **Après avoir éliminé toutes autre cause d'arthrite**
  - **infection +++**
  - **arthrite s'intégrant dans une pathologie connue (diagnostics différentiels...)**

# Comparaison des critères de l'EULAR et de l'ILAR

- 1 Formes systémiques
- 2 Formes polyarticulaires
- 3 Formes oligoarticulaires

- 1 Formes systémiques
- 2 Formes polyarticulaires RF+
- 3 Formes polyarticulaires RF-
- 4 Formes oligoarticulaires
- 5 Enthésites en Rapport avec une Arthrite (ERA)
- 6 Rhumatisme psoriasique
- 7 Autres et non classables

# Fréquence de différentes formes d'AJI

---

● Formes systémiques	17%
● Formes oligoarticulaires	35%
● Formes polyarticulaire RF négatif	15%
● Formes polyarticulaires RF positif	2%
● Enthésite en rapport avec une arthrite	7%
● Rhumatisme psoriasique	4%
● Autres arthrites	20%

*Hofer, Mouy, Prieur J Rheumatol, 2000*

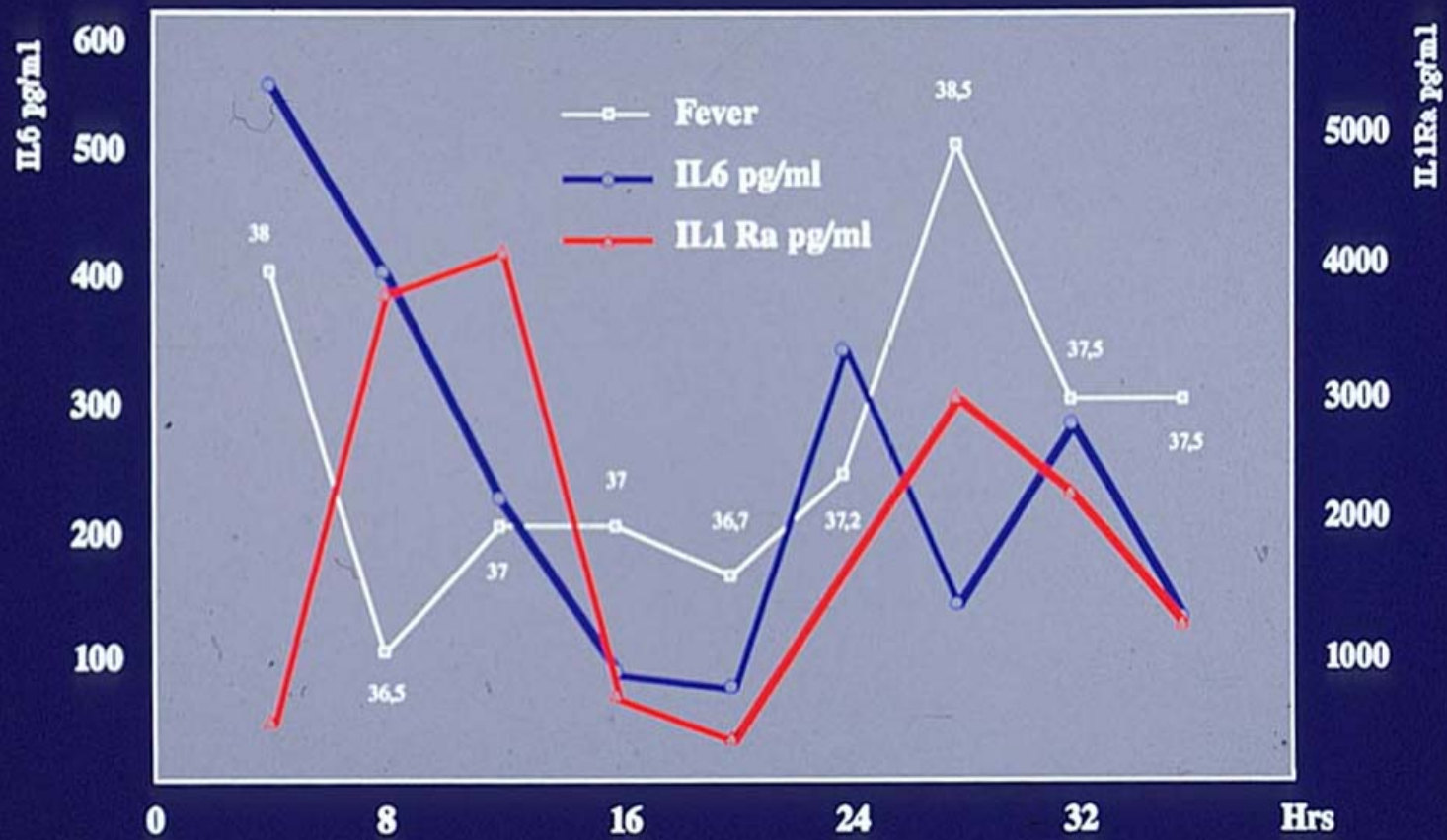
# FS-AJI Critères diagnostiques

*Petty et al, J Rheumatol 2004*

---

- 1. Arthrite  $\geq 1$  articulation
- 2. Fièvre  $\geq 2$  semaines, accompagnant ou précédant l'arthrite, avec une courbe thermique compatible  $\geq 3$  jours
- 3. Au moins un des critères suivants :
  - Rash érythémateux évanescent
  - Adénomégalie généralisée
  - Hépatomegalie et/ou splénomégalie
  - Epanchement séreux (le plus souvent péricardite)







- **Rash typiquement évanescant, parfois très discret**
- **Peut être urticarien et prurigineux, persister plusieurs heures**
- **Typiquement partie proximale des cuisses, bras et tronc**
- **Apparaît ou augmente d'intensité lors des pics fébriles**

# Données biologiques

---

- **Anémie microcytaire**
- **Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles**
- **Thrombocytose**
- **Augmentation CRP et VS**
- **Hypoalbuminémie, hypergammaglobulinémie**
- **Augmentation de la ferritinémie (variable, peut-être associée à une susceptibilité à l'activation macrophagique)**
- **± diminution du % de ferritine glycosylée**

# Etiologie / Physiopathologie

---

- **Facteurs environnementaux : rien de convainquant**
- **Génétique :**
  - Très rares cas familiaux
  - Associations FS-AJI et polymorphismes parfois non neutres fonctionnellement de MIF (*De Benedetti 2003*), IL-6 (*Fishman 1998, Olgivie 2003*), IL-10 (*Fife 2006*), SLC26A2 (*Lamb 2007*)
- **Implication de cytokines de l'inflammation :**
  - IL-6
  - IL-1 = V Pascual

# FS-AJI : Epidémiologie, formes évolutives

---

- Environ 10% des AJI
- Sex ratio équilibré
- Age médian au diagnostic : 5 ans
- *Evolution :*
  - Monocyclique
  - Polycyclique
  - Persistente

## FS-AJI formes évolutives (%)

---

	<b>Calabro (1976)</b>	<b>Lomater (2000)</b>	<b>Fantini (2003)*</b>	<b>Singh- Grewal (2006)**</b>
<b>Monocyclique</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>31.8</b>	<b>42.2</b>
<b>Polycyclique</b>	<b>35</b>	<b>34</b>	<b>2.3</b>	<b>4.4</b>
<b>Persistente</b>	<b>50</b>	<b>55</b>	<b>65.9</b>	<b>53.4</b>

Rémission sans traitement d'au moins 6 mois (Fantini)\*  
ou 3 mois (Grewal)\*\*

# Pronostic fonctionnel

---

- **Polyarthrite destructrice**
- **Microrétrognatie**
- **Ostéoporose**
- **Retard de croissance**

# Facteurs de mauvais pronostic

---

- Formes polyarticulaires d'emblée
- Atteintes de hanche
- Intensité du sd inflammatoire et de la thrombocytose initialement ou à 3 ou 6 mois
- **Corticodépendance** à 6 mois ou même à 3 mois  
*(Singh-Grewal, Arthritis Rheum 2006)*

# Pronostic global

---

- **> 50% maladie persistente plusieurs années**
- **Destructions articulaires :**
  - **1/3 des patients à 2 ans d'évolution**
  - **plus des 3/4 au long cours**
- **Handicap fonctionnel fréquent**
- **Mortalité à court et long terme liée à la maladie**

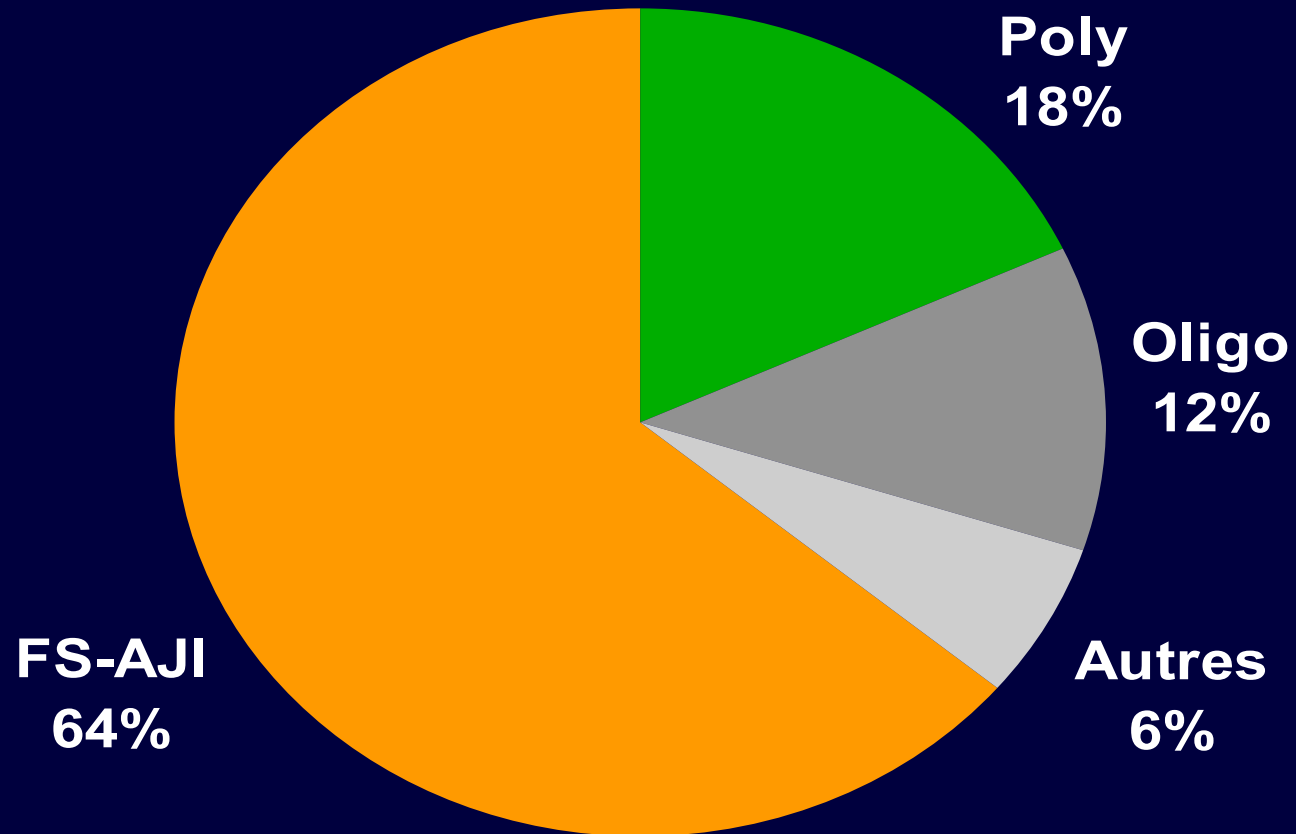
# Mise en jeux du pronostic vital

---

- **Atteinte viscérale (péricardite, myocardite, ...)**
- **Arthrite aryténoïdienne (très rare)**
- **Amylose secondaire (rein, cœur, etc ...)**
- **Iatrogénie :**
  - infections
  - syndrome d'activation macrophagique
  - hémorragie digestive
  - problèmes psychiatriques, ...

# Mortalité dans l'AJI

---



*Adapté de Wallace + Levinson (1991): 33 décès parmi 11 287 patients (0,29 %)*

# **Formes non systémiques d 'AJI**

**Principales caractéristiques :**

- particularités de l 'enfant et de l'adolescent**
- uvéite insidieuse dans certaines formes**

# PR à début juvénile

---

- **Surtout adolescentes mais quelques formes de l'enfant jeune**
- **Formes sévères**
- **Prise en charge similaire à l'adulte, difficultés particulières de la période de l'adolescence (compliance souvent meilleure aux traitements IV qu'aux per os ou SC ...°**

## AJI associées aux enthésites

---

- Surtout garçons > 8 ans
- Présentation enthésites / Arthrites périphériques > atteinte axiale
- Même terrain génétique / maladies associées que chez l'adulte (HLA-B27, entéropathies inflammatoires, ...)
- Prise en charge similaire à l'adulte
- Formes frontières avec des ostéomyélites multifocales

# AJI : Risque d'uvéite

---

- **Toute AJI non systémique hors PR et formes associées aux enthésites**
- **Surtout oligoarthritis ou polyarthrites ANA + de la petite fille**
- **Nécessité absolue d'un examen ophtalmo systématique tous les 3 mois pendant 5-6 ans dans les formes à risque**
- **Absence de parallélisme entre l'atteinte articulaire et oculaire**
- **L'uvéite peut précéder l'arthrite, la suivre de plusieurs années (...14 ans)**

## Quelques formes à part

---

- **Polyarthrites très inflammatoires sans critères diagnostiques de Still**
  - Attention au Crohn
  - Répondent parfois mieux à l'anakinra qu'à MTX-anti-TNF
- **Polyarthrites « sèches »**
  - Formes frontières avec connectivites/sclérodermie
  - Quelques réponses intéressantes à MTX-anti-TNF
  - Prise en charge fonctionnelle +++
- **Arthrites lymphocytaires**
- **Formes associées à des mutations de TRAPS, FMF, etc...**
- **Dgs différentiels dont arthrites granulomateuses**

# Pour l'avenir

---

- **Classifications actuelles évolutives**
  - FS-AJI = probablement à rapprocher de maladies auto-inflammatoires IL-1 dépendantes (FMF, TRAPS, ...)
  - Polyarthrites et oligoarthrites : intérêt de séparer les formes AC anti-nucléaires + des autres ?
  - Formes non groupables à mieux définir
- **Aide possible d'outils diagnostiques biologiques**
  - Auto-ACs (anti-CCP, AC anti-nucléaires, ...)
  - Transcriptome ?
  - Marqueurs génétiques ?

# Traitements médicamenteux

# Traitements “classiques” de l’AJI

---

- **Formes peu sévères**
  - AINS, antalgiques simples, kinésithérapie, balnéothérapie, ...
  - $\pm$  infiltrations articulaires (Hexatrione<sup>®</sup>)
  - détection et traitement d’une uvéite associée
- **Formes avec atteinte polyarticulaire persistante**
  - Méthotrexate 0.2 à 1 mg/kg une fois par semaine
- **Corticothérapie**
  - atteintes viscérales ou des séreuses, polyarthrites sévères
  - prescription raisonnée, diététique,  $\pm$  hormone de croissance

# Traitements de seconde et troisième ligne

---

- **MTX**
  - consensuel > ciclosporine, OHchloroquine, ...
- **Traitements non spécifiques d'utilisation plus récente**
  - Autres immunosuppresseurs : Arava, cellcept, ...
  - Immunosuppressions intensives avec autogreffe de CSH
  - Thalidomide
- **Agents “biologiques” avec une cible moléculaire précise :**
  - anti-cytokines/récepteurs de cytokines :  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1, IL-6
  - anti-CD20
  - anti-costimulation : CTLA-4Ig

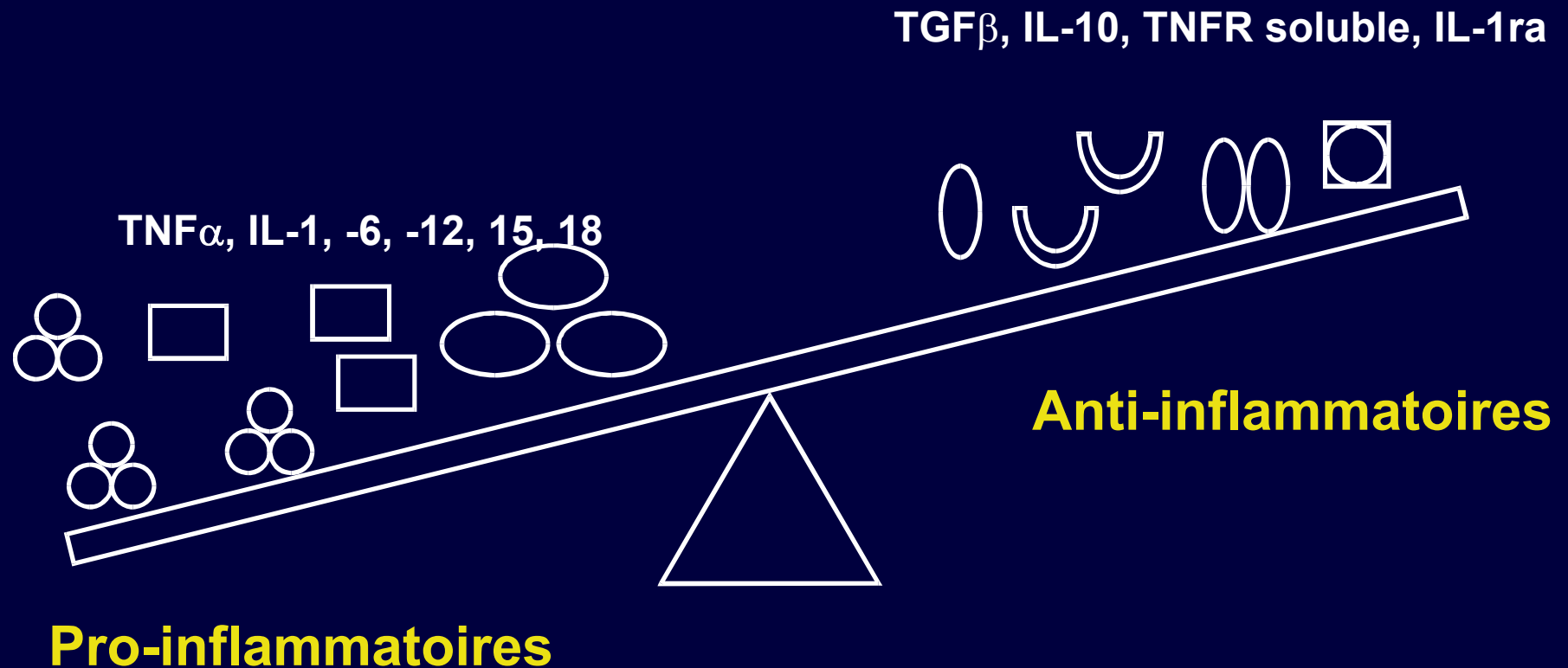
# Traitements “classiques” et leurs limites

---

- **AINS**
  - efficacité souvent limitée
  - fortes doses (ibuprofène/naproxène = 30-40 mg/kg)
- **Corticostéroïdes**
  - par voie générale : toxicité chez l'enfant
  - utilisation surtout par voie intra-articulaire (hexatrione®, ...)
- **MTX**
  - 1/3 d'intolérance ou d'efficacité insuffisante
- **Autres traitements de seconde ligne**
  - sels d'or, sulphasalazine : toxicité > efficacité
  - ciclosporine A, Arava : efficacité  $\leq$  MTX

**Agents biologiques ciblant une cytokine**

# Déséquilibre cytokinique dans l'arthrite inflammatoire



Feldmann M et al, *Cell* 1996;85:307–10  
Feldmann M et al, *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 397–440

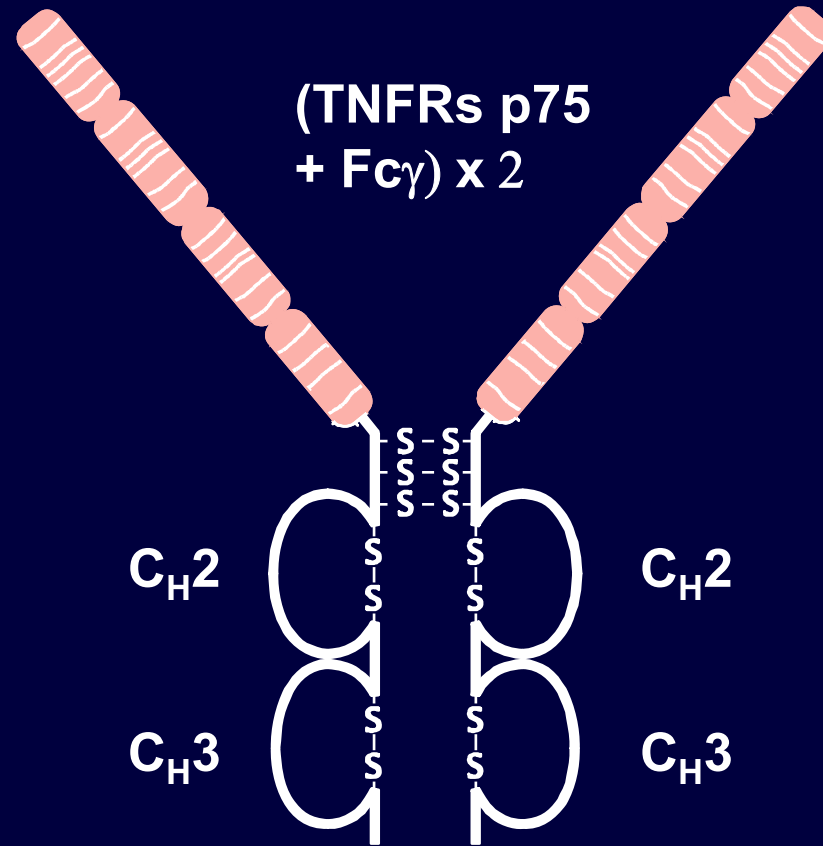
**Anti- TNF $\alpha$**

# Etanercept : Forme divalente du TNFR soluble + fragments Fc d'une immunoglobuline G

TNFRs p75



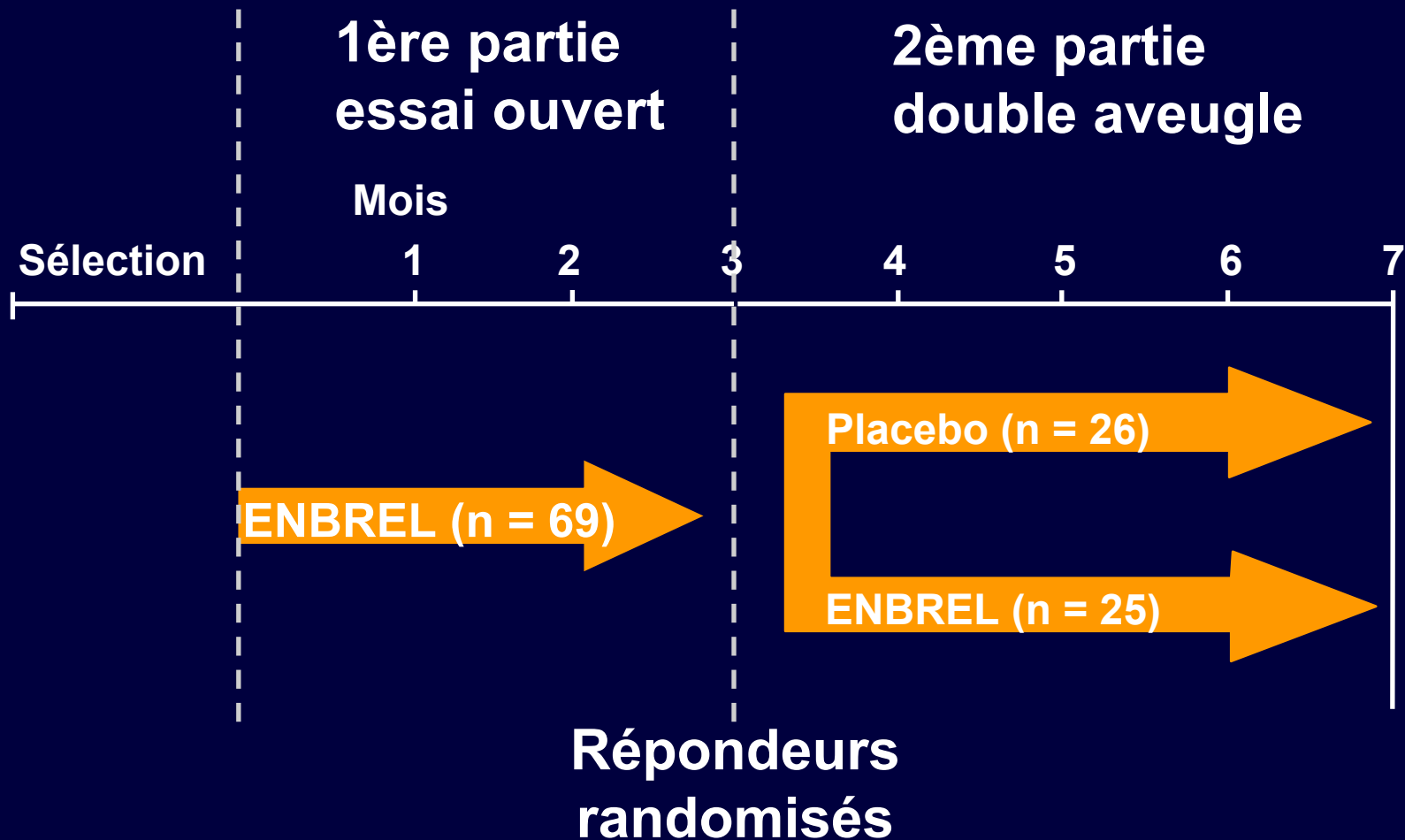
(TNFRs p75  
+ Fc $\gamma$ ) x 2



# **Tolérance et efficacité de l'etanercept dans l'AJI à expression polyarticulaire**

**(Lovell *et al*, NEJM 2000;342:763-9)**

# Plan de l'essai

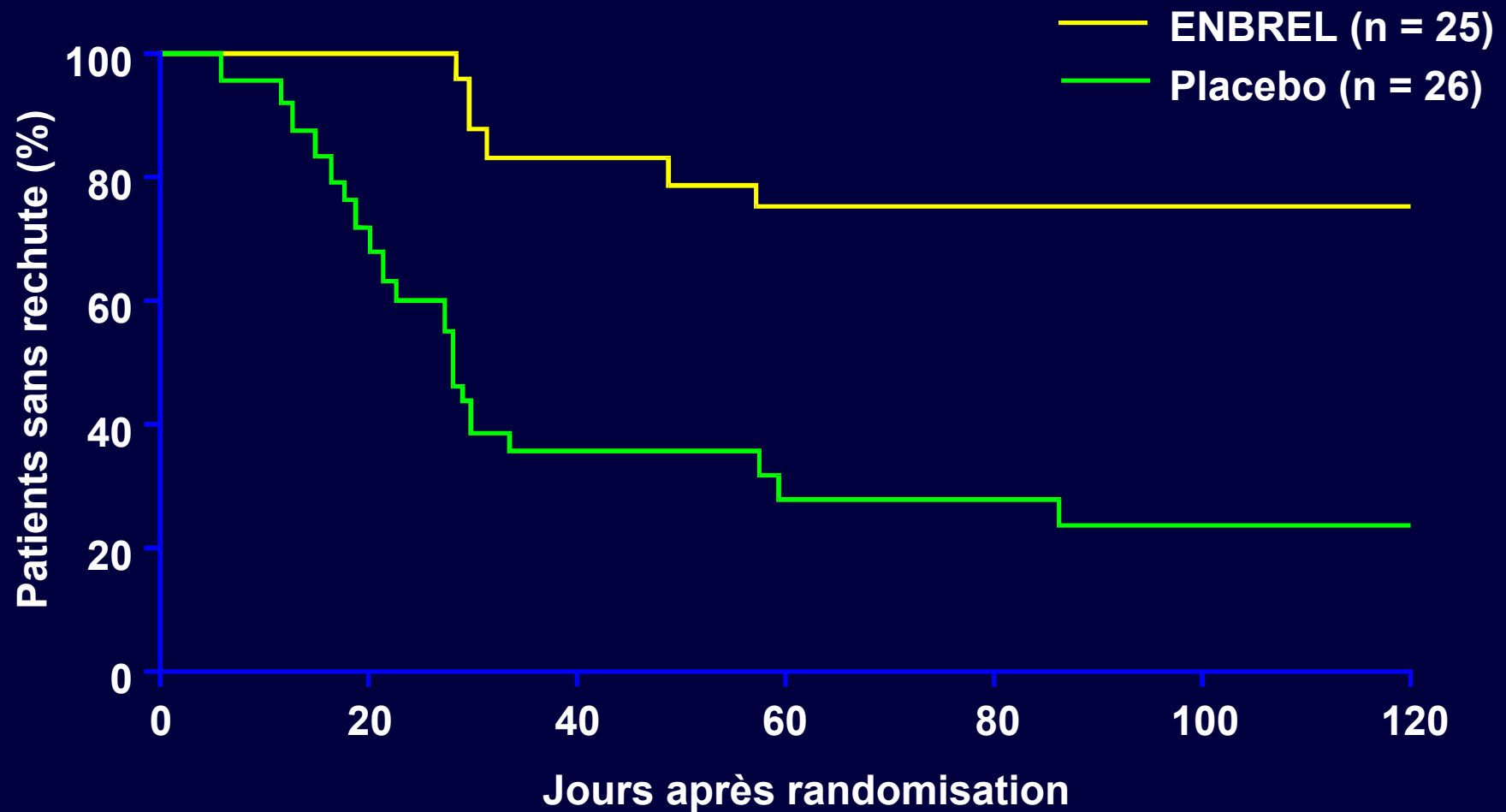


# Evaluation N°1 (N=69)

---

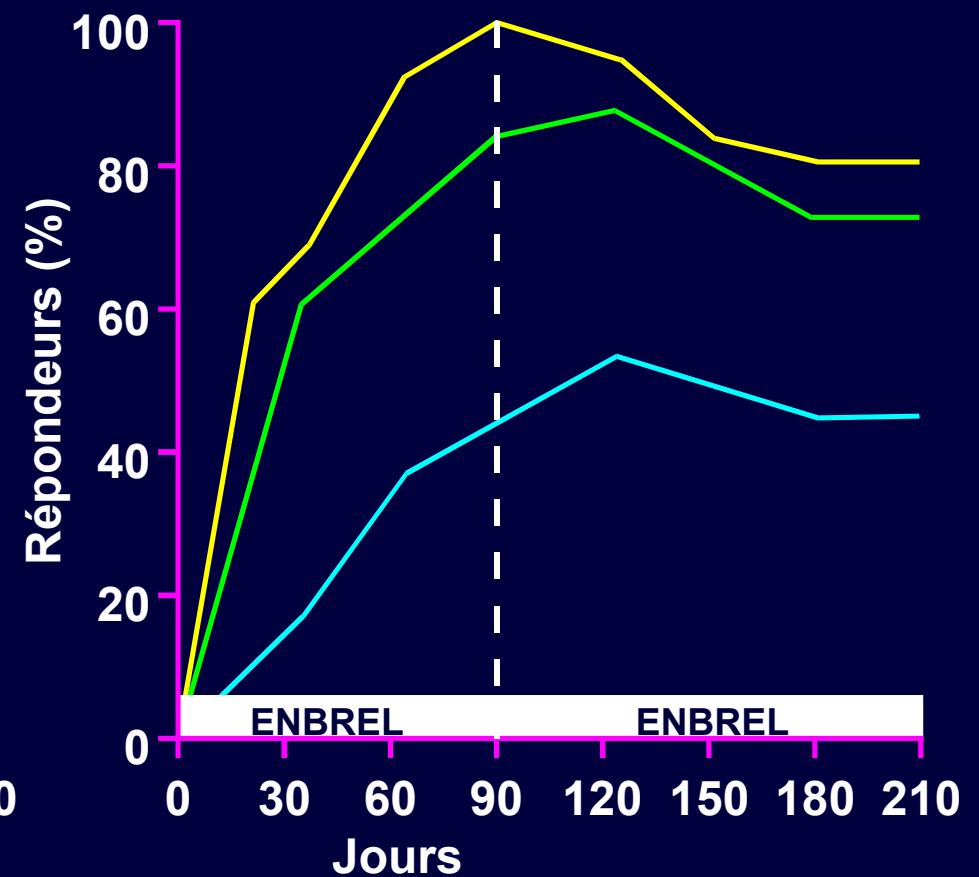
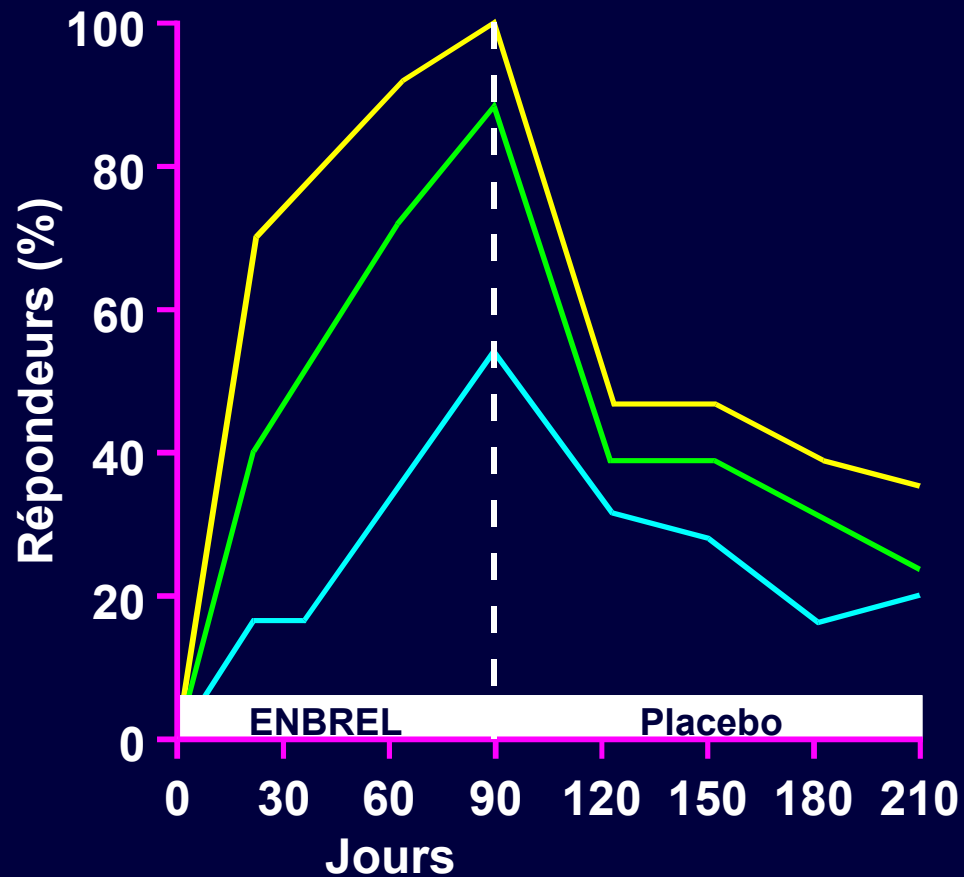
● Trois mois de traitement suivi	64 (93%)
● Répondeurs (=>randomisation)	51 (74%)
● Sortie d'étude avant partie 2	18 (26%)
– Manque d'efficacité	12
– Effets indésirables de l'enbrel	1
– Protocoles concurrents	3
– Problèmes sans lien avec l'étude	2

# Délai avant aggravation ou rechute



# Amélioration du score de Giannini

— 30% d'amélioration — 50% d'amélioration — 70% d'amélioration



# Cohorte AJI nord-américaine (suite)

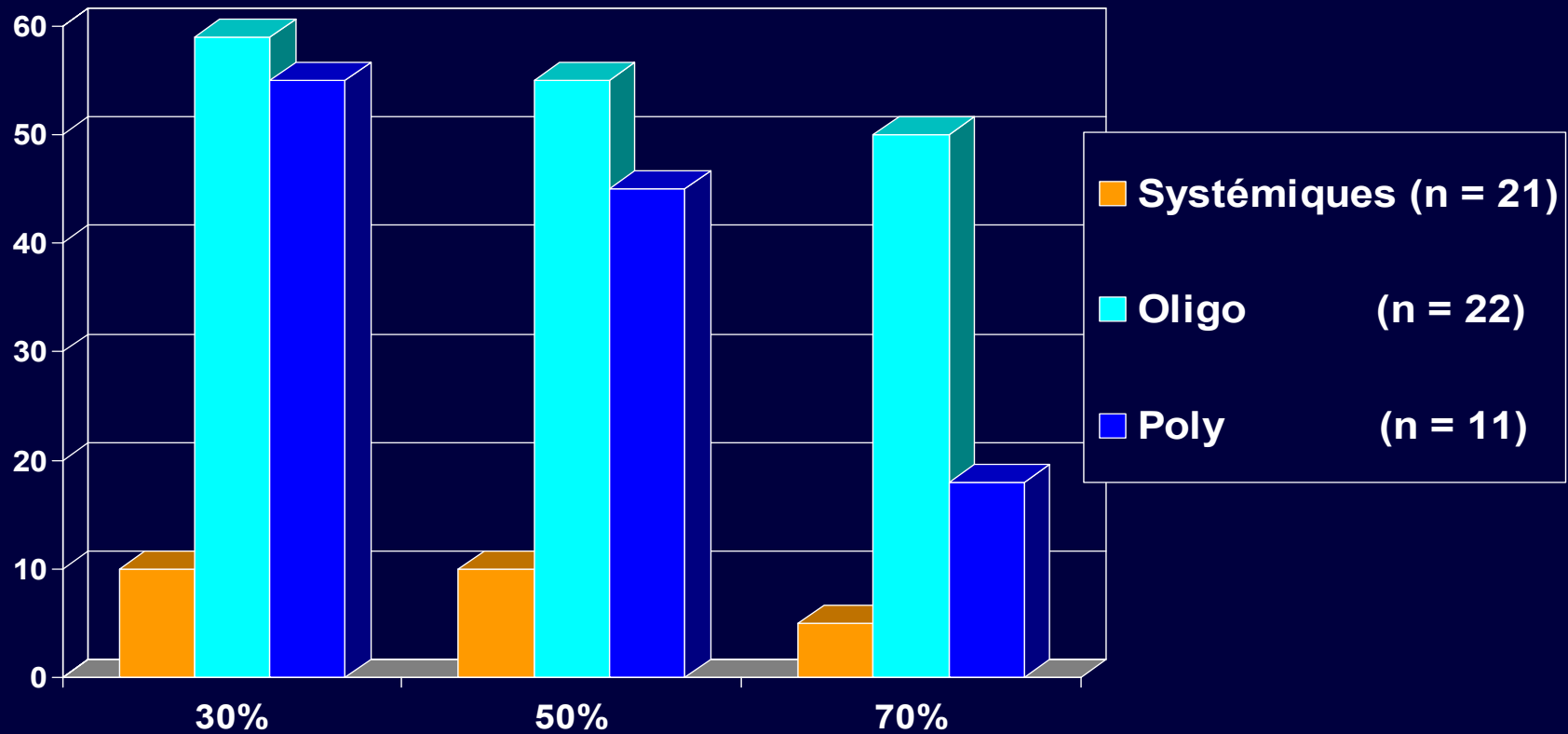
## Rémissions complètes à 2 ans d'etanercept

---

- **Articulations inflammatoires = 0** 26%
- **Articulations de mobilité limitée = 0** 16%
- **Évaluation générale par médecin = 0** 16%
- **Évaluation par parent ou patient = 0** 23%
- **Douleur = 0** 19%
- **CHAQ = 0** 30%
- **CRP normale** 60%

# Etude française : résultats à 12 mois selon le type d'AJI (Quartier et al. AR 2003;48:1093-101)

---



# Anti-TNF $\alpha$ : autres molécules

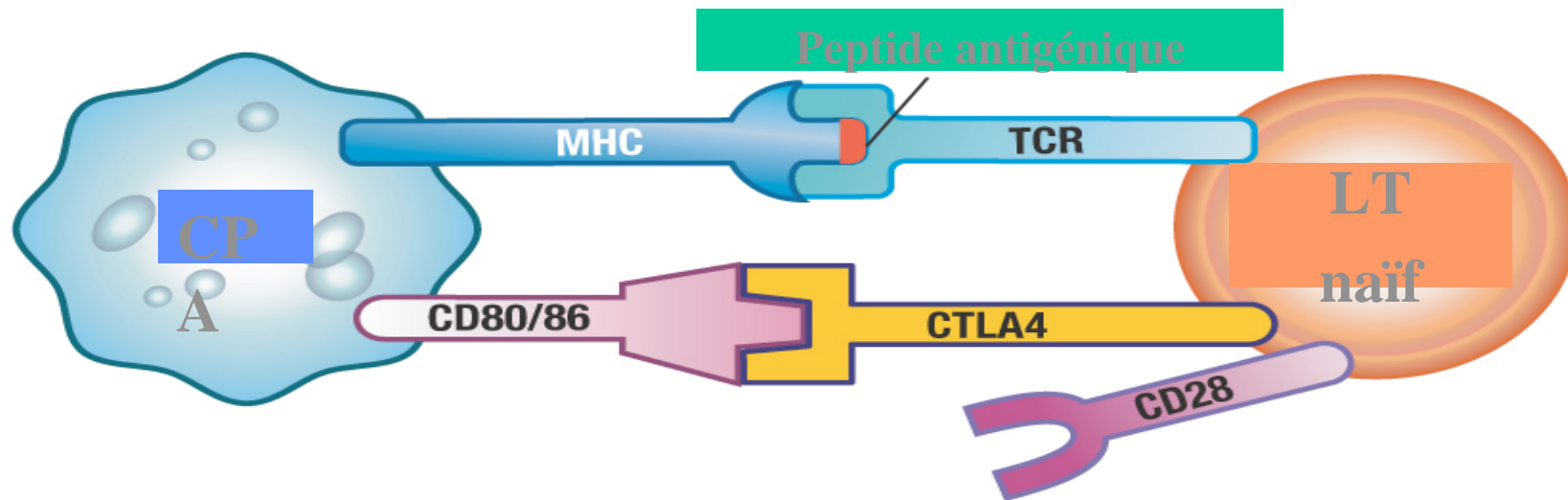
---

- **Infliximab (Rémicade<sup>®</sup>) :**
  - AC monoclonal anti-TNF $\alpha$  chimérique partiellement humanisé (association à azathioprine ou MTX)
  - dans AJI :
    - pas d'AMM et problème avec étude internationale
    - efficacité semblant similaire à l'etanercept = bonne sauf dans les formes systémiques
- **Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) :**
  - AC monoclonal anti-TNF $\alpha$  entièrement humanisé
  - SC tous les 15 jours (24 mg/m<sup>2</sup>, maximum 40 mg)
  - Essai international phase III dans l'AJI ... AMM dès 13 ans

**CTLA-4Ig (Abatacept<sup>®</sup>)**

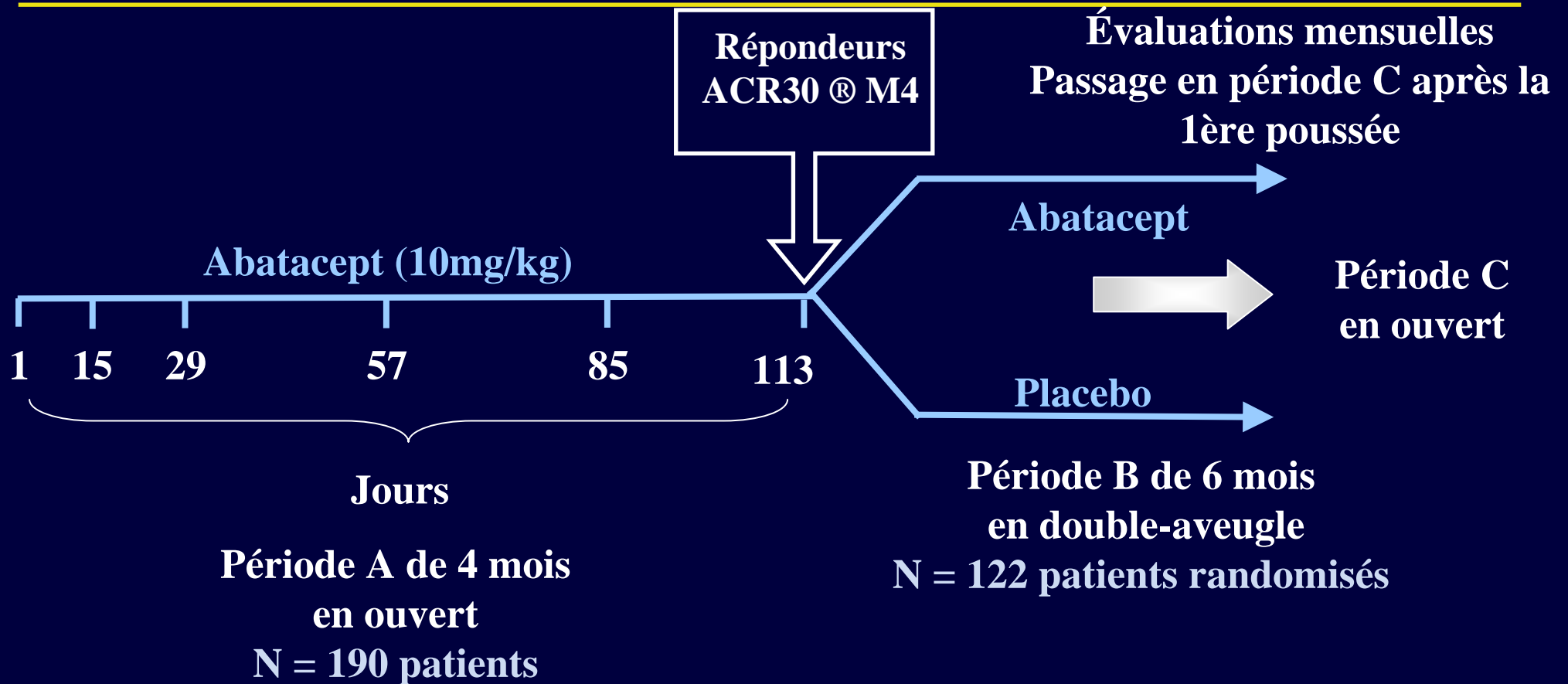
# Rôle du CTLA4 naturel

CTLA4 se fixe à CD80/86 de façon beaucoup plus affine que CD28



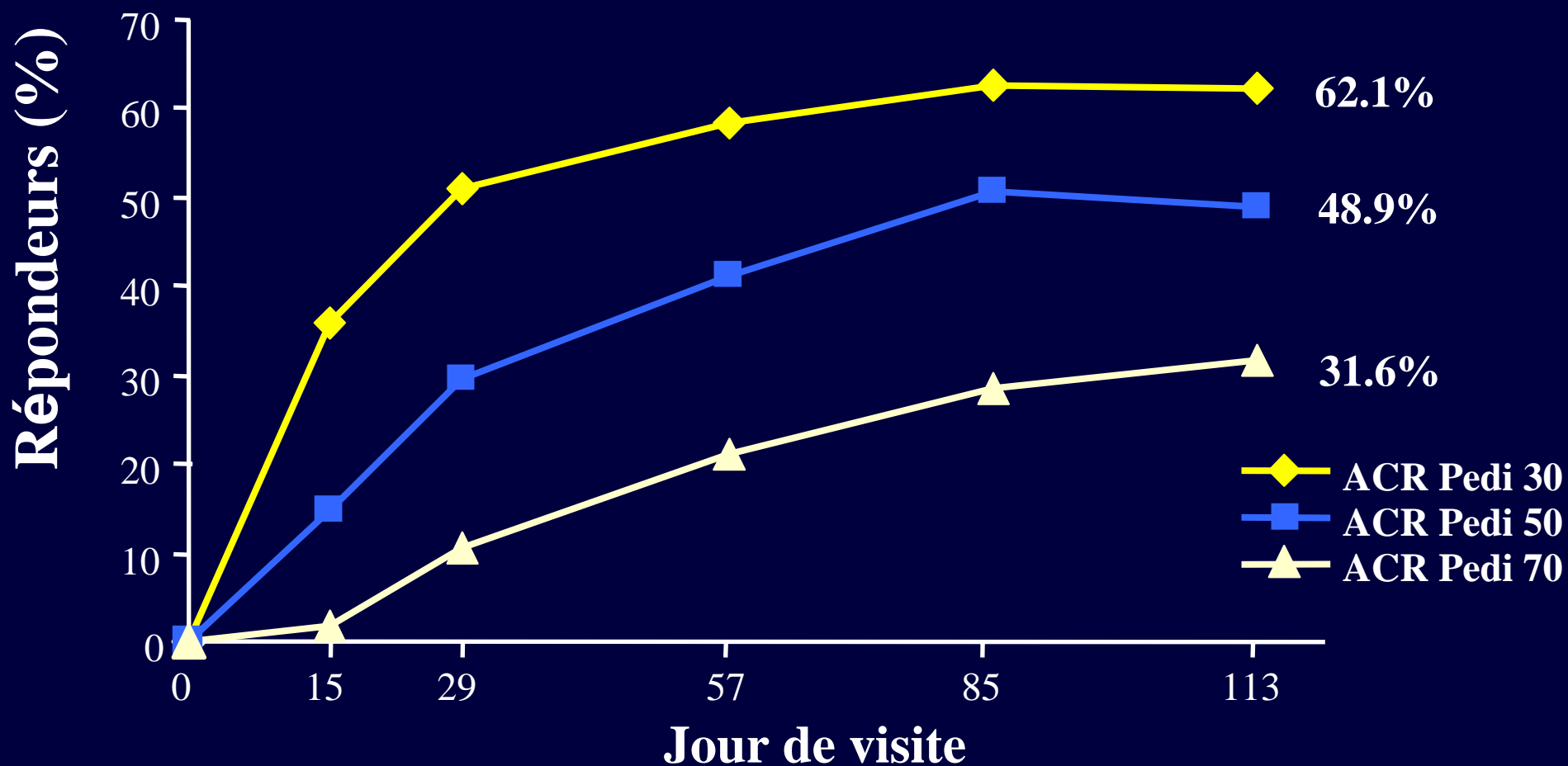
CTLA4 bloque le second signal d'activation du lymphocyte T

# Schéma étude pédiatrique internationale



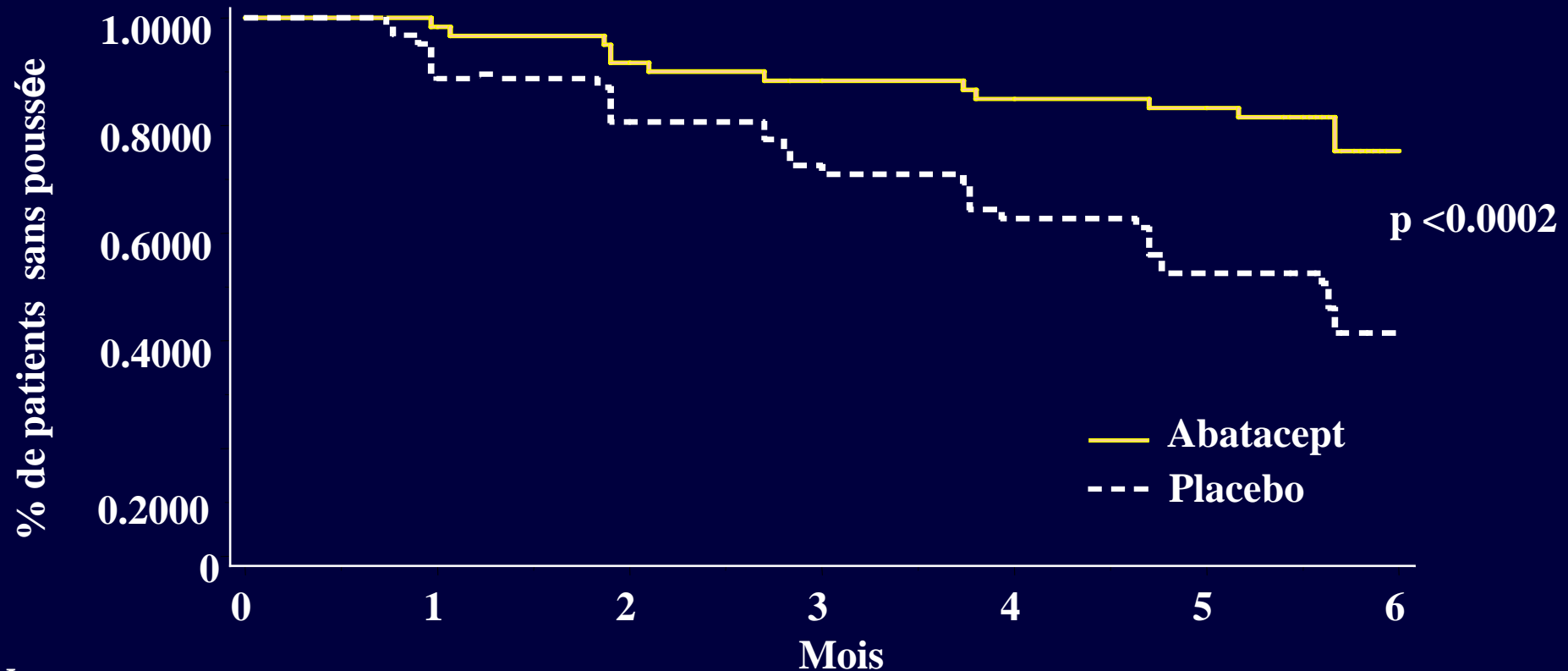
- Perfusion intraveineuse d'abatacept à la dose de 10 mg/kg (maximum 1000 mg) à J1, J15, J28 puis toutes les 4 semaines
- Maintien à dose stable du Méthotrexate en périodes A et B chez les patients sous MTX à l'inclusion, autres DMARDs et biologiques non autorisés en cours d'étude

# Evolution scores ACR30, 50 et 70 période A



\*Analyse en per protocol, Résultats de l'analyse en ITT : ACR30 = 64.7%; ACR50 = 49.5% et ACR70 = 28.4%

# Patients sans poussée en période B



N	0	1	2	3	4	5	6
Abatacept	60	59	55	52	50	49	45
Placebo	62	55	50	45	37	31	23

- Risque de poussée diminué d'1/3 chez les patients ayant poursuivi l'abatacept vs ceux passés sous placebo en période B en double-aveugle RR = 0.31, [0.15, 0.59] IC à 95%

**AC monoclonal anti- RIL-6**  
**(Tocilizumab, Actemra ®)**

# Anti-IL-6R et forme systémique d'AJI

---

- Yokota et al. AR 2005;52:818-25
  - 11 patients, 2-19 ans
  - Escalade de dose : 2, 4, 8 mg/kg IVL / 2 semaines
  - Réponse jugée sur score de Giannini et CRP / 2 semaines
  - => bonne tolérance sur 40 à 80 jours
  - => 10/11 répondeurs au seuil 50%, 7/11 au seuil 70%
- Woo et al, Arthritis Res Ther 2005;R1281-8
  - Essai phase 2 européen : 20 patients, 1 perfusion
    - Bonne tolérance
    - => effet clinique et biologique en 48h et pouvant durer 8 semaines ; 11 ACR 30 et 8 ACR 50

# Anti-IL-6R et forme systémique d'AJI (2)

---

*Yokota et al, Lancet Mars 2008*

- 1/ Phase ouverte (6 sem, 8 mg/kg tous les 15 jours)
  - n = 56, âge 8.3 ans, durée AJI 4.5 ans, prednisone 0.5 mg/kg
  - tolérance :
    - Quelques cas d' « activation macrophagique » grave
    - Elévations fréquentes des transaminases
  - efficacité :
    - 91% ACR 30, 86% AR 50, 68% ACR 70
- 2/ Phase randomisée versus placebo (n = 43 = 77%)
  - sous a-IL6R, 4/20 échecs (1 EIG, 3 poussées de la maladie)
  - sous placebo, 19/23 échecs (1 EIG, 18 poussées)

# **Antagonistes de l'interleukine 1 (IL-1)**

**IL-1ra (Anakinra, Kineret®)**

**IL-1 Trap**

**Acs monoclonaux anti-IL-1**

# Principales cibles des Anti-IL-1

---

- **FS-AJI, maladie de Still de l'adulte**
- **Maladies auto-inflammatoires diverses :**
  - CINCA/NOMID, Muckle-Wells, Urticaire Familial au froid
  - FMF en poussée ou mauvais répondeurs à la colchicine
  - TRAPS (effet souvent > à l'etanercept)
  - Certains déficits partiels en mévalonate kinase (HIDS)
- **Autres maladies**
  - AJI polyarticulaires non-systémiques, PR de l'adulte
  - Goutte ...

# **Etude randomisée (ANAJIS)**

**Necker-Enfants Malades**

**Kremlin-Bicêtre**

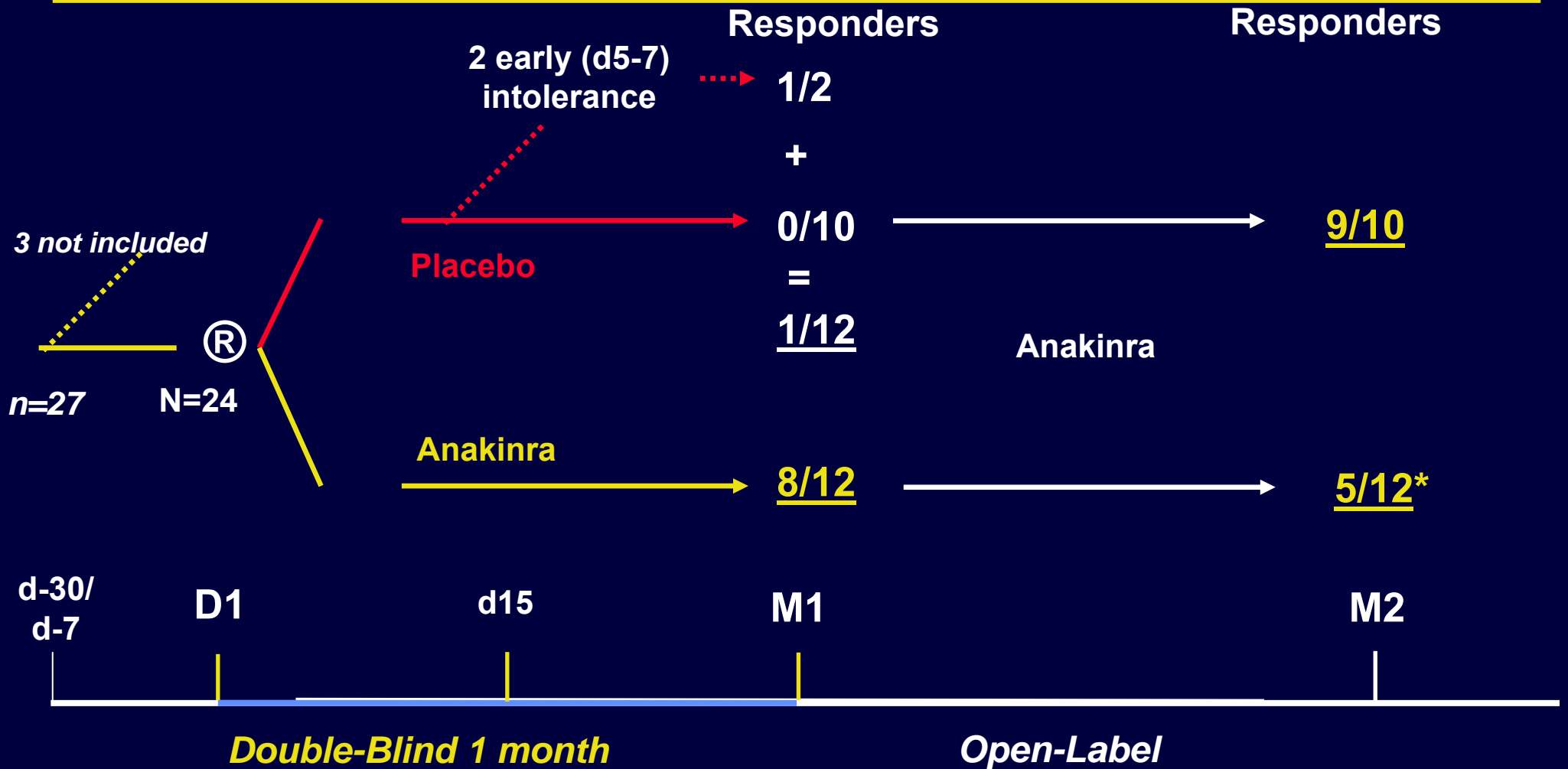
**Robert Debré**

**Lyon (Edouard Herriot)**

**Bordeaux**

**Nancy**

# Résultats préliminaires



\*4/5 were M1 responders

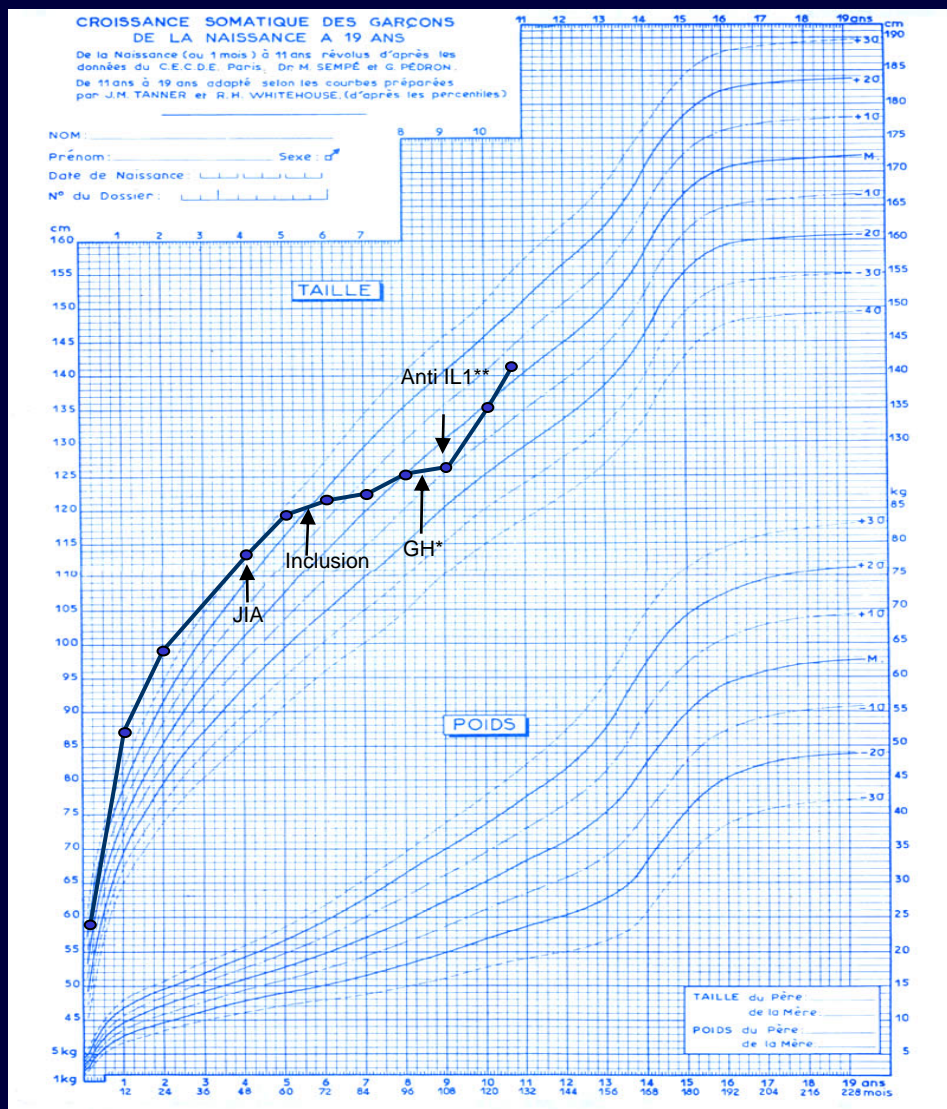
# Événements indésirables

---

- **J1 – M1 :**
  - sous Anakinra (n = 12) : 14 EI (douleurs pts d'injection)
  - sous placebo (n = 12) : 13 EI, 2 *arrêts de traitement J5 et J11*
- **M1-M6 (n = 22) :**
  - douleurs aux injections (chez 18 patients), 1 « urticaire généralisé »
  - 26 infections = 2 panaris + 24 d'allure virale dont 2 varicelles et 1 pneumopathie atypique avec deshydratation
  - 2 rechutes de la maladie (M2, M3)
  - 1 révélation d'une maladie de Crohn (*peu après M2, exposition à l'anakinra dès J1, non répondeur*)
  - 1 cytolyse hépatique transitoire (M6)

# Croissance dans la FS-AJI : GH et traitement actif

## Anti IL1 + GH : effets sur la croissance



4 ans : Diagnostic de AJI  
Début de la corticothérapie

5 ans ½ : Inclusion dans l'étude

8 ans ½ : Début GH  
Prednisone : 15mg/J  
CRP : 36mg/l VS : 31  
6 premiers mois VC : 1cm

9 ans : traitement par Anti-IL1

De 9 à 10 ans :  
Prednisone : 5mg/J  
VC : 10cm/yr  
 $\Delta$ tailleSD : 0.9

## Résumé pour les AJI

---

- **AJI non systémiques**
  - classique : AINS, MTX,  $\pm$  corticostéroïdes
  - + récents : anti-TNF $\alpha$ , CTLA-4Ig
  - Uvéites sévères : intérêt des AC anti-TNF $\alpha$
- **Formes systémiques d'AJI :**
  - classique : AINS ou aspirine, corticoïdes
  - + récents : thalidomide, IL-1ra, autres anti-IL-1, anti-IL-6R
  - encore une place pour l'autogreffe de CSH ??
- **Prise en charge fonctionnelle dans tous les cas, suivi des complications de la maladie et des traitements**