

# **Rhumatologie pédiatrique**

---

## **Forme systémique d'Arthrite Juvénile Idiopathique**

Pierre Quartier

**Centre de référence pour les maladies inflammatoires  
et la rhumatologie pédiatrique ([www.cerhumip.fr](http://www.cerhumip.fr))**

**Necker-Enfants Malades, Paris ; IHU IMAGINE**

# Rhumatologie pédiatrique : quelles maladies ?

---

- **Arthrites Juvéniles Idiopathiques (AJI)**
  - Formes non systémiques / Formes systémiques
- **Connectivites et vascularites “classiques”**
  - Lupus, dermatomyosite juvénile, sclérodermie...
  - PAN, Kawasaki, vascularites à ANCA, Takayasu, ...
- **Syndromes auto-inflammatoires IL-1-dépendants :**
  - FMF, TRAPS, HIDS/MVK, CINCA/Muckle Wells/Urticaire familial au froid, DIRA, DITRA ± OCMR et SAPHO, péricardites récurrentes
- **Maladies monogéniques à expression mixte (inflammation, ± déficit immunitaire, auto-immunité, ...) :**
  - Interferonopathies : AGS, SPENCD, STING, SAVI, ...
  - CANDLE, NLRC4, granulomatoses (Blau, ...)

# Arthrites juvéniles idiopathiques

---

- **Nomenclature « AJI » :**
  - **Consensus international (Petty et al 1993, 2001)**
  - **remplace ACJ et ARJ**
- **Début avant le 16<sup>ème</sup> 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...)**

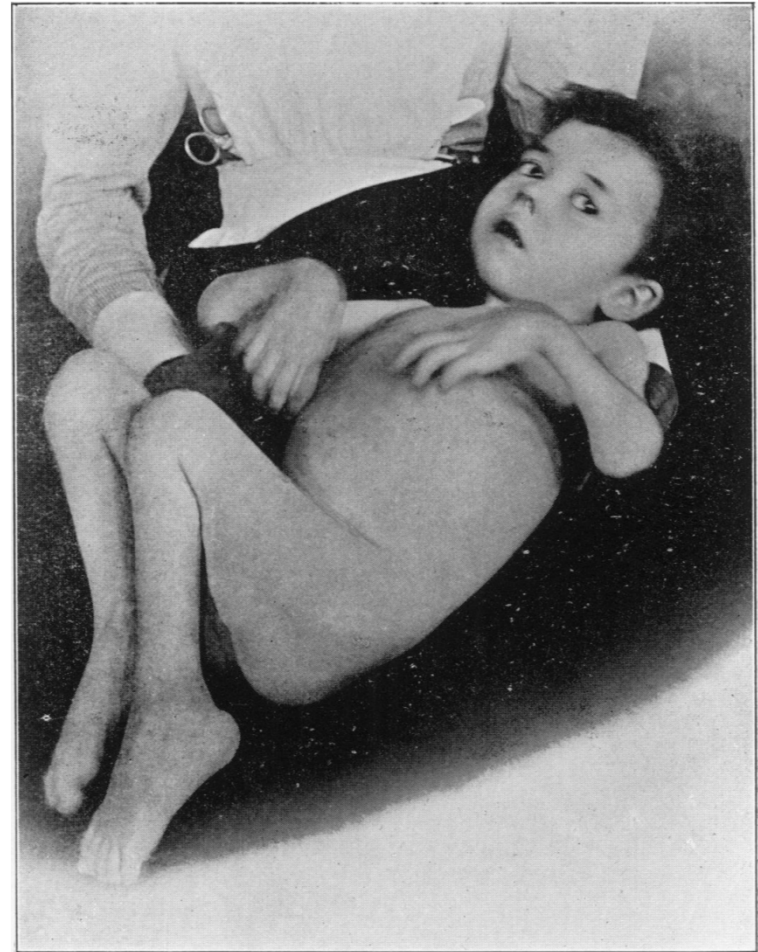
# Diagnostic de la maladie : historique 1

- Une maladie à part, systémique, (auto-) inflammatoire et articulaire érosive
- Thèse de Diamand-Berger 1891
  - Décrit les différentes formes d'AJI
  - Insiste sur leurs particularités dont l'uvéite chronique de certaines arthrites de l'enfant jeune, les signes systémiques et les troubles de croissance de la forme systémique, l'atteinte articulaire érosive dont l'atteinte des articulations temporo-mandibulaire (ATM), ...
  - Évoque l'intérêt de la kiné, de l'aspirine



# Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. Med Chir Trans. 1897;80:47-60.9.

- 22 enfants (Great Ormont Street, Londre), étude anatomo-clinique pour certains
- 3 formes de rhumatismes
  - Arthrites de la petite fille (*nos oligo/poly non rhumatoïdes*) début précoce, symétrique
  - Arthrites diffuses du petit enfant avec adéno et hépatosplénomégalie, ± péricardite, ± pics de fièvre, ± rash, arrêt de croissance, anémie
  - Polyarthrites nodulaires



# Fréquence de différentes formes d'AJI

---

- Formes systémiques 10% (17% à NEM\*)
- Formes oligoarticulaires\*\* > 50% (35% à NEM\*)
  - persistantes
  - étendues ( $\geq 5$  articulations après 6è mois)
- Formes polyarticulaire FR négatif\*\* 15%
- Formes polyarticulaires FR positif 2%
- Enthésite en rapport avec une arthrite 7%
- Rhumatisme psoriasique 4%
- Autres arthrites 8 à 20%

*\*Hofer, Mouy, Prieur J Rheumatol,2000*

\*\* $\pm$  anticorps anti-nucléaires = risque élevé d'uvéite antérieure "à oeil blanc"

# AJI : principales entités

---

- La forme systémique (« maladie de Still »)
- L'oligoarthrite (< 4 articulations touchées au cours des 6 premiers mois, peut être étendue ensuite) ou la polyarthrite débutant < 6 ans
  - Souvent présence de FAN sans spécificité
  - **Risque d'uvéite à œil blanc = lampe à fente /3 mois 5 ans**
- L'arthrite non systémique du plus grand enfant :
  - Tableaux d' « oligoarthrite » révélant une spondylarthropathie (± enthésite) ou liée au psoriasis (ongles / ATCDs familiaux)
  - Polyarthrite rhumatoïde (facteur rhumatoïde, anti-CCP) **ou polyarthrites sans facteur rhumatoïde**
  - Polyarthrites sèches

# Nomenclature/classification des AJI à revoir

---

## 1/ Trois formes à rapprocher des formes équivalentes de l'adulte :

- Formes systémiques *Still à début pédiatrique*
- Formes polyarticulaires FR positif *PR à début juvénile*
- Enthésite en rapport avec une arthrite *Spondylarthropathies juv.*

## 2/ Une entité (et non deux) de début spécifiquement < 6 ans :

- Formes oligoarticulaires *isoler début < 6 ans FAN+*
- Formes polyarticulaire FR négatif *isoler début < 6 ans FAN+*

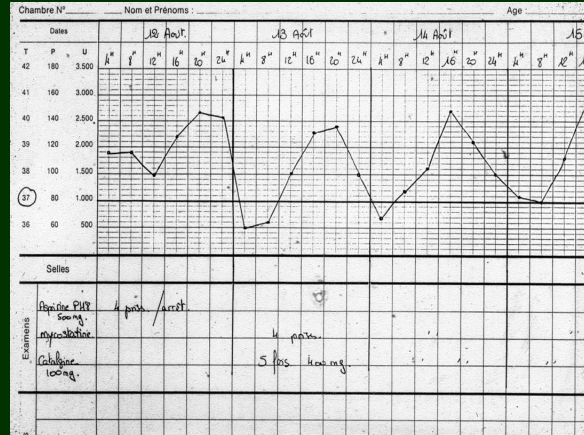
## 3/ des entités trop hétérogènes (+ les oligo/poly FAN-, début > 6 ans)

- AJI psoriasique (*certaines proches d'oligo ou de spondylarthrites*)
- AJI indifférentiées

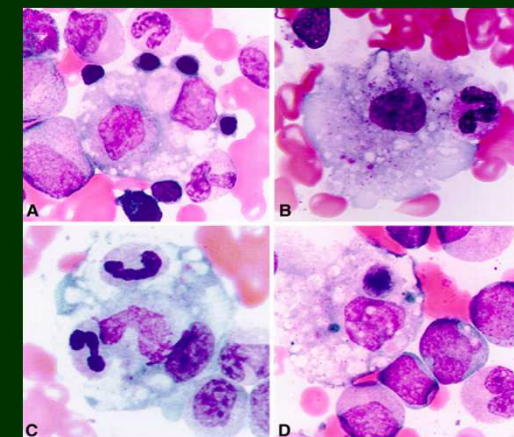
*FAN = facteurs/ anticorps anti-nucléaires = risque d'uvéite "à oeil blanc"*



# Forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique = présentation classique et parfois SAM



- AJI: arthrite, début < 16 ans, durée > 6 semaines, autres diagnostics exclus
- fièvre  $\geq 15$  jours, avec pics caractéristiques  $\geq 3$  jours
- Rash cutané  $\pm$  adénopathies  $\pm$  hépato-splénomégalie  $\pm$  péricardite



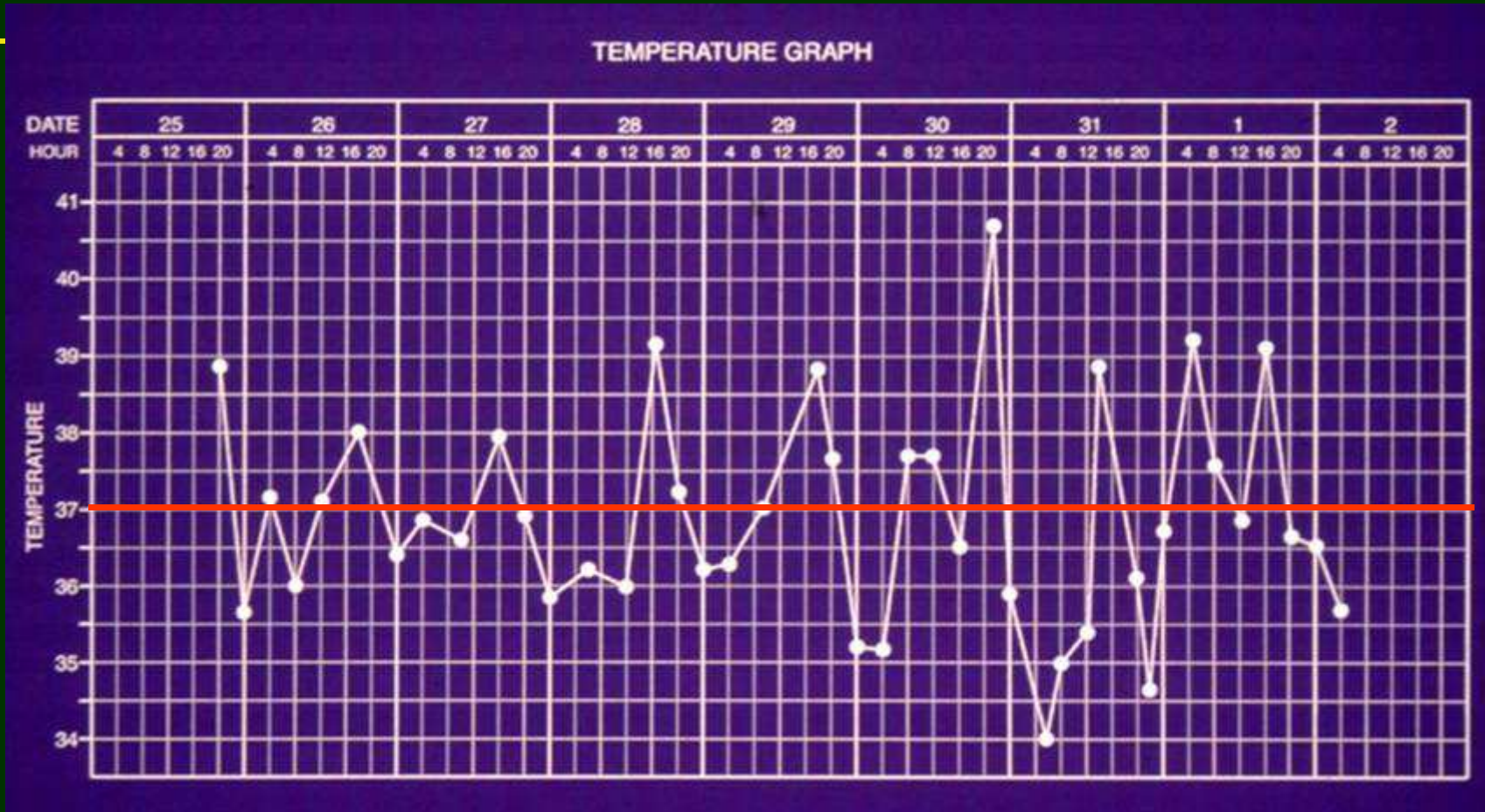
$\pm$  syndrome d'activation macrophagique (SAM)

# Proposition de critères moins restrictifs

---

- Critères « provisionnels » du CARRA
- Projet de nouveaux critères PReS (Alberto Martini)
  - L'arthrite ne serait plus un critère obligatoire
  - La durée de 6 semaines d'évolution ne serait plus exigée, possibilité de diagnostic ou de diagnostic « provisionnel » après 2 à 3 semaines
  - Intérêt potentiel : pouvoir offrir plus précocement un traitement anti-IL-1 dans le contexte d'une approche moderne d'une maladie à présentation initiale très auto-inflammatoire

# Courbe thermique typique



- Pics x 1 à parfois 2 ou 3/jour, on/off rapide, parfois douleurs diffuses lors des pics, température < 37°C entre les pics



- Rash typiquement évanescent, 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

# Phase initiale : diagnostic

---

- **Souvent phase très inflammatoire et fébrile**
- **Souvent en pédiatrie générale**
- **Diagnostic positif et diagnostic différentiel :**
  - Infections
  - Arthrites réactionnelles, AJI non systémiques
  - Syndromes auto-inflammatoires divers
  - Maladies systémiques : Kawasaki, lupus, Crohn, ...
  - Certaines néoplasies fébriles
  - Si syndrome d'activation macrophagique (SAM) : maladies immunologiques / métaboliques / etc ...

# Bilan devant une suspicion de FS-AJI

---

- 1/ examens du diagnostic différentiel (infectieux +++, rarement néoplasie ou maladie de système)
  - NFS plaquettes ± frottis, VS et CRP
  - ± bilan d'auto-immunité (auto-ACs, complément, ...)
  - ± sérologies, catécholamines ... (selon la présentation)
  - ± analyse du liquide articulaire, hémocls, imagerie, ...
- 2/ examen ophtalmologique avec lampe à fente
- 3/ au cas par cas, en discussion avec pédiatre rhumatologue :
  - ± imagerie : radios, écho, voire IRM
  - ± anticorps anti-nucléaires
  - ± Facteur rhumatoïde, anti-CCP, HLA B-27 ...

## Phase initiale : prise en charge

---

- Hospitalisation à décider en fonction de la gravité
- Traitement anti-inflammatoire adapté (douleur, état général, signes éventuel de SAM) :
  - Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à fortes doses, avec une efficacité particulière pour certains experts de l'indométacine (3 mg/kg par jour en 2 ou 3 prises) ... attention tolérance, risque de SAM
  - Parfois nécessité d'une corticothérapie d'emblée ... ou d'un traitement biologique précoce ? ... \*

***\*Contact précoce avec un centre expert***

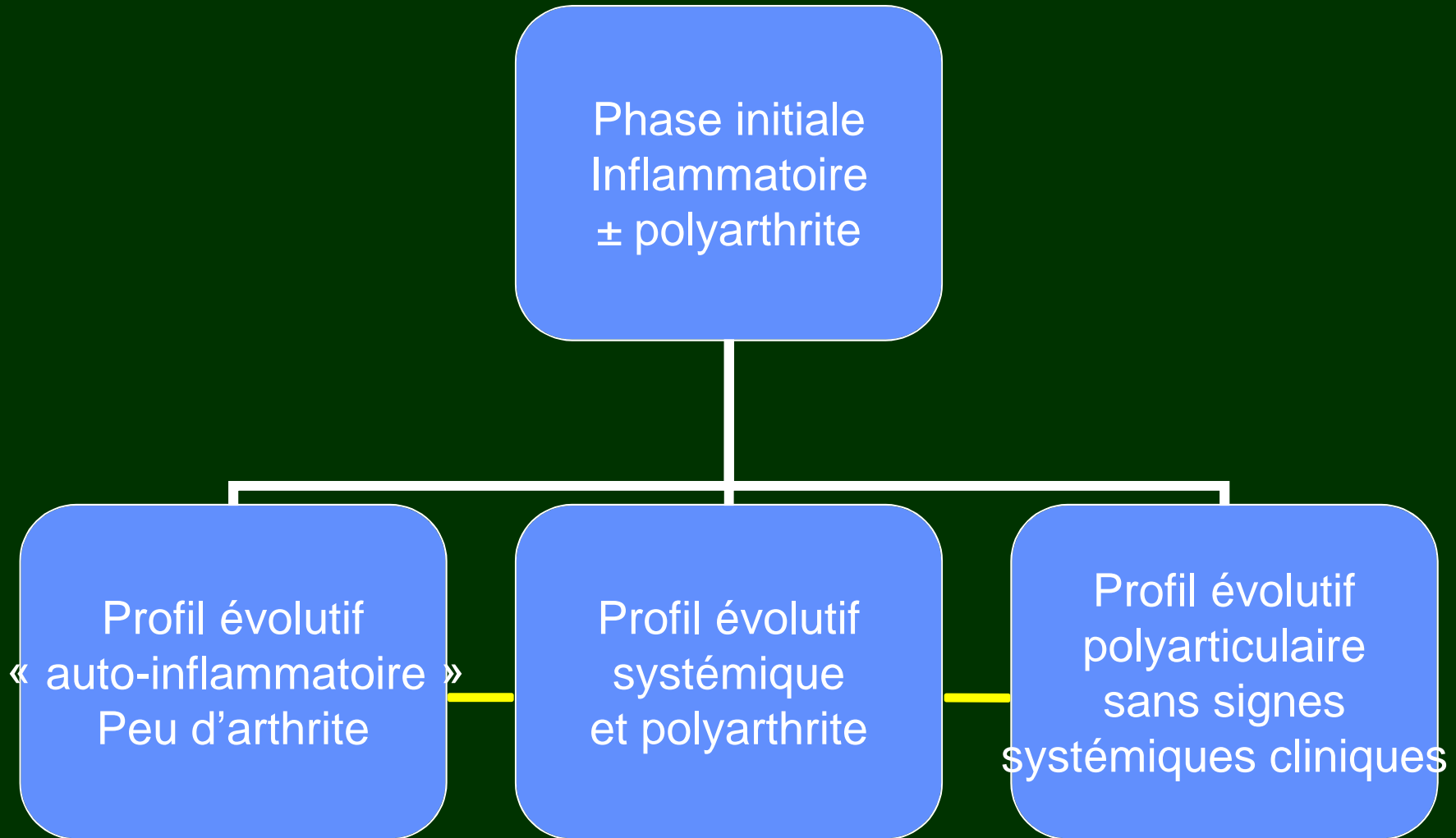
# Formes évolutives, la vision « classique »

---

- **Formes monocycliques :**
  - Une seule grande poussée, après quelques mois rémission complète définitive ... 10-40% des patients
- **Formes polycycliques :**
  - Plusieurs poussées avec rémission complète entre deux poussées ... 2 à 35% dans la littérature ... assez rare si l'on exige une biologie intercritique normale
- **Formes persistantes :**
  - Activité de la maladie durable sur plusieurs années
  - Classiquement > 50% des FSAJI, pronostic réservé
  - Profil évolutif modifié par traitements récents ?



# Formes non monocycliques, évolution



**REMISSION sans traitement ni séquelles**

# Pronostic fonctionnel

---

- Polyarthrite destructrice
  - **75% d'érosions radiographiques à 5 ans d'évolution avec les traitements classiques**
- Microrétrognatie
- Ostéoporose
- Retard de croissance
- Amylose 2<sup>aire</sup>

# 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
  - $\Rightarrow$  consensus pour introduire une biothérapie
- *Mauvaise réponse à une première biothérapie ?*
  - *Réponses sous 2<sup>e</sup> biothérapie mais moins de RC*

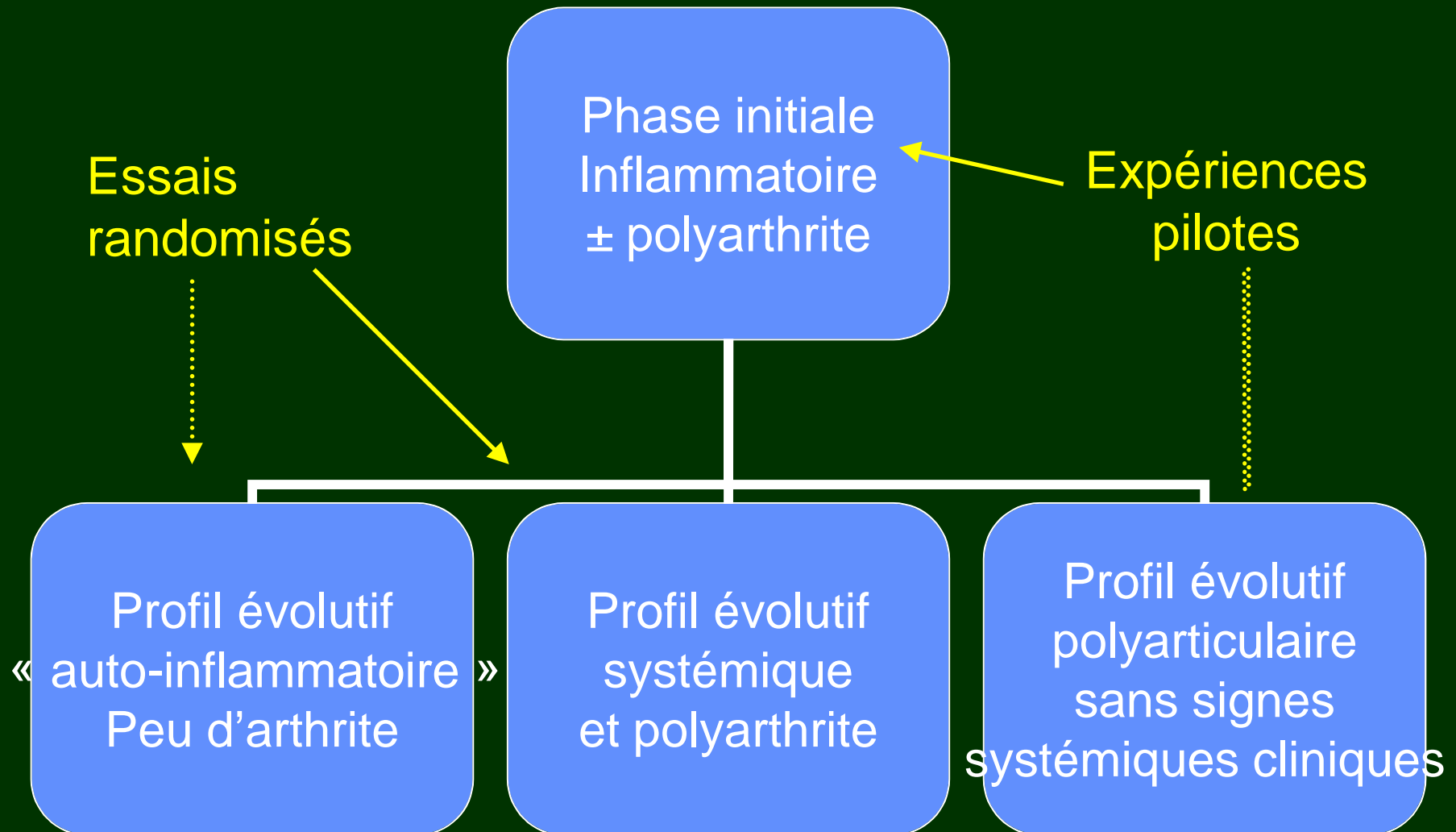
# Mise en jeux du pronostic vital

---

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

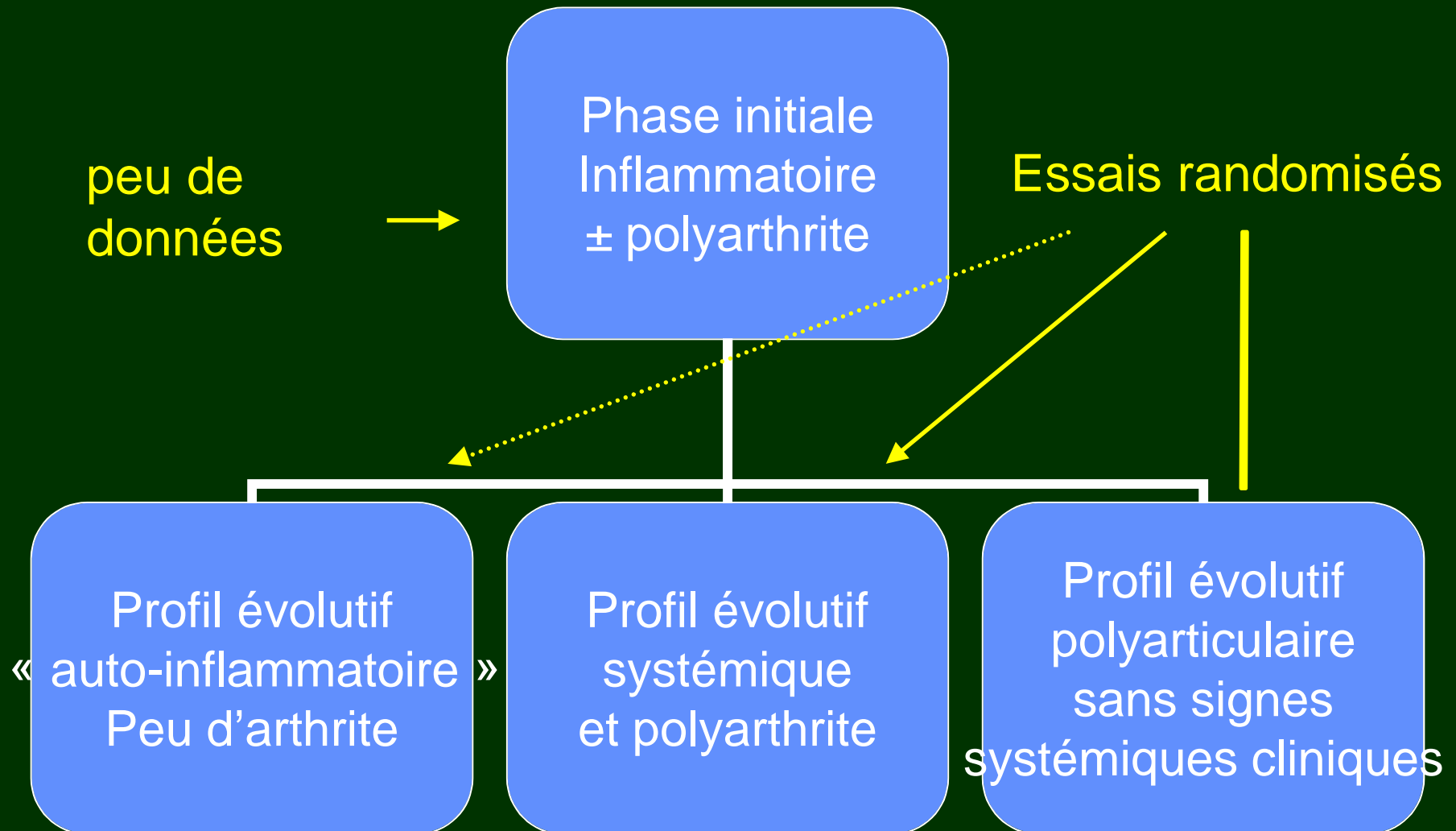
# Expérience acquise avec les anti-IL-1

---



# Expérience acquise avec le tocilizumab

---



# Formes cliniques particulières

---

- **Formes « polycycliques » peu articulaires, de présentation et d'évolution « auto-inflammatoire », avec parfois éruption ± urticarienne et prolongée**
  - Chevauchement avec maladies auto-inflammatoires génétiquement déterminées (TRAPS, ...) ?
  - Parfois évolution polyarticulaire secondaire
- **Formes avec atteinte viscérale plus diffuse**
  - Parfois des auto-ACs
  - Atteinte rénale, pulmonaire, vasculaire dont hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), ...
- **Formes hyper-inflammatoires avec coxite érosive**

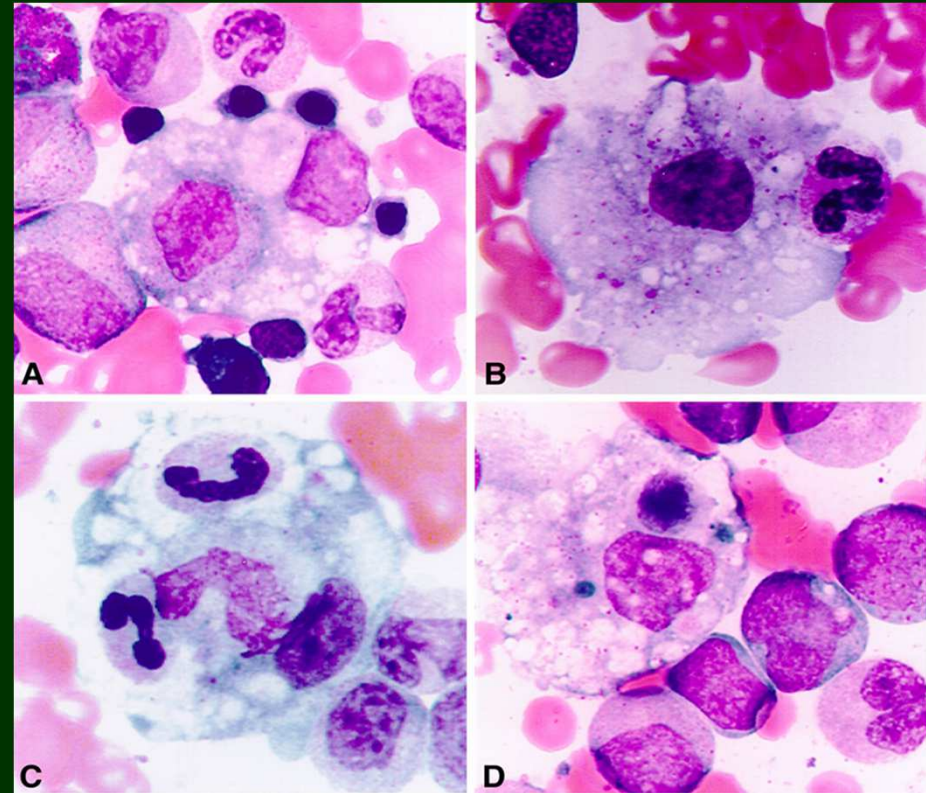
# Formes avec SAM parfois dès la phase initiale

## Patients à haut risque :

- Maladie systémique active, ferritine élevée
- $\pm$  polymorphismes MUNC 13/4 ou perforine?
- Immunosuppresseurs

## Facteurs déclenchants :

- Infections (intracellulaires)
- Médicaments et toxiques :
  - Sels d'or, sulfasalazine
  - AINS,  $\pm$  MTX,  $\pm$  biologiques



*Traitement : Corticothérapie  $\pm$  ciclosporine, anti-*INF* gamma ?  
Anti-IL-1 ou tocilizumab ?*





# Prise en charge thérapeutique en 2017

# Recommandations ACR 2011

*(Beukelman et al, arthritis care research 2011;63;465-82)*

---

- *rédigées avec les médicaments « couramment disponibles » = sans tocilizumab, rilonacept, canakinumab*
- **Considère d'un côté les FS AJI « articulaires » :**
  - **MTX 2 mois puis anti-TNF ou anakinra, puis ± abatacept**
- **D'un autre côté les FS AJI « systémiques » :**
  - **AINS si activité de la maladie faible (EVA médecin < 7, pas de sérite) et pas de facteurs de mauvais pronostic**
  - **Corticoïdes à J15 ou d'emblée si maladie très active**
  - **Anakinra possible « d'emblée » si maladie très active et facteurs de mauvais pronostic (6 mois de maladie systémique active ± corticodépendance)**

## Recommandations ACR 2013, maladie systémique active

---

- 1<sup>ère</sup> ligne : AINS ou corticostéroïdes ou anakinra
- 2<sup>e</sup> ligne:
  - Echech AINS : anakinra ou corticostéroïdes (si arthrite mais évaluation médecin d'une activité de la malaie modérée) ou choisir entre anti-IL-1 & tocilizumab (si activité élevée)
  - Echech corticostéroïdes : **anakinra ou canakinumab ou tocilizumab** ou MTX ou leflunomide
  - Post Anakinra: **canakinumab ou tocilizumab** ou MTX ou leflunomide ou anti-TNF (si arthrites)
- 3<sup>e</sup> ligne si échec d'1 mois d'anakinra:
  - **canakinumab ou tocilizumab ou MTX ou leflunomide ou anti-TNF**

*Jaune = au moins un essai randomisé*

## Recommandations ACR 2013, maladie systémique éteinte

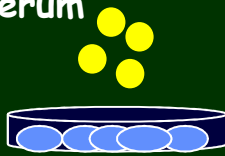
*(Aucune evidence based medicine pour ce qui suit)*

---

- **1<sup>ère</sup> ligne :**
  - **< 5 articulations inflammatoires : AINS ou injection de corticoïdes**
  - **> 4 articulations inflammatoires : AINS ou MTX ou leflunomide**
- **2<sup>e</sup> ligne :**
  - **Echec infiltration ou 1 mois d'AINS : anakinra (> 4 arthrites) ou MTX ou leflunomide**
  - **Echec de 3 mois de MTX ou leflunomide: tocilizumab ou anakinra ou abatacept ou anti-TNF**
- **3<sup>e</sup> ligne :**
  - **Nombreuses options considérées *mais pas les anti-IL-1 postérieurs à l'anakinra (canakinumab, rilonacept)***

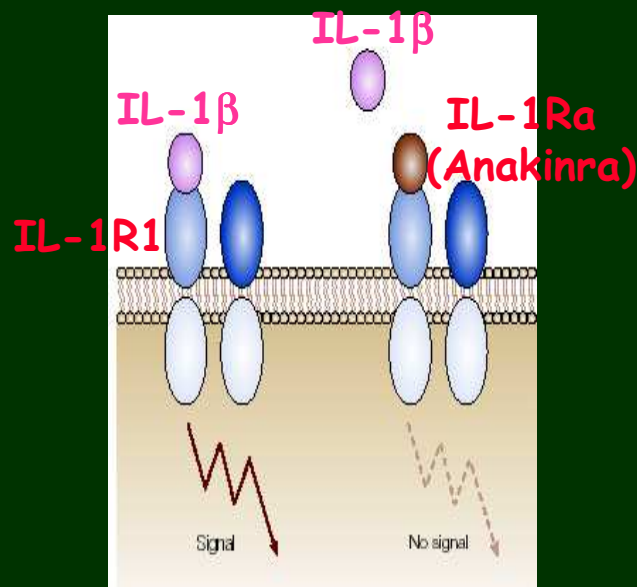
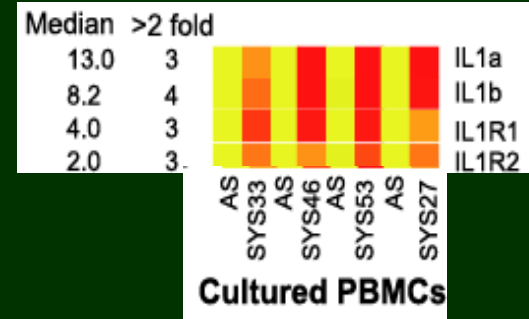
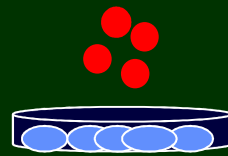
# SJIA: une maladie médiée par l'IL-1 ?

Sujets sains  
sérum

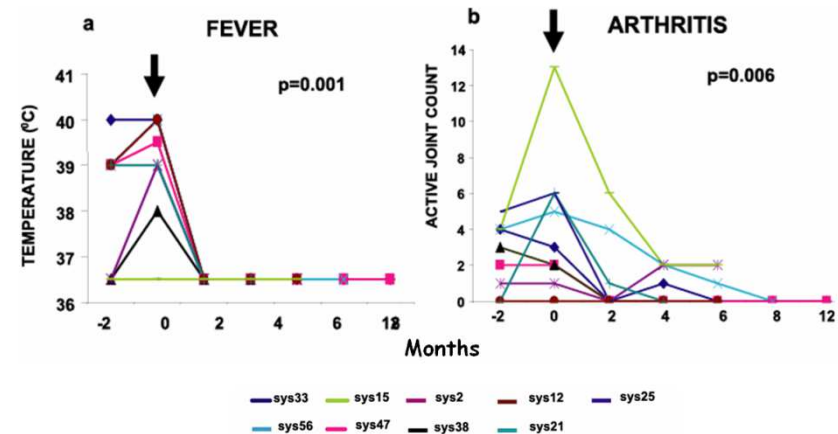


Sujets sains PBMCs

FSAJI sérum



Administration of IL-1Ra resolves SoJIA clinical symptoms



Pascual, Allantaz et al., J Exp Med, 2005

Pascual J Exp Med 2005

---

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

**IL-1ra (Anakinra, Kineret®)**

**IL-1 Trap (Rilonacept, Arcalyst®)**

**Acs monoclonaux anti-IL-1  
(Canakinumab, Ilaris®)**

# Données préliminaires Anakinra et FS-AJI

---

- 1er case report en octobre 2004
- Petites séries dont Pascual et al JExp Med 2005;201:1479-86
  - 9 patients, 7 très bons répondeurs
  - Correction chez les bons répondeurs d'une "signature cytokinique" spécifique de la FS-AJI
- Expérience préliminaire française (Lequerre et al, ARD 2008)
  - 20 FS-AJI pédiatriques = 45% de réponses prolongées
  - 15 maladies de Still de l'adulte = 11/15 très bon répondeurs

# Anti-IL-1 et FSAJI: données rétrospectives

---

- Gattorno M, et al. Arthritis Rheum 2008;58(5):1505-15.

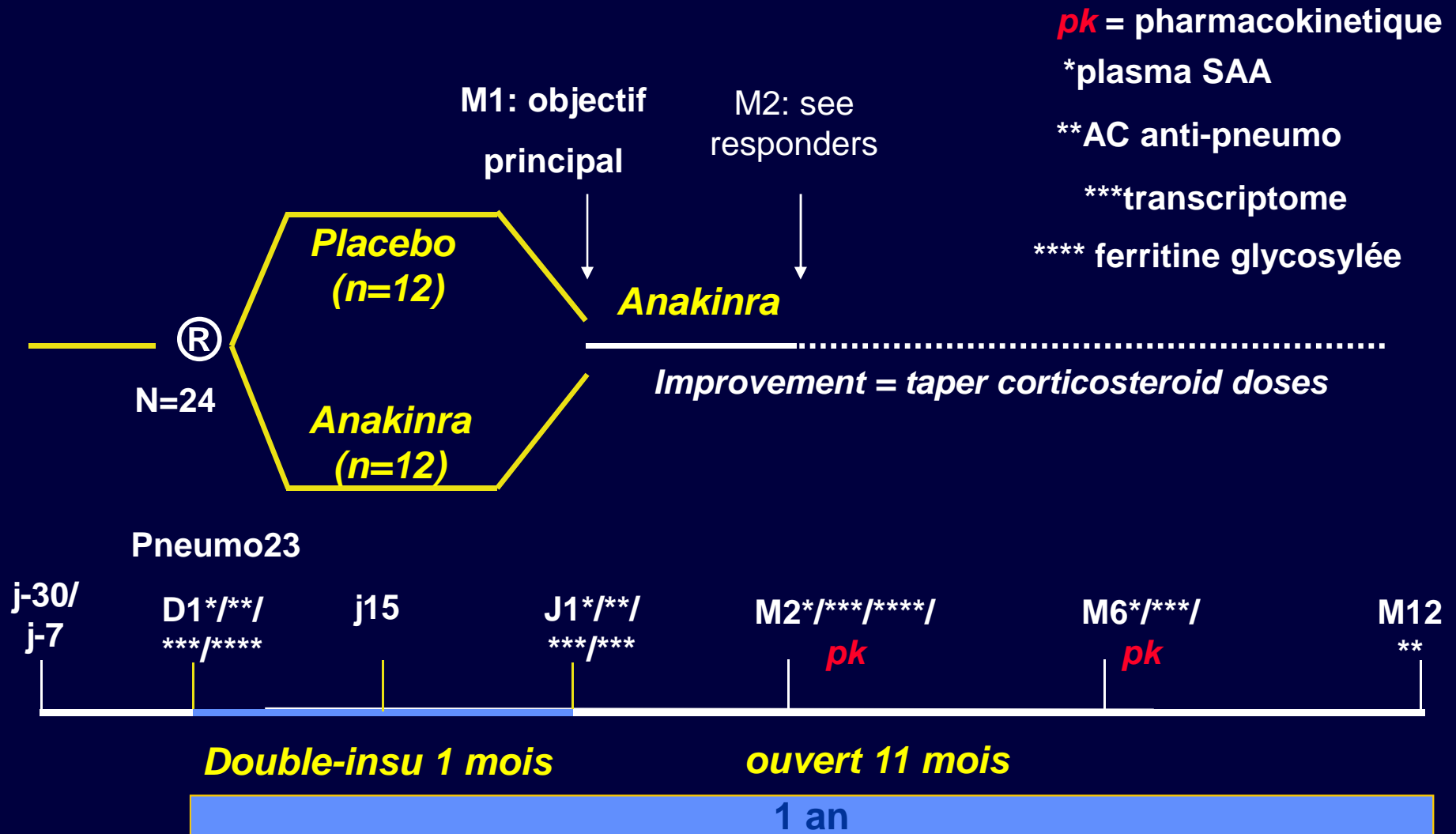
*“ The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis ” (avec l’anakinra)*

- Zeff A, et al. J Clin Rheumatol 2009

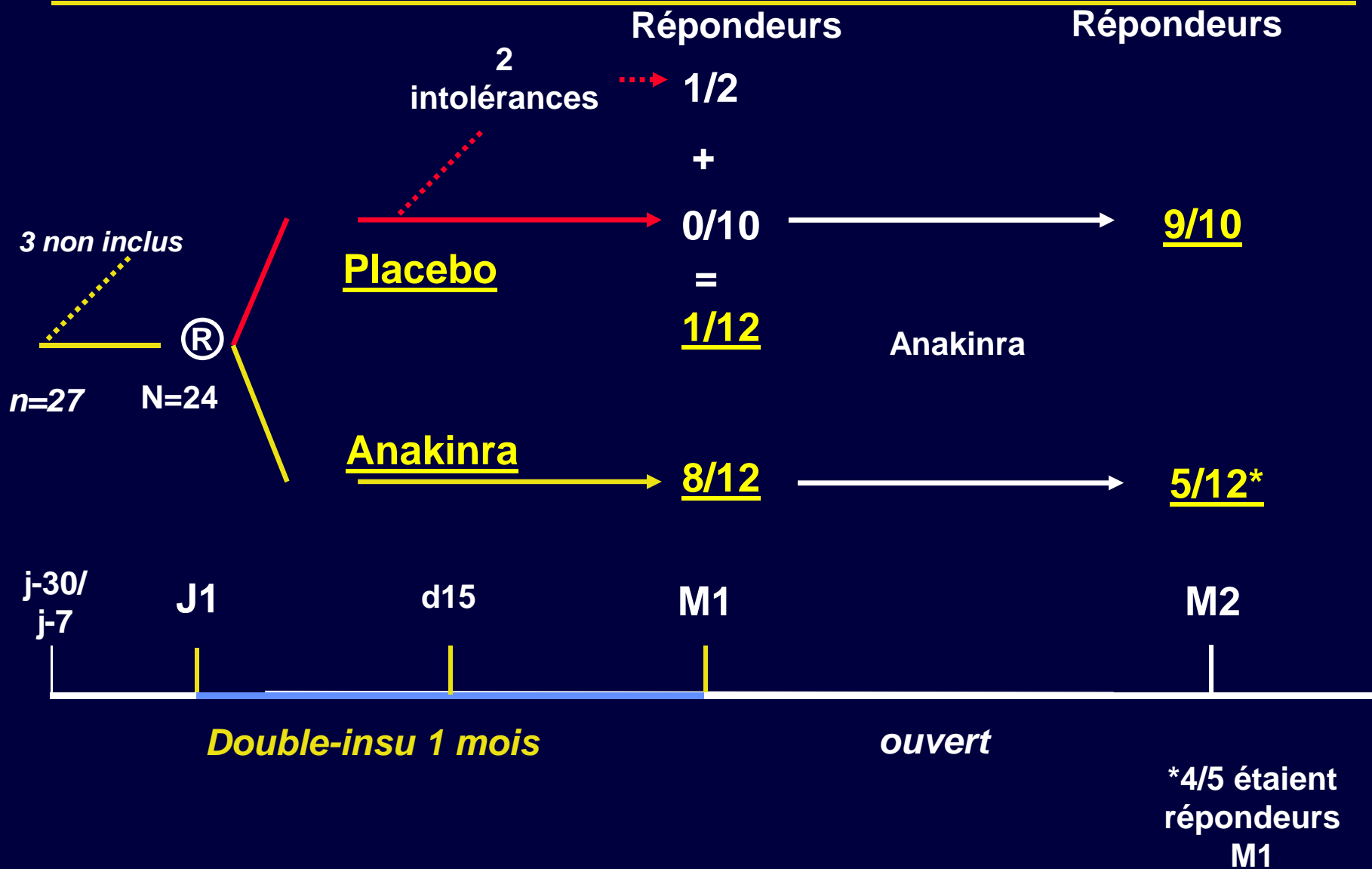
**Meilleure réponse des grosses que des petites articulations à M4 d’anakinra**



# Plan de l'essai ANAJIS



# Résultats cliniques en double insu



## Etudes associées

---

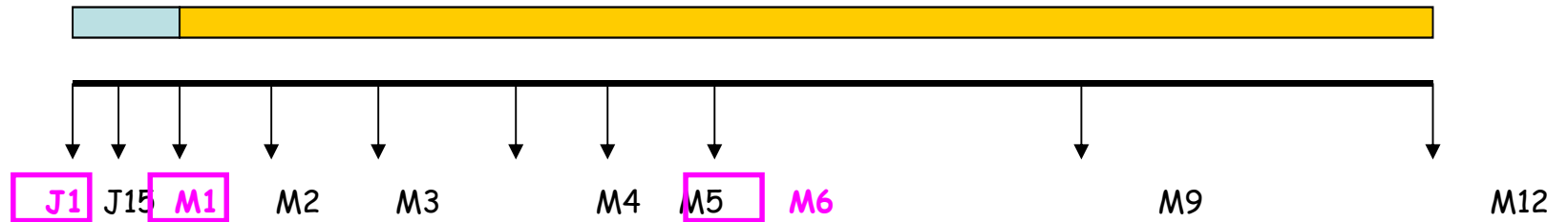
- **Ferritine / % de ferritine glycosylée : hétérogénéité**
- **Sérologies pneumocoque après Pneumo23 :**
  - réponses à M1 idem anakinra vs placebo
  - Résultats à M12 = normales
- **PK : des taux bas chez  $\frac{3}{4}$  mauvais répondeurs versus  $\frac{1}{6}$  TB répondeurs ; taux plus bas chez enfants de petit poids**
- **Sérum Amyloid A : négativation rapide chez 7 patients, tous avec TB réponse rapide et persistant sur les 12 mois**
- **Etude du transcriptome sur les cellules du sang circulant des patients (collaboration avec V Pascual, Baylor Institute, Dallas)**

# ANAJIS Study design

## Group 1

Phase 1:  
Anakinra

Phase 2: Anakinra

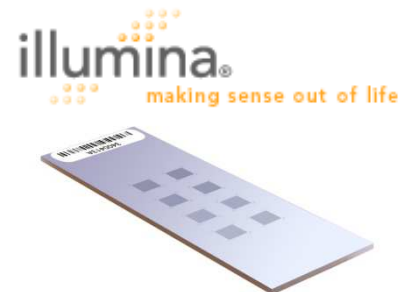
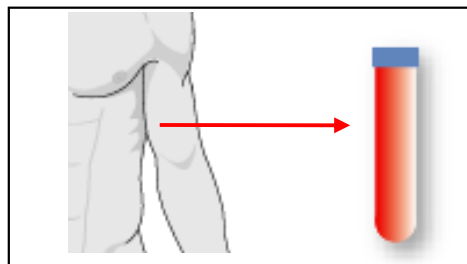
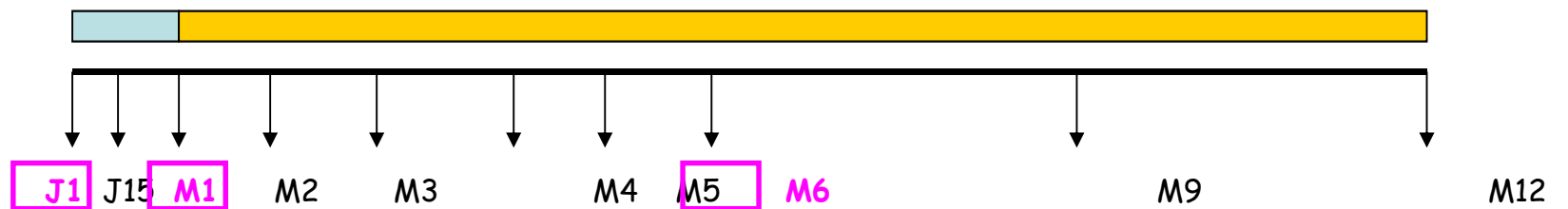


## Group 2

Phase 1:  
Placebo

Phase 2: Anakinra (started at M1)

First visit:  
7 to 30 days  
before J1



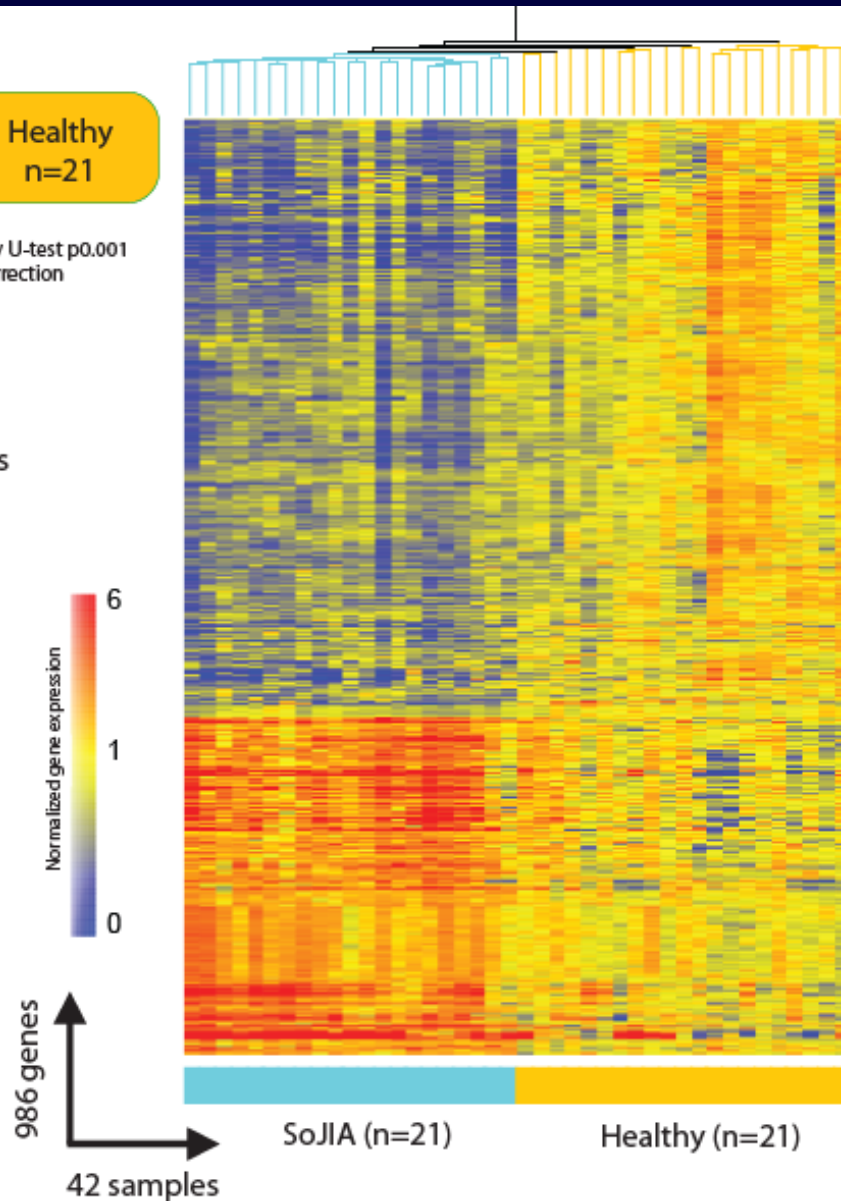
SoJIA (J1)  
n=21

Healthy  
n=21

Whilcoxon-Mann-Whitney U-test p0.001  
with Benjamini correction

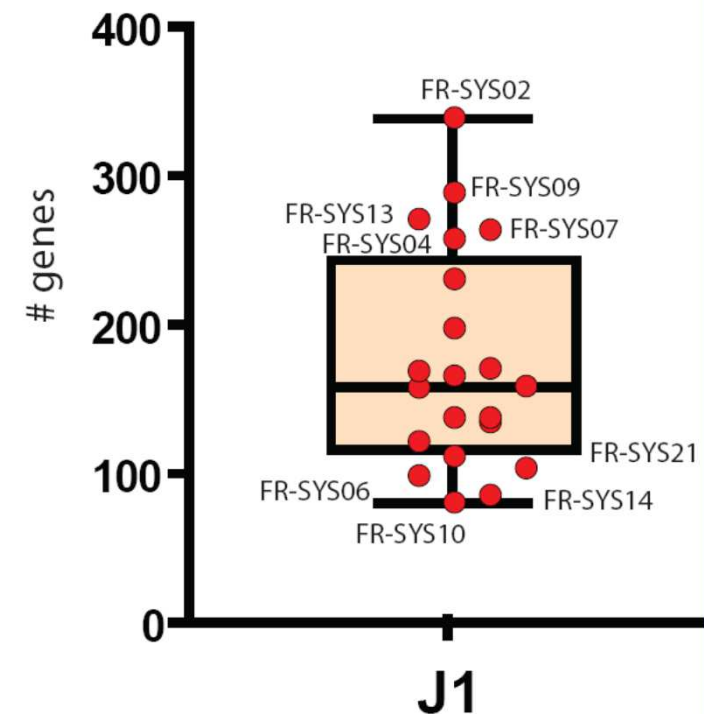


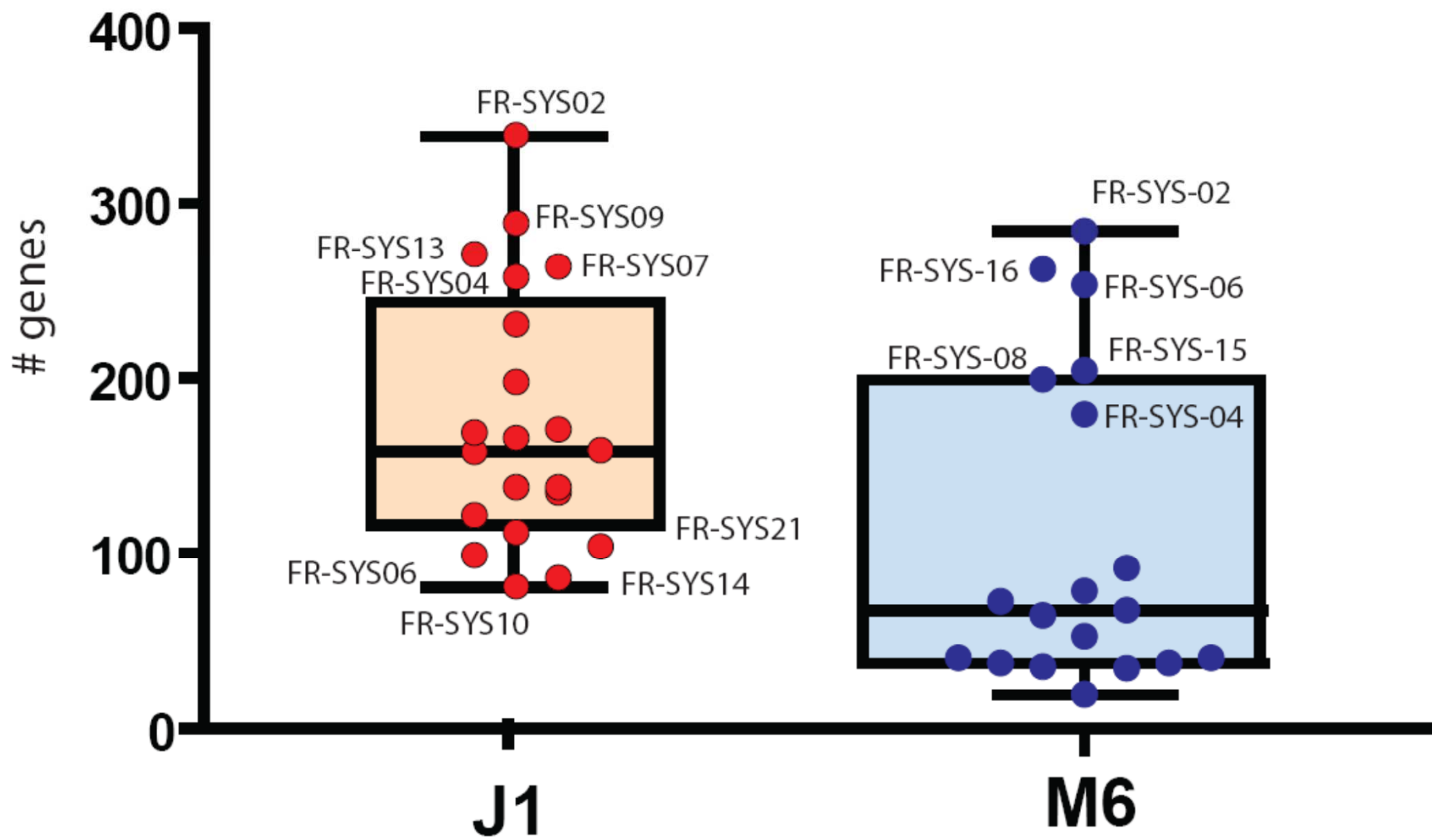
986 genes



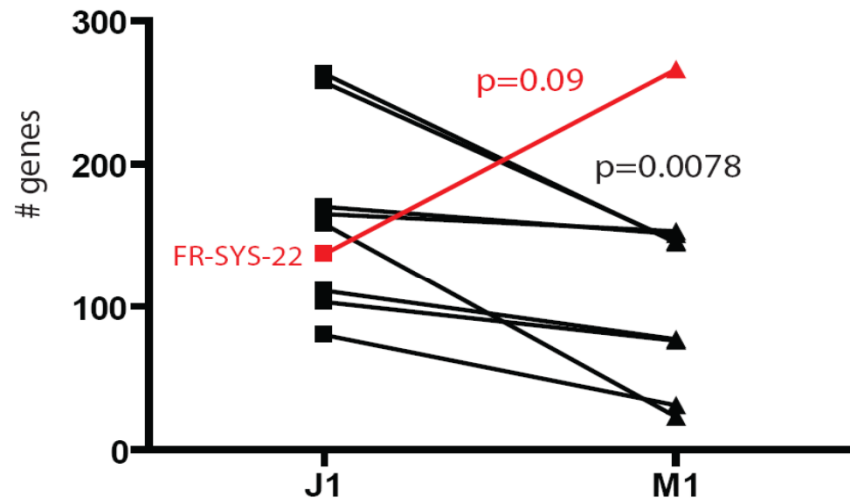
↑ signaling  $\Pi$ -1, 18,  
TLR, inflammasome,  
immunité anti-  
bactérienne

↓ immunité adaptative

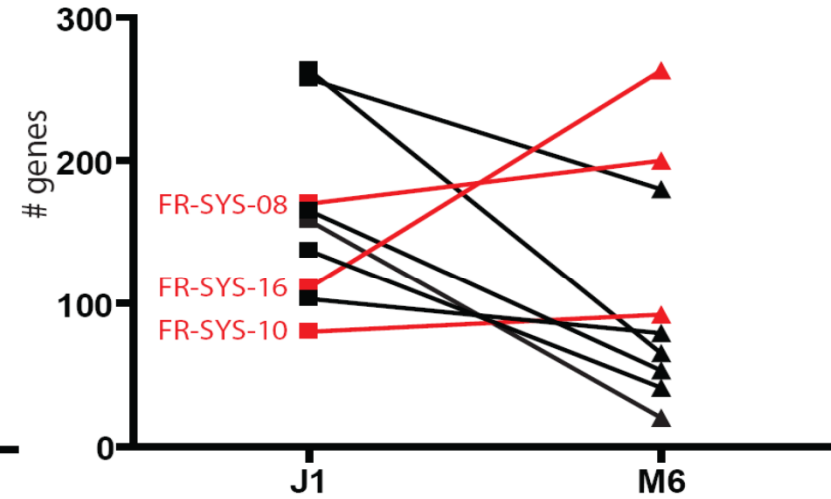




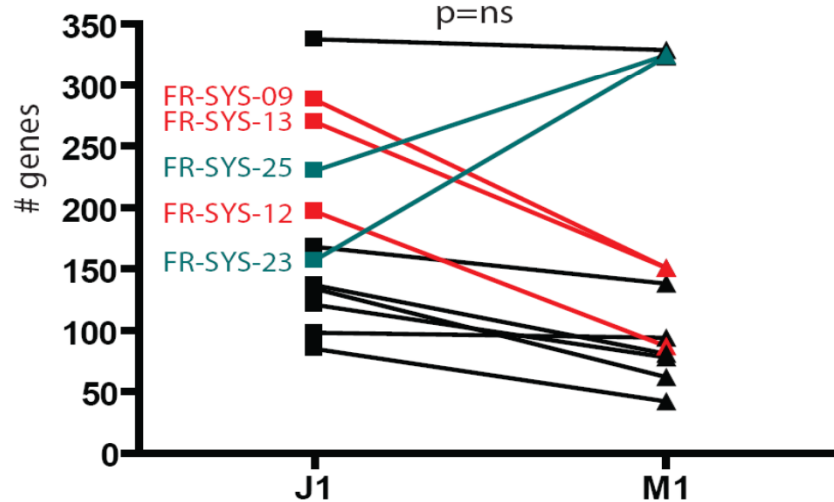
### Anakinra Group



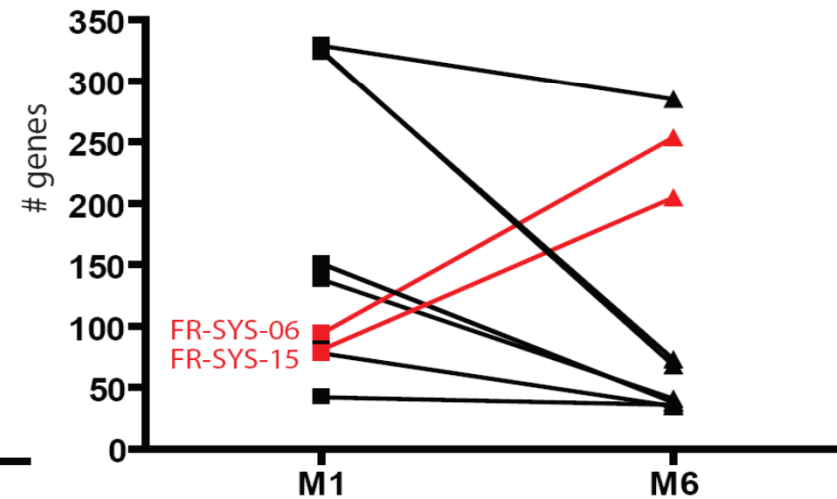
### Anakinra Group



### Placebo Group

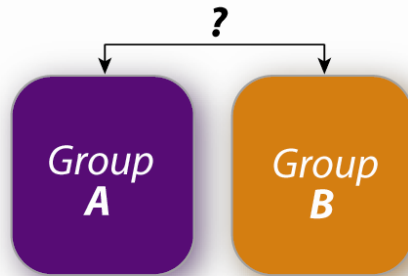


### Placebo Group



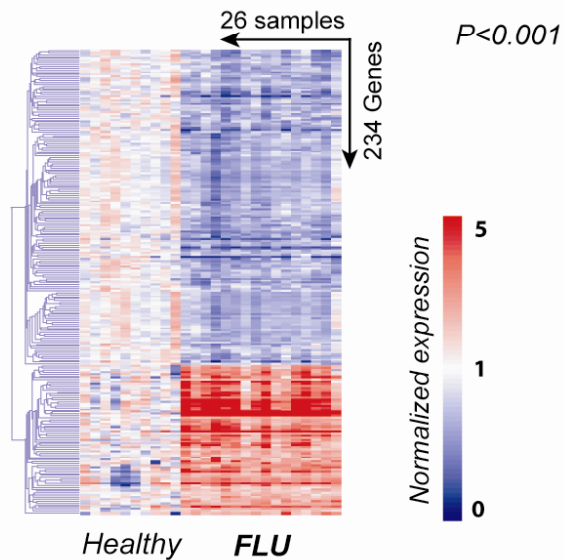
# Biomarker discovery: Module-based approach

## I. Group comparison



Statistical tests: comparison/prediction

## II. Pattern discovery

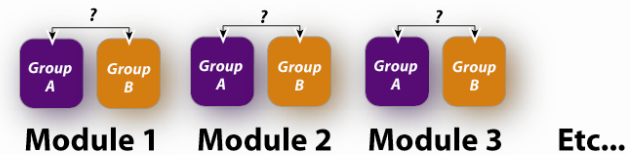


## I. Module extraction

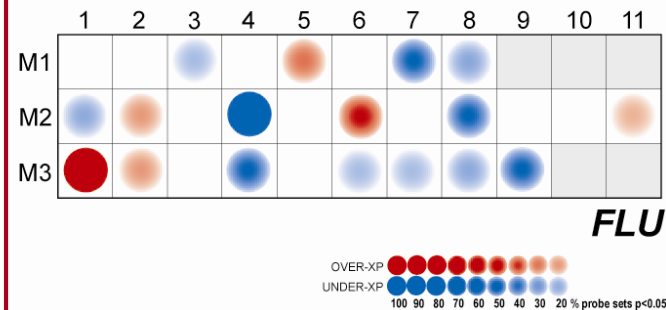


- 239 samples – 8 diseases
- 28 Modules
- 4742 Transcripts
- Unsupervised
- “Data driven”

## II. Group comparison:



## III. Mapping transcriptional changes





# Biomarker discovery: Module-based approach

Cell composition

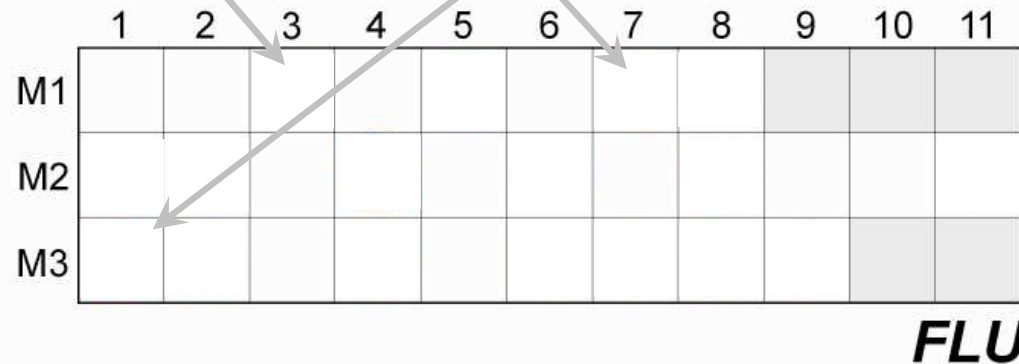
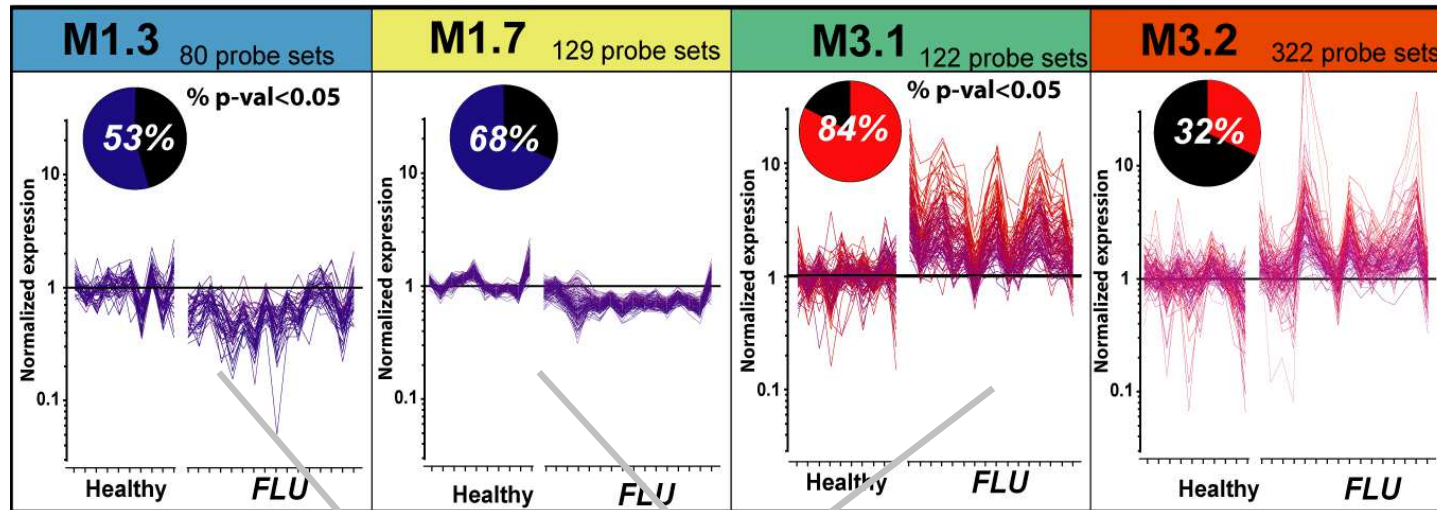
Signaling pathway

B cells

Ribosomal genes

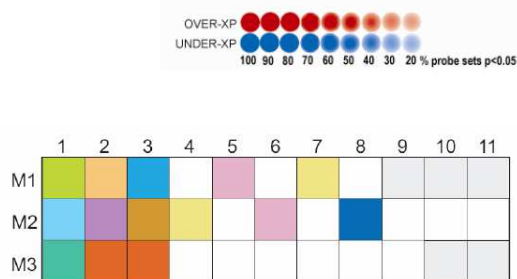
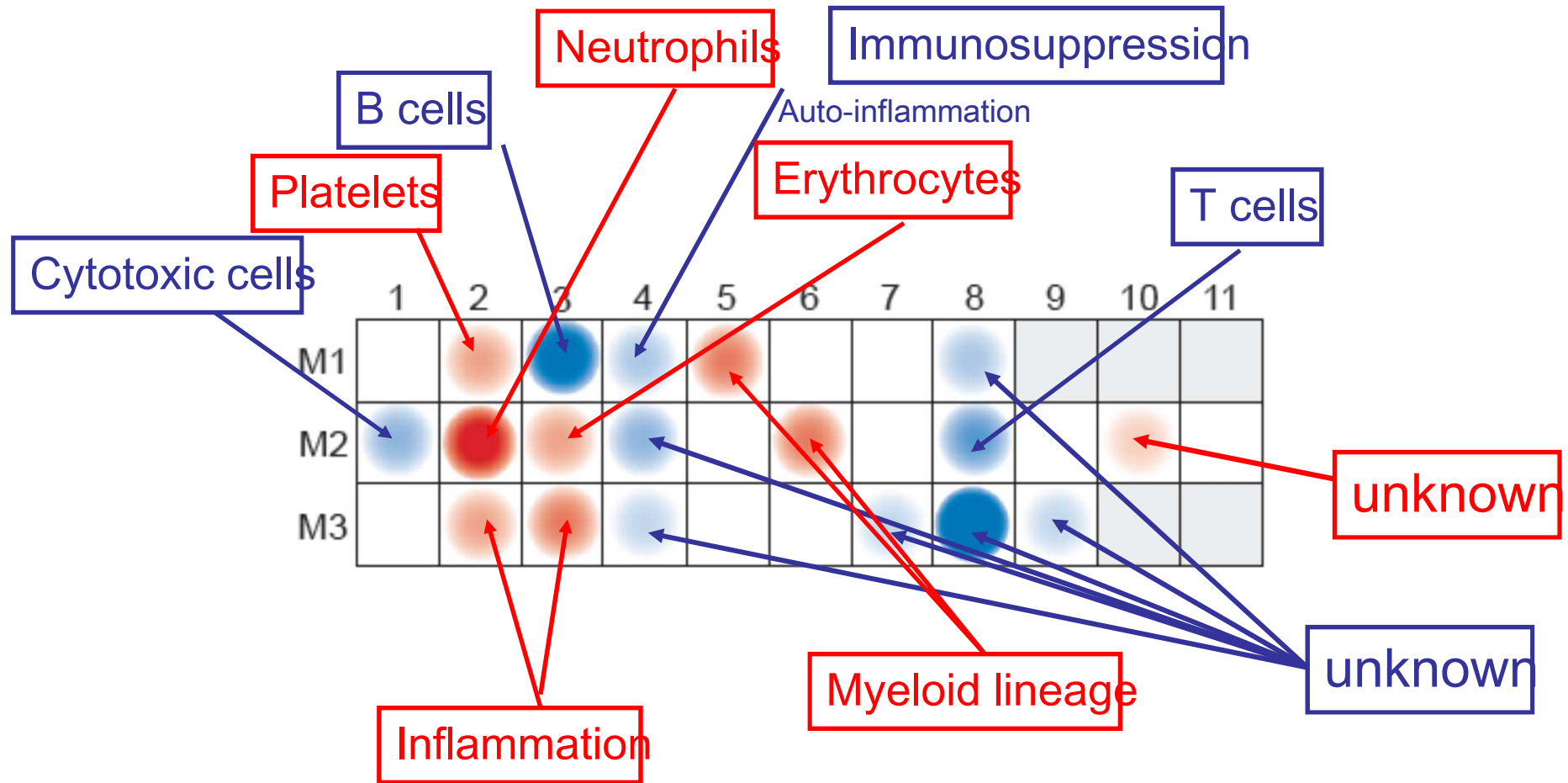
IFN-inducible genes

Inflammation



**Fingerprinting human diseases**

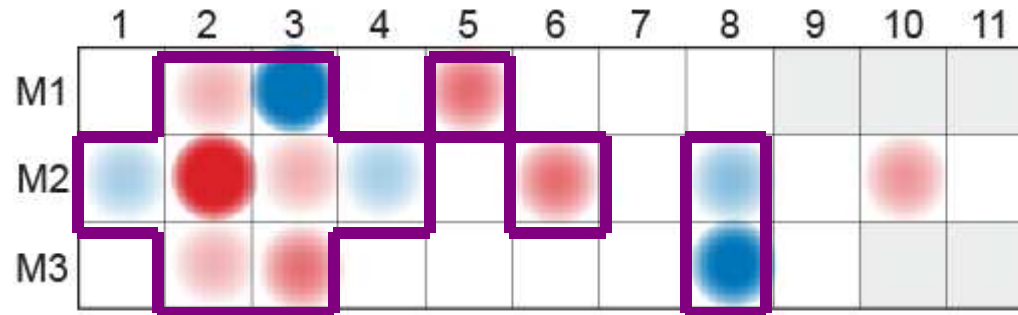
# Modular analysis at Day 1 (21 patients)



# Modular analysis to follow response to Anakinra

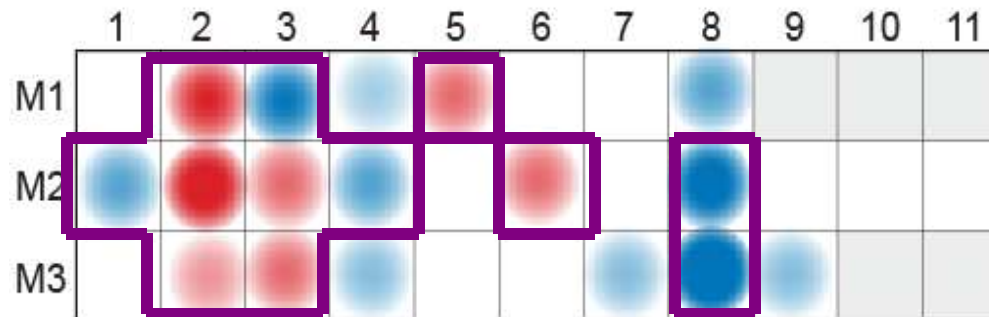
Day 1

Group 1



n=9

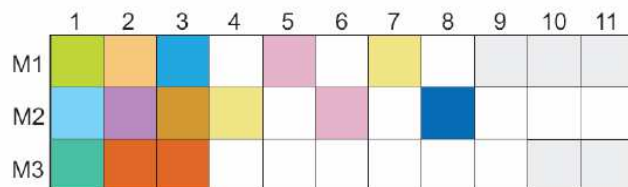
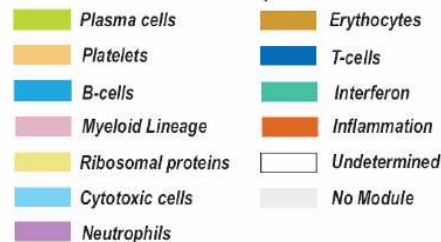
Group 2



n=12



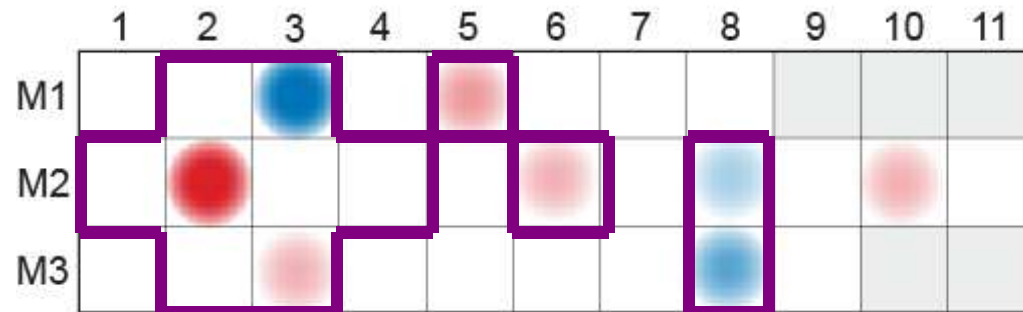
## Functional Interpretation



# Modular analysis to follow response to Anakinra

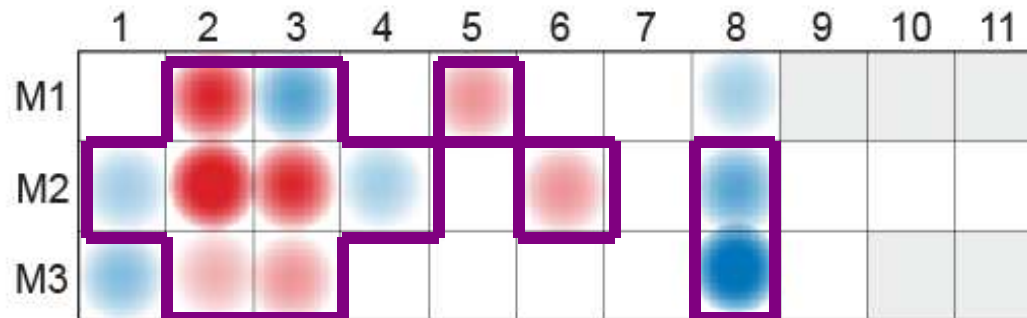
Month 1

Group 1 (Anakinra)

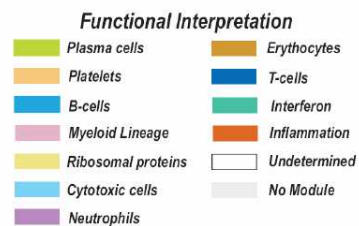
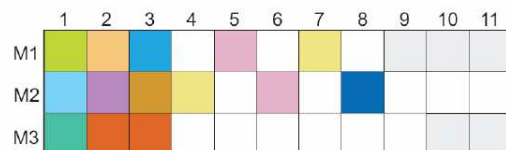
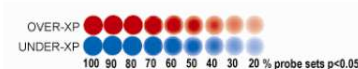


n=9

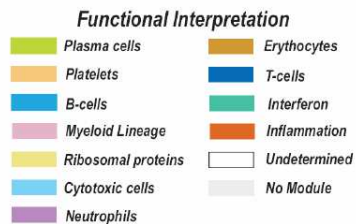
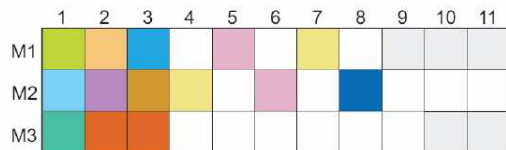
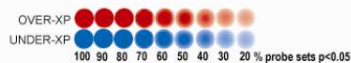
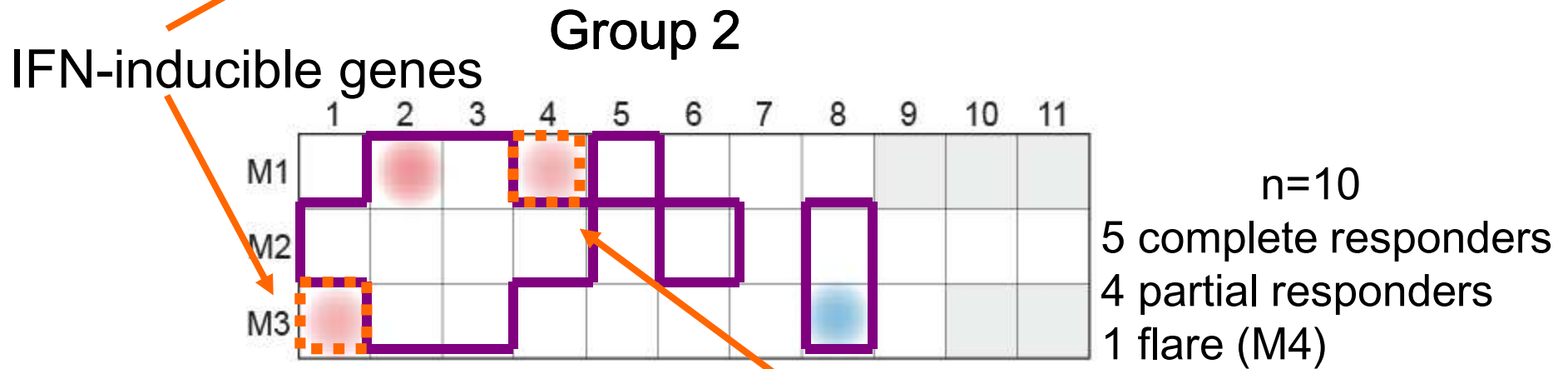
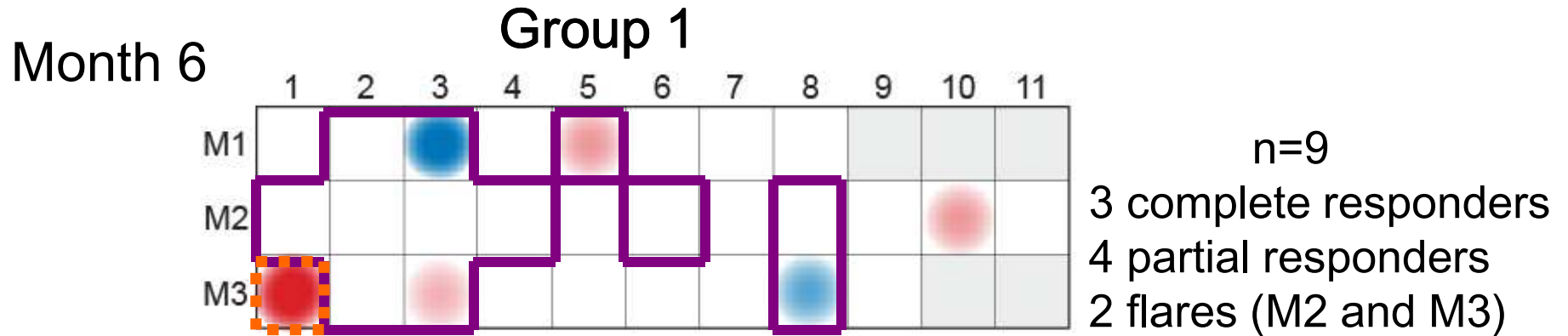
Group 2 (Placebo)



n=12



# Modular analysis to follow response to Anakinra



Immunosuppression

# **Etude ANAJIS (ARD 2011;70:747-54)**

---

- **Patients avec les critères canadiens de mauvais pronostic (6 mois de maladie, activité systémique au moins biologique, corticodépendance)**
- **Randomisation J1 : Anakinra vs placebo jusqu'à M1 puis phase descriptive jusqu'à M12**
- **Réponse à l'anakinra à 1 mois > placebo**
- **Des rechutes lors de la baisse des corticoïdes**
- **Pharmacocinétique : ↑ doses jeunes enfants**
- **1 tableau de Crohn, 1 hépatite transitoire**
- **Transcriptome = réveil d'une signature Interféron**

# **Anakinra : attitude « hollandaise »**

## **(Vastert B et al Arthritis Rheum 2014)**

---

- ANAKINRA précoce avant toute corticothérapie :
  - **FS-AJI avec maladies active sur le plan systémique et polyarticulaire**
  - **en échec de 3 semaines d'indocid**
- **Réponses encourageantes (18/20 patients ACR 70% en quelques semaines, 13 n'auront eu que de l'anakinra, 8 en RC sans traitement à 3 ans)**
- **Cependant un non répondeur à l'anakinra et autres biothérapies avec décès par la suite d'HTAP**
- **Quelques arrêts d'anakinra sans rechute (*modification du cours évolutif de la maladie ou formes destinées à une évolution monocyclique ?*)**
- **Attitude assez commune aux USA d'utilisation de l'anakinra en première intention (Nigrovic PA et al, Arthritis Rheum 2011)**

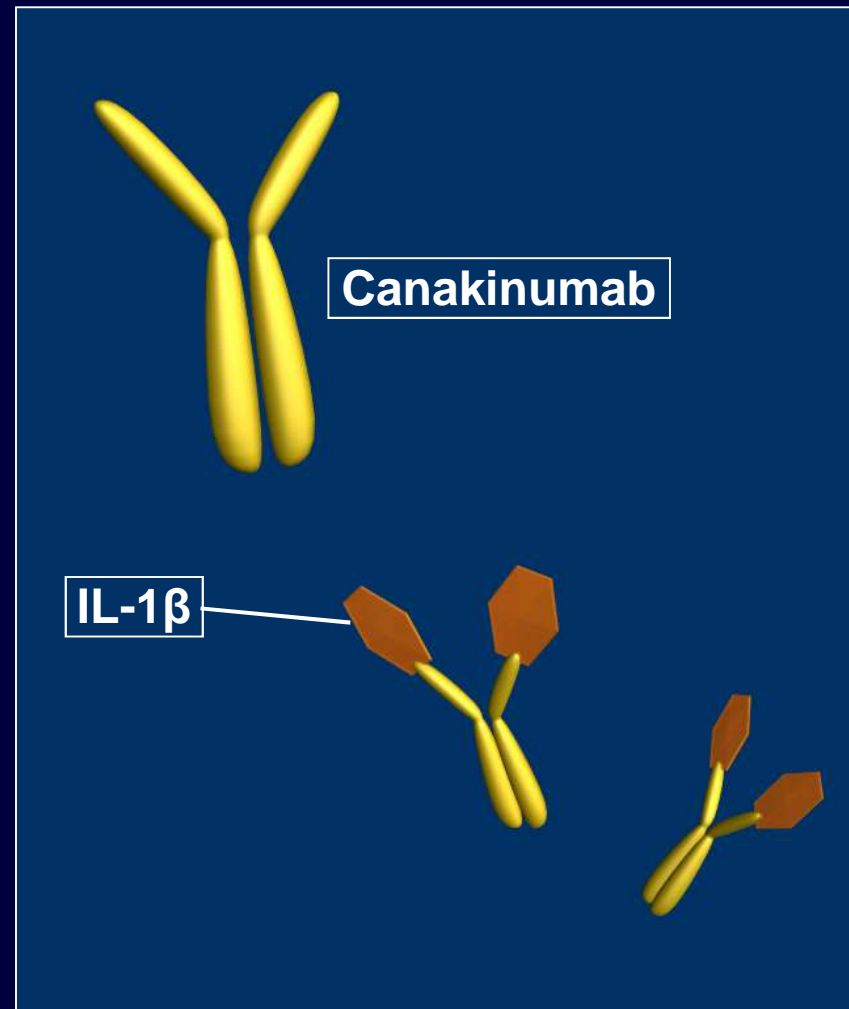
# Canakinumab: cible l'IL-1 $\beta$

## Caractéristiques

- AC monoclonal humain, IgG1 anti-IL-1 $\beta$

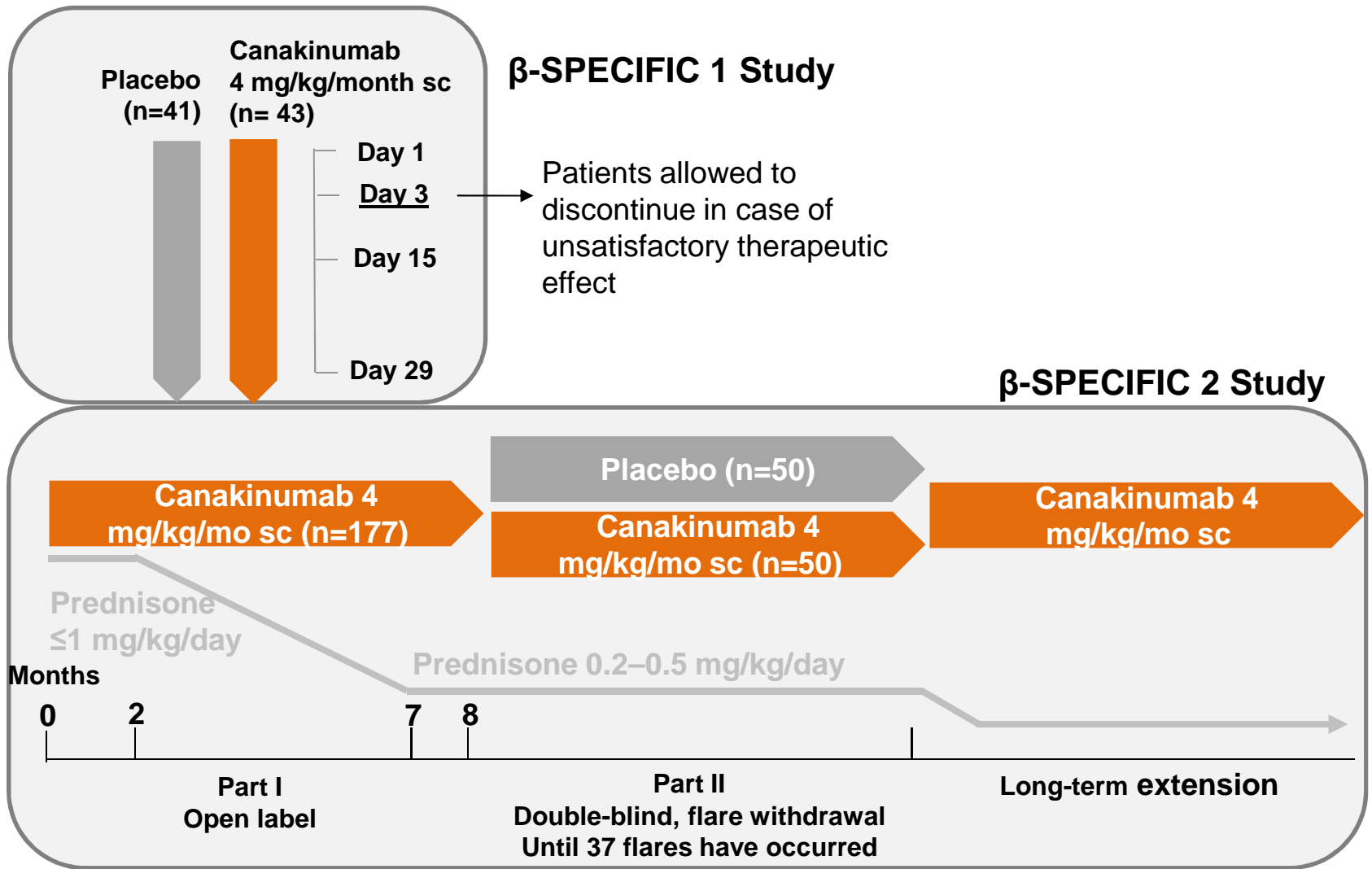
## Action

- Lie directement l'IL-1 $\beta$
- Capture and neutralise l'IL-1 $\beta$  inhibant ainsi sa liaison à son récepteur
- Pas de réaction croisée avec IL-1 $\alpha$  or IL-1Ra





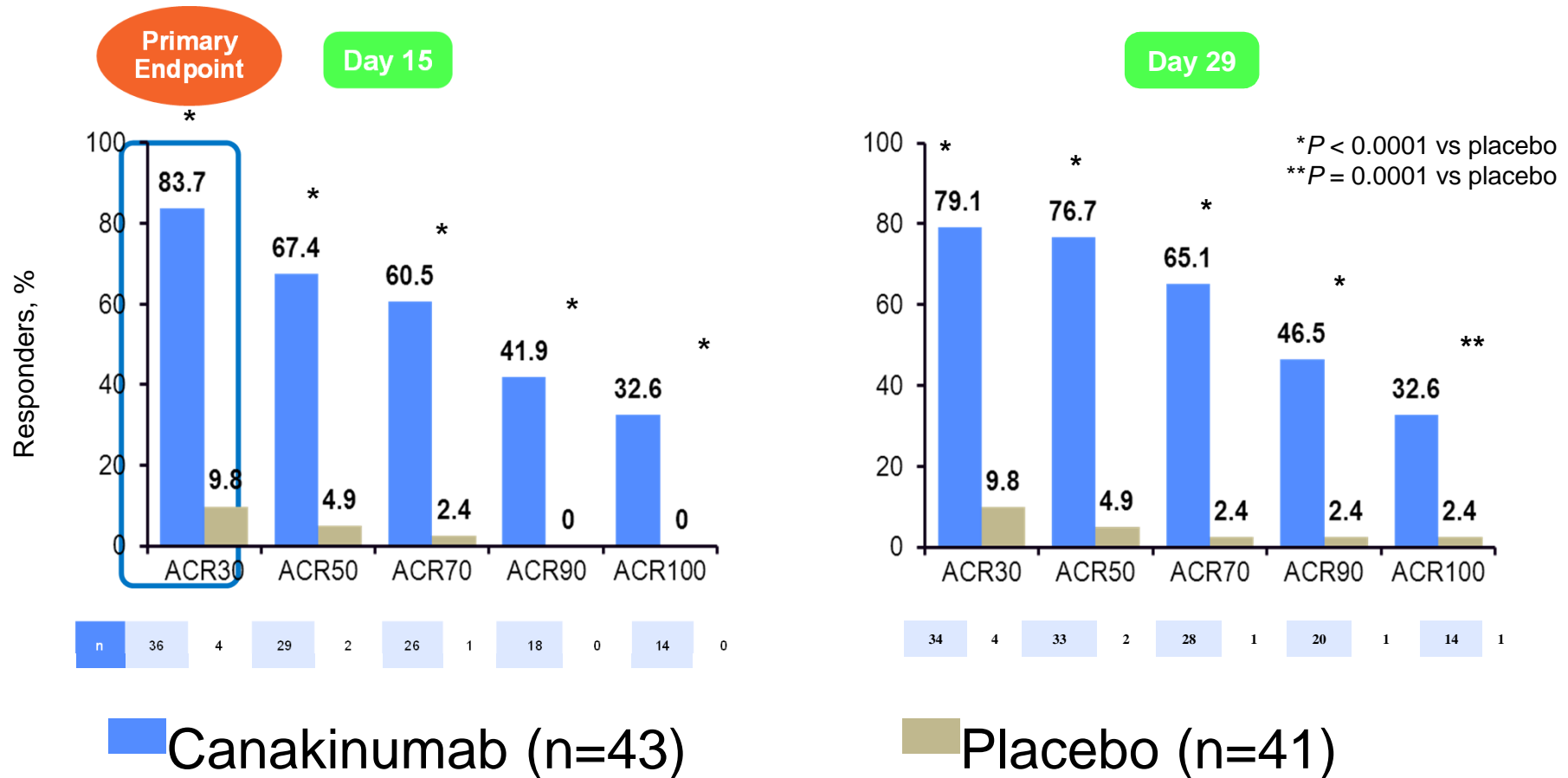
# Canakinumab Phase III (patients avec FS AJI en poussée avec fièvre) Ruperto N et al, NEJM 2012;367:2396-406



## **Caractéristiques des patients entrant dans la première étude de phase 3 (G2305)**

- Caractéristiques équilibrées entre les deux groupes
- Age médian = 8 à 9 ans
- Durée d'évolution médiane de la maladie : un peu plus de 2 ans
- Nombre médian d'articulations atteintes : 7 à 10
- Fièvre 100%, CRP médiane = 150
- Dose quotidienne de predniso(lo)ne autour de 0.3 mg/kg

# G2305 : Réponse au Canakinumab versus placebo à J15 et J29 (critère ACR pédiatrique adapté à la FS AJI)

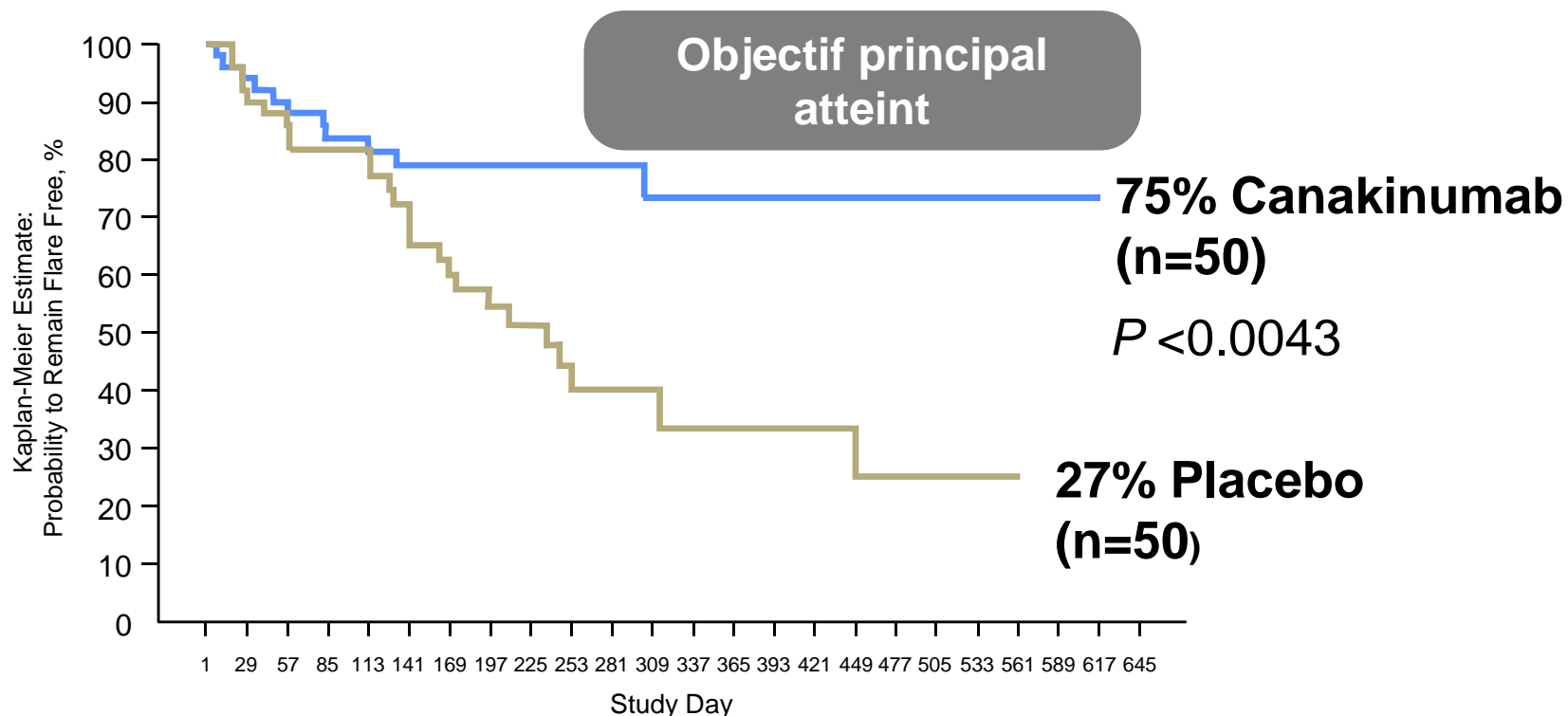


**Tolérance** : 4 EIGs: 2 sous canakinumab (varicelle, SAM), 2 sous placebo (gastroentérite, SAM)

# Baisse des corticostéroïdes sous canakinumab

- 128 patients entrés sous corticostéroïdes (< 1 mg/kg) dans l'étude de phase 3 G2301
- Sur les 6 ou 7 premiers mois de traitement, 57 (44.5%) avaient pu baisser leur dose de prednisone (prednisolone) d'au moins 25%

## G2301: Partie 2 : délai avt rechute canakinumab *versus* Placebo



- Délai médian à la rechute : 236 jours (95% CI: 141, 449) ss placebo mais médiane non atteinte sous canakinumab
- 52% des patients rechutent ss placebo vs 22% ss canakinumab

# Evénements indésirables graves (EIGs) sous canakinumab

- Essai G2305 (1 injection, 43 patients) : 1 varicelle, 1 SAM
  - (1 gastro-entérite et 1 SAM sous placebo / 41 patients)
- Essai G2301 phase ouverte (177 patients, 3 à 8 mois) :
  - 7 infections sévères (non opportunistes), 2 avec SAM dont 1 compliqué d'**HTAP avec décès**
- Essai G2301 phase en double insu (100 patients, suivi + long) :
  - sous canakinumab, 6 EIG dont 2 infections et 2 cytolyses hépatiques
  - sous placebo (après exposition au canakinumab) : 6 EIG dont 1 infection, 1 SAM, 2 fractures et 2 poussées de la maladie
  - 1 patient du groupe placebo : **décès d'infection et de syndrome de détresse respiratoire aiguë**

## Conclusion pour les anti-IL-1

- Effet rapide chez la plupart des patients
- Quelques EIGs infectieux, hépatiques + complications de la maladie observées sous traitement (SAM, HTAP)
- Anakinra :
  - petit manque de puissance (PK ?) chez des patients avec maladie ancienne et corticodépendance
  - utilisation à la phase initiale de la maladie à évaluer
- Canakinumab :
  - Semble + puissant que l'anakinra aux doses utilisées
  - 2/3 de répondeurs ACR70 à 1 mois de traitement
  - AMM dans la FS-AJI mais conditions du remboursement en cours de négociation

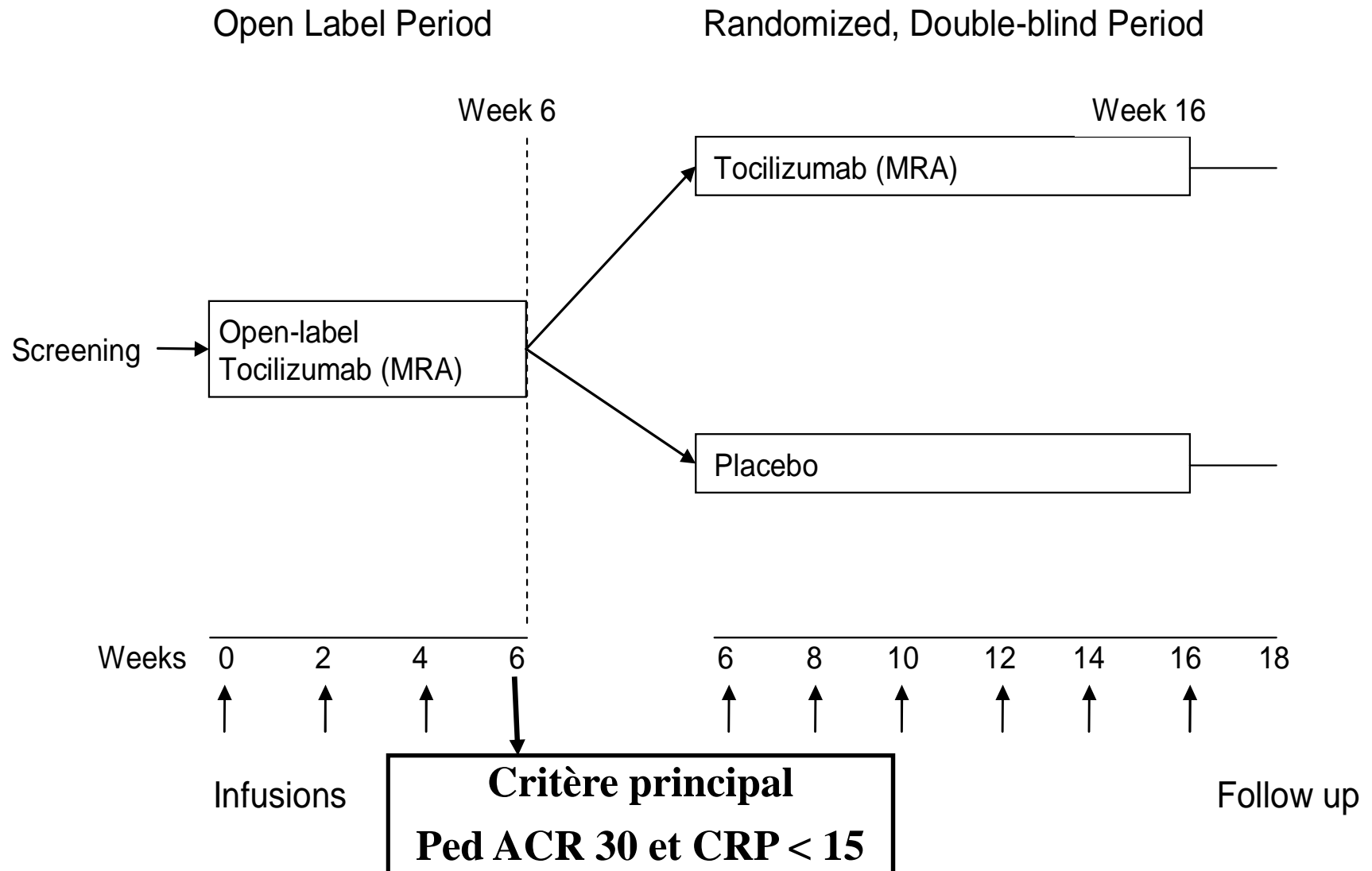
# Tocilizumab et FS-AJI

*Yokota et al, Lancet Mars 2008*

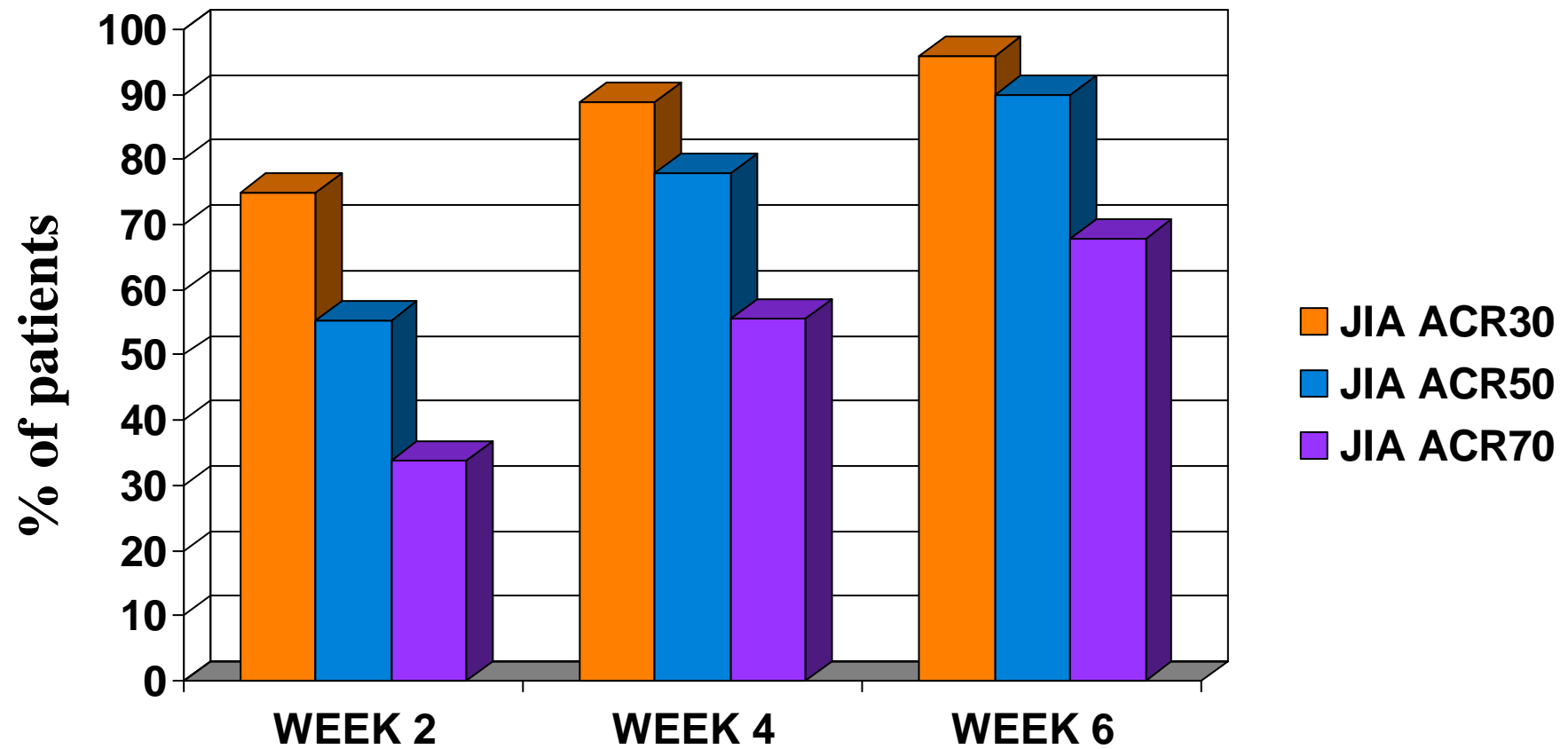
(8 mg/kg tous les 14 jours)



# Essai japonais FS-AJI : Plan de l'essai

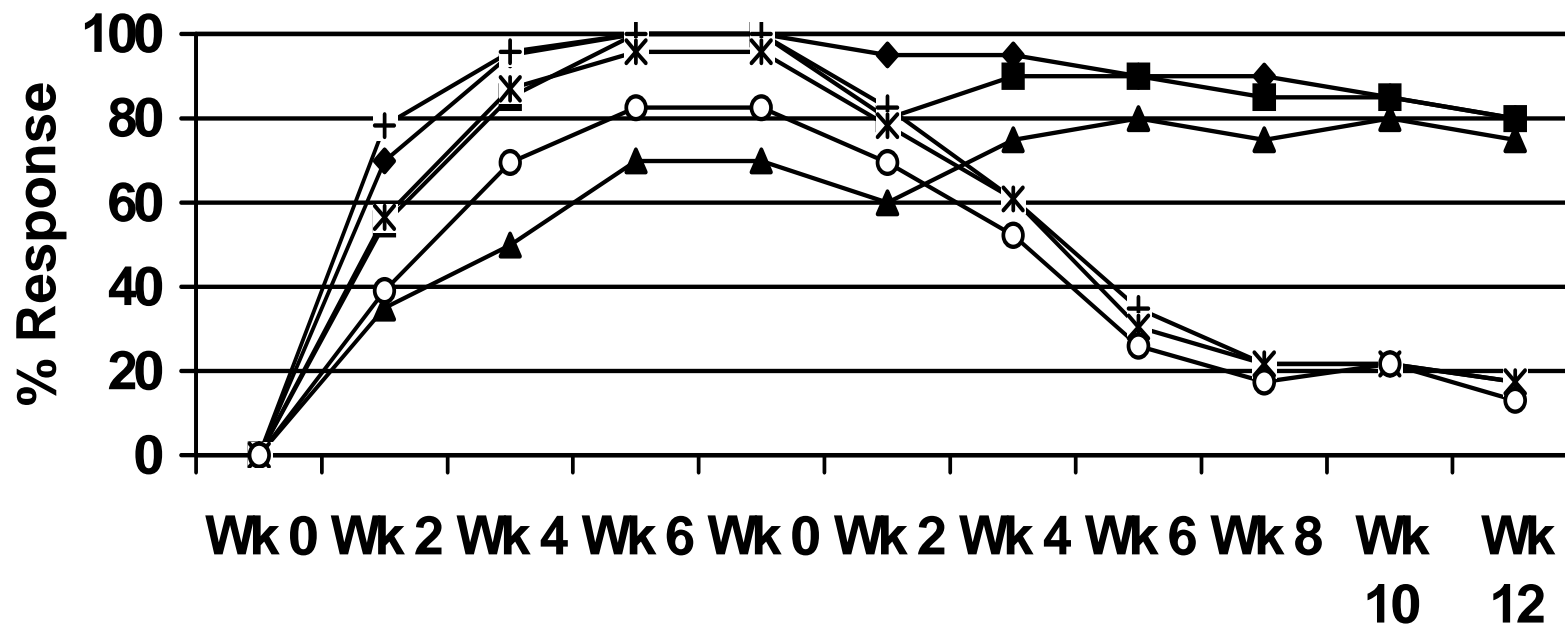


# Réponses ACR pédiatriques pour l'AJI période ouverte-8 mg/kg



# Phase en double insu tocilizumab vs placebo

JIA Response (Open and Blinded Period, FAS)



**OPEN PHASE**

**DOUBLE BLIND PHASE**

◆ MRA JIA30

■ MRA JIA50

▲ MRA JIA70

+ PLB JIA30

\* PLB JIA50

○ PLB JIA70

# **TENDER**

**(De Benedetti F et al. NEJM 2012; 367:2385-95)**

**Etude clinique randomisée, conduite en double-aveugle, comparant deux groupes de traitement parallèles tocilizumab et placebo (partie I), suivie d'une extension en ouvert sous tocilizumab de 5 ans (parties II et III)**

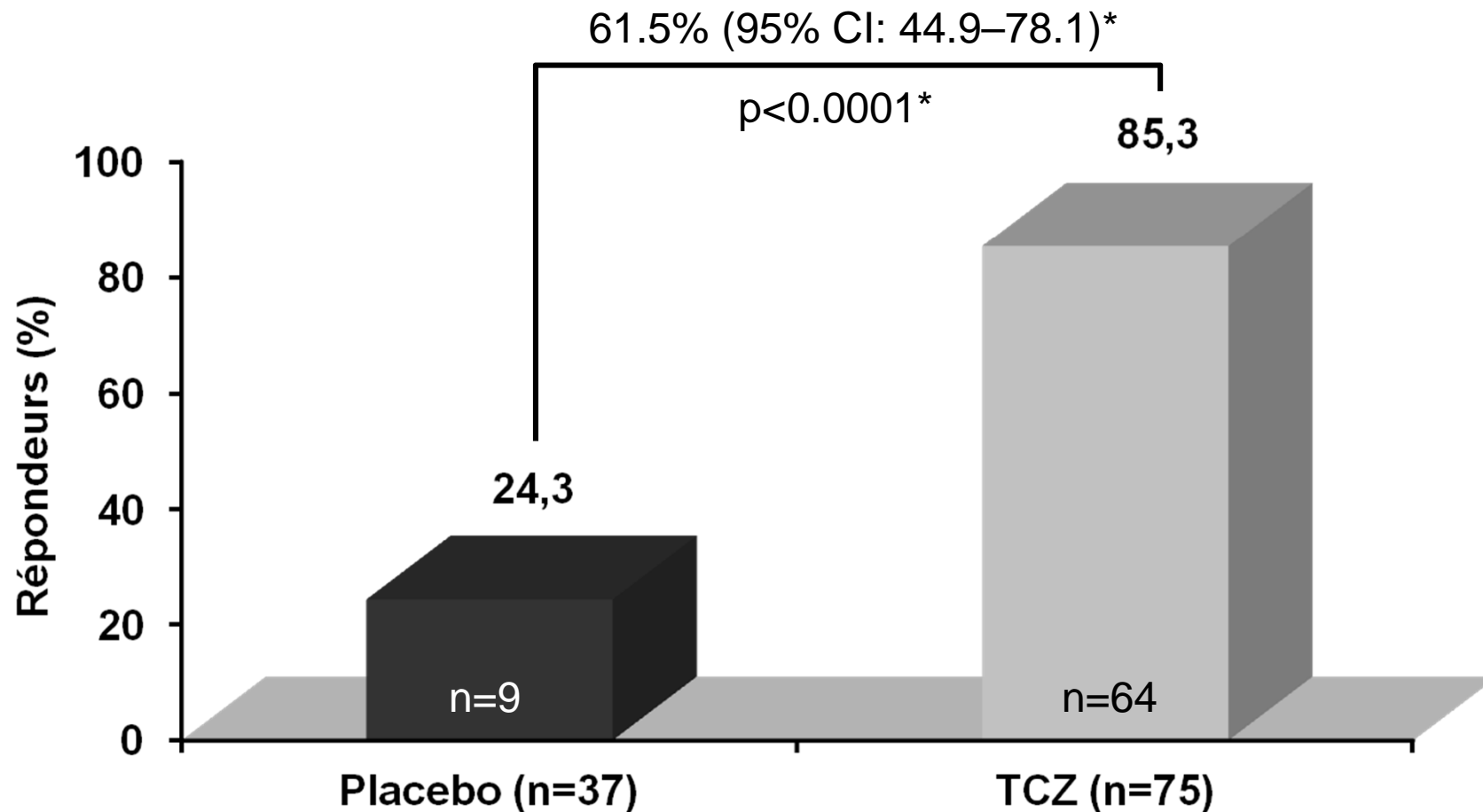
# TENDER

## *Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion*

	Placebo (N=37)	TCZ (N=75)
Age (années), moyenne (SD)	9.1 (4.4)	10.0 (4.6)
<b>Ancienneté de la maladie, moyenne (SD)</b>	<b>5.1 (4.4)</b>	<b>5.2 (4.0)</b>
Nombre de DMARD antérieurs, moyenne (SD)	1.4 (1.4)	1.3 (1.1)
Traitement antérieur par Anakinra, n (%)	13 (35)	41 (55)
Traitement antérieur par anti-TNF, n (%)	26 (70)	55 (73)
EVA médecin, moyenne (SD)	61.4 (21.1)	69.6 (15.7)
EVA Parent/patient, moyen (SD)	56.3 (21.2)	60.3 (23.8)
<b>Nombre d'articulations actives, moyenne (SD)</b>	<b>16.9 (12.9)</b>	<b>21.3 (15.9)</b>
Nombre d'articulations avec limitation des mouvements, Moyenne (SD)	17.9 (15.9)	20.7 (15.9)
VS, moyenne (SD)	54.1 (35.4)	57.6 (31.2)
CHAQ, moyenne (SD)	1.7 (0.8)	1.7 (0.8)
<b>Fièvre (les 7 derniers jours), n (%)</b>	<b>20 (54)</b>	<b>32 (43)</b>
MTX concomitant, n (%)	26 (70)	52 (69)
Posologie corticoïdes, (mg/kg/jour Predn eq), moyenne (SD)	0.27 (0.17)	0.29 (0.18)

# Critère principal

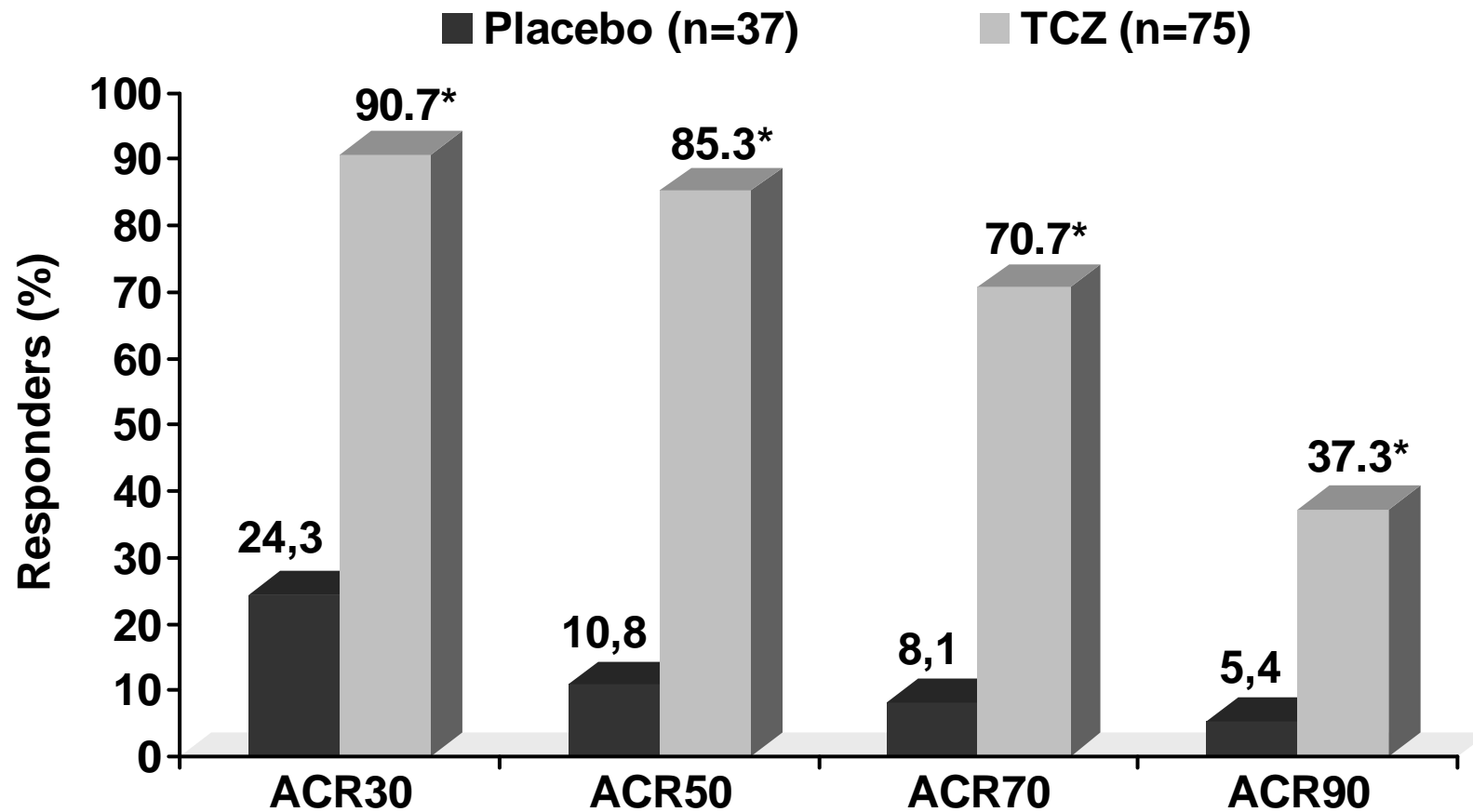
## ACR pedi 30 + absence de fièvre à la semaine 12 (population en ITT)



\*Différence pondérée; analyse de Cochran-Mantel-Haenszel ajustée sur les facteurs de stratification de la randomisation appliqués à l'inclusion

# Critères secondaires

Réponse ACR pedi 30/50/70/90 à la semaine 12 (ITT )

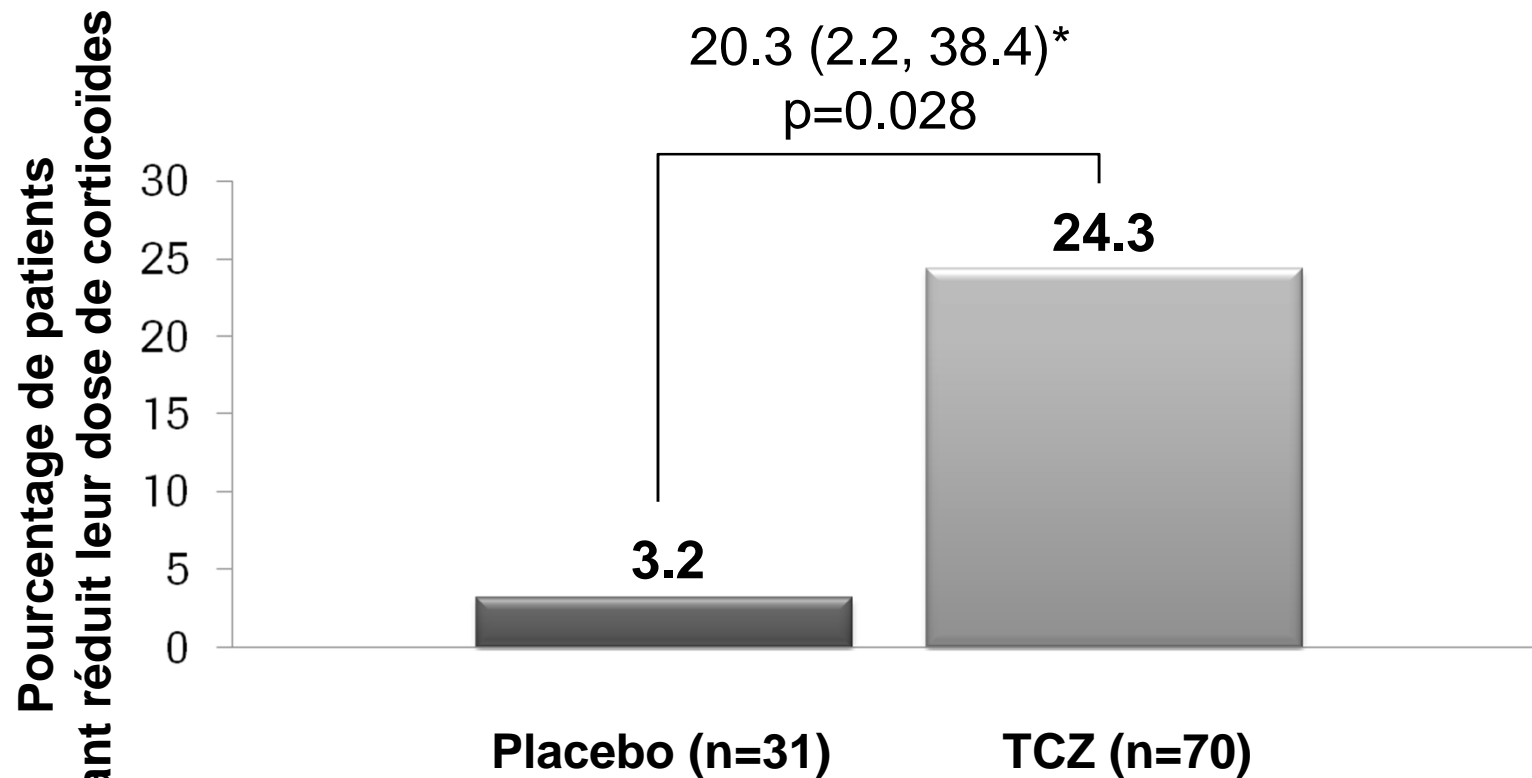


\*p<0.0001 Analyse de Cochran-Mantel-Haenszel ajustée sur les facteurs de stratification de la randomisation appliqués à l'inclusion

# Critères secondaires à S12

## Réduction des corticoïdes

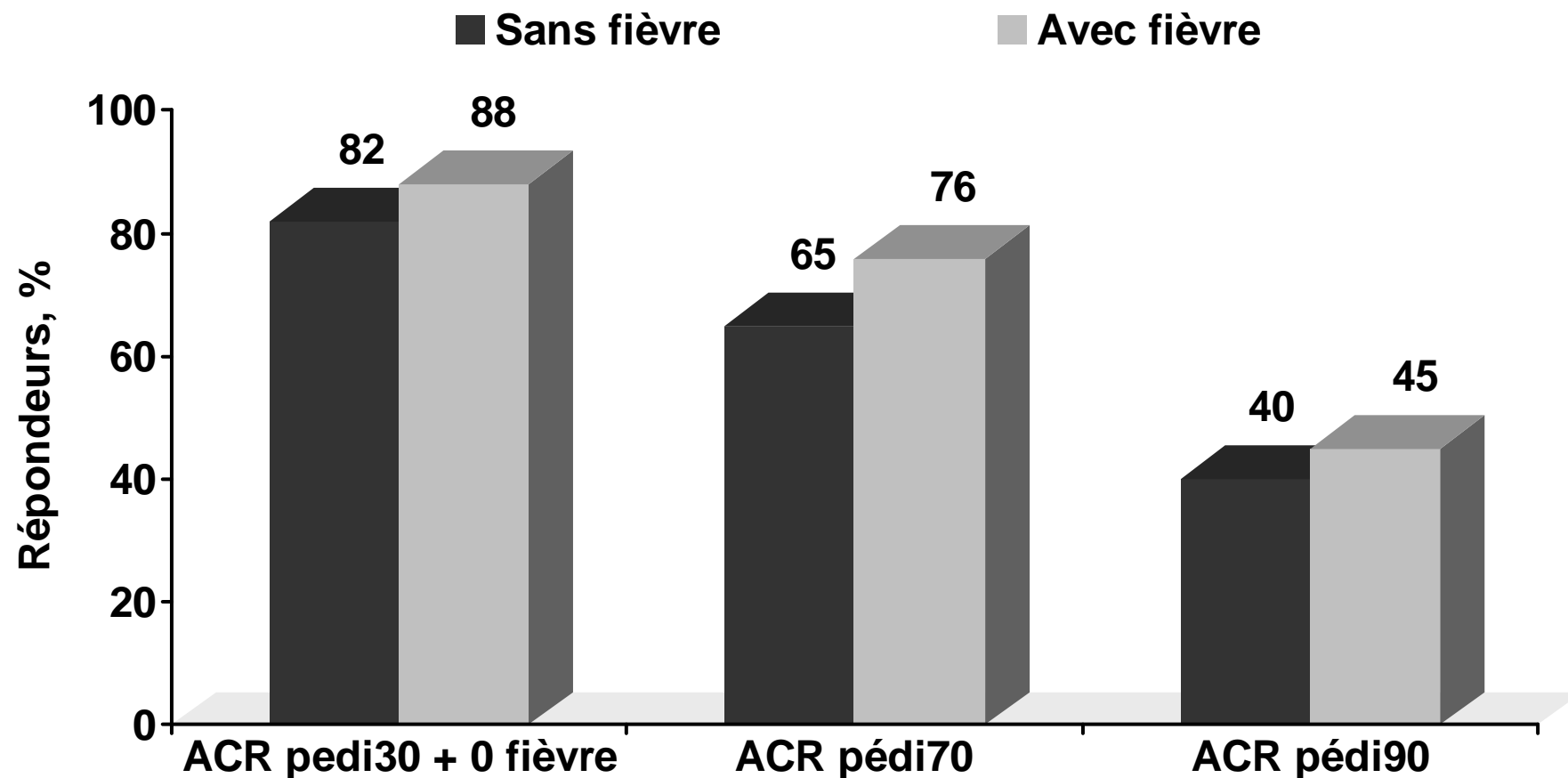
Patients recevant des corticoïdes oraux à l'inclusion ayant une réponse ACRpedi70 aux semaines 6/8 et une réduction de la dose de GC  $\geq 20\%$  à S12, sans nouvelle poussée (population ITT)



LOCF appliqué au données manquantes des composants du JIA ACR. \*Différence (95% CI); analyse de Cochran-Mantel-Haenszel ajustée sur les facteurs de stratification de la randomisation appliqués à l'inclusion

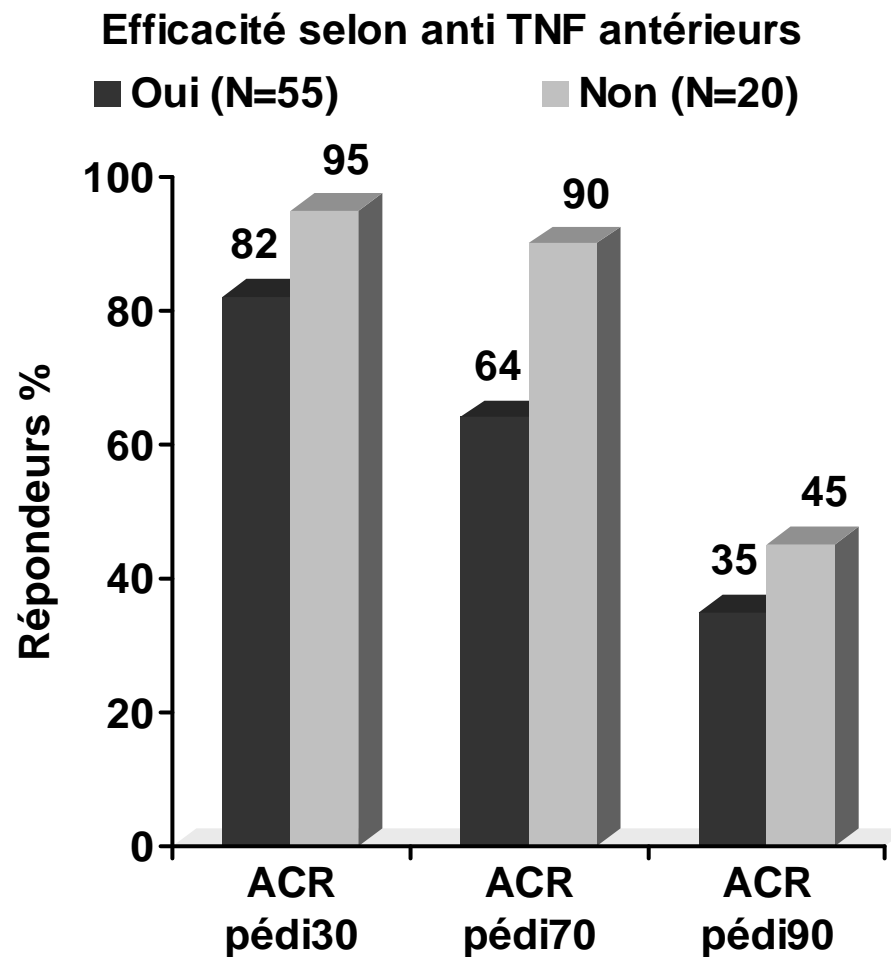
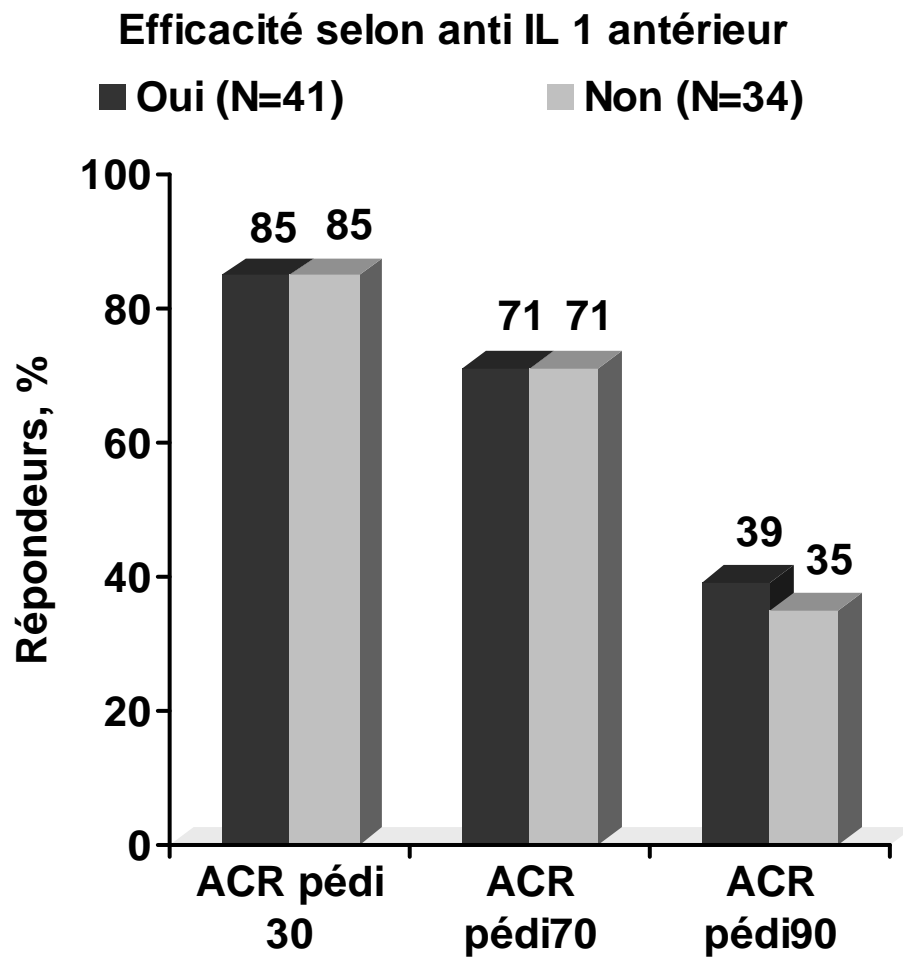


## TENDER Post hoc: efficacité à 12 semaines en fonction de la présence ou l'absence de fièvre à l'inclusion



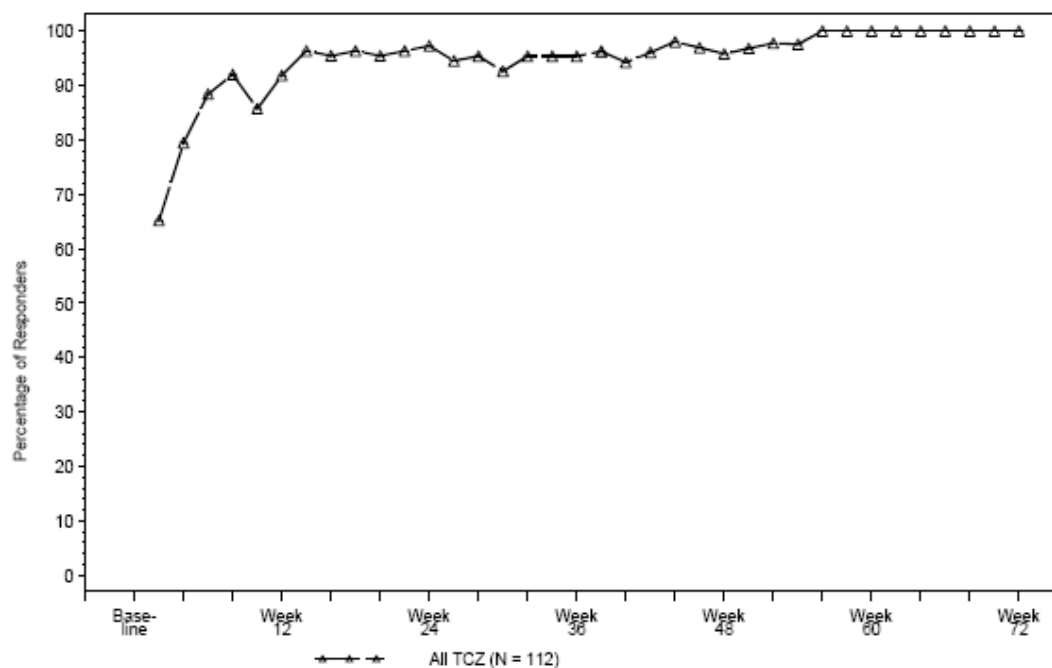
\* Absence de fièvre définie par absence de température  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$  au cours des 7 jours précédents; présence de fièvre définie par température  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$  sur une quelconque mesure au cours des 7 jours précédents

# TENDER Post hoc: efficacité à S12 en fonction du traitement antérieur reçu



# Résultats d'efficacité disponibles au-delà de S12

Maintien de l'efficacité du TCZ sur les réponses ACR pedi 30, 50, 70



ACR pedi 30

Maintien de l'efficacité du TCZ sur les composants de l'ACR pédiatrique, les signes systémiques, le CHAQ

# Résultats d'efficacité disponibles au-delà de S12 :

## Corticoïdes

- 92.2% des patients (103/112) étaient sous corticoïdes à l'inclusion.
- À environ un an de tocilizumab, 51.5% (53/103) des patients initialement sous corticoïdes n'en prenaient plus
- Après deux ans de maladie inactive sous tocilizumab, essai par palliers de 3 mois d'espacer les perfusions à toutes les 3 semaines puis toutes les 4 semaines puis d'arrêter ... succès chez une partie ( $\geq 25\%$ ) des patients

## Tolérance à la semaine 12

- 112 patients inclus, 75 dans le groupe TCZ et 37 dans le groupe placebo
- Traitement de secours : 20 (54%) dans le groupe placebo et 1 (1%) dans le groupe TCZ

	Placebo n=37	TCZ n=75
Exposition au traitement de l'étude (patient-semaines)	278.29	897.00
EIs/100 patient-semaines	17.2	16.4
Patients avec au moins un EI, n (%)	23 (62)	66 (88)
EIGs	0	4
Patients avec au moins un EIG, n (%)	0 (0)	3 (4)
Infections, n	14	55
Patients avec au moins une infection, n (%)	11 (30)	41 (55)
Infections graves, n	0	2
Patients avec au moins une infection grave, n (%)	0 (0)	2 (3)

# Tolérance

## EIGs (population de tolérance)

<b>Tolérance jusqu'à S12</b>	<b>Placebo (N=37) n (%)</b>	<b>TCZ 8 mg/kg (N=37) n (%)</b>	<b>TCZ 12 mg/kg (N=38) n (%)</b>	<b>All TCZ (N=75) n (%)</b>
<b>Angioedème</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1* (3)</b>	<b>1 (1)</b>
<b>Urticaire</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1* (3)</b>	<b>1 (1)</b>
<b>Arthrite bactérienne</b>	<b>0</b>	<b>1 (3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1)</b>
<b>Varicelle</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (3)</b>	<b>1 (1)</b>

\* 1 patient (Pt 1664) a eu 2 EIG

# Tolérance à la semaine 12

## Paramètres biologiques

- PNN
  - 10 pts TCZ avec neutropénie de Grade 2 ( $<1.5 - 1.0 \times 10^9/L$ )
  - 5 pts TCZ avec neutropénie de Grade 3 ( $<1.0 \times 10^9/L$ )
- Augmentation des transaminases (ALT)
  - 5 pts TCZ avec augmentation des ALT de Grade 2 ( $2.5 - 5 \times ULN$ )
  - 1 pts TCZ avec augmentation des ALT de Grade 3 ( $>5 \times ULN$ )
- Cholestérol total  $\geq 240$  mg/dL
  - Un\* cas dans le groupe placebo et 4 dans le groupe TCZ
  - Elévations soutenues et consécutives\*\* chez 2 patients

\* Augmentation survenue une seule fois sur la durée du suivi

\*\*Au moins 2 augmentations consécutives sur la durée du suivi

# Tolérance de l'extension long terme

- 6 décès, les 3 premiers sous tocilizumab, les autres à distance :
  - Pneumothorax inexpliqué à S50 chez un patient de 17 ans avec longue maladie antérieure, bon répondeur (ACR90)
  - 1 accident de la voie publique
  - 1 probable sepsis à strepto à la S104
  - HTAP sur « probable MVO » à 50 sem de ttt = sortie d'étude et décès 13 mois plus tard
  - HTAP et décès à 17 mois du début de l'étude chez un patient non répondeur qui avait arrêté l'étude 6 mois avant le décès et recevait un autre traitement biologique
  - SAM et décès à 3 ans du début de l'étude chez un patient non répondeur qui avait arrêté l'étude 13 mois avant et recevait un autre traitement biologique



# Conclusions

- analyses PK/PD = un profil comparable pour les deux doses de TCZ
- efficacité du TCZ importante à court terme (12-semaines) avec :
  - disparition des signes systémiques et réponse ACR pedi 30 chez 85% des enfants vs 24% sous placebo ;
  - L'ACR pedi30 est maintenu à 60 semaines
- Le profil d'EI du TCZ attendu (risque infectieux, allergique, ...), problème d'HTAP peut-être lié à l'évolution de la maladie ?
- Tocilizumab = AMM dans la FS-AJI depuis Août 2011
  - 12 mg/kg toutes les 2 semaines pour les patients < 30 kg
  - 8 mg/kg toutes les 2 semaines pour les patients ≥ 30 kg

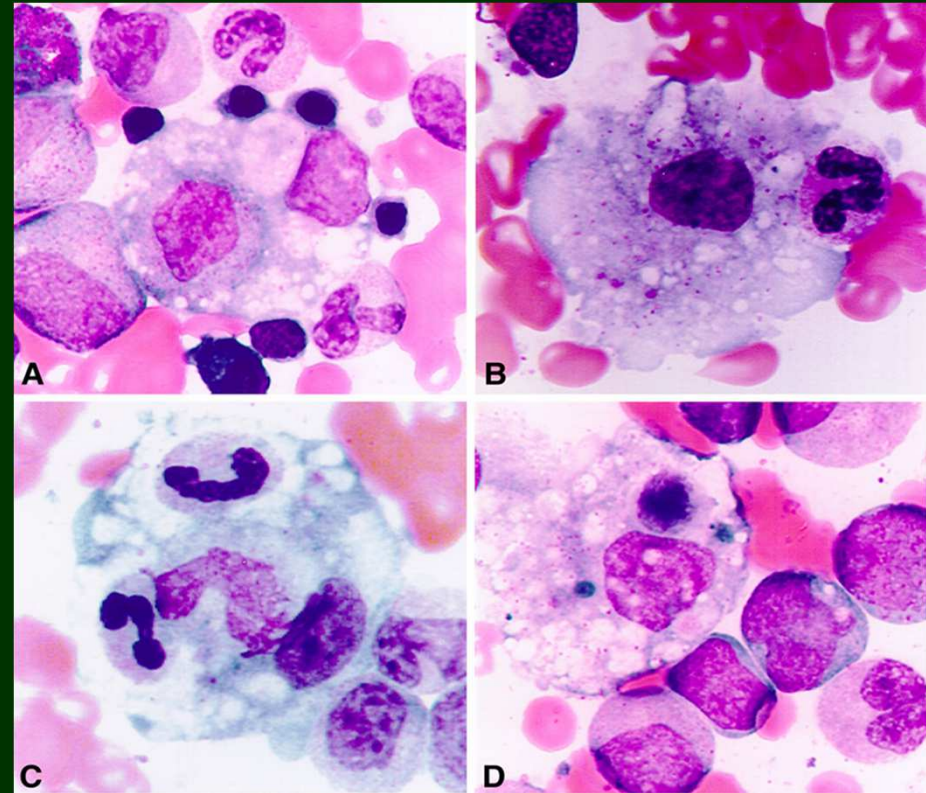
# Formes avec SAM parfois dès la phase initiale

## Patients à haut risque :

- Maladie systémique active, ferritine élevée
- $\pm$  polymorphismes MUNC 13/4 ou perforine?
- Immunosuppresseurs

## Facteurs déclenchants :

- Infections (intracellulaires)
- Médicaments et toxiques :
  - Sels d'or, sulfasalazine
  - AINS,  $\pm$  MTX,  $\pm$  biologiques



*Traitement : Corticothérapie  $\pm$   
ciclosporine, anti-*INF* gamma ?  
Anti-*IL-1* ou tocilizumab ?*

## Prise en charge du syndrome d'activation macrophagique

---

- Quelques case reports suggérant l'intérêt de biothérapies permettant de réduire l'activité systémique de la maladie chez des patients avec FS-AJI et SAM mis sous anti-IL-1 ou tocilizumab
- Plusieurs données suggèrent cependant que l'interféron gamma pourrait être la cytokine clé de la plupart des SAM dont ceux de la FS-AJI
- Expérience à venir avec un anticorps anti-interféron gamma (De Benedetti *et al*)

# FS-AJI : AMM / essais en cours

---

- FS-AJI évolutive, échec des AINS et corticostéroïdes :
  - Anti-IL-6 :
    - Tocilizumab : AMM voie IV 12 mg/kg toutes les 2 semaines si poids < 30 kg, sinon 8 mg/kg toutes les 2 semaines
    - Essai en cours avec tocilizumab et sarilumab SC
  - Anti-IL-1
    - Utilisation hors AMM de l'anakinra
    - AMM pour le canakinumab 4 mg/kg (maxi 300 mg) SC /4 semaines ... *mais prise en charge par l'assurance maladie en attente (très cher)*
    - Etude canakinumab de décroissance de dose

# Conclusion

- FSAJI à la phase initiale sans critères de gravité
  - AINS (indométacine ou autre)
- FSAJI avec atteinte articulaire d'emblée sévère
  - AINS + corticostéroïdes ou discuter biologique (centre expert)
- FSAJI avec SAM
  - Corticostéroïdes ± ciclosporine et attente d'un essai avec un anti-interféron gamma (autres biologiques = controversés)
- FSAJI évolutive, en échec des AINS et corticostéroïdes :
  - Tocilizumab (ROACTEMRA<sup>®</sup>)
    - ↳ AMM voie IV 12 mg/kg toutes les 2 semaines si poids < 30 kg, sinon 8 mg/kg toutes les 2 semaines
    - ↳ Essai pédiatrique en cours avec la forme SC
  - Anti-IL-1
    - ↳ Utilisation fréquente mais hors AMM de l'anakinra
    - ↳ AMM mais prise en charge en attente pour le canakinumab

## Quelques points clés

- Importance des mesures associées dont la prise en charge fonctionnelle
- Bilan pré-thérapeutique (immunosuppresseurs, biologiques)
  - Recherche de facteurs de risque d'infection
  - Mise à jour des vaccins (dont pneumocoque)
  - Bonne information des patients/parents, numéros d'urgence, information des différents correspondants
- Patients avec FS-AJI = particulièrement fragiles
  - Risque de SAM, ou d'hépatite sous a-IL-1 ou tocilizumab
  - Risque accru de réaction allergique (notamment tocilizumab IV)
    - ↳ Surveillance +++ du début de perfusion, chariot d'urgence
  - Risque de mauvaise tolérance d'une infection virale ou bactérienne
  - Plusieurs décès d'HTAP dont certains sous a-IL-1 ou tocilizumab (essentiellement sur maladie ayant évolué plusieurs années)