

Titre complet	Intérêt de l'ajout d'un probiotique à une prise en charge standard sur l'activité clinique, le taux de rechutes et la modification de la barrière intestinale chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique
Acronyme	PREMAJI
Investigateur coordonnateur	<p>Pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne pédiatrique Hôpital Robert Debré</p> <p>Tel : _____</p> <p>E-mail : _____ @aphp.fr</p>
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la maladie rhumatologique pédiatrique la plus fréquente. Elle est caractérisée par la présence d'une ou plusieurs arthrites d'origine inconnue chez l'enfant de moins de 16 ans, sur une durée supérieure à 6 semaines. Bien que des progrès aient été récemment réalisés, notamment dans le domaine de la génétique, l'origine de cette maladie reste inconnue.</p> <p>De nombreux travaux suggèrent que des altérations de l'homéostasie intestinale peuvent induire des réponses immunitaires anormales impliquées dans le développement ou la persistance de l'arthrite. Ceci ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques dont le but est de rétablir l'homéostasie intestinale pour traiter ou prévenir des poussées d'arthrite.</p> <p>L'utilisation de probiotiques a déjà montré son efficacité dans des études sur diverses maladies. De plus, cette utilisation est considérée comme relativement sûre chez les enfants. Cependant, peu de données existent concernant son action dans l'arthrite inflammatoire chez l'adulte. et aucune étude n'est disponible concernant les arthrites juvéniles.</p> <p><u>Hypothèse de travail.</u> Nous formulons l'hypothèse que l'apport des probiotiques qui visent à équilibrer le microbiote intestinal et la barrière digestive peut en complément d'une prise en charge standard, diminuer l'activité clinique et/ou le taux de rechutes de l'AJI.</p>
Objectif et critère d'évaluation principal	<p>Objectif principal :</p> <p>Evaluer l'effet de l'ajout du probiotique (VSL#3) durant 3 mois à une prise en charge habituelle sur l'activité de la maladie à 3 mois chez les patients atteints d'Arthrite Juvénile Idiopathique</p> <p>Critère d'évaluation principal :</p> <p>L'activité de la maladie sera évaluée à 3 mois par le score American College of Rheumatology pédiatrique (ACR Pedi).</p> <p>L'effet de l'ajout du probiotique à une prise en charge conventionnelle sera</p>

	<p>objectivé par le taux de patients atteignant l'ACR Pedi 30. L'ACR pédiatrique 30 est défini par $\geq 30\%$ d'amélioration de $\geq 3/6$ items du score avec aggravation ≤ 1 item $\geq 30\%$.</p>
<p>Objectifs et critères d'évaluation secondaires</p>	<p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Evaluer l'effet à court terme (3 mois), moyen terme (6 mois) et long terme (12 mois) de l'ajout du probiotique (VSL#3) durant 3 mois à une prise en charge habituelle chez les patients atteints d'AJI sur : <ul style="list-style-type: none"> - l'activité de la maladie - le taux de rechute - la survenue d'une uvéite 2) Evaluer l'impact à 3 mois d'une prise régulière du probiotique (VSL#3) en complément d'une prise en charge habituelle, chez des patients atteints d'AJI sur : <ul style="list-style-type: none"> - la perméabilité intestinale - le microbiote intestinal - la présence de composantes bactériennes dans le sang - la composition et l'activation des cellules immunitaires sanguines d'intérêt - la présence d'une inflammation intestinale - le recours à d'autres traitements 3) Evaluer la relation entre perméabilité intestinale et: <ul style="list-style-type: none"> - le microbiote intestinal - la présence de composantes bactériennes dans le sang - la composition et l'activation des cellules immunitaires sanguines d'intérêt - la présence d'une inflammation intestinale - l'activité de la maladie -le régime alimentaire 4) Identifier des biomarqueurs de la perméabilité intestinale à 0 mois et 3 mois <p><u>Critères d'évaluation secondaires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'activité de la maladie évaluée par le score ACR 30, 50 et 70 et le Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS10) à M0, 3 mois, 6 mois et 12 mois ; <ul style="list-style-type: none"> - En plus de l'ACR30 qui sera mesuré à l'inclusion (M0), 3 mois, 6 mois et 12 mois, L'ACR 50 ainsi que l'ACR70 - le Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS10) à M0, M3, M6 et M12 2. le taux de rechute à 3 mois, 6 mois et 12 mois 3. La survenue d'uvéite évaluée à 3 mois et 6 mois et 12 mois 4. La perméabilité intestinale évaluée à M0 et à 3 mois par le ratio lactulose/mannitol. 5. La composition du microbiote intestinale évaluée à M0 et à 3 mois par

	<p>pyroséquençage.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. La présence de composantes bactériennes intra- et extracellulaires dans le sang (Lipopolysaccharide, Muramyldipeptide, Peptidoglycan) évaluée à M0 et à 3 mois 7. La composition et l'état d'activation des cellules immunitaires d'intérêt dans le sang (Lymphocytes TH1, TH2, TH17, cellules Tréglutricées, Monocytes, Macrophages, Cellules dendritiques, cellules NK) évaluée à M0 et à 3 mois 8. L'inflammation intestinale évaluée à M0 et à 3 mois par la Calprotectine fécale 9. Evaluation du Régime alimentaire à M0 par une diététicienne 10. Les bio-marqueurs de la perméabilité intestinale et des répondeurs seront identifiés à M0 et M3
Schéma expérimental	<p>Essai multicentrique (7 centres), randomisé, en double aveugle, contre placebo, évaluant l'effet à 3 mois de l'ajout du probiotique VSL#3® pendant 3 mois à une prise en charge habituelle sur l'activité de la maladie chez les patients atteints d'Arthrite Juvénile Idiopathique. La randomisation sera effectuée en 2 bras : bras probiotique VSL#3®+ prise en charge conventionnelle et bras placebo+ prise en charge conventionnelle.</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 1an et < 7ans - Patients ayant une AJI oligoarticulaire ou polyarticulaire avec facteurs rhumatoïdes (FR) négatifs avec FAN (facteurs antinucléaires) positifs débutant avant l'âge de 6 ans - Premiers signes de la maladie < 6 mois avant l'inclusion - Titulaires de l'autorité parentale ayant signé le consentement - Patient bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (hors AME)
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age < 1an et ≥ 7ans - AJI polyarticulaire FR+(positif) - AJI avec FAN négatifs - AJI avec enthésite - AJI systémique - Suspicion, présence ou antécédent de : Insuffisance rénale, Maladie inflammatoire du tube digestive, Maladie Coéliquaue, Hémopathie maligne, Diabète de type I, Obésité IMC>30kg/m2, Hyperthyroïdie, Maladies métaboliques, Maladie auto-inflammatoire, Maladies granulomateuse, Connectivite, Vascularite - Patients avec une uvéite depuis plus de 6 mois ayant précédé le diagnostic de l'arthrite - Présence, le jour de l'hospitalisation (à M0) de : Température $>38^{\circ}\text{C}$, Symptômes d'une gastro-entérite aigue (vomissements et/ou >3 selles liquides les 24 heures avant), absence de selles depuis >72 heures, crise d'asthme dans les

	<p>72 heures précédentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'intolérance ou de réaction d'hypersensitivité au maltose et/ou dioxyde de silicium - Traitement par lactulose (de type Duphalac®) - Traitement par antibiotique <4 semaines avant l'inclusion - Traitement par Antiacides <2 semaines avant l'inclusion - Prise d'un probiotique dans les 3 mois avant l'inclusion - Traitement par biothérapie (e.g. anti-TNFα) en cours ou prévu pendant les premiers 3 mois après l'inclusion.
Critères d'exclusion secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Changement de forme clinique d'AJI au cours de l'étude non compatible avec les formes d'AJI inclus dans l'étude. - Infirmité du diagnostic d'AJI au cours de l'étude
Modalités de prise en charge	<p>Bras évalué :</p> <p>Probiotique VSL#3® + prise en charge conventionnelle pour une durée de 3 mois. La quantité de probiotique est de $2,25 \times 10^{11}$ CFU/j pour les enfants âgés de 1-3 ans et $4,5 \times 10^{11}$ CFU/j pour les enfants âgés de 4-7 ans Bras contrôle: Placebo+ prise en charge conventionnelle</p>
Nombre de sujets sélectionnés	<i>120 sujets</i>
Nombre de centres	<i>7 centres : 3 centres AP-HP (l'Hôpital Robert Debré, l'Hôpital Necker, l'Hôpital Kremlin Bicêtre), 1 centre en Ile de France (CH de Versailles, et 3 centres hors Ile de France (l'Hôpital mère enfant de Lyon, CHU de Bordeaux et CHU de Toulouse)</i>
Durée de la recherche	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de la période d'inclusion : 24 mois - Durée de participation de chaque sujet : 12 mois <ul style="list-style-type: none"> o Durée de la prise du probiotique/placebo : 3 mois o Durée de suivi : 9 mois - Durée totale de la recherche : 36 mois