

Quelles pathologies immunologiques sont ciblées par la médecine de précision?

Dre GÉRALDINE BLANCHARD-ROHNER^a, Pr MICHAEL HOFER^b et Dre STEPHANIE GARCIA-TARODO^c

Rev Med Suisse 2023; 19: 370-3 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.815.370

Les maladies immunologiques en pédiatrie représentent un vaste répertoire de maladies à expression systémique ou ciblée, dont le phénotype et l'approche thérapeutique varient selon l'âge mais aussi, dernièrement, des données apportées par le génotype et la pathologie sous-jacente. La caractérisation moléculaire des déficits immunitaires primaires a permis d'y appliquer une thérapie ciblée sur les voies défectueuses impliquées. Dans les atteintes immunologiques du SNC, la reconnaissance des caractéristiques à l'âge pédiatrique permet d'appliquer une intervention thérapeutique précoce et ciblée pour minimiser le cumul d'invalidité. Pour les maladies rhumatismales, comme pour toutes ces maladies immunologiques rares, l'élaboration de registres et des projets multicentriques permettent de définir les stratégies cliniques pratiques.

Which immunological pathologies are targeted by precision medicine?

Pediatric immune disorders encompass an array of disorders with either a systemic or tissue-specific expression, whose phenotype and therapeutic approach often depend on age. More recently, genotypic traits and knowledge of the underlying pathophysiological processes have facilitated a more individualized clinical approach. Molecular characterization in primary immune disorders has provided molecular targets for immunotherapies. In immune-mediated disorders of the CNS, better recognition of pediatric characteristics has enabled earlier diagnosis and treatment initiation. For rheumatismal disorders, like all rare immune disorders, the setting up of multi-centre registers and collaborative studies provide the framework for targeted clinical strategies.

DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMAIRES ASSOCIÉS À UNE DYSRÉGULATION IMMUNITAIRE

Ces 20 dernières années, des avancées phénoménales dans le diagnostic moléculaire des déficits immunitaires primaires ont eu lieu grâce aux techniques de séquençage à haut débit. On estime qu'il y a plus de 450 déficits immunitaires primaires

associés à des mutations germinales monogéniques, qui résultent en une perte de fonction (Loss of Function (LOF)) ou en un gain de fonction (GOF) de la protéine qu'elles codent. L'avènement des traitements biologiques a permis aux cliniciens d'appliquer la médecine de précision en ciblant l'activité des voies intracellulaires qui sont défectueuses.

PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE (PI3K)Δ SYNDROME (APDS)

Le syndrome APDS est un déficit immunitaire causé par une mutation dans les gènes *PIK3CD* ou *PIK3R1*, qui codent pour l'une des sous-unités de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), une enzyme importante dans l'activation de la voie mTOR (Mammalian Target of Rapamycin). Ces mutations causent une hyperactivation de la voie PI3K. Cette maladie se caractérise par une susceptibilité aux infections, associée à une auto-immunité, une lymphoprolifération et un risque augmenté de lymphome.¹ Le traitement standard inclut les antibiotiques en prophylaxie et la substitution d'immunoglobulines pour prévenir les complications infectieuses. Différents traitements sont aussi utilisés pour contrôler la lymphoprolifération et l'auto-immunité, comme le rituximab et les inhibiteurs de mTOR, comme la rapamycine.² Des essais cliniques sont en cours pour 2 nouveaux traitements qui ciblent sélectivement la voie défectueuse; des inhibiteurs sélectifs de la PI3Kδ, le léniolisib administré par voie orale et le némiralisib.³

HAPLO-INSUFFISANCE EN CTLA-4

L'haplo-insuffisance en CTLA-4 est causée par des mutations hétérozygotes germinales dans le gène *CTLA-4*. Il s'agit d'un récepteur exprimé par les cellules T, qui inhibe l'activation cellulaire. L'expression de la molécule CTLA-4 est cruciale pour la tolérance immunitaire. Elle se caractérise par des cytopénies auto-immunes, une lymphoprolifération non maligne, des infections respiratoires ainsi que des entéro-pathies. Le traitement inclut l'abatacept et le bélatcept, des protéines de fusion contenant le domaine extracellulaire du CTLA-4 et une région constante d'une immunoglobuline, inhibant ainsi l'activation des cellules T.⁴ Un autre traitement est le védolizumab, un anticorps monoclonal humanisé qui cible l'expression du récepteur intestinal d'intégrine α4β7 dans les cellules T. Il est utilisé pour les entérocolites auto-immunes réfractaires.⁵

^aUnité d'immunologie-vaccinologie pédiatrique, Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bUnité romande d'immuno-rhumatologie pédiatrique, Service de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, et Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^cUnité de neurologie pédiatrique, Service des spécialités, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
geraldine.blanchardrohner@hcuge.ch | michael.hofer@chuv.ch
stephanie.porri@hcuge.ch

DÉFICIT EN LRBA

Le LRBA (Lipopolysaccharide-Responsive and Beige-Like Anchor) est une protéine cytosolique qui permet le recyclage du CTLA-4. Sans LRBA, le CTLA-4 est dégradé et son expression sur les cellules est diminuée. Ainsi, le phénotype d'un déficit en LRBA ressemble à l'haplo-insuffisance en CTLA4. Un traitement d'abatacept est aussi utilisé pour ce déficit.

MUTATION GAIN DE FONCTION EN STAT1

La voie de signalisation JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transduction and Activator of Transcription) constitue une voie de signalisation rapide entre la membrane et le noyau. Différentes cytokines et facteurs de croissance (IFN, IL-6, IL-21, etc.) se lient à des récepteurs sur la surface des cellules, qui peuvent activer différentes Janus Kinase (JAK) sur la partie intracytoplasmique du récepteur, induisant une translocation nucléaire des molécules STAT pour activer la transcription de différents gènes cibles qui régulent diverses voies immunes et contrôlent la prolifération, la différenciation et la survie des cellules. Bien que les fonctions des différentes molécules JAK et STAT se chevauchent partiellement, les mutations individuelles dans les gènes *STAT* et *JAK* sont associées à des phénotypes spécifiques.⁶ Par exemple, des mutations LOF dans le gène *STAT1* (LOF *STAT1*) mènent à une susceptibilité sévère aux infections virales et mycobactériennes dues à une réponse perturbée dans la voie des IFN de types I et II. Au contraire, des mutations GOF dans le gène *STAT1* (GOF *STAT1*) sont associées à une candidose mucocutanée chronique, et à des réactions d'auto-immunité, comme une hypothyroïdie, une cytopénie, un diabète, un lupus, une entéropathie, une arthrite ou une sclérose en plaques (SEP).⁷ Il y a aussi un risque d'anévrisme, de vasculopathie et de cancer. Chez les patients avec une mutation GOF *STAT1*, les manifestations auto-immunes sont souvent réfractaires au traitement conventionnel. La compréhension moléculaire de la voie de signalisation JAK-STAT a permis de développer des inhibiteurs pharmacologiques plus ciblés. Il existe 5 molécules inhibitrices de JAK: le tofacitinib (inhibiteur de JAK1 et JAK3), le ruxolitinib (inhibiteur de JAK1 et JAK2), le baricitinib (inhibiteur de JAK1 et JAK2), le filgotinib (inhibiteur plus sélectif de JAK1) et le decernotinib (inhibiteur sélectif de JAK3).⁸ Le traitement avec des inhibiteurs de JAK a été testé chez des patients avec des mutations GOF *STAT1* et a montré des résultats très prometteurs, cependant le risque d'infections fongiques et virales reste élevé.

ATTEINTES IMMUNITAIRES DU SNC: L'EXEMPLE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

La reconnaissance du début précoce en âge pédiatrique dans les syndromes démyélinisants acquis (SDA) du SNC a permis l'élaboration de critères diagnostiques définis et des protocoles thérapeutiques adaptés pour cette tranche d'âge. Les présentations cliniques atypiques ou frustrées chez le jeune enfant et préadolescent sont mieux reconnues. L'hétérogénéité clinique impose une approche individualisée dans la prise en charge de ces syndromes, centrée sur l'enfant et son entourage, ses facteurs de risque et sa réponse thérapeutique.

Définition des syndromes démyélinisants acquis

Les SDA pédiatriques sont un groupe de maladies inflammatoires du SNC caractérisées par une démyélinisation immuno-médiée du cerveau et/ou de la moelle épinière. Elles sont monophasiques (encéphalomyélite aiguë disséminée, névrite optique, myélite transverse) ou récurrentes (SEP, maladie du spectre de la neuromyérite optique (NMOSD), maladie du spectre des anticorps antiglycoprotéines oligodendrocytaires de la myéline (MOGAD)). Plus d'un tiers des enfants présentant un premier épisode démyélinisant clinique évolueront vers une forme récurrente.

Facteurs génétiques et environnementaux

Plusieurs études ont identifié des facteurs de risque chez les enfants lors d'une première poussée clinique, de même que l'impact positif du contrôle des facteurs modifiables sur la sévérité de leur maladie. Le composant génétique majeur de susceptibilité pour la SEP est localisé sur le locus du complexe majeur d'histocompatibilité HLA-DRB1*1501.⁹ Parmi les facteurs environnementaux,¹⁰ une concentration sérique basse en vitamine D, un IMC élevé, une séropositivité pour le virus d'Epstein-Barr, une exposition passive au tabagisme parental, une dysbiose intestinale, un âge de > 11 ans et un stade postpubère sont associés à un risque accru de SEP. Les investigations des risques accrus dans les maladies NMOSD et MOGAD au-delà de la séropositivité sont limitées.

Diagnostic précoce de la SEP pédiatrique

Actuellement, l'évolution vers une SEP à début pédiatrique est mieux anticipée grâce à des critères diagnostiques raffinés qui s'appliquent aux enfants âgés de ≥ 11 ans avec une réserve pour ceux plus jeunes.¹¹ Les critères démontrent une dissémination dans le temps et dans l'espace et permettent de poser le diagnostic de SEP à la première poussée clinique avec des examens concordants (IRM cérébrale et médullaire, analyse du LCR). La SEP reste rare chez l'enfant, avec une incidence de 1 à 3 cas pour 100 000 enfants/année, mais 3 à 5% des personnes atteintes vont débiter la maladie avant l'âge de 18 ans.⁹ Ces enfants risquent d'arriver à l'âge adulte avec un cumul d'invalidité significatif.

Particularités cliniques de la SEP pédiatrique

Les SEP pédiatriques évoluent exclusivement sous forme de poussées-rémissions, avec une première poussée souvent monofocale. Le taux de rechutes annuel est 2 à 3 fois plus élevé chez l'enfant que l'adulte. Les poussées se manifestent souvent en premier par des symptômes sensitifs, puis moteurs et visuels. Il est important de rechercher des symptômes chroniques tels que la fatigue, les douleurs, une spasticité, un trouble anxiodépressif et un déclin cognitif. Ces aspects ont un impact significatif sur les performances scolaires. Selon les études, jusqu'à deux tiers des enfants ont des résultats inférieurs à la norme au bilan neuropsychologique. Les études d'analyse volumétrique à l'IRM cérébrale montrent un défaut de croissance cérébrale par rapport à l'âge et une atrophie thalamique déjà à l'adolescence. Ces enfants nécessitent la mise en place d'un protocole d'aménagement scolaire indivi-

dualisé qui spécifie leurs déficits cognitifs et s'adapte à leur évolution au décours de la maladie.

Traitement préventif

Depuis 2010, les études comparatives des divers traitements immunosuppresseurs pour la SEP pédiatrique se multiplient, offrant à la fois une thérapie plus individualisée mais également plus complexe (tableau 1). Il y a un changement de modalité thérapeutique sur les dernières années où l'immunothérapie agressive est privilégiée, avec l'objectif d'atteindre un état de «non-évidence d'activité inflammatoire» clinique et radiologique. Cette approche se fonde sur une activité inflammatoire élevée chez l'enfant et le risque de déclin fonctionnel accumulé lors de chaque poussée. S'ajoutent aux thérapies en injections sous-cutanées plus anciennes (interféron bêta (Avonex, Betaferon, Rebif) et acétate de glatiramère (Copaxone)) des thérapies per os chez les enfants dès 10 ans (fingolimod (Gilenya), tériflunomide (Aubagio)) et des thérapies employées hors indication en perfusion mensuelle (natalizumab (Tysabri) ou tous les 6 mois (rituximab (Mabthera), ocrélizumab (Ocrevus)). Alors que les effets secondaires potentiels de ces traitements à haute efficacité doivent être pris en compte dans la population pédiatrique, cette approche vise à minimiser les répercussions motrices et cognitives pouvant compromettre leur insertion professionnelle et socio-économique à l'âge adulte. Le choix thérapeutique repose sur un ensemble de facteurs prépondérants: l'âge, la sévérité de la maladie, le type de SDA, les risques d'effets secondaires selon le statut vaccinal/sérologique, sans oublier l'enfant et son

entourage, qui va dicter en grande partie la compliance et l'adhérence au traitement.

MALADIES RHUMATISMALES

Médecine personnalisée dans les rhumatismes inflammatoires juvéniles

Les rhumatismes inflammatoires juvéniles regroupent de nombreuses maladies rares en lien avec un dysfonctionnement de l'immunité innée et/ou adaptative. Les progrès dans la compréhension des mécanismes immunopathologiques ont permis, grâce au développement de nouveaux médicaments, d'améliorer le contrôle des maladies inflammatoires et leur pronostic. Les spécificités pédiatriques (maladies rares, peu d'études cliniques, petit marché pour l'industrie pharmaceutique) ont freiné l'accès de ces progrès aux jeunes patients. Ainsi, le défi pour le rhumatologue pédiatre est de trouver le meilleur traitement pour son patient parmi le choix de molécules à disposition et d'en obtenir le remboursement lorsqu'il est hors indication.

Comment choisir le bon traitement pour le patient?

Le choix du bon traitement est crucial pour un contrôle précoce de l'inflammation susceptible d'influencer le cours de la maladie (fenêtre d'opportunité). Ce choix se basera sur plusieurs éléments:

1. Diagnostic: parfois retardé en raison de la présentation clinique incomplète au début de la maladie.

TABLEAU 1

Immunothérapies disponibles en pédiatrie pour traiter la sclérose en plaques

Médicaments	Modes d'administration	Posologies	Réduction du taux de rechutes annuel	Principaux effets secondaires
Interféron bêta-1a (Rebif, Avonex)	Sous-cutané (Rebif, Betaferon)	Dès 2 ans • Rebif 22 µg 3 x/semaine	30-35% (étude REPLAY)	Réactions au site d'injection, symptômes grippaux, convulsion
Interféron bêta-1b (Betaferon)	Intramusculaire (Avonex)	Dès 12 ans • Rebif 44 µg 3 x/semaine • Avonex 30 µg 1 x/semaine • Betaferon 250 µg 1 jour sur 2		
Acétate de glatiramère (Copaxone)	Sous-cutané	Dès 12 ans • 20 mg 1 x/jour	30% (études observationnelles rétrospectives)	Réactions au site d'injection, tachycardie postinjection
Fingolimod (Gilenya)	Per os	10-18 ans et < 40 kg • 0,25 mg 1 x/jour 10-18 ans et > 40 kg • 0,5 mg 1 x/jour	50-65% (étude PARADIGMS)	Bradycardie, œdème maculaire, lymphopénie, infections
Tériflunomide (Aubagio)	Per os	10-18 ans et < 40 kg • 7 mg 1 x/jour 10-18 ans et > 40 kg • 14 mg 1 x/jour	30% (étude TERIKIDS)	Hépatotoxicité, infections, alopecie, insuffisance rénale, neuropathie périphérique
Natalizumab (Tysabri)	Perfusion	Hors indication; < 18 ans • 6 mg/kg (max. 300 mg) 1 x/mois	70-80% (études observationnelles prospectives)	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (virus JC), réactions de perfusion
Rituximab (Mabthera)	Perfusion	Hors indication; < 18 ans • 750 mg/m ² 1 x/6 mois	50-80% (études observationnelles rétrospectives)	Réactions de perfusion, infections, hypogammaglobulinémie
Ocrélizumab (Ocrevus)	Perfusion	Hors indication; < 18 ans • 25-40 kg: 300 mg 1 x/6 mois • > 40 kg: 600 mg 1 x/6 mois	OPRETTA 1 et 2 en cours	Réactions de perfusion, infections, hypogammaglobulinémie

2. Phénotype: nombre ou localisation des atteintes articulaires dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et/ou atteinte d'organe dans le lupus.
3. Dysfonctionnement immunologique: cytokines ou cellules impliquées.
4. Génétique: selon la mutation retrouvée.

Chacun de ces éléments ne donnera qu'une image partielle des caractéristiques de la maladie d'un patient spécifique; la recherche de biomarqueurs plus précis est nécessaire pour améliorer le diagnostic personnalisé.

Traitement des rhumatismes inflammatoires juvéniles

Pour les différentes formes d'AJI, l'éta nercept (récepteur soluble du TNF) est employé en complément du méthotrexate depuis plus de 20 ans; d'autres molécules ont été enregistrées dans cette indication par la suite. Pour la forme systémique d'AJI, maladie auto-inflammatoire, nous utilisons les agents bloquant l'IL-1 et l'IL-6.¹² Pour les fièvres récurrentes monogéniques, les anti-IL-1 sont efficaces mais, dans la fièvre méditerranéenne familiale, leurs indications sont restreintes aux patients ne répondant pas à la colchicine, un médicament bien toléré et bon marché efficace chez une majorité de patients atteints. Les inhibiteurs des JAK n'ont pas été enregistrés pour le moment à l'âge pédiatrique, mais sont utilisés dans des maladies très rares, comme les interféronopathies, pathologies multisystémiques d'origine génétique en lien avec une dysfonction de la voie de l'interféron.

Recommandations et stratégies cliniques pratiques

La littérature concernant les rhumatismes inflammatoires juvéniles est peu fournie avec un degré d'évidence souvent faible. Des recommandations internationales et nationales basées sur un consensus d'experts ont été publiées ces dernières années. Leur mise en application n'est pas aisée et varie selon les pays. Pour faciliter la tâche des rhumatologues pédiatres, le projet CliPS recueille les stratégies cliniques pratiques utilisées en Europe et dans le monde pour proposer

un catalogue les regroupant aux médecins prenant en charge les rhumatismes inflammatoires juvéniles (www.jircohorte.org/clips).

CONCLUSION

Les progrès de ces dernières années dans l'identification moléculaire impliquée dans différentes maladies dysimmunes et les particularités de ces pathologies à début pédiatrique permettent souvent une confirmation diagnostique précoce et une approche thérapeutique ciblée. Cette médecine de précision s'applique tant aux processus immunitaires impliqués dans la pathogenèse qu'aux phénotypes de ces maladies chez l'enfant.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il faut rester informé des nouvelles découvertes dans le domaine des diagnostics de déficit immunitaire primaires qui sont décrits chaque année, ainsi que des nouveaux traitements biologiques pour pouvoir utiliser la médecine de précision pour des patients atteints de diverses dysrégulations immunitaires
- Dans les maladies immunes ciblées à un système, tels que les syndromes démyélinisants acquis, l'élaboration de critères diagnostiques pédiatriques a permis d'améliorer le diagnostic de ces maladies
- Les nouvelles immunothérapies autorisées chez l'enfant, en Suisse, permettent une approche ciblée à la maladie mais aussi à l'enfant et à son entourage
- Le lancement de projets multicentriques comme le projet CliPS pour les maladies rhumatismales et le Swiss-Ped-IBrainD pour les maladies neuro-immunes du SNC facilite la mise en commun de stratégies thérapeutiques

1 Condiliffe AM, Chandra A. Respiratory Manifestations of the Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:338. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00338.

2 Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. *Front Immunol.* 2018;9:543. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00543.

3 Rao VK, Webster S, Dalm VASH, et al. « Effective activated PI3K δ syndrome »-targeted therapy with the PI3Kdelta inhibitor leniolisib. *Blood.*

2017;130(21):2307-16.

DOI: 10.1177/03000605211013222.

4 Herrero-Beaumont G, Martinez Calatrava MJ, Castaneda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin.* 2012;8(2):78-83. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.08.002.

5 Navarini AA, Hruz P, Berger CT, et al. Vedolizumab as a successful treatment of CTLA-4-associated autoimmune enterocolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):1043-46.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.042.

6 *Casanova JL, Holland SM, Notarangelo LD. Inborn errors of human JAKs and STATs. *Immunity.* 2012;36(4):515-28. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679902.

7 Toubiana J, Okada S, Hillier J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood.* 2016;127(25):3154-64.

8 *Jamilloux Y, Jammal TE, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2019;18(11):102390. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102390.

9 Chitnis T. Pediatric Central Nervous System Demyelinating Diseases. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(3):793-814. DOI: 10.1212/CON.0000000000000730.

10 *Hardy D, Chitnis T, Waubant E, Banwell B. Preventing Multiple Sclerosis:

The Pediatric Perspective. *Front Neurol.* 2022;13:802380. DOI: 10.3389/fneur.2022.802380.

11 Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

12 Cimaz R, Maioli G, Calabrese G. Current and emerging biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(7):725-40. DOI: 10.1080/14712598.2020.1733524.

* à lire