

Rhumatologie pédiatrique : quoi de neuf ?



→ P. QUARTIER

Université Paris-Descartes,
Institut Universitaire IMAGINE
et Centre de référence national
maladies rares pour la rhumatologie
et les maladies inflammatoires
en pédiatrie (www.cerhumip.fr),
PARIS.

Unité d'Immunologie-Hématologie
et Rhumatologie pédiatriques,
Hôpital Necker-Enfants malades,
PARIS.

La prise en charge des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) vise de plus en plus l'obtention d'une maladie inactive ou avec activité minimale, ce qu'essayent de mieux mesurer de nouveaux scores, notamment les *juvenile arthritis disease activity scores* (JADAS), 10 et 27 testés dans des travaux rétrospectifs et prospectifs. Cependant, malgré les progrès thérapeutiques, environ la moitié des patients suivis dans les grands centres hospitaliers ont une activité de la maladie persistante à l'adolescence ou l'âge adulte, et certains développent encore des séquelles ou des complications de leur maladie. Parmi les complications les plus sévères, le syndrome d'activation macrophagique observé dans la forme systémique d'AJI (FS-AJI), – syndrome pour lequel de nouveaux critères diagnostiques sont en cours de validation – pourrait chez une proportion importante des patients être lié à des mutations de gènes impliqués dans la lymphohistiocytose familiale, suggérant un chevauchement entre les deux entités.

Sur le plan thérapeutique, les anti-interleukine (IL)1 et 6 confirment leur intérêt dans la FS-AJI avec des tentatives de traitement précoce pour l'anakinra et des résultats encourageants d'essais d'interruption du traitement chez les patients mis en rémission complète. Dans les AJI non systémiques avec atteinte oligoarticulaire étendue ou polyarticulaire, les publications d'essais avec les anti-TNF etanercept et adalimumab ainsi que l'anti-IL6

tocilizumab montrent une efficacité et une tolérance satisfaisantes, justifiant l'AMM accordée à ces trois médicaments chez les patients en échec du méthotrexate dès l'âge de 2 ans.

Dans les syndromes auto-inflammatoires, des travaux issus de la cohorte Eurofever font apparaître des corrélations génotype-phénotype intéressantes dans les cryopyrinopathies et une influence de l'environnement dans la fièvre méditerranéenne familiale. De nouvelles entités génétiques ont été rapportées avec une composante auto-inflammatoire, notamment les tableaux systémiques précoces et sévères liés à des mutations de NLRC4 et, élargissant le spectre des interféronopathies, de STING. De manière plus éparse, sont abordés l'intérêt de la pharmacocinétique du micophénolate mofétil dans le lupus pédiatrique, la valeur pronostique du profil d'anticorps spécifique dans la dermatomyosite juvénile et l'intérêt potentiel du rituximab dans cette maladie, des présentations arthritiques dans les mastocytoses et la possibilité de vacciner contre le papillomavirus des adolescentes avec AJI, lupus ou dermatomyosite.

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Scores d'activité : *juvenile arthritis disease activity score* (JADAS)

Plusieurs publications ont fait état de l'intérêt du score JADAS pour évaluer

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

l'activité d'une AJI. Plusieurs JADAS ont été développés; les deux plus simples – JADAS 27 et 10 – s'imposent comme les scores privilégiés, notamment le JADAS 10 qui a l'avantage de donner la même pondération de 10 points à chacune des quatre catégories évaluées (le nombre d'articulations inflammatoires, en scorant à 10 les patients avec 10 articulations ou plus, l'évaluation sur échelle visuelle [EVA] de l'activité de la maladie par le médecin d'une part, le patient ou ses parents d'autre part, la VS ou la CRP).

>>> À partir du registre allemand BIKER, les patients ont été classés en maladie inactive (JADAS < 5/40), faiblement active (5 à < 15), modérément active (15 à < 25) et très active (25 à 40); des analyses multivariées ont permis de proposer qu'une amélioration minimale mais significative à 3 mois d'un traitement pouvait être considérée pour une baisse du JADAS 10 d'au moins 4 points, une amélioration modérée pour une baisse d'au moins 10 points et une amélioration importante par une baisse d'au moins 17 points [1]. Les auteurs suggèrent d'utiliser ainsi le JADAS en complément des scores classiques ACR pédiatriques 30 %, 50 %, 70 % et plus.

>>> Pour une équipe hollandaise, l'évaluation du JADAS 27 comme marqueur d'amélioration ou poussée de la maladie sous traitement (en corrélation avec les scores ACR) faisait proposer une amélioration de 5,5 points ou une aggravation de 1,7 points comme significatives [2].

>>> L'équipe de Gênes a effectué une démarche un peu différente en partant de leur base de donnée de patients avec AJI. Dans ce travail, des seuils différents ont été proposés pour les patients avec oligoarthritis (un seuil de 4,2 était proposé pour définir une maladie très active sur le JADAS 10 ou 27) ou polyarthrite (seuils de 8,5 pour le JADAS 10 et 10,5 pour le JADAS 27) [3]. Ce type de travail pourrait amener à sélectionner, en fonction de

ces scores, les patients inclus dans des essais thérapeutiques, à l'image de ce qui est fait avec le DAS pour la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.

Par ailleurs, la même équipe a étudié la validité d'un score JADAS clinique chez les mêmes 609 patients avec AJI oligo ou polyarticulaire, prenant simplement en compte le nombre d'articulations inflammatoires et les EVA de l'activité de la maladie par le médecin d'une part, le patient ou un parent d'autre part, sans VS ni CRP. Les seuils proposés étaient pour une maladie inactive un score inférieur ou égal à 1, pour une activité faible un score supérieur à 1 mais inférieur ou égal à 1,5 (oligoarthrites) ou 2,5 (polyarthrites), pour une activité modérée un score entre 1,51 et 4 (oligoarthrites) ou entre 2,51 et 8,5 (polyarthrites), les scores supérieurs correspondant à une maladie très active [4].

Dans le souci de valider la faisabilité et la validité des scores JADAS 10, 27 et 71 de manière prospective, des auteurs anglais ont appliqués ces scores lors d'une première visite puis lors des visites ultérieures à partir du 3^e mois pour démontrer une bonne faisabilité et une bonne corrélation des variations de ces scores avec celles d'autres marqueurs d'activité de la maladie [5].

2. Complications à long terme

Parmi les complications à long terme observées chez les patients avec AJI, plusieurs articles ont rappelé l'impact d'une inflammation prolongée sur l'articulation temporo-mandibulaire [6], la croissance [7], ou encore une tendance à l'excès de masse grasse [7, 8]. Même à l'ère des biothérapies, des travaux d'auteurs nord-américains [9] et d'auteurs scandinaves [10] montrent que chez un peu plus de la moitié des patients, notamment chez des adolescents, une activité de la maladie persiste au moins de manière discontinue. Par ailleurs, un travail français mon-

trait que parmi 100 patients vus dans un centre de référence et mis sous biothérapie avant ou au tout début de la puberté, sans traitement concomitant par hormone de croissance, la tendance était à une normalisation de la vitesse de croissance sans récupération d'éventuels couloirs perdus avec, dans une dizaine des cas, une petite taille ou un défaut de croissance encore significatif au dernier suivi [11].

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

L'une des complications les plus redoutées car potentiellement létale de la FS-AJI est le SAM. Un travail collaboratif a permis de collecter les données de 362 patients issus de 33 pays différents ayant développé un SAM soit au diagnostic dans 22 % des cas, soit au cours de l'évolution [12]. Sur le plan clinique, la fièvre était présente dans 96 % des cas, hépato- et splénomégalie chez respectivement 70 et 58 % des patients, des signes neurologiques chez 35 % et hémorragiques chez 20 %. Les examens biologiques les plus discriminants en faveur d'un SAM, et non d'une simple poussée de la maladie, étaient la diminution des plaquettes, l'élévation des transaminases, de la ferritine, des LDH, des triglycérides et des D-dimères. Des signes d'hémophagocytose étaient retrouvés sur le myélogramme chez 60 % des patients chez lesquels cet examen avait été réalisé. Ce travail nourrit un effort pour développer un score visant à aider au diagnostic de SAM dans le contexte d'une maladie rhumatologique inflammatoire.

Sur le plan génétique, des auteurs américains ont réalisé une analyse de l'exome chez 14 patients avec une FS-AJI compliquée de SAM et 29 patients avec une FS-AJI qui n'avaient pas développé de SAM. Parmi les résultats les plus notables, 5 des 14 patients du premier groupe et 4 des 29 patients du second

groupe avaient des variants rares dans des gènes associés à la lymphohistiocytose familiale, maladie génétique exposant à des SAM dont le pronostic est généralement sombre en l'absence de greffe de cellules souches hématopoïétiques [13]. En accord avec des résultats similaires déjà publiés sur de plus petites séries, les auteurs posent la question d'un chevauchement entre certaines FS-AJI associée au SAM et des maladies génétiques sévères avec défaut de contrôle de l'activation lymphocytaire T.

4. Avancées thérapeutiques dans la FS-AJI

Après la publication de grands essais de phase III randomisés avec l'anti-récepteur de l'IL6 tocilizumab et de l'anticorps anti-IL1 bêta canakinumab fin 2012, quelques travaux plus modestes ont apporté des éclairages intéressants.

Ainsi, le suivi de patients traités au Japon a montré que le traitement par tocilizumab était associé à une accélération de la vitesse de croissance remarquable chez des patients dont la maladie avait eu pour conséquence un ralentissement de leur croissance, en particulier quand il avait été possible de réduire significativement la corticothérapie générale [14]. Dans un autre travail réalisé également au Japon, chez 40 patients avec une FS-AJI et un recul moyen de 4 ans et demi sous tocilizumab, l'évolution radiologique était favorable sur les petites articulations de la main évaluées par score de Poznanski mais le plus souvent moins favorable au niveau des grosses articulations avec aggravation du score de Larsen. Cette dissociation avec aggravation de l'atteinte des grosses articulations était corrélée avec le maintien de taux sériques élevés de la métalloprotéinase MMP-3 [15].

L'investigateur principal de l'étude internationale TENDER a, quant à

lui, publié les résultats d'une tentative d'arrêt progressif du tocilizumab chez des patients dont la maladie était inactive et qui avaient pu arrêter toute corticothérapie. Un espacement des perfusions de toutes les 2 à 3 semaines pendant 3 mois, puis toutes les 4 semaines pendant 3 mois, précédait l'arrêt du traitement si la rémission clinique et biologique persistait. Un quart des patients concernés a pu ainsi arrêter le tocilizumab et maintenir au décours une maladie inactive [16].

Par ailleurs, l'essai de phase III de l'anti-IL1 riloncept a été publié récemment [17]. Cet essai portait sur 71 patients dont certains avaient participé à une étude pilote comparant deux bras riloncept (2,2 ou 4,4 mg/kg par semaine) à un placebo et n'avait pas permis, sur un petit effectif global de 24 patients, de montrer de différence significative en termes de réponse à 4 semaines. Ici, la comparaison portait sur un bras de patients recevant d'emblée une dose de charge de riloncept de 4,4 mg/kg puis 2,2 mg/kg par semaine à un bras de patients recevant initialement un placebo, avant de recevoir après 4 semaines le riloncept également avec une dose de charge de 4,4 mg/kg puis 2,2 mg/kg par semaine. Les auteurs rapportent à un délai de réponse significativement plus court dans le bras traité d'emblée par riloncept que dans le bras contrôle, s'agissant cependant d'un traitement dont l'efficacité dans cet essai semble plus lente que ce qui a été décrit pour l'anakinra et le canakinumab. Un taux plus élevé d'élévation des transaminases était décrit sous riloncept *versus* placebo.

Enfin, l'équipe hollandaise a publié son travail pilote, déjà présenté plusieurs fois en congrès les années précédentes, sur l'utilisation précoce de l'anakinra à la dose de 2 mg/kg par jour, avant toute corticothérapie, chez 20 patients avec FS-AJI et un suivi moyen de 32 mois (12 à 54 mois) [18]. À 3 mois, 85 % des

patients avaient une maladie inactive ou une réponse ACR pédiatrique 90 et une absence de signes systémiques. 73 % de ces patients devaient arrêter l'anakinra en situation de maladie inactive au cours des 12 mois suivants. À 1 an, 17 patients sur 20 avaient une maladie inactive dont 13 n'avaient reçu que l'anakinra ; 7 patients ont eu besoin de traitements associés, le plus souvent une corticothérapie générale, du fait d'une activité de la maladie sous monothérapie par anakinra.

Les auteurs concluent qu'un traitement précoce par anakinra permettrait à 2/3 des patients avec FS-AJI d'obtenir une rémission de leur maladie persistant à distance de l'arrêt du traitement et d'éviter toute corticothérapie. L'absence d'un groupe contrôle et le suivi limité dans le temps ne permettent pas de démontrer de manière indiscutable l'impact de l'anakinra dans une maladie qui peut avoir une évolution monocyclique ou des rémissions spontanées suivies de rechutes ; cependant, une telle évolution n'est classiquement observée que chez une minorité des patients.

5. Avancées thérapeutiques dans les AJI non systémiques

Ici encore, les publications de l'année ont fait la part belle aux traitements biologiques. Un registre hollandais portant sur 86 patients avec FS-AJI et 335 patients avec d'autres formes d'AJI traités par biologiques montre que ces traitements sont prescrits de plus en plus précocement, à des niveaux d'activité de la maladie de moins en moins élevés et de plus en plus souvent sans même traitement préalable par corticostéroïdes ou traitements de fond non biologiques [19]. Aux Pays-Bas comme dans la plupart des pays, le récepteur soluble du TNF alpha etanercept reste la molécule la plus prescrite dans l'AJI, même si l'antagoniste du récepteur de l'IL1 anakinra s'est positionné comme biothérapie privilégiée des FS-AJI.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Pour l'etanercept et pour l'anticorps anti-TNF adalimumab, des études internationales [20, 21] ont permis d'obtenir en 2014 des extensions d'AMM chez l'enfant de 2 à 4 ans, plus récemment aussi pour l'adalimumab dans les enthésites avec AJI. Certaines données de registre montrent que l'etanercept peut être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans avec une efficacité et une tolérance qui semblent similaires à celles des enfants plus âgés [22].

Pour l'adalimumab, les résultats des analyses du registre allemand suggèrent que son efficacité était très significativement inférieure chez des patients non naïfs de biothérapie comparativement aux patients naïfs : à 6 mois de traitement, les taux de réponse ACR pédiatriques 30, 50, 70 et 90 étaient respectivement de 63 %, 61 %, 49 % et 34 % chez les patients naïfs contre seulement 48 %, 28 %, 22 % et 15 % chez les autres [23]. Il faut cependant noter que l'activité de la maladie mesurée sur le JADAS était plus élevée à l'initiation de l'adalimumab chez les patients naïfs, ce qui pouvait favoriser une amplitude de réponse plus marquée. L'un des points clés pour l'adalimumab est son efficacité sur l'uvéïte, encore mise en avant par des petites séries ou des revues générales [24, 25], et pour laquelle les premiers résultats des essais randomisés en double insu contre placebo français ADJUVITE et britannique SYCAMORE [26] sont attendus courant 2015.

A également été publié cette année 2014 l'essai CHERISH [27], présenté en congrès les années précédentes. Cet essai a montré l'efficacité du tocilizumab intraveineux dans les AJI polyarticulaires avec ou sans facteur rhumatoïdes et les oligoarthritis étendues et a validé une dose de 10 mg/kg toutes les 4 semaines chez les enfants de moins de 30 kg *versus* 8 mg/kg chez les patients de 30 kg et plus, permettant dès 2013 l'obtention d'une AMM à ces doses

chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans en cas de réponse inappropriée au méthotrexate ou à un premier traitement biologique. Pour mémoire, 188 enfants de 2 à 17 ans avaient été inclus dans cette étude dont 69 de moins de 30 kg. Parmi ces patients, plus jeunes, la durée moyenne de la maladie était de 3 ans et demi contre 4 ans et demi chez les autres. Sur l'ensemble de la population, une vingtaine d'articulation était active en moyenne à l'entrée dans l'étude. Plus des trois quarts des patients étaient sous méthotrexate et presque la moitié sous corticostéroïdes. Après 16 semaines de traitement en ouvert, les réponses étaient excellentes, surtout pour les patients de 30 kg ou plus et pour les patients de moins de 30 kg recevant la dose de 10 mg/kg, avec des réponses au seuil ACR pédiatrique 30 dans 90 % des cas et un ACR pédiatrique 70 chez les deux tiers. La tolérance a été jugée satisfaisante, avec cependant quelques événements indésirables graves infectieux.

Deux publications ont présenté le devenir à moyen terme de patients avec AJI polyarticulaire traités précocement par l'association etanercept, méthotrexate et corticostéroïdes. Ces publications viennent dans la suite d'un essai de conception moderne quant à ses objectifs, visant la maladie inactive puis la rémission complète, mais mené sur de trop petits effectifs (85 patients), hétérogènes quant à la durée de maladie avant inclusion et probablement soumis à des doses de corticostéroïdes trop élevées. Cet essai n'avait pas montré de différence significative à 6 mois en double insu contre placebo-méthotrexate et corticostéroïdes. Une durée de la maladie plus courte avant l'initiation de l'etanercept et l'obtention d'une réponse de bonne amplitude après 4 mois (un ACR pédiatrique 70 %) étaient associées à une plus forte probabilité d'obtenir une maladie inactive prolongée [28]. Par ailleurs, l'évaluation lors de la phase d'extension de l'étude principale chez des patients suivis en moyenne 28 mois

(de 12 à 42 mois) montrait un taux de rémission complète, donc de maladie inactive maintenue au moins 6 mois chez 54 % des patients sous traitement, une maladie faiblement active et souvent par intermittence chez la plupart des autres, mais seulement 2 patients sur 85 avaient pu arrêter tout traitement et rester en rémission plus de 12 mois au décours [29].

Syndromes auto-inflammatoires et interféronopathies

1. Enseignements du projet Eurofever

Plusieurs publications ont été nourries par le projet Eurofever qui a permis de réunir des informations sur des patients avec différents syndromes auto-inflammatoires.

En étudiant 136 patients avec une cryopyrinopathie, urticaire familial au froid, syndrome de Muckle-Wells ou syndrome chronique, inflammatoire, neurologique, cutané et articulaire (CINCA), avec un âge médian de début de la maladie de 9 mois et un suivi médian de 15 ans, la lourdeur de l'atteinte sensorielle était mise en avant, avec 71 % d'atteintes ophtalmologiques et 42 % de pertes auditives, s'agissant de patients dont la maladie avait évolué avant mise sous traitement anti-IL1. Un début précoce de la maladie, avant l'âge de 5 ans, était associé à un risque de complications et séquelles plus élevé. Parmi les 31 différentes mutations de *NLRP3* identifiées chez 133 patients, 7 étaient retrouvées chez 78 % des patients alors que 27 patients avaient des variants rares, le plus souvent associés à un phénotype sévère [30]. Ce travail est important dans la perspective d'études de qualité de vie et médico-économiques en cours pour mieux évaluer le bénéfice de traitements anti-IL1, pour certains très coûteux dans ces maladies.

Par ailleurs, l'étude de patients avec une fièvre méditerranéenne familiale, en fonction de leur origine ethnique et de leur environnement géographique, suggérait que ce dernier facteur influençait le phénotype, des patients qui vivaient en Europe de l'Ouest présentant une maladie moins sévère, à origine ethnique égale, que des patients vivant à l'est de la Méditerranée [31].

2. Nouvelles entités génétiques

Plusieurs entités génétiques particulièrement intéressantes ont été décrites.

Dans un même numéro de *Nature Genetics*, deux articles ont rapporté des mutations d'un gène codant pour l'une des protéines clés de l'inflammasome, *NLRC4*, associées à un tableau auto-inflammatoire sévère, de début précoce avec entérocolite [32] ou SAM récurrent [33]. Les mutations de *NLRC4* entraînaient chez ces patients une dérégulation de l'activité de l'inflammasome avec production excessive d'IL1 bêta et d'IL18, à l'image de ce qui est connu dans d'autres maladies auto-inflammatoires.

Par ailleurs, chez des patients présentant un tableau très sévère et très précoce, dès les premiers mois de vie, avec une atteinte systémique, pulmonaire et vasculaire périphérique (associée à des pertes de substance des extrémités), des mutations ont été retrouvées sur le gène *TMEM173* codant pour le *stimulator of interferon genes* (STING), permettant de dénommer ce syndrome *Sting-associated vasculopathy with onset in infancy* (SAVI) et surtout de proposer un traitement par une molécule inhibitrice de JAK [34], représentant une famille d'agents thérapeutiques intéressants dans certains syndromes avec une composante inflammatoire comme également le syndrome CANDLE. Ces patients dont la présentation clinique était extrêmement précoce pourraient cependant ne représenter que le phéno-

type le plus sévère des mutations associées à STING. Cette entité, tout comme une autre entité génétique décrite en 2014 avec mutation gain de fonction de MDA5 résultant en un phénotype surtout neurologique [35], s'intègre dans le spectre toujours plus large des pathologies interféron, comme discuté dans un éditorial du *New England Journal of Medicine* [36].

[Connectivites

1. Lupus pédiatrique

Peu d'avancées dans ce domaine hormis la mise en évidence ces dernières années des bases moléculaires de certains lupus monogéniques.

À noter une description intéressante des comorbidités associées au lupus pédiatrique, dans une étude menée à Taiwan à partir des données de leur assurance maladie nationale sur 904 patients lupiques, inclus entre janvier 2003 et décembre 2008. Les infections venaient en premier touchant 86 % des patients avec lupus pédiatrique sur la période étudiée. Les enfants avaient un risque plus élevé de complications cardiovasculaires (défaillance cardiaque, HTA), d'ostéoporose, de dyslipidémie, de complications ophtalmologiques (cataracte, glaucome) et neurologiques (convulsions, encéphalopathie) [37].

Sur le plan thérapeutique, une étude française a montré l'intérêt de "monitorer" les dosages de micophénolate mofétil chez les enfants lupiques en étudiant en parallèle l'activité de la maladie afin d'ajuster au mieux les doses de CellCept [38].

2. Dermatomyosite juvénile (DMJ)

Dans cette maladie orpheline dont l'incidence chez l'enfant est estimée entre 1 et 4 par million, des efforts col-

laboratifs permettent la constitution de grandes cohortes de patients afin d'avancer sur l'étude de cette maladie, avec notamment la constitution d'une cohorte nord-américaine de 384 patients, inclus entre 2011 et 2012, dont les principales caractéristiques cliniques, les scores d'activité et les traitements à l'inclusion – essentiellement corticostéroïdes (96 %) et méthotrexate – ont été décrits dans un article récent [39].

Après bien des déceptions liées à la faible performance des recherches d'auto-anticorps spécifiques des myosites dans des laboratoires non spécialisés, l'étude de ces auto-anticorps dans les laboratoires experts a permis de mieux discriminer différentes formes de DMJ. Ainsi, une étude menée en Hongrie dans 337 myosites de l'adulte et de l'enfant montrait l'association dans les deux populations, comme précédemment décrit dans quelques articles, des anticorps anti-TIF1 avec des dermatomyosites pouvant se compliquer d'ulcérations dans certains cas d'atteintes pulmonaires, également observées avec les anti-NXP2 et les anti-SAE, et associées chez l'adulte à un risque de cancer (risque non décrit chez l'enfant) [40].

Des publications issues d'une cohorte anglaise de 285 patients avec DMJ montrait l'association des anticorps anti-MDA5, présents chez 21 patients de cette cohorte, avec des ulcérations cutanées et muqueuses souvent très problématiques ainsi que des arthrites [41], l'association des anti-NXP2 avec des calcinose sous-cutanées souvent diffuses [42].

L'exploration par IRM des JDM a permis à une équipe italienne de décrire une bonne corrélation entre scores d'activité IRM et scores d'activité clinique [43]. Malgré le caractère très varié du type d'atteinte à l'imagerie, ce type d'évaluation demeure aujourd'hui du domaine de la recherche.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Sur le plan thérapeutique, un essai ambitieux a été mené avec l'anticorps anti-CD20 rituximab dans des myosites réfractaires de l'enfant et de l'adulte, avec 200 patients randomisés dont 48 DMJ entre un bras début précoce et un bras début retardé du rituximab. Cet essai n'a pas mis en évidence de différence significative sur l'objectif principal qui évaluait le délai à l'obtention d'une amélioration sur un score composite; une amélioration était notée chez 83 % des patients sur l'ensemble des patients randomisés [44]. Dans un second article, des analyses complémentaires sur cette population montraient des taux de réponses plus élevés dans la DMJ que dans les myosites de l'adulte et également de meilleurs taux de réponse chez les patients avec des auto-anticorps, notamment des anti-Mi2 ou des anti-synthétases (Jo-1) [45]. Le rituximab, bien que n'ayant pas prouvé son efficacité dans la DMJ, pourrait donc être un traitement à considérer au moins dans certaines formes réfractaires avec présence d'auto-anticorps.

Divers

Dans une série française de 31 patients avec mastocytose et atteinte articulaire, un diagnostic de spondylarthrite avait été porté dans 16 cas, d'arthrite indifférenciée dans 7, de polyarthrite rhumatoïde dans 6 et d'AJI chez 2 patients [46]. Les traitements par méthotrexate (13 patients), sulfasalazine (8 patients) et anti-TNF (7 patients) ont été bien tolérés dans l'ensemble.

Deux études menées avec la vaccination antipapillomavirus dans l'AJI [47], dans la DMJ et dans le lupus pédiatrique [48] ont montré la bonne tolérance et la bonne immunogénicité de ce vaccin.

Enfin, chez 13 patients de cinq familles consanguines du sud de l'Arabie Saoudite, chez lesquels avait été dia-

gnostiquée une FS-AJI, l'analyse génétique incluant l'étude de l'exome a permis d'identifier une mutation de *LACC1*, gène déjà associé à la maladie de Crohn [49].

Bibliographie

- HORNEFF G, BECKER I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology* (Oxford), 2014;53:1229-1234.
- BULATOVIC CALASAN M, DE VRIES LD, VASTERT SJ *et al.* Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* (Oxford), 2014;53:307-312.
- CONSOLARO A, RUPERTO N, BRACCIOLINI G *et al.* Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the juvenile arthritis disease activity score. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:1380-1383.
- CONSOLARO A, NEGRO G, GALLO MC *et al.* Defining criteria for disease activity states in non-systemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2014 Jun 30. [Epub ahead of print]
- MCERLANE F, BERESFORD MW, BAILDAM EM *et al.* Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1983-1988.
- CEDSTRÖMER AL, AHLQWIST M, ANDLIN-SOBOCKI A *et al.* Temporomandibular condylar alterations in juvenile idiopathic arthritis most common in longitudinally severe disease despite medical treatment. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014;12:43.
- BECHTOLD S, SIMON D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*, 2014 Apr. 24. [Epub ahead of print]
- GRÖNLUND MM, KAARTOAHIO M, PUTTO-LAURILA A *et al.* Juvenile idiopathic arthritis patients with low inflammatory activity have increased adiposity. *Scand J Rheumatol*, 2014 Sept. 2:1-5. [Epub ahead of print]
- GUZMAN J, OEN K, TUCKER LB *et al.* The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*, 2014 May 19. [Epub ahead of print]
- VIDQVIST KL, MALIN M, VARJOLAHTI-LEHTINEN T *et al.* Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biologic therapies. *Rheumatology* (Oxford), 2013;52:1999-2003.
- UETTILLER F, PERLBARG J, PINTO G *et al.* Effect of biologic treatments on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2014;41:128-135.
- 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 July 30. [Epub ahead of print]
- 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 July 21. [Epub ahead of print]
- MIYAMAE T, YOKOYA S, YAMANAKA H *et al.* Effect of tocilizumab on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis with long-term corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol*, 2014;24:567-571.
- AOKI C, INABA Y, CHOE H *et al.* Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2014;41:1171-1177. Erratum in: *J Rheumatol*, 2014;41:1567.
- DE BENEDETTI F, RUPERTO N, BRUNNER H *et al.* Tapering and Withdrawal of Tocilizumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Inactive Disease: Results From an Alternative Dosing Regimen in the TENDER Study. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:S8-S9.
- ILOWITE NT, PRATHER K, LOKHNYGINA Y *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:2570-2579.
- VASTERT SJ, DE JAGER W, NOORDMAN BJ *et al.* Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:1034-1043.
- OTTEN MH, ANINK J, PRINCE FH *et al.* Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*, 2014 Mar. 18. [Epub ahead of print]
- HORNEFF G, BURGOS-VARGAS R, CONSTANTIN T *et al.* Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:1114-1122.
- KINGSBURY DJ, BADER-MEUNIER B, PATEL G *et al.* Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin Rheumatol*, 2014;33:1433-1441.
- 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*, 2014 Sept. 11. [Epub ahead of print]

23. SCHMELING H, MINDEN K, FOELDVARI I *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:2580-2589.
24. LA TORRE F, CATTALINI M, TERUZZI B *et al.* Efficacy of adalimumab in young children with juvenile idiopathic arthritis and chronic uveitis: a case series. *BMC Res Notes*, 2014;7:316.
25. TUGAL-TUTKUN I, QUARTIER P, BODAGHI B. Disease of the year: juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis—classification and diagnostic approach. *Ocul Immunol Inflamm*, 2014;22:56-63.
26. RAMANAN AV, DICK AD, BENTON D *et al.* A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials*, 2014;15:14.
27. BRUNNER HI, RUPERTO N, ZUBER Z *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*, 2014 May 16. [Epub ahead of print]
28. WALLACE CA, GIANNINI EH, SPALDING SJ *et al.* Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. *J Rheumatol*, 2014;41:1163-1170.
29. WALLACE CA, RINGOLD S, BOHSACK J *et al.* Extension Study of Participants from the Trial of Early Aggressive Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis *J Rheumatol*, 2014 Sept. 1. [Epub ahead of print]
30. LEVY R, GÉRARD L, KUEMMERLE-DESCHNER J *et al.* Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*, 2014 July 18 [Epub ahead of print]
31. OZEN S, DEMIRKAYA E, AMARYAN G *et al.* Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:662-667.
32. ROMBERG N, AL MOUSSAWI K, NELSON-WILLIAMS C *et al.* Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*, 2014;46:1135-1139.
33. CANNA SW, DE JESUS AA, GOUNI S *et al.* An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*, 2014;46:1140-1146.
34. LIU Y, JESUS AA, MARRERO B *et al.* Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*, 2014;371:507-518.
35. RICE GI, DEL TORO DUANY Y, JENKINSON EM *et al.* Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat Genet*, 2014;46:503-509.
36. CROW YJ, CASANOVA JL. STING-associated vasculopathy with onset in infancy—a new interferonopathy. *N Engl J Med*, 2014;371:568-571.
37. CHAN PC, YU CH, YEH KW *et al.* Comorbidities of pediatric systemic lupus erythematosus: A 6-year nationwide population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014 July 24. [Epub ahead of print]
38. WOILLARD JB, BADER-MEUNIER B, SALOMON R *et al.* Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*, 2014;78:867-876.
39. ROBINSON AB, HOELTZEL MF, WAHEZI DM *et al.* Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014;66:404-410.
40. BODOKI L, NAGY-VINCZE M, GRIGER Z *et al.* Four dermatomyositis-specific autoantibodies—anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5—in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. *Autoimmun Rev*, 2014 Aug. 23. [Epub ahead of print] Review.
41. TANSLEY SL, BETTERIDGE ZE, GUNAWARDENA H *et al.* Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*, 2014;16:R138.
42. TANSLEY SL, BETTERIDGE ZE, SHADDICK G *et al.* Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (Oxford)*, 2014 July 1 [Epub ahead of print]
43. MALATTIA C, DAMASIO MB, MADEO A *et al.* Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:1083-1090.
44. ODDIS CV, REED AM, AGGARWAL R *et al.* Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*, 2013;65:314-324.
45. AGGARWAL R, BANDOS A, REED AM *et al.* Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:740-749.
46. BADER-MEUNIER B, BULAI LIVIDEANU C, LARROCHE C *et al.* Association of mastocytosis with inflammatory joint diseases: A series of 31 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2014 June 17. [Epub ahead of print]
47. ESPOSITO S, CORONA F, BARZON L *et al.* Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Vaccines*, 2014;13:1387-1393.
48. HEIJSTEK MW, SCHERPENISSE M, GROOT N *et al.* Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*, 2013;40:1626-1627.
49. WAKIL SM, MONIES DM, ABOUELHODA M *et al.* Mutation of LACC1 is associated with a Monogenic Form of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014 Sept. 12. [Epub ahead of print]

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.