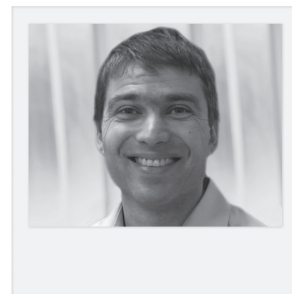


L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



→ **P. QUARTIER**

Université Paris Descartes,
Institut universitaire Imagine
et Centre de référence
national des maladies rares
pour la rhumatologie et
les maladies inflammatoires
en pédiatrie, PARIS.
Unité d'Immunologie-
Hématologie et Rhumatologie
pédiatriques, Hôpital
Necker-Enfants malades,
PARIS.

Les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) ont fait l'objet sur les 12 derniers mois d'un grand nombre de travaux et publications, portant surtout sur les résultats de suivi de cohortes de patients sous traitements biologiques, l'efficacité des traitements notamment biologiques chez les jeunes enfants, les patients avec uvéite et différentes formes d'AJI, la problématique du syndrome d'activation macrophagique associé à la forme systémique d'AJI (FS-AJI). Sur ce dernier point, parallèlement à un effort international pour mieux définir les critères diagnostiques, à la description d'une sémiologie particulière sous certaines biothérapies, à la mise en évidence chez certains patients de mutations et polymorphismes de gènes impliqués dans des maladies comme la lymphohistiocytose familiale, l'étude de l'implication de la voie interféron gamma semble particulièrement intéressante dans la perspective du développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Dans les syndromes auto-inflammatoires, outre des efforts de meilleures description et classification d'entités variées, y compris des granulomatoses pédiatriques comme le syndrome de Blau et des interféronopathies, des travaux préliminaires confortent l'intérêt de traitements anti-interleukine-1 chez certains patients avec fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine ou déficit en mévalonate kinase, données qui devraient être consolidées par un essai thérapeutique en cours dans trois pathologies.

Parmi les connectivites et vascularites à début pédiatriques, nous indiquerons quelques avancées dans des entités rares comme la dermatomyosite juvénile, notamment sur l'intérêt de l'histologie et le mauvais pronostic des formes avec vasculopathie sévère sur la biopsie, formes qui pourraient justifier des approches thérapeutiques particulières. Nous évoquerons par ailleurs des publications sur le devenir des patients avec périartérite noueuse ou vasculite à ANCA de début pédiatrique.

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Étiologie

Des données de registres anglais – encore très préliminaires et appelant réplcation et contrôles sur de plus grands effectifs – présentées au congrès de l'ACR 2014 puis publiées en 2015, suggèrent une association et un effet-dose entre l'exposition à des antibiothérapies chez le jeune enfant, indépendamment du nombre d'infections, sur le risque de survenue d'AJI. L'hypothèse des auteurs est que l'effet des antibiotiques sur le microbiote intestinal soit impliqué dans la survenue d'AJI [1].

Par ailleurs, les AJI gardent leur caractère idiopathique malgré la description récente [2] et des travaux non encore publiés indiquant, dans certaines formes (notamment des AJI sévères, de débuts précoces et parfois asso-

ciées à diverses manifestations auto-immunes), d'une maladie monogénique sous-jacente.

2. Suivi de cohortes

Plusieurs cohortes nationales et internationales permettent de mieux évaluer le devenir des patients avec AJI, ainsi que les conséquences de la maladie, des traitements dans l'enfance et à l'âge adulte.

Les premiers résultats d'un registre européen PHARMACHILD, qui a permis d'inclure plus de 7 000 patients avec AJI sous méthotrexate (MTX) et/ou traitement biologique, ont été présentés au congrès de l'EULAR/PreS 2015 [3]. Les résultats présentés à ce congrès ont porté sur 5 882 patients avec une exposition moyenne de plus de 2 ans au MTX en monothérapie (groupe 1), ou à l'association du MTX avec un traitement biologique qui pouvait être

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

le premier traitement biologique reçu (groupe 2), ou un biologique de seconde ligne ou plus (groupe 3).

Les biologiques administrés dans le groupe des patients exposés à un seul biologique étaient majoritairement des anti-TNF alpha, 67 % des patients ayant été exposés à l'etanercept, 18 % à l'adalimumab et 5 % à l'infliximab (qui n'a pas d'AMM dans l'AJI), avec seulement 5 % des patients mis sous tocilizumab comme première biothérapie et 5 % sous un autre biologique. Parmi les patients exposés à plus d'un biologique, 31 % étaient sous etanercept pendant la période d'observation, 27 % sous adalimumab, 15 % sous infliximab, 9 % sous tocilizumab, 18 % sous un autre biologique (essentiellement anti-interleukine-1 et abatacept).

Les résultats présentés suggéraient un risque accru d'événements indésirables (EI) et d'EI graves (EIG), notamment infectieux, chez les patients exposés à un biologique en plus du MTX par rapport à ceux uniquement exposés au MTX, *a fortiori* quand ce n'était pas une première ligne de traitement biologique. Seul le risque d'événements hépatobiliaires semble accru dans le groupe MTX monothérapie, probablement du fait de l'utilisation de doses de MTX plus élevées dans ce groupe. En première analyse, ces résultats pourraient sembler contradictoires avec ceux du grand registre allemand BIKER, régulièrement présenté en congrès, qui suggèrent une bonne tolérance globale des traitements biologiques. Cependant, dans les présentations des patients allemands, le taux d'EIG infectieux passait de très faible chez les patients sous biologique seul (en général l'etanercept) à plus élevé en cas d'association du biologique au MTX et beaucoup plus élevé en cas de corticothérapie générale associée.

Parmi les patients de PHARMACHILD, 40 % recevaient aussi une corticothé-

rapie générale, et cette proportion était plus élevée parmi ceux exposés à un ou plusieurs biologiques, en particulier du fait d'une plus forte représentation dans ces groupes des formes systémiques d'AJI (avec 82 % des patients ayant une forme systémique d'AJI recevant une corticothérapie générale). Ce facteur, qui n'a pas été pris en compte lors des premières analyses, devra être mieux étudié. Par ailleurs, de manière assez évidente, les patients les plus difficiles à traiter étaient précisément ceux chez lesquels une escalade de traitement vers un premier biologique puis, au besoin, des biologiques de seconde ou troisième lignes étaient nécessaires, avec clairement une hétérogénéité d'une population de patients à une autre.

Concernant les publications de registres nationaux, notons un effort américain visant à collecter en ligne les EIG (et événement médicalement importants) chez des patients avec AJI, en sollicitant de manière mensuelle les 115 médecins participants sur 37 centres [4]. Sur la période 2008-2012, les auteurs rapportaient des taux d'EIG et événements médicalement importants plus élevés chez les enfants avec atteinte polyarticulaire et les enfants sous traitements biologiques.

Ces données descriptives méritent bien sûr une analyse prenant en compte d'éventuels biais, comme pour le travail précédemment cité.

Par ailleurs, les données d'un registre anglais indiquaient un taux accru d'événements infectieux médicalement significatifs chez les patients avec AJI sous etanercept, sans cependant augmentation du taux d'EIG infectieux, avec une interrogation des auteurs sur un possible biais de déclarations de ces événements [5], posant là encore le problème de l'interprétation de ces suivis de cohortes qui ne bénéficient pas d'un recueil de données aussi exhaustif que dans le contexte d'essais thérapeutiques.

Une étude canadienne s'est attachée à décrire la probabilité, le moment de survenue, les facteurs associés et le type de rechutes dans une cohorte de 1 146 patients avec AJI, suivis sur une durée médiane de 24 mois après l'obtention d'une maladie inactive [6]. 55 % de ces patients avaient rechuté (42,5 % dans l'année suivant l'obtention d'une maladie inactive). Cependant, ces rechutes étaient dans l'ensemble peu sévères (en moyenne une articulation inflammatoire et une évaluation de l'activité de la maladie à 12/100 par le médecin). Le taux de rechute était plus élevé chez les patients qui avaient présenté une activité importante de la maladie (évaluation par le médecin supérieure à 30/100, nombre d'articulations atteintes supérieur à 4), une positivité du facteur rhumatoïde ou des anticorps antinucléaires, ou qui avaient reçu un traitement de fond non biologique ou biologique avant l'obtention d'une maladie inactive.

3. Traitements de l'AJI du très jeune enfant, traitements de l'uvéite associée à l'AJI et traitement de différentes formes d'AJI

En complément de publications de l'année 2014 sur la tolérance et l'efficacité de l'etanercept et de l'adalimumab – dans deux essais contrôlés de l'enfant entre 2 et 4 ans ou âgé de moins de 5 ans et pesant moins de 15 kg – une publication espagnole [7] pour des enfants de moins de 4 ans traités par adalimumab ou etanercept et une publication allemande [8] pour 11 enfants de moins de 2 ans traités par etanercept étaient en faveur d'une efficacité et d'une tolérance similaire à ce qui était rapporté chez des enfants avec AJI plus âgés.

En ce qui concerne l'uvéite associée à l'AJI, dans l'attente de la publication des essais anglais (SYCAMORE) et français (ADJUVITE) qui ont été clos en 2015, quelques publications rapportent, comme dans des articles

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

plus anciens, l'intérêt du méthotrexate qui serait supérieur au léflunomide sur le contrôle de l'inflammation oculaire [9], du rituximab [10] et de l'abatacept [11] chez des patients dont l'uvéite était réfractaire à d'autres lignes de traitement.

Dans les enthésites avec AJI, un essai avec l'etanercept avait permis d'inclure 41 patients qui recevaient l'etanercept en injections hebdomadaires pendant une première phase ouverte de l'étude sur 24 semaines, puis étaient randomisés pour poursuivre l'etanercept ou recevoir un placebo. À la 24^e semaine, les taux de réponse ACR pédiatriques 50 %, 70 % et 90 % étaient de 93 %, 80 % et 56 % respectivement, avec également un effet marqué sur les scores JADAS. Lors de la phase en double insu, neuf rechutes étaient documentées parmi 18 patients mis sous placebo contre seulement trois rechutes parmi 20 patients poursuivant l'etanercept, avec malgré les petits effectifs une différence significative ($p = 0,02$), par ailleurs sans d'EIG infectieux ni d'EI néoplasique ou de décès [11].

Une petite étude autrichienne analysait le taux d'anticorps anti-adalimumab et le risque de rechute chez 23 enfants avec AJI sous adalimumab. Six enfants avaient développé des anticorps anti-adalimumab, associés dans tous les cas à des taux plasmatiques bas d'adalimumab et dans 5 cas sur 6 à une rechute de la maladie [12].

Dans la FS-AJI, l'expérience de l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris portant sur 77 patients récemment traités par biologiques montrait que 37 d'entre eux (48 %) obtenaient une maladie inactive sous un premier biologique, rarement sous anti-TNF (1/13) ou abatacept (1 cas) mais chez la majorité des patients sous anakinra (26/51), canakinumab (7/10) ou tocilizumab (2/2). Chez les patients ne répondant pas de manière satisfaisante à un premier biologique, seuls le

canakinumab et le tocilizumab avaient permis d'obtenir une maladie inactive et le plus souvent une rémission complète chez 13 autres patients en seconde, troisième ou quatrième intention [13]. Bien que le recrutement sur un centre de référence de patients avec FS-AJI soit certainement biaisé vers une proportion plus importante de patients avec des formes sévères de la maladie, ces résultats sont en faveur de l'utilisation des anti-IL1 et du tocilizumab dans cette maladie, avec probablement un intérêt à initier assez précocement une biothérapie efficace.

4. Syndrome d'activation macrophagique (SAM) et forme systémique d'AJI (FS-AJI)

La publication d'un travail collaboratif, initié par Angelo Ravelli (Gênes, Italie), ayant permis de développer un score visant à aider au diagnostic de SAM dans le contexte d'une maladie rhumatologique inflammatoire [14], devrait aider à diagnostiquer ce syndrome dans le contexte de la prise en charge des patients ou de suivis de cohortes, même si des atypies sémiologiques ont été rapportées sous certains traitements comme le tocilizumab qui peuvent empêcher la survenue de certains symptômes du SAM cliniques tels la fièvre, ou biologiques [15].

Une seconde publication issue du même travail collaboratif, réalisée sur une cohorte de 362 patients avec FS-AJI dont 22 % avaient un SAM dès le début de la maladie, montrait qu'environ un tiers des patients étaient admis en unité de soins intensifs, et 8 % décédaient malgré une prise en charge thérapeutique par corticostéroïdes à fortes doses associés souvent à d'autres immunosuppresseurs (ciclosporine dans 61 % des cas, biothérapie dans 15 %, étoposide dans 12 %) [16].

Parallèlement à la mise en évidence chez certains patients de mutations et

polymorphismes de gènes impliqués dans des maladies comme la lymphohistiocytose familiale [17], à l'implication décrite dans certains cas de l'IL18 [18], l'étude de l'implication de la voie interféron gamma – qui pourrait être activée de manière découplée chez les patients avec SAM des activations cytokiniques observées dans les poussées de FS-AJI sans SAM [19] – semble particulièrement intéressante dans la perspective du développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Autres maladies inflammatoires en rhumatologie pédiatrique

1. Efforts descriptifs et de classification des syndromes auto-inflammatoires

La diversité des pathologies associées à l'auto-inflammation au sens large, depuis les inflammasomopathies avec dérégulation de l'activation de l'IL1 jusqu'aux défauts de régulations de l'activité des interférons de type 1 en passant par certaines granulomatoses pédiatriques, justifie des efforts constants pour mieux décrire, comprendre, classer et traiter ces différentes maladies.

Pour les quatre entités les plus anciennement décrites sur le plan génétique, la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le syndrome lié à des mutations du gène du récepteur du TNF alpha (TRAPS), le syndrome hyper-IgD (HIDS) par déficit en mévalonate kinase et les cryopyrinopathies, l'analyse des données du registre EUROFEVER a permis de proposer de nouveaux critères cliniques de classification des patients [20]. Cet effort se justifie notamment par le fait que l'utilisation d'outils génétiques modernes, comme des puces multigènes ou l'analyse de l'exome, amène à découvrir chez de nombreux patients des mutations et

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

variants portant sur plusieurs gènes potentiellement associés à un syndrome auto-inflammatoires. Si ces résultats permettent parfois d'élargir le spectre phénotypique de certaines entités génétiques, ils posent aussi souvent le problème de leur signification incertaine, et doivent être interprétés à la lumière d'une évaluation précise des symptômes et, si possible, d'une présomption clinique étayée en faveur d'un diagnostic précis.

Pour le syndrome de Blau, granulomatose à début pédiatrique associée à des mutations de *NOD2* (un travail dirigé par Carlos Rose, États-Unis et Carine Wouters, Louvain, Belgique) a permis de décrire les caractéristiques de départ mais aussi l'évolution clinique et l'imagerie chez 31 patients sur 18 centres et 11 pays. 30 des 31 patients avaient une atteinte oligo- ou polyarticulaire, 2/3 une atteinte dysplasique osseuse non connue antérieurement, 25 une atteinte ophtalmologique conduisant dans 1/3 des cas à une perte modérée à sévère d'acuité visuelle. 52 % des patients ont développé des atteintes viscérales variées en plus des classiques atteintes articulaires, ophtalmologiques et cutanées [21].

2. Prise en charge thérapeutique des syndromes auto-inflammatoires

L'efficacité des anti-IL1 a été rapportée dans de nouvelles petites séries de patients avec fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine [22, 23] ou déficit en mévalonate kinase [24], données qui devraient être consolidées par un essai thérapeutique en cours avec l'anticorps anti-IL1 bêta et canakinumab, dans ces deux pathologies et le syndrome TRAPS.

Dans les pathologies interféron, l'approche thérapeutique devrait cibler non pas l'IL1 mais les voies qui conduisent à la dérégulation de l'activité des interféron de type 1 [25], avec

des publications de congrès en faveur d'un intérêt du traitement anti-JAK-3 et également des perspectives de développement de thérapeutiques par anticorps anti-interféron.

3. Connectivites et vascularites pédiatriques

Dans la dermatomyosite juvénile, de nouvelles publications rapportent l'intérêt d'étudier des sous-populations de patients en fonction de leur profil d'auto-anticorps [26], à rechercher dans des laboratoires experts et analyser attentivement chez ces patients l'IRM [27] et l'histologie musculaire [28]. Une publication française montre la corrélation entre des formes de dermatomyosites très sévères, associées à une altération majeure du score d'endurance musculaire, le *Childhood Myositis Assessment Scale* (CMAS), une réponse souvent insatisfaisante à l'approche thérapeutique classique (forte corticothérapie générale et immunosuppresseurs classiques comme le MTX), la présence sur la biopsie d'une vasculopathie sévère avec parfois un aspect de désert vasculaire et peu d'inflammation musculaire [28]. Ces patients pourraient justifier d'approches thérapeutiques particulières.

Dans le domaine des vascularites à début pédiatriques, trois publications françaises ont étudié la présentation clinique et le devenir au long cours des patients : – la première depuis un service de médecine interne d'adultes pour des patients avec diverses formes de vascularites systémiques nécrosantes des vaisseaux de petit et moyen calibre [29] ; – la deuxième depuis un service pédiatrique pour des périartérites noueuses (PAN) [30] ; – et la troisième pour des vascularites avec anticorps anticytoplasme du polynucléaire neutrophile (ANCA), dans le cadre d'un effort collaboratif incluant des pédiatres rhumatologues, néphrologues et des internistes [31].

La première série a permis de collecter les données de 56 patients dont 35 avec des vascularites à ANCA, granulomatoses avec polyangéite, polyangéites microscopiques ou Churg et Strauss et 21 des PAN. Ce travail a confirmé la gravité globalement supérieure des vascularites à ANCA en termes de taux de rechute, d'atteintes viscérales et de décès par rapport aux PAN de début pédiatriques [29].

Dans la série de 35 PAN à début pédiatrique de Necker-Enfants malades, seulement la moitié des patients répondaient aux critères diagnostiques les plus récents, qui exigent une histologie ou une atteinte vasculaire typique à l'imagerie en complément de critères cliniques. Cependant, les caractéristiques et l'évolution des deux groupes de patients étaient similaires. Une tentative de classer les patients en PAN avec essentiellement atteinte systémique et sous-cutanée, PAN viscérales et PAN intermédiaires aboutissait à trois groupes de 9 à 15 patients dont les modalités évolutives n'étaient pas différentes : avec des rechutes fréquentes pendant l'enfance, une nécessité de corticothérapie voire d'immunosuppression transitoire chez la plupart des enfants, mais un bon pronostic final chez la plupart des patients avec cependant une forme nécrosante par groupe aboutissant à des amputations ou, dans 1 cas, à un décès [30].

Parmi les 66 patients français de la série française de vascularites à ANCA de début pédiatriques (42 % ayant une granulomatose avec polyangéite, 52 % une polyangéite microscopique), le suivi était en moyenne de 6 ans, le nombre de décès de 4 et le taux d'insuffisance rénale terminale de 34 % (22 patients), avec cependant un biais de sélection probable lié à l'importante contribution des néphrologues à ce travail et un pronostic qui semblait meilleur chez les patients les plus récents [31].

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Bibliographie

- HORTON DB, SCOTT FI, HAYNES K *et al.* Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Pediatrics*, 2015;136:e333-e343.
- WAKIL SM, MONIES DM, ABOUELOHODA M *et al.* Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:288-295.
- SWART J, PISTORIO A, BOVIS F *et al.* The addition of one or more biologics to methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis increases the incidence of infections and serious adverse events. *EULAR* 2015 OP0062.
- RINGOLD S, HENDRICKSON A, ABRAMSON L *et al.* Novel method to collect medication adverse events in juvenile arthritis: results from the childhood arthritis and rheumatology research alliance enhanced drug safety surveillance project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015;67:529-537.
- DAVIES R, SOUTHWOOD TR, KEARSLEY-FLEET L *et al.* Medically Significant Infections Are Increased in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Etanercept: Results From the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:2487-2494.
- GUZMAN J, OEN K, HUBER AM *et al.* The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*, 2015 May 18.
- GIMÉNEZ-ROCA C, IGLESIAS E, TORRENTE-SEGARRA V *et al.* Efficacy and safety of TNF- α antagonists in children with juvenile idiopathic arthritis who started treatment under 4 years of age. *Rheumatol Int*, 2015;35:323-326.
- WINDSCHALL D, MÜLLER T, BECKER I *et al.* Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. *Rheumatol Int*, 2015;35:613-618.
- BICHLER J, BENSELER SM, KRUMREY-LANGKAMMERER M *et al.* Leflunomide is associated with a higher flare rate compared to methotrexate in the treatment of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2015;44:280-283.
- MISEROCCHI E, MODORATI G, BERCHICCI L *et al.* Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*, 2015 Sep 22.
- TAPPEINER C, MISEROCCHI E, BODAGHI B *et al.* Abatacept in the treatment of severe, long-standing, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2015;42:706-711.
- SKRABL-BAUMGARTNER A, ERWA W, MUNTEAN W *et al.* Anti-adalimumab antibodies in juvenile idiopathic arthritis: frequent association with loss of response. *Scand J Rheumatol*, 2015;44:359-362.
- WOERNER A, UETTWILLER F, MELKI I *et al.* Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD Open*, 2015;1:e000036.
- RAVELLI A, MINOIA F, DAVI S *et al.* Development and initial validation of classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2015 Aug 28. [Epub ahead of print]
- YOKOTA S, ITOH Y, MORIO T *et al.* Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. *J Rheumatol*, 2015;42:712-722.
- MINOIA F, DAVI S, HORNE A *et al.* Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:3160-3169.
- KAUFMAN KM, LINGHU B, SZUSTAKOWSKI JD *et al.* Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:3486-3495.
- SHIMIZU M, NAKAGISHI Y, INOUE N *et al.* Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*, 2015;160:277-281.
- PUT K, AVAU A, BRISSE E *et al.* Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon- γ . *Rheumatology (Oxford)*, 2015;54:1507-1517.
- FEDERICI S, SORMANI MP, OZEN S *et al.* Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:799-805.
- ROSÉ CD, PANS S, CASTEELS I *et al.* Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology (Oxford)*, 2015;54:1008-1016.
- EROGLU FK, BEŞBAŞ N, TOPALOĞLU R *et al.* Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int*, 2015;35:1733-1737.
- ALPA M, ROCCATELLO D. Canakinumab as rescue therapy in familial Mediterranean fever refractory to conventional treatment. *Drug Des Devel Ther*, 2015;9:1983-1987.
- KOSTJUKOVITS S, KALLIOKOSKI L, ANTILA K *et al.* Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience. *Eur J Pediatr*, 2015;174:707-714.
- REINHARDT RL, LIANG HE, BAO K *et al.* A novel model for IFN- γ -mediated autoinflammatory syndromes. *J Immunol*, 2015;194:2358-2368.
- HABERS GE, HUBER AM, MAMYROVA G *et al.* Myositis autoantibodies, clinical features, and environmental exposures at illness onset are associated with disease course in juvenile myositis. *Arthritis Rheumatol*, 2015 Oct 16. [Epub ahead of print]
- YAO L, YIP AL, SHRADER JA *et al.* Magnetic resonance measurement of muscle T2, fat-corrected T2 and fat fraction in the assessment of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*, 2015. [Epub ahead of print]
- GITIAUX C, DE ANTONIO M, AOUIZERATE J *et al.* Vasculopathy-related clinical and pathological features are associated with severe juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2015 Sep 30. [Epub ahead of print]
- IUDICI M, PUÉCHAL X, PAGNOUX C *et al.* Brief Report: Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data From the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:1959-1965.
- MERLIN E, MOUY R, PEREIRA B *et al.* Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa. *Joint Bone Spine*, 2015;82:251-257.
- SACRI AS, CHAMBARAUD T, RANCHIN B *et al.* Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant*, 2015;30:i104-i112.

L'auteur a été ou est investigateur d'essais thérapeutiques avec plusieurs biothérapies évoquées dans cet article (etanercept de Pfizer, adalimumab d'Abbvie, abatacept de BMS, tocilizumab de Roche, canakinumab de Novartis). Il a animé des symposiums ou exercé une activité d'expertise pour ces laboratoires. Une association dont il est président a reçu des financements de recherche d'Abbvie, Novartis et Roche, a établi des contrats de stands de congrès avec les différents laboratoires cités. L'auteur a aussi bénéficié d'invitation à des congrès par Abbvie, BMS, Roche, Pfizer et Novartis.