

ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE SYSTÉMIQUE, UNE MISE AU POINT

Tatjana Welzel, Andreas Woerner, Daniela Kaiser

Traducteur : Rudolf Schlaepfer



Tatjana Welzel

Andreas Woerner
Daniela Kaiser

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2024.1.4>

Introduction

Les manifestations de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) sont typiquement systémiques (p. ex. fièvre, érythèmes, hépatosplénomégalie, adénopathies, signes biologiques d'inflammation) et articulaires. La composante articulaire étant initialement parfois absente, le diagnostic représente un défi, un large spectre de diagnostics différentiels devant être pris en compte. Un diagnostic précoce ainsi qu'un traitement efficace sont importants, afin d'éviter des complications comme le syndrome d'activation macrophagique (SAM) et obtenir une rémission.

1. Arthrite juvénile idiopathique systémique : auto-immunité ou auto-inflammation ?

D'après les critères de classification l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est répartie en sept sous-groupes⁽¹⁾. Un de ces sous-groupes est l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs), connue aussi sous le nom de Maladie de Still. Alors que les maladies auto-immunes classiques sont dues en première ligne à une « surrégulation » du système immunitaire acquis (adaptatif), avec formation de cellules T auto-réactives spécifiques ou d'auto-anticorps, l'AJIs se manifeste au début par une régulation positive de différentes voies d'activation du système immunitaire inné, avec une réaction inflammatoire stérile⁽²⁾. La compréhension de la pathogénèse de l'AJIs a été approfondie et cette maladie est actuellement considérée comme un mélange d'auto-immunité et auto-inflammation. Comme pour l'AJIs, on constate ces dernières années pour de nombreuses maladies rhumatologiques qu'une séparation stricte entre auto-immunité et auto-inflammation n'est pas possible mais qu'il existe parfois des chevauchements⁽³⁾.

1.1. Pathogénèse et modèle biphasique

Pour l'AJIs on admet actuellement un modèle biphasique⁽⁴⁾. Au début se manifestent des symptômes qu'on trouve aussi dans des maladies auto-inflammatoires. Dans cette phase on constate une suractivation du système immunitaire inné avec sécrétion de cytokines, occasionnant une forte réaction inflammatoire systémique. Une fonction-clé est rem-

plie par les interleukines IL-1, IL-6, IL-18 et les protéines S-100⁽⁵⁻⁷⁾. L'activation des protéines S-100, liant le calcium, peut stimuler le récepteur toll-like 4 (TLR-4), qui à son tour peut entretenir l'inflammation stérile. L'AJIs peut évoluer vers une forme articulaire chronique, l'IL-17 devenant alors importante^(4,8). À partir de l'hypothèse d'une fenêtre d'opportunité (« window-of-opportunity »), on suppose pouvoir empêcher le passage de l'hyper-/auto-inflammation à l'auto-immunité de l'AJIs par l'utilisation précoce et ciblée d'inhibiteurs de cytokines⁽⁹⁾.

2. Le parcours diagnostique

2.1. Clinique

On peut diviser les manifestations cliniques de l'AJIs en « systémiques » et « articulaires ». Cette distinction paraît raisonnable, les manifestations systémiques pouvant précéder l'arthrite de plusieurs semaines ou mois, voire l'arthrite ne survenant plus grâce au traitement précoce; la triade « fièvre, éruption, arthrite », autrefois typique, n'est donc plus forcément présente^(10,11).

Les **manifestations systémiques** caractéristiques de l'AJIs sont la fièvre récurrente et l'éruption cutanée évanescence (rash) typique. La fièvre débute souvent brutalement et peut dépasser les 39 °C, souvent une à deux fois par jour, suivie d'une normalisation spontanée de la température⁽¹¹⁾. Pendant la poussée fébrile l'état général des enfants est réduit. L'éruption cutanée a typiquement une couleur « saumon » avec des bords flous, les macules étant parfois confluentes; situées sur le tronc et la partie proximale des extrémités; elles apparaissent souvent en même temps que la fièvre⁽¹²⁾. Un signe de l'inflammation systémique est en outre la présence d'adénopathies multiloculaires, d'hépatomégalie et splénomégalie^(11,12). Est également possible une sérosité stérile sous forme de pleurite, péricardite et/ou péritonite^(11,12). La cardiomyopathie dilatée est une manifestation organique rare qui, en présence de douleurs précordiales, tachydyspnée ou tachycardie inexpliquée, doit être exclue par un examen cardiologique⁽¹³⁾. Alors que chez l'adulte présentant un « adult

Correspondance :
Tatjana.welzel@ukbb.ch

onset Still disease (AOSD) » le mal de gorge et la pharyngite font souvent partie des symptômes classiques, cette atteinte est rare chez l'enfant⁽¹⁴⁾. Par contre chez l'enfant avec un AJIs les manifestations hépatiques, gastro-intestinales ou neurologiques (centrales) doivent toujours faire envisager un syndrome d'activation macrophagique (SAM, cf. ci-dessous). Des données récentes montrent que les enfants avec un début précoce d'AJs et SAM peuvent développer des maladies du parenchyme pulmonaire potentiellement létales (p. ex. une protéinose alvéolaire pulmonaire et/ou une pneumopathie lipidique endogène)^(15,16).

Font partie des **symptômes articulaires** outre l'arthrite d'autres troubles musculo-squelettiques. L'arthrite n'est souvent pas manifeste dans la phase précoce. Si initialement présente, elle est souvent oligoarticulaire et asymétrique, touchant surtout la colonne cervicale et les articulations des hanches, épaules, genoux et chevilles. Peut également se manifester une ténosynovite des articulations du carpe, des doigts et de la cheville⁽¹²⁾. Les formes chroniques et récidivantes d'AJs présentent généralement une polyarthrite sévère. Parmi les complications on compte la destruction articulaire avec limitation douloureuse de la mobilité, les contractures et les hypotrophies musculaires. Les atteintes articulaires d'une AJs persistante ou récurrente conditionnent l'évolution à long terme et la qualité de vie.

2.2. Analyses biologiques

Dans la phase initiale on trouve typiquement une leucocytose et neutrophilie, une protéine C-réactive (CRP) très élevée, une vitesse de sédimentation (VS) nettement élevée ainsi qu'une anémie hyporégénérative et une thrombocytose. Une discrète augmentation des transaminases et D-dimères est possible⁽¹¹⁾. Caractéristiques pour l'AJs sont des taux de ferritine nettement élevés⁽¹¹⁾. Le dosage des protéines S-100 (p. ex. S-100A8/A9; synonyme : calprotectine plasmatique) dans la phase aiguë se fait surtout en vue d'un diagnostic différentiel⁽¹⁷⁾. Contrairement aux maladies infectieuses, les protéines S-100 sont très élevées dans l'AJs^(7,17). Leur dosage peut aussi servir au suivi de la maladie et contribuer à déceler une inflammation subclinique et à adapter le traitement⁽¹⁸⁾. Dans l'AJs on ne trouve pas d'anticorps spécifiques. Un panel de cytokines peut s'avérer utile. L'imagerie permet d'objectiver l'arthrite, la sérosite ainsi que l'hépatosplénomégalie et les adénopathies.

2.3. Diagnostic différentiel et diagnostic

La maladie débute généralement par une fièvre d'origine indéterminée. Les diagnostics différentiels envisagés sont les infections, les maladies tumorales ainsi que d'autres maladies rhumatismales-inflammatoires ou auto-immunes d'organes ou systémiques (voir tableau 1).

Le diagnostic d'AJs étant à ce jour clinique, il est particulièrement important de l'assurer en excluant les possibles diagnostics différentiels. Pour assurer l'homogénéité des communications scientifiques, des critères de classification de l'AJs ont été créés, utili-

sés en partie à des fins diagnostiques aussi dans la pratique quotidienne. D'après les critères de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) l'AJs est définie en tant qu'arthrite durant ≥ 6 semaines chez des enfants et adolescents ≤ 16 ans, avec une fièvre récurrente durant au moins deux semaines et la présence d'un des symptômes suivants : érythème cutané fugace, adénopathies généralisées, hépato- et/ou splénomégalie, sérosité⁽¹⁾. Les critères de l'ILAR ne sont néanmoins pas assez sensibles pour une détection précoce de l'AJs. L'arthrite notamment pouvant être absente au début de la maladie, la Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) a proposé de nouveaux critères pour l'AJs⁽¹⁹⁾ (voir tableau 2).

3. Complication redoutée: Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une complication potentiellement mortelle de maladies rhumatismales comme l'AJs ou d'autres maladies auto-inflammatoires avec une activation incontrôlée des phagocytes et dysfonction d'organes. Le SAM comme aussi la lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire (HLH) sont des syndromes inflammatoires hyperferritinémiques, dus à un choc cytokinique avec prolifération incontrôlée des cellules T et hyperactivation des macrophages. L'hémophagocytose dans la moelle osseuse, les ganglions ou la rate donne le nom à la maladie mais sa mise en évidence n'est ni nécessaire ni suffisamment sensible ou spécifique pour le diagnostic⁽²⁰⁾. Le SAM peut survenir lors de la manifestation initiale de l'AJs, de façon abrupte ou être déclenché par une infection (surtout virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus, virus de l'herpès humain)⁽²¹⁾. Les symptômes cardinaux sont une fièvre élevée persistante, des symptômes cardiorespiratoires (p. ex. hypotension, choc, insuffisance cardiaque, défaillance cardiaque, syndrome de détresse respiratoire), une dysfonction hépatique avec hépatosplénomégalie, ainsi que des troubles du système nerveux central (p. ex. perte de la vigilance, convulsions, coma)⁽²¹⁾.

Du point de vue biologique on trouve des cytopénies isolées ou combinées, une hyperferritinémie (taux $>10\,000$ ng/ml), une augmentation abrupte des transaminases, une chute de la VS (consommation de fibrinogène) ainsi que des taux élevés du récepteur soluble IL-2. La ponction de moelle osseuse peut mettre en évidence une hémophagocytose, dont l'absence n'exclut pourtant pas un SAM⁽²²⁾. Le diagnostic du SAM chez l'enfant et l'adolescent avec une AJs est un défi, les critères diagnostics HLH-2004 étant malheureusement insuffisants pour détecter un SAM chez les patients avec une AJs⁽²³⁾. Des critères de classification pour le SAM associé à l'AJs ont donc été élaborés (voir tableau 3), conçus en première ligne pour les études cliniques mais qui peuvent sensibiliser aussi au quotidien clinique⁽²⁴⁾. Au lit du patient on portera une attention particulière à l'évolution des taux biologiques et de la clinique, afin de détecter précocement un SAM silencieux avant qu'il ne devienne manifeste.

Maladies infectieuses, p. ex.	Bartonella henselae
	Mycoplasmes
	Tuberculose
	Bactéries
	Infections virales (cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, virus de l'immunodéficience humaine)
	Endocardite
	Ostéomyélite / abcès
Maladies onco-hématologiques, p. ex.	Leucémie
	Lymphome
	Tumeurs solides
	Histiocytose à cellules de Langerhans
	Lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire (HLH)
Maladies auto-inflammatoires, p. ex.	Syndrome d'activation macrophagique lié à NLRC4
	Syndromes auto-inflammatoires monogéniques ou polygéniques
Déficits immunitaires congénitaux, p. ex.	Syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS)
Autres, p. ex.	Fièvre rhumatismale aiguë
	Maladies gastro-intestinales inflammatoires chroniques
	Syndrome de Kawasaki
	Syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS-TS)
	Maladie de Kikuchi-Fujimoto
	Sarcoïdose
	Syndrome de Sweet
	Lupus systémique

Tableau 1. *Diagnostics différentiels de l'AJIs.*

4. Traitement et prise en charge

La prise en charge de l'AJIs comprend, outre le traitement médicamenteux, souvent de la physiothérapie et des spécificités inhérentes au suivi pédiatrique. Des infections bactériennes typiques peuvent se manifester différemment sous immunosuppression médicamenteuse. Il faut aussi considérer que lors d'une maladie infectieuse, l'AJIs peut se réactiver et en présence du virus de l'influenza on envisagera l'administration d'oseltamivir. En outre sont en vigueur des recommandations vaccinales spécifiques lors d'immunosuppression pendant l'enfance et l'adolescence; la vaccination intramusculaire contre la grippe est par exemple recommandée, les vaccins vivants en général ne devraient par contre pas être administrés⁽²⁵⁾. Le rappel rougeole-oreillons-rubéole et la vaccination contre le virus varicelle-zona peuvent être envisagés sous traitement immunosuppresseur dans des situa-

Patient fébrile avec diagnostic (suspecté) d'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)

Ferritine > 684 ng/ml

ET 2 des paramètres suivants:

- Thrombocytes $\leq 181 \times 10^9 /l$

- Aspartate aminotransférase, ASAT > 48 U/l

- Triglycérides > 156 mg/dl (> 1,76 mmol/l)

- Fibrinogène $\leq 3,60 \text{ g/l}$

Tableau 3. *Critères de classification pour le syndrome d'activation macrophagique associé à l'AJIs⁽²⁴⁾.*

Critères ILAR ¹⁹⁾	Critères PRINTO ¹⁹⁾
Prémisse	
Exclusion d'autres maladies	Exclusion d'autres maladies
Patient < 16 ans au début de la maladie	Patient < 18 ans au début de la maladie
Critères pour AJIs remplis en présence de	
2 critères principaux ET	Fièvre intermittente récurrente ≥ 2 semaines, documentée régulièrement à 3 jours au moins (quotidiennement ≥ 39°C et ≤ 37°C dans l'intervalle) ET
≥ 1 critère accessoire	2 critères principaux OU 1 critère principal et ≥ 2 critères accessoires
Critère principal	
Arthrite d'au moins une articulation pendant au moins 6 semaines	Exanthème érythémateux fugace
Fièvre intermittente récurrente pendant ≥ 2 semaines, documentée régulièrement à 3 jours au moins (quotidiennement ≥ 39°C et ≤ 37°C dans l'intervalle)	Arthrite
Critères accessoires	
Éruption érythémateuse fugace	Arthralgie ≥ 2 semaines
Adénopathie généralisée	Adénopathie généralisée et/ou hépatosplénomégalie
Hépatosplénomégalie	Sérosite
Sérosite	Leucocytose (> 15 000/μl) avec neutrophilie

Tableau 2. Aperçu des critères de classification de l'AJs.

tions spécifiques, après consultation du rhumatologue traitant⁽²⁵⁾. Le traitement médicamenteux de l'AJs vise la suppression de l'activité inflammatoire, afin d'obtenir une maladie inactive voire une rémission et éviter les complications. Ces dernières années ont été développées des stratégies treat-to-target (T2T). Par des contrôles cliniques et biologiques réguliers ont suivi l'activité de la maladie et vérifie si les objectifs thérapeutiques ont été atteints. Dans le cas contraire, le traitement est intensifié par un changement ou la combinaison de médicaments, ou une augmentation du dosage ou de la fréquence d'administration. Les médicaments les plus utilisés sont décrits en détail ci-après.

4.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Certains patients atteints d'une AJIs peuvent répondre à l'administration isolée d'AINS, on peut donc envisager un bref essai thérapeutique^(26,27). Une rapide intensification du traitement est recommandée en cas de non réponse.

4.2. Corticostéroïdes

La monothérapie de l'AJs par corticostéroïdes n'est plus recommandée par l'American College of Rheuma-

tology, elle peut néanmoins être utile en attendant que le traitement par inhibiteurs de cytokines soit disponible⁽²⁶⁾. Les corticoïdes jouent un rôle important lors d'une péricardite ou myocardite symptomatique (p. ex. dosés 0,5–2 mg/kg/j)^(12,13). Le traitement par corticostéroïdes hautement dosés (p. ex. méthylprednisolone 10–30 mg/kg/j par voie iv pendant 3 jours, max. 1000 mg/j) est recommandé pour le SAM associé à l'AJs⁽²⁶⁾. Lorsque les corticoïdes sont prescrits pour une AJIs avec ou sans SAM, le dosage devrait être progressivement réduit dès que possible. On peut envisager l'infiltration locale intra-articulaire par des stéroïdes dans certaines articulations lors d'une AJIs, néanmoins cela ne traite pas l'inflammation systémique et comporte le risque de récides à court terme⁽²⁸⁾.

4.3. Antirhumatismaux modificateurs de la maladie conventionnels (cDMARDs)

Les cDMARDs, p. ex. le méthotrexate, ont un effet insuffisant sur l'inflammation systémique et n'ont donc plus leur place dans le traitement initial de l'AJs ou du SAM⁽²⁶⁾. Ils peuvent par contre s'avérer une option thérapeutique efficace pour l'arthrite et être combinés aux inhibiteurs de cytokines lorsque la réponse à ces derniers est insuffisante^(26,27).

4.4. Inhibiteurs de cytokines

L'évolution biphasique et l'hypothèse de la « window-of-opportunity » ont modifié ces dernières années le traitement médicamenteux de l'AJs, en recommandant l'emploi précoce des inhibiteurs de cytokines^(26,27). Les inhibiteurs d'IL-1 (p. ex. anakinra et canakinumab) et les inhibiteurs d'IL-6 (p. ex. tocilizumab) jouent notamment un rôle essentiel dans le traitement médicamenteux de l'AJs et du SAM associé à l'AJs⁽²⁶⁾. Les inhibiteurs de cytokines sont très efficaces et en général bien tolérés, bien que des maladies pulmonaires létales aient été observées surtout chez des enfants très jeunes et des patients avec trisomie 21 traités par ces substances^(15,16). En Suisse sont autorisés pour le traitement de l'AJs le canakinumab, un anticorps humain contre IL-1b et le tocilizumab, un anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur IL-6. En Europe est également autorisé pour le traitement de l'AJs dès l'âge de huit mois l'antagoniste recombinant à brève durée d'action du récepteur de l'IL-1 anakinra. Les inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNF) (p. ex. étanercept, adalimumab) sont moins efficaces lors d'AJs que lors d'AjI polyarticulaire et sont utilisés surtout pour une arthrite réfractaire au traitement, sans signes d'inflammation systémique, ou lors d'un échec thérapeutique des inhibiteurs d'IL-1 ou IL-6⁽²⁷⁾.

4.5. Autres options thérapeutiques (de réserve)

L'anticorps monoclonal anti-IFN- γ emapalumab s'est avéré efficace dans des études lors d'échec thérapeutique par stéroïdes hautement dosés pour un SAM associé à l'AJs⁽²⁹⁾. Les *inhibiteurs* des Janus kinases (JAK) pourraient être une alternative efficace pour une AJs réfractaire; leur efficacité est évaluée dans plusieurs études^(30,31).

5. Évolution et pronostic

Sur la base de données cliniques historiques, l'AJs peut avoir une évolution monophasique, polyphasique ou persistante. Les enfants avec une évolution monophasique montrent une bonne réponse au traitement médicamenteux avec une rémission à long terme aussi sans médication. La forme polyphasique se caractérise par des exacerbations intermittentes après des rémissions sans médicaments. Les patients avec une évolution persistante manifestent une activité (sub) clinique de la maladie dès la discontinuation de la médication. La nouvelle compréhension de l'AJs et l'emploi précoce des inhibiteurs de cytokines ont positivement influencé ces dernières années l'issue pour les enfants et adolescents avec une AJs, ils rendent possible une rémission stable par un sevrage progressif voire suppression à long terme des médicaments⁽³²⁾. Par la diminution des stéroïdes et la meilleure maîtrise de l'activité de la maladie on réduit des complications à long terme comme par exemple le retard de croissance ou de la puberté, l'ostéoporose, les nécroses osseuses et les complications métaboliques-cardiovasculaires. On signale aussi moins de complications sévères articulaires, avec limitation de la mobilité, destructions articulaires ou la nécessité de prothèses articulaires.

Pour la bibliographie, veuillez consulter notre version en ligne de l'article.

Auteurs

Dr. med. Tatjana Welzel, Pädiatrische Rheumatologie, Pädiatrisches Forschungszentrum, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Basel

Dr. med. Andreas Woerner, Pädiatrische Rheumatologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Basel

Dr. med. Daniela Kaiser, Pädiatrische Rheumatologie, Kinderspital Zentralschweiz, Luzern

Conflit d'intérêts:

Les auteurs ne signalent pas de conflits d'intérêts en lien avec cette contribution. Dr med. Tatjana Welzel a présenté des exposés pour Novartis (sans honoraire personnel).