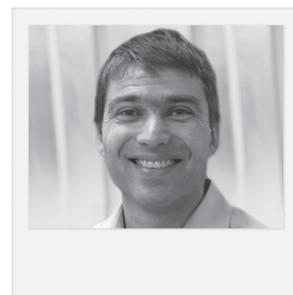


# Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



## → 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)  
Unité d'Immunologie-  
Hématologie et Rhumatologie  
pédiatriques, Hôpital Necker-  
Enfants Malades, PARIS.

### Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

#### 1. Physiopathologie : forme systémique d'AJI et syndrome d'activation macrophagique

En ce qui concerne la physiopathologie des AJI, les travaux les plus intéressants ont porté sur la forme systémique d'AJI (FS-AJI) et le syndrome d'activation macrophagique (SAM) qui peut survenir chez certains de ces patients. Plusieurs publications s'intéressent au rôle régulateur de micro-ARN (miR).

Dans la FS-AJI, le travail d'une équipe de Cincinatti suggère un déséquilibre, notamment sur l'expression de miR-181c régulant l'expression de CD163 et la polarisation de macrophages vers une production de cytokines pro-inflammatoires et de miR-125a dont l'hyperexpression est également associée à des modifications de polarisation des populations de macrophages, à une diminution de production de cytokines anti-inflammatoires ou de l'expression de leurs récepteurs [1]. Une équipe chinoise, très impliquée sur l'étude des miR, a montré, chez 20 patients atteints de FS-AJI comparés à des contrôles, une expression plus faible des miR-19a et miR-21 associée à une dérégulation des voies de signalisations conduisant à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires [2]. L'un des espoirs est d'identifier ainsi de nouvelles cibles thérapeutiques.

Par ailleurs, des travaux comparant le transcriptôme des patients avec FS-AJI et de patients avec maladie de Still de l'adulte montrent que ce sont les mêmes gènes qui sont hyper- ou hypo-exprimés dans ces deux entités [3], apportant une pierre de plus à la notion que ces deux syndromes, qui ne diffèrent que par l'âge de début, correspondent à une même entité physiopathologique.

Dans le SAM, l'équipe de Fabrizio de Benedetti à Rome a confirmé, dans une publication récente, l'importance de la voie interféron gamma [4] dans le contexte où un essai thérapeutique avec un anticorps anti-interféron gamma a été initié dans les SAM primitifs et où des essais devraient débuter d'ici peu dans les SAM associés à la FS-AJI. L'inclusion de patients dans ce type d'essais devrait être facilitée par la publication de critères diagnostiques de SAM pour les patients avec FS-AJI, sous l'égide des principales sociétés savantes, en 2015 puis 2016 [5].

#### 2. Biothérapies des AJI non systémiques, de la FS-AJI et des uvéites associées à l'AJI

Dans les oligoartrites étendues à partir de 2 ans, les AJI associées au psoriasis et les enthésites avec AJI/spondylarthropathies juvéniles, l'essai de phase IIb CLIPPER a testé l'efficacité et la tolérance de l'etanercept. La publication des résultats à 24 mois montrent des taux de réponse à 84 % sur les critères

ACR pédiatrique 30 et 50, 79 % sur l'ACR pédiatrique 70, 55 % pour l'ACR pédiatrique 90 et 28 % pour l'obtention d'une maladie inactive, avec une tolérance jugée satisfaisante [6].

Chez des patients sous abatacept pour AJI avec atteinte polyarticulaire, en échec du méthotrexate (MTX) et/ou d'un anti-TNF, la publication du suivi au long cours de l'essai de phase III dans cette indication a porté sur 153 patients ayant participé à une étude d'extension (dont 69 avaient complété cette étude) pour un suivi pouvant atteindre 7 ans. Ce travail montre la bonne tolérance sur la durée de l'abatacept, avec un taux d'événements indésirables (EI) et d'EI graves qui diminue au cours du temps, un effet clinique qui se consolide ainsi qu'un impact positif sur la qualité de vie et les scores fonctionnels chez les patients maintenus sous traitement au long cours [7].

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Cependant, dans la FS-AJI, une étude japonaise de la tolérance du tocilizumab en “vie réelle” – hors essai thérapeutique – dans le contexte d’une surveillance post-marketing d’une année chez 417 patients, âgés en moyenne d’un peu plus de 11 ans, pour un suivi cumulé de 407 patients-années, a montré des taux d’EI graves plus élevés que ce qui avait été documenté lors des essais contrôlés, avec en particulier 74 infections graves et 24 cas de SAM [8].

Dans les uvéites antérieures chroniques, synéchiatives, associées à l’AJI ou parfois idiopathiques, les anticorps anti-TNF et quelques autres biothérapies sont de plus en plus utilisés après échec des traitements locaux et du méthotrexate. Deux essais randomisés ont été complétés et leurs résultats préliminaires présentés en congrès :

– l’étude britannique SYCAMORE a atteint son objectif principal en démontrant une différence très significative en faveur de l’adalimumab en termes de prévention des poussées ou de réduction de l’inflammation oculaire quantifiée sur la cellularité en tyndallométrie par lampe à fente à 3 mois de traitement, avec 73 % de réponse *versus* 23 % dans le groupe placebo sur respectivement 60 et 30 patients après randomisation en double insu ;

– l’étude française ADJUVITE n’a porté que sur 31 patients également randomisés en double insu avec un objectif principal à 8 semaines de réduction d’au moins 30 % de l’inflammation de la chambre antérieure en photométrie laser qui a pu être atteint chez 9 patients sur 16 dans le groupe adalimumab (9 patients sur 14 qui respectaient les critères d’inclusion en termes d’inflammation oculaire) *versus* 3/15 sous placebo, avec des cinétiques de réponse variables.

Les publications de ces deux essais sont en attente. Par ailleurs, une étude récente montre, sur une petite population de 17 patients avec uvéite en échec des traitements locaux, du méthotrexate

et d’au moins un anticorps anti-TNF, des réponses intéressantes au tocilizumab avec 10 bonnes réponses sur un peu moins de 6 mois [9]. Ce travail pointe le tocilizumab comme une biothérapie méritant un essai contrôlé dans ces uvéites dont les conséquences à l’âge adulte, lorsqu’elles ont été prises en charge tardivement ou sont restées longtemps évolutives, sont dramatiques [10].

De manière intéressante, l’étude de deux registres du Royaume-Uni montre que, même dans ce pays où la prescription médicamenteuse est très régulée et surveillée, existe une tendance claire sur les dernières années à adapter le choix d’un traitement biologique aux données de la littérature avec l’utilisation préférentielle de traitements anti-interleukine (IL)-1 ou 6 dans la forme systémique d’AJI ou d’un anticorps anti-TNF comme l’adalimumab chez les patients avec uvéite associée à l’AJI [11]. Le choix d’un biologique se fait donc de plus en plus en cohérence avec les connaissances acquises sur la physiopathologie des différentes formes d’AJI ainsi que leur réponse aux traitements, que ce soit au Royaume-Uni ou dans d’autres pays, dans l’espoir également qu’un travail en cours sur une nouvelle classification des AJI permette d’identifier des groupes de patients plus homogènes pour guider de futurs travaux de recherches et des choix thérapeutiques [12].

### 3. Infections et néoplasies sous biologiques

Plusieurs suivis de cohorte se sont attachés à évaluer le risque d’infections et d’infections sévères chez les patients avec AJI traités par biothérapie. Dans un travail réalisé aux États-Unis sur une cohorte de plus de 6 000 patients suivis de 2000 à 2010 – dont 3 075 avaient initié sur cette période le méthotrexate avec une période d’évaluation sous ce traitement d’au moins 6 mois sans biologique associé, 2 713 avaient initié un anti-TNF

associé au méthotrexate ou en monothérapie et 247 l’anti-IL-1 anakinra – le risque d’hospitalisation pour infection n’était pas augmenté par l’exposition à un anti-TNF avec ou sans méthotrexate. Il était plus important chez les patients sous anakinra du fait d’autres caractéristiques (patients majoritairement atteints de forme systémique d’AJI et pour une plus forte proportion sous corticothérapie générale) et le principal facteur de risque d’hospitalisation pour infection était l’association au traitement de fond d’une corticothérapie générale [13].

Cet impact de la corticothérapie générale doit encore être mieux étudié dans la cohorte européenne PHARMACHILD, dont nous avons rapporté l’année dernière les premiers résultats qui indiquaient un risque accru d’infections sévères sous biologiques mais avec potentiellement un biais important lié à la sélection de patients avec des formes plus sévères d’AJI et plus fréquemment exposés à une corticothérapie générale. De même, les résultats les plus récemment publiés de la cohorte allemande BIKER portant sur 3 350 patients indiquent un risque accru d’infections sévères sous biothérapie *versus* monothérapie par MTX, mais avec un effet indépendant lié à l’activité de la maladie et un impact également négatif d’une longue durée de maladie avant mise sous biothérapie et de l’association au traitement de fond d’une corticothérapie générale [14], ce qui complique singulièrement l’interprétation de ces données.

En ce qui concerne la surveillance du risque néoplasique sous biothérapie, l’analyse de 6 cohortes américaines de patients avec AJI, soit 5 294 patients âgés en moyenne de 8,9 ans à l’entrée et suivis en moyenne 6,8 ans, et des registres régionaux de cancers n’a pas montré d’excès de néoplasies (9 cancers invasifs diagnostiqués pour 10,9 attendus) [15]. Cependant, 3 de ces néopla-

# L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

sies étaient des hémopathies malignes (une leucémie, un lymphome hodgkinien et un lymphome non hodgkinien) et c'est sur ce type de néoplasies que la plupart des registres recommandent une attention particulière.

## 4. Biomarqueurs pour monitorer les traitements de l'AJI

Malgré de nombreux travaux, aucune avancée significative n'est à noter sur ce plan depuis l'article de Dirk Foell dans le JAMA de 2010 montrant le caractère prédictif du dosage, dans son laboratoire, de MRP8/14 sur le risque de rechute après l'arrêt du MTX chez des enfants avec AJI en rémission complète. L'effet des biothérapies sur les taux de MRP8/14 semble bien plus puissant et constant que l'effet du MTX et des taux de MRP8/14 restant élevés chez ces patients témoigneraient d'un problème d'observance au traitement [16].

## Maladies auto-immunes

### 1. Dermatomyosite juvénile

La publication dans le *Lancet*, en février dernier, de l'essai international du *Pediatric Rheumatology International Trial Organisation* (PRINTO) conclut le tour de force qu'a représenté l'inclusion de plus de 140 patients atteints de cette maladie orpheline (touchant environ 1 enfant/1 million) dans un essai thérapeutique randomisé objectivant une supériorité, sur la corticothérapie générale en monothérapie, de l'association à cette corticothérapie générale du MTX ou de la ciclosporine, avec à court et moyen termes une meilleure tolérance du MTX [17]. Cet essai a bien sûr nourri les recommandations internationales récentes de prise en charge de la dermatomyosite juvénile [18]. Ces recommandations, comme beaucoup dans les maladies rares de l'enfant, ne pouvaient par ailleurs s'appuyer que sur très peu

de bonne "evidence based medicine". La prise en charge des formes sévères de dermatomyosite juvénile, avec atteinte vasculaire agressive et réponse souvent insatisfaisante à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs classiques, reste complexe et le recours précoce à l'avis de centres experts est indispensable.

De nombreux travaux continuent à explorer la valeur pronostique des différents autoanticorps des myosites ainsi que des résultats de la biopsie musculaire, avec une publication récente d'un consortium britannique montrant un meilleur pronostic chez les patients avec des anticorps anti-Mi2 et un impact pronostique important d'un score de gravité sur l'histologie musculaire [19].

### 2. Autres maladies auto-immunes

Un travail français confirme le risque élevé de mortalité lié à la présence d'une pancréatite dans le lupus pédiatrique, et donc l'importance de rechercher cette atteinte et de la traiter efficacement [20]. Dans le contexte de maladies monogéniques associées à un déficit immunitaire avec manifestations non seulement infectieuses mais également inflammatoires et auto-immunes précoces, le déficit en *LRBA* est une entité intéressante dans la mesure où cette protéine interagit avec CTLA-4 [21] et où des patients mutés sur *LRBA* peuvent présenter des atteintes cliniques variées – y compris chez l'un d'entre eux une polyarthrite érosive sévère associée à une uvéite chronique en plus d'un diabète sévère et d'une atteinte de type syndrome d'Evans dans la fratrie [22] – et bénéficier d'une thérapeutique ciblée par abatacept [21,22].

## Syndromes auto-inflammatoires et interféronopathies

Le registre européen EUROFEVER continue à grandir malgré la fin du

financement européen qui avait permis son lancement avec, au tout dernier pointage lors du congrès de la *Pediatric Rheumatology European Society* (PReS), 3 746 patients inclus dans 109 centres et 30 pays. Ce registre a nourri plusieurs publications dont récemment une série de 114 patients atteints de déficit partiel en mévalonate kinase (MVK)/syndrome hyper-IgD.

Ce travail a confirmé le très jeune âge de début chez la plupart des patients, mais également l'existence de formes de révélation plus tardive, la fréquence et la sévérité dans certains cas d'atteintes digestives qui peuvent se présenter comme une maladie inflammatoire chronique de l'intestin chez le petit nourrisson et le fait que, dans cette maladie où le risque d'amylose est considéré comme très bas, certaines mutations pourraient être associées de manière significative au risque de développer une amylose secondaire [23].

Une avancée physiopathologique importante de l'équipe du *National Institute of Health* à Bethesda (États-Unis) a été de montrer un lien entre le déficit en MVK et l'inflammasome pyrine, donc la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) [24]: la pyrine est maintenue inactive sous un état phosphorylé lié à une protéine 14-3-3. Dans la FMF et dans un syndrome récemment décrit de dermatose neutrophilique récurrente de transmission autosomique dominante [25], les mutations de la pyrine portent soit sur le site de liaison à cette protéine 14-3-3 ou sur des sites de phosphorylation de la pyrine par des sérines-thréonines kinases PKN1 et PKN2. Ces sérines-thréonines kinases sont elles-mêmes dépendantes de l'activation de la petite GTPase RhoA. Or, l'activation de RhoA est altérée dans le déficit en MVK du fait de l'atteinte du processus de géranyl-géranylation qui vient en aval de l'activité MVK, ce qui établit donc pour la première fois un lien entre le syndrome auto-inflammatoire asso-

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

cié aux mutations de *MVK*/syndrome hyper-IgD et l'inflammasome pyrine. De manière intéressante, la colchicine peut favoriser l'activation de RhoA et, cependant, la raison pour laquelle la colchicine a une action préventive des poussées chez la majorité des patients avec FMF alors qu'elle en a très peu chez les patients ayant un déficit en *MVK* n'est pas encore claire pour les experts.

Sur le plan thérapeutique, on notera la publication d'une étude italienne montrant l'efficacité de l'anticorps anti-IL-1 (bêtacakinumab) dans le syndrome de fièvre périodique liée à des mutations du gène codant pour le récepteur du TNF alpha (TRAPS) [26] et la communication en congrès des résultats préliminaires d'un essai thérapeutique international randomisé contre placebo avec le canakinumab dans le TRAPS, la FMF résistante à la colchicine et le syndrome auto-inflammatoire associé au déficit en *MVK*. Cet essai a montré des taux de réponse sur l'activité de la maladie bons et significativement supérieurs sous canakinumab (2 mg/kg ou 150 mg chez les sujets de 40 kg ou plus toutes les 4 semaines en sous-cutané) versus placebo dans les 3 maladies, la possibilité chez certains patients d'espacer secondairement les injections toutes les 8 semaines, nécessité cependant chez certains patients – notamment avec déficit en *MVK* – d'augmenter la dose à 4 mg/kg (ou 300 mg chez les sujets de 40 kg ou plus) toutes les 4 semaines, avec une tolérance correcte du traitement, ce qui devrait permettre le dépôt prochain d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces 3 maladies. La publication des premiers résultats de cet essai est attendue pour les mois à venir.

En parallèle, une étude observationnelle française sur l'utilisation du canakinumab dans le cadre de l'AMM pour les cryopyrinopathies montre l'impact positif de ce traitement non seulement sur les symptômes de la maladie, mais éga-

lement sur ses conséquences scolaires et professionnelles, sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants [27].

Dans l'ostéomyélite chronique récurrente multifocale, le suivi au long cours associant à l'évaluation clinique une surveillance des lésions par IRM (quand cela est possible IRM corps entier) indique un caractère très chronique de cette affection mystérieuse chez une assez forte proportion de patients [28].

Plusieurs publications montrent un spectre phénotypique assez large du déficit en *ADA2*, maladie monogénique liée à des mutations du gène *CECR1*, associée essentiellement à des accidents ischémiques cérébraux précoces ou à une vascularite sévère pouvant mimer une périartérite noueuse avec atteinte digestive, mais avec aussi des atteintes de PAN cutanéomuqueuses banales, des atteintes pouvant mimer une myosite inflammatoire et autres [29-30].

Par ailleurs, de nouvelles entités monogéniques ont été publiées, en particulier le syndrome HA20 lié à des mutations du gène *TNFAIP3* est associé à un tableau clinique mimant une maladie de Behçet précoce du fait d'anomalies de la voie NFkappaB [31].

Sur un versant auto-immun et auto-inflammatoire intriqués, avec une part de déficit immunitaire associé, le syndrome lié à des mutations du gène *COPA* est une maladie monogénique de transmission autosomique dominante, dont la physiopathologie implique un défaut de transport intra-cellulaire au niveau du réticulum endoplasmique et du golgi avec donc un défaut d'homéostasie caractérisé cliniquement notamment par une atteinte pulmonaire et des arthrites [32].

Un autre syndrome auto-inflammatoire monogénique de transmission autoso-

mique dominante, avec rash urticaire et manifestations systémiques, très particulier car déclenché par les vibrations est lié à des mutations du gène *ADGRE2* (ou *EMR2*) et passe par l'activation inappropriée des cellules mastocytaires [33].

Des mutations affectant la déubiquitine Otuline – une protéine essentielle dans la régulation du processus d'ubiquitination, d'étiquetage d'autres protéines permettant leur *processing* intracellulaire et leur dégradation – favorisent également des manifestations auto-immunes et auto-inflammatoires précoces, parfois létales, parfois caractérisées par un tableau fébrile néonatal avec panniculite neutrophilique, avec un modèle murin montrant également une dérégulation de la voie NFkappaB [34,35].

Dans le domaine des maladies monogéniques liées à une dérégulation des interférons de type 1, une étude pilote a donné des résultats préliminaires intéressants sur l'efficacité et la relativement bonne tolérance à court terme d'un traitement par l'inhibiteur des janus kinases 1 et 2 chez des patients atteints du syndrome SAVI par mutation du gène *TMEM173* (codant pour STING) [36].

Enfin, l'expérience des traitements biologiques devrait rapidement s'étendre à des champs de la médecine comme la neurologie pédiatrique, avec une publication montrant des résultats préliminaires intéressants mais à consolider de l'administration d'un anticorps anti-TNF dans l'encéphalite de Rasmussen [37].

## Bibliographie

- SCHULERT GS, FALL N, HARLEY JB *et al*. Monocyte MicroRNA Expression in Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Implicates MicroRNA-125a-5p in Polarized Monocyte Phenotypes. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:2300-2313.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

2. LI HW, XIE Y, LI F *et al.* Effect of miR-19a and miR-21 on the JAK/STAT signaling pathway in the peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Exp Ther Med*, 2016;11:2531-2536.
3. INOUE N, SHIMIZU M, TSUNODA S *et al.* Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*, 2016;169:8-13.
4. BRACAGLIA C, DE GRAAF K, PIRES MARAFON D *et al.* Elevated circulating levels of interferon- $\gamma$  and interferon- $\gamma$ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2016 Jun 13 [Epub ahead of print]
5. RAVELLI A, MINOIA F, DAVI S *et al.* 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:481-489.
6. CONSTANTIN T, FOELDVARI I, VOJINOVIC J *et al.* Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*, 2016;43:816-824.
7. LOVELL DJ, RUPERTO N, MOUY R *et al.* Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:2759-2770.
8. YOKOTA S, ITOH Y, MORIO T *et al.* Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:1654-1660.
9. TAPPEINER C, MESQUIDA M, ADÁN A *et al.* Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*, 2016 Sep 15. [Epub ahead of print]
10. ORAY M, KHACHATRYAN N, EBRAHIMADIB N *et al.* Ocular morbidities of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in adulthood: results from a tertiary center study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016;254:1841-1849.
11. KEARSLEY-FLEET L, DAVIES R, BAILDAM E *et al.* Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. *Rheumatology*, 2016;55:1556-1565.
12. QUARTIER P. Choice of biologic drug among children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2016;55:1534-1535.
13. BEUKELMAN T, XIE F, BADDLEY JW *et al.* The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2016;18:210.
14. BECKER I, HORNEFF G. Risk of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients associated with TNF-inhibitors and disease activity in the German BIKER registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016 Jul 7. [Epub ahead of print]
15. ZAHEDI NIAKI O, CLARKE AE *et al.* Malignancy incidence in 5294 patients with juvenile arthritis. *RMD Open*, 2016;2:e000212.
16. ALBERDI-SAUGSTRUP M, NIELSEN S, MATHIESSEN P *et al.* Low pretreatment levels of myeloid-related protein-8/14 and C-reactive protein predict poor adherence to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2016 Aug 25 [Epub ahead of print]
17. RUPERTO N, PISTORIO A, OLIVEIRA S *et al.* Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*, 2016;387:671-678.
18. ENDERS FB, BADER-MEUNIER B, BAILDAM E *et al.* Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2016 Aug 11 [Epub ahead of print].
19. DEAKIN CT, YASIN SA, SIMOU S *et al.* Muscle biopsy in combination with myositis-specific autoantibodies aids prediction of outcomes in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*, 2016 May 23 [Epub ahead of print].
20. CHICHE L, JOURDE-CHICHE N, BADER-MEUNIER B *et al.* Acute pancreatitis as a cause of mortality in pediatric systemic lupus erythematosus: Results of a multiple cause-of-death analysis in France. *Semin Arthritis Rheum*, 2016;46:e6-7.
21. LO B, ZHANG K, LU W *et al.* Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*, 2015;349(6246):436-440.
22. LÉVY E, STOLZENBERG MC, BRUNEAU J *et al.* LRBA deficiency with autoimmunity and early onset chronic erosive polyarthritis. *Clin Immunol*, 2016;168:88-93.
23. TER HAAR NM, JEYARATNAM J, LACHMANN HJ *et al.* The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: A series of 114 cases from the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2016 May 23. [Epub ahead of print]
24. PARK YH, WOOD G, KASTNER DL *et al.* Pypin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*, 2016;17:914-921.
25. MASTERS SL, LAGOU V, JÉRU I *et al.* Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pypin activation. *Sci Transl Med*, 2016 30;8:332ra45.
26. GATTORNO M, OBICI L, CATTALINI M *et al.* Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis*, 2016 Jun 7. [Epub ahead of print]
27. KONE-PAUT I, QUARTIER P, FAIN O *et al.* Real-world experience and impact of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: Results from the French observational study ENVOL. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016 Sep 16. [Epub ahead of print]
28. VOIT AM, ARNOLDI AP, DOUIS H *et al.* Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Clinical Longterm Assessment May Underestimate Activity. *J Rheumatol*, 2015;42:1455-1462.
29. VAN MONTFRANS JM, HARTMAN EA, BRAUN KP *et al.* Phenotypic variability in patients with ADA2 deficiency due to identical homozygous R169Q mutations. *Rheumatology (Oxford)*, 2016;55:902-910.
30. UETTWILLER F, SARRABAY G, RODERO MP *et al.* ADA2 deficiency: case report of a new phenotype and novel mutation in two sisters. *RMD Open*, 2016;2:e000236.
31. ZHOU Q, WANG H, SCHWARTZ DM *et al.* Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*, 2016;48:67-73.
32. VECE TJ, WATKIN LB, NICHOLAS SK *et al.* Copa Syndrome: a Novel Autosomal Dominant Immune Dysregulatory Disease. *J Clin Immunol*, 2016;36:377-387.
33. BOYDEN SE, DESAI A, CRUSE G *et al.* Vibratory Urticaria Associated with a Missense Variant in ADGRE2. *N Engl J Med*, 2016 8;374:656-63.
34. DAMGAARD RB, WALKER JA, MARCO-CASANOVA P *et al.* The Deubiquitinase OTULIN Is an Essential Negative Regulator of Inflammation and Autoimmunity. *Cell*, 2016;166:1215-1230.e20.
35. ZHOU Q, YU X, DEMIRKAYA E *et al.* Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016;113:10127-10132.
36. FRÉMOND ML, RODERO MP, JEREMIAH N *et al.* Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol*, 2016 Aug 20. [Epub ahead of print]
37. LAGARDE S, VILLENEUVE N, TRÉBUCHON A *et al.* Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: An open pilot study. *Epilepsia*, 2016 Jun;57(6):956-966.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: Consultant, participation à des séminaires et coordination d'essais cliniques pour Abbvie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche et SOBI, membre du *data safety board* d'un essai promu par Sanofi.