

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



P. QUARTIER

Centre de référence national maladies rares pour les Rhumatismes inflammatoires et les maladies Auto-Immunes Systémiques de l'Enfant (RAISE),
Filière maladies rares FAI2R, Université Paris-Descartes, Institut IMAGINE et Unité d'Immunologie-Hématologie et Rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Génétique et environnement

Un consortium anglais très actif pour les études d'association a publié cette année une étude de type *Genome Wide Association Study* (GWAS) qui s'est focalisée sur les patients avec les formes les plus communes d'AJI et pour lesquelles le poids de facteurs génétiques semble le plus évident avec, en général, un début précoce avant l'âge de 6 ans, de manière non exceptionnelle plusieurs cas dans une fratrie ou au sein de la famille élargie. Il s'agit des oligoarthrites (arthrites avec moins de 5 articulations atteintes au cours des 6 premiers mois) et les polyarthrites juvéniles idiopathiques sans facteur rhumatoïde. Dans ce travail qui portait sur 2751 patients, les auteurs ont confirmé l'implication de 9 régions chromosomiques déjà connues comme étant associées à diverses maladies auto-immunes et ont mis en évidence 8 autres *loci* associés à ces AJI [1].

En parallèle, une équipe américaine a réussi, dans le cadre d'une vaste collaboration internationale, à recueillir et analyser en GWAS les prélèvements de 770 patients atteints de forme systémique d'AJI (FS-AJI) ou maladie de Still à début pédiatrique. Ces auteurs ont montré une association forte avec la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), mais également une possible implication de 23 autres *loci*, sans rapport avec ceux impliqués dans les autres formes d'AJI et les maladies auto-immunes de l'adulte et de l'enfant [2]. Ce travail, qui représente un véritable tour de force s'agissant d'une forme d'AJI qui ne représente qu'environ

10 % de l'ensemble des AJI, est intéressant non seulement pour démontrer, si besoin était, à quel point cette FS-AJI est profondément différente des autres AJI mais aussi pour suggérer, avec la forte association au CMH, une implication de l'immunité adaptative dans cette maladie. Même si la FS-AJI a une composante auto-inflammatoire bien reconnue ces dernières années, le suivi des patients montre que, dans certains cas, l'évolution se fait progressivement vers une maladie plus complexe avec parfois apparition d'auto-anticorps et moindre sensibilité aux traitements anti-interleukine (IL)-1 auxquels répondent de manière plus constante les syndromes auto-inflammatoires sans composante auto-immune comme les cryopyrinopathies.

En ce qui concerne l'implication possible de facteurs environnementaux dans le déclenchement de la FS-AJI, une étude de l'impact éventuel de la concentration des particules fines dans l'air n'a pas permis de tirer de conclusion [3]. Dans la survenue des AJI, l'implication des agents infectieux en général, et tout particulièrement d'un déséquilibre du microbiote intestinal, semble en revanche être une piste qui séduit de nombreuses équipes [4].

2. Délai au diagnostic, biomarqueurs

Une petite étude française indique que le délai moyen au diagnostic d'AJI et à leur évaluation dans un centre expert serait actuellement de 3 mois, avec cependant encore quelques patients qui connaissent une véritable errance diagnostique [5].

L'étude de divers biomarqueurs vise pour certains à une aide au diagnostic différen-

tiel d'une AJI débutante, notamment la FS-AJI. Parmi ces biomarqueurs, la calprotectine sanguine peut être mesurée à des taux particulièrement élevés à la phase initiale de la FS-AJI, quand l'enfant présente en général des pics de fièvre, un *rash*, une péricardite, des arthralgies et parfois d'emblée des arthrites, alors qu'elle est élevée mais de manière moindre au cours de l'évolution, et relativement peu élevée dans les autres formes d'AJI [6].

D'autres biomarqueurs sont surtout étudiés pour leur valeur pronostique, comme la C-réactive protéine (CRP) ultrasensible dont un taux > 10 mg/L à la phase précoce d'une AJI semble associée à un risque plus élevé de non obtention d'une rémission complète hors traitement (c'est-à-dire après avoir pu interrompre le traitement initialement prescrit) après un suivi de 95 à 100 mois [7]. Dans la FS-AJI, ce sont surtout les études de transcriptôme qui ont démontré leur intérêt depuis 2005 et, de fait, une signature IL-6 et IL-18 marquée

à l'initiation d'un traitement anti-IL-1 est associée à des taux plus élevés de bonne réponse à court terme [8]. Dans cette même maladie, une équipe belge a montré des anomalies fonctionnelles des cellules *Natural Killer* (NK), avec une expression augmentée de gènes de l'immunité innée et un défaut fonctionnel de production d'autres molécules dont l'interféron gamma (IFN) [9].

3. Devenir à moyen et long terme des patients avec AJI

Plusieurs travaux ont décrit sous différents angles la situation de jeunes adultes ayant eu un diagnostic d'AJI dans l'enfance, le plus souvent avant l'ère des biothérapies qui ont révolutionné la prise en charge de ces maladies.

Ainsi, l'étude de radiographies de poignets et de mains de 60 patients adultes, d'un âge moyen de 38 ans et d'une durée de suivi moyenne de 29 ans, montrait des lésions radiologiques dans 55 % des cas, le plus souvent érosives mais relativement peu marquées, prédominant au niveau des poignets [10].

Une autre équipe s'est intéressée à l'atteinte des articulations temporo-mandibulaires en recourant à un questionnaire, un examen clinique et un scanner chez des adultes de 26 ans en moyenne et avec un peu moins de 14 ans de suivi moyen. Parmi 21 patients étudiés (donc 42 articulations), dont seuls 4 avaient bénéficié précédemment d'une évaluation de l'atteinte temporo-mandibulaire, 62 % avaient des douleurs de ces articulations, 43 % une limitation fonctionnelle et 74 % une asymétrie faciale inférieure à l'examen clinique; le scanner montrait des anomalies morphologiques dans 55 % des cas, le plus souvent bilatérales [11].

S'agissant de l'uvéite chronique associée à certaines AJI du jeune enfant, l'étude de leur impact, chez 67 jeunes patients lors de leur 18^e année de vie, montrait une atteinte bilatérale chez

62 d'entre eux (93 %), une très faible proportion des patients (4 %) ayant une uvéite inactive et en rémission sans traitement, une uvéite encore active dans 54 % des cas bien que 73 % des patients aient suivi un traitement immunomodulateur/immunosuppresseur par voie systémique [12]. 33 % de ces jeunes patients avaient une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité sur au moins un œil et 4 % sur les deux yeux. Le pronostic semblait meilleur pour les patients dont l'uvéite avait été diagnostiquée après 1990.

Les mêmes auteurs ont publié que l'uvéite quand elle est présente a un impact important sur la qualité de vie des patients, même en l'absence de retentissement majeur sur la vision [13].

La qualité de vie chez les patients avec AJI semble altérée de manière générale qu'elle soit évaluée par le patient ou un parent, avec cependant une discordance fréquente entre ces deux évaluations [14]. Sous traitement, une étude canadienne a montré que la qualité de vie semble s'améliorer mais plus lentement que l'effet du traitement sur l'atteinte articulaire inflammatoire, la douleur et la gêne fonctionnelle [15].

Sur une cohorte plus récente de 1 415 patients avec AJI suivis entre octobre 2001 et décembre 2013, donc des patients qui pouvaient pour la plupart avoir accès si nécessaire à un traitement de fond biologique, une étude multicentrique menée au Royaume-Uni montrait encore la persistance d'une maladie active à 1 an de suivi, avec seulement 25 à 38 % des patients en maladie inactive selon les critères utilisés (critères de Wallace ou critères JADAS), 48 à 61 % obtenant toutefois une maladie avec activité résiduelle minimale [16]. Les résultats d'études se concentrant sur des patients mis sous traitement biologique donnent cependant des taux de maladie inactive et de rémission complète plus élevés, comme cela est détaillé plus loin.

4. Traitements de fond des patients avec AJI et de l'uvéite associée à l'AJI

Un essai randomisé multicentrique publié dans le *Lancet* comparait, chez 212 enfants, l'association dans les oligoarthritis juvéniles idiopathiques de l'association d'infiltrations articulaires de corticostéroïdes à du méthotrexate hebdomadaire oral *versus* des infiltrations articulaires sans méthotrexate [17]. Au-delà des résultats qui ne montraient pas de différence d'efficacité significative avec, chez un tiers des patients dans les deux groupes, une rémission de l'inflammation de toutes les articulations atteintes, ni de différence significative en termes de tolérance malgré quelques événements attribuables au méthotrexate, cette étude est intéressante car elle pose la question du traitement de fond des oligoarthritis persistantes (< 5 arthrites même au-delà de 6 mois de maladie) qui sont l'une des formes les plus fréquentes d'AJI du jeune enfant. La tendance classique est d'initier un traitement par méthotrexate en cas d'atteinte polyarticulaire (ou "oligoarticulaire étendue") quand la diffusion à plus de 4 articulations se fait au-delà de 6 mois d'évolution. Cependant, il est de plus en plus évident, pour les pédiatres rhumatologues, que certaines oligoarthritis ou même monoarthrites juvéniles idiopathiques touchant des localisations autres que les genoux (qui restent le plus souvent faciles à infiltrer) et pouvant être associées à un risque fonctionnel important justifient d'un traitement de fond, méthotrexate voire traitement biologique.

Une autre étude italienne multicentrique évaluait le devenir de 1 038 patients traités par le récepteur soluble du *Tumor Necrosis Factor* (TNF) étanercept pour leur AJI entre 2000 et 2013 [18]. Un peu moins de 15 % des patients ont été perdus de vue, 41,7 % étaient toujours sous étanercept au dernier suivi et 44,5 % avaient arrêté ce traitement. En fonction du score utilisé (score de Wallace ou JADAS), une situation de maladie inactive était

L'année pédiatrique

documentée chez 41,8 ou 48,6 % des patients toujours sous étanercept, une rémission complète avait été notée lors de la dernière visite chez 52,4 % des patients ayant arrêté l'étanercept et -55,8 % des patients ensuite perdus de vue. Le handicap fonctionnel, quand il était présent, était le plus souvent modéré et la qualité de vie peu altérée. Comme d'autres, ce travail donne donc une vision optimiste du devenir de la plupart des patients sous biothérapie.

Une petite étude taïwanaise a montré qu'une rémission complète selon les critères de Wallace était obtenue chez 30 patients sur 58 mis sous étanercept pour AJI en échec du méthotrexate, avec une association entre qualité de la réponse au traitement au cours des 4 premiers mois – le seuil étant mis à 70 % d'amélioration selon un score composite couramment utilisé – et la probabilité d'obtention ensuite d'une rémission complète [19].

Une étude allemande s'intéressait aux enfants âgés de 2 à 4 ans traités par étanercept (74 enfants) ou adalimumab (11 patients) et confirmait une efficacité et une tolérance similaire à ce qui est connu chez les enfants plus âgés [20].

La comparaison randomisée de 3 stratégies thérapeutiques au sein d'un essai multicentrique hollandais chez des enfants avec AJI non systémique, de début récent, montrait une supériorité à 3 mois de traitement de l'association étanercept-méthotrexate *versus* une monothérapie par méthotrexate ou sulfasalazine [21]. Bien que les autorisations de mise sur le marché (AMM) pour différents biologiques dans les AJI d'évolution polyarticulaire indiquent que les patients éligibles doivent être en échec du méthotrexate, une approche plus moderne est d'introduire précocement l'association méthotrexate-biologique (le plus souvent anti-TNF) pour obtenir rapidement une maladie inactive et être alors en mesure d'envisager une décroissance thérapeutique dans certains cas.

Une déception importante est venue de l'étude internationale randomisée avec l'anticorps anti-TNF golimumab administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines dans des AJI d'évolution polyarticulaire. En effet, autant une première phase ouverte de l'étude avait permis de montrer de bons taux de réponse au golimumab et une tolérance correcte, autant la seconde phase, pendant laquelle était comparé le taux de rechute chez les enfants poursuivant le golimumab d'une part et chez des enfants mis alors sous placebo en double insu, n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes [22].

En revanche, un avis favorable de l'agence européenne a été récemment obtenu pour l'utilisation de l'anticorps anti-TNF adalimumab dans les uvéites non infectieuses chroniques de l'enfant suite à la publication dans le *New England Journal of Medicine* de l'essai multicentrique anglais SYCAMORE. Ce dernier a démontré un effet très significatif sur l'uvéite associée à l'AJI de l'adalimumab en association au méthotrexate *versus* un bras placebo plus méthotrexate chez des patients en échec des collyres ophtalmologiques et du méthotrexate [23]. Comme nous l'avions indiqué l'an dernier suite à de premières communications de congrès, cet essai a permis d'inclure 90 patients, 60 randomisés dans le bras adalimumab et 30 dans le bras placebo, avec 16 échecs de contrôle de l'uvéite à 3 mois sur 60 patients dans le groupe adalimumab *versus* 18 échecs sur 30 patients dans le groupe placebo. La tolérance globale du traitement était jugée correcte.

Une autre publication évaluait, de manière non contrôlée, non seulement la réponse primaire à l'adalimumab chez des patients avec AJI et uvéite mais également le risque d'arrêt du traitement pour perte secondaire d'efficacité. Parmi 68 patients, 59 étaient considérés comme de bons répondants à 6 mois. Cependant 20 d'entre eux ont arrêté le traitement par la suite, après une année, deux années ou

davantage, le plus souvent pour reprise évolutive de l'uvéite (8 cas) ou de l'arthrite (4 cas); seuls 3 patients avaient arrêté le traitement pour rémission complète persistante [24]. Les causes de perte d'efficacité secondaire peuvent être diverses, mais les auteurs concluaient à la nécessité de disposer d'autres traitements de l'uvéite dans cette indication. Dans ce contexte, on note deux publications récentes en faveur de l'anticorps anti-récepteur de l'IL-6 tocilizumab dans ces uvéites chroniques de l'AJI [25-26].

5. Effets indésirables sous traitements de fond (biologiques inclus)

Les principaux risques associés aux traitements de fond, dont les biothérapies, sont infectieuses. Sur une étude de registres portant sur 2 013 patients avec AJI ayant initié un traitement de fond non biologique, le plus souvent du méthotrexate, et 482 patients ayant initié un traitement avec un anti-TNF, pour des suivis moyens de respectivement 255 et 307 jours, des infections sévères ont été répertoriées chez 18 patients du premier groupe et 11 du second, soit des taux d'infection sévère de respectivement 1,28 % et 2,72 % patients/années et un risque significativement plus élevé d'infection bactérienne sévère sous anti-TNF, seul ou associé à un traitement de fond non biologique, *versus* traitement de fond non biologique uniquement (risque relatif de 2,72 avec un intervalle de confiance 1,08-6,86) [27].

Le risque d'événements inflammatoires sous traitement biologique était encore signalé cette année notamment en termes de maladie inflammatoire intestinale chronique [28], tout comme le risque également rare de syndrome systémique avec hyper-éosinophilie de type DRES rapporté sous traitement anti-IL-1 [29]. Par ailleurs, bien que les données disponibles quant au risque éventuel de néoplasies sous traitements de fond biologiques et/ou non biologiques chez l'enfant avec AJI soient globalement rassurantes, plusieurs études

L'année pédiatrique

des registres, et tout particulièrement des grands registres allemands [30], sont en faveur d'un sur-risque modéré dont il est difficile de savoir s'il est plus en lien avec la pathologie sous-jacente, l'utilisation d'immunosuppresseurs conventionnels comme le méthotrexate ou l'azathioprine et/ou l'utilisation de traitements biologiques.

Enfin, il est important de savoir que, sous certains traitements biologiques, les symptômes d'une complication sévère peuvent être modifiés et en rendre le diagnostic plus difficile, qu'il s'agisse de complications infectieuses sous anti-IL-6 – où fièvre et élévation de CRP peuvent manquer – ou du diagnostic dans la FS-AJI d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Sur ce dernier plan, en comparant des enfants traités par l'anti-IL-1 canakinumab ou l'anti-IL-6 tocilizumab à une cohorte historique de patients avec FS-AJI, le traitement anti-IL-1 modifiait peu la présentation du SAM, avec simplement des taux de ferritine lors du diagnostic un peu moins élevés en moyenne que dans la cohorte historique. En revanche, sous l'anti-IL-6, il y avait des différences significatives avec plus fréquemment une absence de fièvre, une élévation moindre de la ferritine, mais en revanche des taux plus bas de plaquettes, de fibrinogène et des taux plus élevés des transaminases [31]. La mortalité d'un SAM ne semblait pas augmentée sous biologique mais il s'agissait de patients le plus souvent suivis de très près dans le contexte d'essais cliniques. Hors essais cliniques, il est important que les familles et les médecins de proximité soient au fait de ces présentations clinico-biologiques modifiées par le traitement afin d'éviter tout retard au diagnostic du SAM et à sa prise en charge.

6. Quelques autres focus dans l'AJI

Comme pour d'autres maladies, un effort est fait par certaines équipes pour développer des scores d'activité de la FS-AJI [32], scores qui demandent à être validés pour mieux prendre en compte la fatigue liée à l'AJI [33] et réfléchir,

comme chez l'adulte, à étudier les effets positifs, notamment sur la fatigue, de l'activité physique et d'exercices physiques chez ces patients [34].

Sur un plan plus fondamental, différents travaux sont venus étayer l'importance de la voie interféron gamma dans le SAM secondaire à la FS-AJI et montrer la possibilité d'utiliser, comme biomarqueurs de l'activité de ce syndrome, le dosage sérique de chémokines dépendantes de l'interféron gamma comme CXCL9 et CXCL10 [35-36]. Ces travaux préparent, pour un avenir proche, le suivi des patients qui développent cette complication et seront inclus dans des essais thérapeutiques avec des traitements novateurs incluant un traitement anticorps anti-interféron gamma.

■ Autres pathologies

1. Connectivites pédiatriques et interféronopathies

Ces derniers mois ont vu publier toutes une série de recommandations issues du programme européen SHARE pour la prise en charge du lupus pédiatrique [37], du syndrome des anti-phospholipides pédiatriques [38] et de la dermatomyosite juvénile [39]. Ces recommandations sont cependant et pour l'essentiel basées sur des avis d'experts et sur des approches consensuelles de type Delphi qui n'offrent pas la solidité d'une "evidence based medicine" basée sur des essais cliniques ou de bonnes études cas-témoin. De plus, certaines situations rares mais mettant en jeu le pronostic vital des patients ne trouvent pas de réponse satisfaisante dans ces recommandations. Ainsi, dans la dermatomyosite juvénile, certaines formes sévères ne répondant pas de manière satisfaisante aux approches thérapeutiques classiques de type corticostéroïdes-méthotrexate pourraient bénéficier d'approches thérapeutiques différentes mais non développées dans ces recommandations comme le recours aux échanges plasmatiques,

aux anticorps anti-lymphocytes B ou anti-plasmocytes voire, aux inhibiteurs des *Janus Associated Kinases* (JAK). Le recours à l'avis de centres experts reste indispensable au cas par cas dans ces situations orphelines.

Plusieurs travaux ont montré l'intérêt potentiel de l'anti-CD20 rituximab dans le lupus pédiatrique, avec une revue récente sur le sujet [40]. Plus récemment, un inhibiteur de JAK 1 et 2 a été utilisé avec succès chez 3 enfants dans le contexte d'une maladie monogénique à expression systémique et vasculopathique, le *Sting-Associated Vasculopathy with onset in Infancy* (SAVI) [41], ouvrant, avec d'autres publications des dernières années, la voie au développement ce type d'approche thérapeutique dans d'autres maladies inflammatoires avec dérégulation de la production d'interféron de type 1. Cela pourrait concerner à la fois d'autres interféronopathies monogéniques sévères [42] mais aussi des connectivites comme le lupus ou la dermatomyosite avec la possibilité de s'appuyer chez ces patients sur l'évaluation d'une signature interféron basée sur le profil d'expression d'un petit nombre de gènes [43].

Une méta-analyse portant sur 125 études de lupus de l'adulte et 51 études de lupus pédiatriques a montré qu'après une amélioration régulière de la survie, un plateau semble atteint depuis le milieu des années 1990 dans le lupus de l'adulte, tant dans les pays riches que dans les pays à faibles revenus, mais avec quand même une baisse de la mortalité récente dans les pays riches. Un écart était également noté dans le lupus pédiatrique, sur la période 2008-2016, avec une survie à 5 et 10 ans estimée à 99 % et 97 % dans les pays riches mais seulement 85 % et 79 % dans les pays pauvres [44]. En France, des recommandations ont été proposées récemment à la fois pour le lupus de l'adulte et le lupus pédiatrique tant pour la prévention des infections [45] que pour l'utilisation des traitements biologiques [46].

Une étude de 12 registres nord-américains de lupus pédiatriques, portant sur 1 168 patients inclus à un âge moyen de 13 ans et suivis durant 7,6 années en moyenne, a permis de montrer un taux de néoplasies faible mais significativement plus élevé que dans une population témoin du fait notamment d'un excès d'hémopathies malignes [47].

2. Syndromes auto-inflammatoires

L'exploitation du registre européen EUROFEVER a permis de publier une série de 114 patients avec syndrome auto-inflammatoire sur déficit en mévalonate kinase (très mal nommé "syndrome hyper-IgD") qui confirme, entre autres, le début le plus souvent précoce de cette maladie, à 6 mois en moyenne, l'importance des manifestations systémiques, la fréquence des atteintes digestives inflammatoires, pouvant mimer une maladie de Crohn à début très précoce, la possibilité d'atteintes neurologiques variées et le développement chez quelques patients, 5 dans cette série, d'une amylose secondaire [48]. Par ailleurs, certaines corrélations génotype-phénotype ont été mises en lumière.

Dans les cryopyrinopathies [urticaire familial au froid, syndrome de Muckle-Wells et syndrome Chronique, Infantile, Neurologique, Cutané, Articulaire (CINCA)], des critères diagnostiques ont été récemment proposés dans le cadre d'un travail international passant par la conférence de consensus et méthode Delphi [49]. Par ailleurs, ces cryopyrinopathies sont les premières maladies auto-inflammatoires à avoir bénéficié du traitement anti-IL-1 et les seules à ce jour pour lesquelles non seulement une AMM a été obtenue pour l'anakinra et le canakinumab mais également une prise en charge en France du traitement par l'Assurance maladie. À cet égard, il est particulièrement important de valider d'un point de vue médico-économique l'impact du traitement non seulement pour le patient lui-même mais aussi pour les parents ou autres "aidants". Une étude

française a montré un impact positif d'un traitement anti-IL-1 dans les cryopyrinopathies pour les patients mais également pour les aidants, notamment sur l'absentéisme au travail, le temps pris pour les soins et les interactions avec les professionnels de santé, et la qualité de vie [50].

BIBLIOGRAPHIE

1. MCINTOSH LA, MARION MC, SUDMAN M *et al.* Genome-wide association meta-analysis reveals novel juvenile idiopathic arthritis susceptibility loci. *Arthritis Rheumatol*, 2017 [Epub ahead of print].
2. OMBRELLO MJ, ARTHUR VL, REMMERS EF *et al.* Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:906-913.
3. ZEFT AS, PRAHALAD S, SCHNEIDER R *et al.* Systemic onset juvenile idiopathic arthritis and exposure to fine particulate air pollution. *Clin Exp Rheumatol*, 2016;34:946-952.
4. VERWOERD A, TER HAAR NM, DE ROOCK S *et al.* The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016;14:55. Review.
5. Aoust L, ROSSI-SEMERANO L, KONÉ-PAUT I *et al.* Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a french perspective. *Orphanet J Rare Dis*, 2017;12:43.
6. BOJKO J. Measurement of blood calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia*, 2017;55:10-14.
7. ALBERDI-SAUGSTRUP M, ZAK M, NIELSEN S *et al.* High-sensitive CRP as a predictive marker of long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*, 2017;37:695-703.
8. BRACHAT AH, GROM AA, WULFFRAAT N *et al.* Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Res Ther*, 2017;19:13.
9. PUT K, VANDENHAUTE J, AVAU A *et al.* Inflammatory Gene Expression Profile and Defective Interferon- γ and Granzyme K in Natural Killer Cells From Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:213-224.
10. SELVAAG AM, KIRKHUS E, TÖRNQVIST L *et al.* Radiographic damage in hands and wrists of patients with juvenile idiopathic arthritis after 29 years of disease duration. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;15:20.
11. RESNICK CM, DANG R, HENDERSON LA *et al.* Frequency and Morbidity of Temporomandibular Joint Involvement in Adult Patients With a History of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017;75:1191-1200.
12. HAASNOOT AJ, VERNIE LA, ROTHOVA A *et al.* Impact of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis in Early Adulthood. *PLoS One*. 2016;11:e0164312.
13. HAASNOOT AJ, SINT JAGO NF, TEKSTRA J *et al.* Impact of uveitis on Quality of Life in Adult patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017. [Epub ahead of print]
14. MANCZAK M, RUTKOWSKA-SAK L, RACIBORSKI F. Health-related quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis - child's and parent's point of view. *Reumatologia*, 2016;54:243-250.
15. OEN K, GUZMAN J, DFAULT B *et al.* Health-related quality of life in an inception cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A longitudinal analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017. [Epub ahead of print]
16. SHOOP-WORRALL SJW, VERSTAPPEN SMM, BAILDAM E *et al.* How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis? The importance of definition. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:1381-1388.
17. RAVELLI A, DAVI S, BRACCIOLINI G *et al.* Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet*, 2017;389:909-916.
18. VERAZZA S, DAVI S, CONSOLARO A *et al.* Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016;14:68.
19. SU Y, YANG YH, CHIANG BL. Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes. *Clin Rheumatol*, 2017. [Epub ahead of print]
20. WINDSCHALL D, HORNEFF G. Safety and efficacy of etanercept and adalimumab in children aged 2 to 4 years with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2016;35:2925-2931.

L'année pédiatrique

21. HISSINK MULLER PC, BRINKMAN DM *et al.* A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;15:11.
22. BRUNNER HI, RUPERTO N, TZARIBACHEV N *et al.* Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*, 2017. [Epub ahead of print]
23. RAMANAN AV, DICK AD, JONES AP *et al.* Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*, 2017;376:1637-1646.
24. BREITBACH M, TAPPEINER C, BÖHM MR *et al.* Discontinuation of long-term adalimumab treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:171-177.
25. CALVO-RÍO V, SANTOS-GÓMEZ M, CALVO I *et al.* Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:668-675.
26. 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;4:2183-2188.
27. LEE WJ, LEE TA, SUDA KJ *et al.* Risk of serious bacterial infection associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, (Oxford) 2017. [Epub ahead of print]
28. HÜGLE B, SPETH F, HAAS JP. Inflammatory bowel disease following anti-interleukin-1-treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;15:16.
29. POLIVKA L, DIANA JS, SORIA A *et al.* Probable DRESS syndrome induced by IL-1 inhibitors. *Orphanet J Rare Dis*, 2017;12:87.
30. HORNEFF G, KLEIN A, OOMMEN PT *et al.* Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol*, 2016;34:1113-1120.
31. SCHULERT GS, MINOIA F, BOHNSACK J *et al.* Biologic therapy modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2017. [Epub ahead of print]
32. LIMENIS E, FELDMAN BM, ACHONU C *et al.* Proposed Core Set of Items for Measuring Disease Activity in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*, 2017. [Epub ahead of print].
33. ARMBRUST W, LELIEVELD OH, TUINSTRAL J *et al.* Fatigue in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: relationship to perceived health, physical health, self-efficacy, and participation. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016;14:65.
34. KUNTZE G, NESBITT C, WHITTAKER JL *et al.* Exercise Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017. [Epub ahead of print] Review.
35. BRACAGLIA C, DE GRAAF K, PIRES MARAFON D *et al.* Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:166-172.
36. BUATOIS V, CHATEL L, CONS L *et al.* Use of a mouse model to identify a blood biomarker for IFN γ activity in pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Transl Res*, 2017;180:37-52.
37. GROOT N, GRAEFF N, AVCIN T *et al.* European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 2017. [Epub ahead of print]
38. GROOT N, DE GRAEFF N, AVCIN T *et al.* European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 2011. [Epub ahead of print]
39. ENDERS FB, BADER-MEUNIER B, BILDAM E *et al.* Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:329-340.
40. MAHMOUD I, JELLOULI M, BOUKHRIS I *et al.* Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Pediatr*, 2017;187:213-219.
41. 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;138:1752-1755.
42. RODERO MP, CROW YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*, 2016;213:2527-2538.
43. RICE GI, MELKI I, FRÉMOND ML *et al.* Assessment of Type I Interferon Signaling in Pediatric Inflammatory Disease. *J Clin Immunol*, 2017;37:123-132.
44. TEKTONIDOU MG, LEWANDOWSKI LB, HU J *et al.* Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*, 2017. [Epub ahead of print].
45. MATHIAN A, ARNAUD L, ADOUE D *et al.* Prevention of infections in adults and adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion. *Rev Med Interne*, 2016;37:307-320.
46. KLEINMANN JF, TUBACH F, LE GUERN V *et al.* International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2017;16:650-657.
47. BERNATSKY S, CLARKE AE, NIAKI OZ *et al.* Malignancy in Pediatric-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*, 2017. [Epub ahead of print].
48. 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;68:2795-2805.
49. KUEMMERLE-DESCHNER JB, OZEN S, TYRRELL PN *et al.* Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*, 2017;76:942-947.
50. KONE-PAUT I, QUARTIER P, FAIN O *et al.* Real-World Experience and Impact of Canakinumab in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study. *Arthritis Care Res*, 2017;69:903-911.

L'auteur a déclaré avoir coordonné et participé à des essais cliniques avec l'anakinra (SOBI), le canakinumab (Novartis), le tocilizumab (Roche), l'abatacept (BMS), l'étanercept (Pfizer), l'adalimumab (Abbvie) et le sarilumab (Sanofi). Il a également exercé des fonctions de consultant pour les laboratoires SOBI, Servier, Novartis, Novimmune et Abbvie, a participé à des symposiums pour Abbvie, Novartis, Pfizer et Roche, a été invité à des congrès par Abbvie, BMS, Novartis, SOBI et Roche. L'auteur est président d'une association qui a reçu des financements de recherche par Abbvie, Novartis et Pfizer. Enfin, il a reçu un soutien financier pour organisation de congrès par les laboratoires Abbvie, Biomarin, BMS, Novartis, Roche et SOBI.