

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Forme systémique d'AJI

Dans la forme systémique d'AJI, maladie de Still à début pédiatrique, trois biothérapies ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en cas d'échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des corticostéroïdes : deux anti-interleukine (IL)-1, l'anakinra et le canakinumab par voie sous-cutanée, ainsi que l'anticorps anti-récepteur de l'IL-6, tocilizumab, par voie intraveineuse. Ces AMM sont pour l'enfant d'au moins 8 mois et 10 kg pour l'anakinra, d'au moins 2 ans pour le canakinumab et le tocilizumab.

>>> Lors du tout récent congrès de l'*American College of Rheumatology* (ACR) ont été rapportés les résultats d'une étude internationale avec le tocilizumab par voie sous-cutanée chez des enfants ayant entre 1 et 17 ans à l'entrée dans l'étude [1].

Sur 51 patients inclus, 25 avaient un poids de moins de 30 kg et recevaient une dose fixe de 162 mg tous les 10 jours initialement avant ajustement à toutes les 2 semaines, 26 pesaient au moins 30 kg et recevaient la même dose tous les 7 jours.

L'objectif principal de cette étude était pharmacocinétique et a montré que chez les patients de moins de 30 kg, les taux observés étaient plus élevés que chez les autres patients si le tocilizumab était administré tous les 10 jours et qu'il semblait préférable chez ces jeunes enfants

de ne réaliser les injections que toutes les 2 semaines avec alors une pharmacocinétique comparable aux enfants plus grands.

Parmi les objectifs secondaires, figurait la tolérance au traitement. Bien que sur l'ensemble de l'étude les auteurs concluent à l'absence de signe d'alerte nouveau, il faut noter 2 décès d'infections sur 51 enfants. Une vigilance toute particulière est certainement à recommander vis-à-vis du risque infectieux, sachant que certains patients peuvent présenter une infection bactérienne sans les signes d'alertes initiaux que sont la fièvre ou l'ascension franche de la CRP sous un traitement anti-IL-6 qui peut décapiter ces symptômes.

>>> Pour l'anticorps monoclonal anti-IL-1 bêta canakinumab, après les études de phase 3 publiées fin 2012 [2], une étude d'extension a permis de suivre des patients sur plusieurs années [3]. Dans cette étude d'extension, le canakinumab a démontré une tolérance acceptable, malgré des événements indésirables graves dont des syndromes d'activation macrophagique, et une efficacité persistante. Une proportion substantielle des patients avaient pu diminuer ou arrêter leur corticothérapie générale et arrêter le méthotrexate pour ceux d'entre eux qui avaient ce traitement à l'entrée dans l'étude.

>>> Une étude complémentaire a permis de tester deux stratégies de décroissance du canakinumab chez des patients en situation de maladie inactive, sous traitement depuis au moins 24 semaines, après arrêt depuis au moins un mois du méthotrexate et de toute corticothéra-



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 FAIR, Université Paris-Descartes, Institut IMAGINE et Unité d'Immunologie-Hématologie et Rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

pie générale [4]. Dans cette étude, une première phase permettait d'inclure des patients de l'étude d'extension récemment publiée et de nouveaux patients naïfs de canakinumab. Les 76 premiers patients qui obtenaient une maladie inactive persistante sur au moins 24 semaines, sans corticostéroïdes ni méthotrexate, étaient alors inclus dans la seconde phase de l'étude, randomisés en deux groupes égaux pour soit une décroissance de la dose unitaire de canakinumab de 4 à 2 mg/kg toutes les 4 semaines, soit un allongement du délai de perfusion à toutes les 8 semaines.

Après 24 semaines, l'objectif principal était de démontrer qu'au moins 40 % des patients pouvaient maintenir la maladie inactive. Ce fut le cas pour 71 % des patients du premier groupe et 84 % des patients du second groupe. Par la suite, les patients qui maintenaient la maladie inactive diminuaient encore de moitié la dose, à 1 mg/kg toutes les 4 semaines, ou espaçaient les injections à toutes les 12 semaines. En cas de maladie inactive persistante, le canakinumab était

L'année pédiatrique

interrompu et les patients suivis encore 24 semaines dans l'étude.

En intention de traiter, la majorité des patients maintenait une maladie inactive même après le second seuil de diminution, mais seulement un tiers des patients maintenaient une maladie inactive à 24 semaines de l'arrêt du canakinumab. Donc, autant il semble possible de diminuer l'intensité thérapeutique chez les patients en rémission sous cet anti-IL-1, autant l'arrêt du traitement reste une décision difficile en l'absence de biomarqueur prédictif du risque de rechute.

>>> Une approche de type gène candidat ayant porté sur 770 patients avec forme systémique d'AJI de différents pays et 6 947 contrôles a permis de montrer une association entre la maladie et un polymorphisme dans le promoteur du gène du récepteur de l'IL-1 [5]. Ce polymorphisme était associé à une diminution d'expression du récepteur à l'IL-1, à un risque accru de forme systémique d'AJI, mais également à la réponse à l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 anakinra, les patients n'ayant pas l'expression augmentée du récepteur se révélant réfractaires à ce traitement. Il s'agit donc là du premier marqueur génétique qui pourrait être utilisé pour un choix thérapeutique dans la forme systémique d'AJI.

>>> Un traitement immunosuppresseur intensif suivi d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été réalisé chez des patients avec des AJI réfractaires aux autres traitements, essentiellement des formes systémiques d'AJI sévères et principalement chez des patients suivis au Royaume-Uni [6]. Malgré une morbidité non négligeable, les résultats à moyen terme sont encourageants. Faisant suite à l'observation de rechutes, parfois tardives, après auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques, cette approche thérapeutique encore plus lourde par allogreffe est à réserver actuellement à de très rares patients réellement en échec de toutes les options thérapeutiques disponibles.

2. Uvéites associées aux arthrites juvéniles idiopathiques

En dehors de la forme systémique d'AJI et de quelques autres polyarthrites particulièrement réfractaires, le principal problème clinique et thérapeutique des AJI est celui des **uvéites antérieures chroniques**. Les AJI de début précoce, débutant chez l'enfant jeune avant 6 ans, non systémiques, donc les oligoarthrites (moins de 5 articulations touchées au cours des 6 premiers mois) et les polyarthrites sans facteur rhumatoïde mais avec le plus souvent positivité des anticorps anti-nucléaires sans spécificité reconnue sont associées dans environ 20 % des cas à un risque d'uvéite chronique.

Ces uvéites sont à prédominance antérieure, sans rougeur oculaire (uvéites "à œil blanc"), généralement sans symptômes exprimés par le jeune enfant, avec donc un risque majeur de diagnostic tardif au stade de complications à types de synéchies, d'hypertonie oculaire, de cataracte et de baisse parfois irréversible d'acuité visuelle. Ces uvéites se développent en général au cours des 4 ou 5 premières années de la maladie. Certains enfants présentent des uvéites dites idiopathiques car sans AJI associée mais qui ont la même sémiologie ophtalmologique et exposent aux mêmes complications. Dans 80 % des cas, ces uvéites touchent les 2 yeux.

En l'absence de détection et prise en charge précoce, **ces uvéites restent une source de complications graves pouvant aller jusqu'à la cécité chez l'enfant ou l'adulte jeune et représentent un fléau souvent bien plus lourd que les arthrites auxquelles elles peuvent être associées.**

>>> Plusieurs recommandations ont été publiées fin 2017 et en 2018, qu'il s'agisse de recommandations issues du programme de recherche collaboratif européen SHARE [7], de celles du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) des AJI mises à jour fin 2017 [8] ou de celles publiées en 2018

par un groupe d'experts ophtalmologistes, pédiatres, internistes d'adultes et rhumatologues français [9]. Un PNDS est par ailleurs en cours avec de nouveau un groupe rédactionnel regroupant des experts de ces différentes spécialités pour produire des recommandations concernant l'ensemble des uvéites chroniques non infectieuses de l'adulte et de l'enfant.

Tous ces travaux convergent pour insister sur l'examen à la lampe à fente systématique et régulier des enfants avec AJI à risque de développer une uvéite chronique, **la recommandation du PNDS actuel étant un examen tous les 3 mois pendant les 5 premières années**. Il est également indiqué la nécessité d'une évaluation précoce par un ophtalmologiste expert en maladies inflammatoires de l'œil, d'une communication régulière entre l'ophtalmologiste et le pédiatre, du recours limité à la corticothérapie locale, qui reste le traitement de première ligne dans ces uvéites à prédominance antérieure mais dont il ne faut pas accepter un usage excessif, dépassant chez l'enfant 2 gouttes par jour de dexaméthasone sur 6 mois.

Plus que dans le passé, ces recommandations font la part belle aux traitements systémiques de ces uvéites chroniques de l'AJI ou uvéites idiopathiques de même sémiologie. Elles indiquent l'importance d'introduire précocement un traitement de fond, en général par méthotrexate si l'uvéite se révèle cortico-dépendante de manière problématique et, en cas d'échec du méthotrexate ou d'intolérance, d'initier, si possible en association au méthotrexate, un traitement de fond plus actif encore en privilégiant, au vu d'études récemment publiées, l'anticorps anti-TNF alpha adalimumab. L'adalimumab a en effet obtenu fin 2017 une AMM européenne, puis en 2018 une AMM en France, pour les uvéites antérieures chroniques de l'enfant suite aux résultats de l'essai SYCAMORE conduit au Royaume-Uni et publié l'an dernier [10], ainsi qu'aux

L'année pédiatrique

données d'un ensemble d'études non contrôlées et aux résultats d'une étude randomisée française ADJUVITE publiée cette année [11].

Les deux essais randomisés, SYCAMORE et ADJUVITE, ont inclus des patients avec uvéite antérieure chronique associée à l'AJI ou bien, dans ADJUVITE, uvéite idiopathique de même sémiologie ophtalmologique, avec chez tous ces patients une réponse insuffisante ou une intolérance au traitement par méthotrexate et collyres corticostéroïdes.

Dans SYCAMORE, deux tiers des patients étaient randomisés pour recevoir de l'adalimumab et un tiers pour recevoir un placebo, tout en continuant le méthotrexate sauf intolérance. Une différence très significative avait été notée entre les deux groupes avec dans le groupe placebo 18 patients sur 30 en échec à 3 mois sur l'examen à la lampe à fente selon des critères prédéfinis *versus* 16 patients sur 60 dans le groupe traité par adalimumab.

À 18 mois de suivi, la majorité des patients sous adalimumab avaient une amélioration de leur score d'inflammation oculaire à l'examen à la lampe à fente selon les critères du *Standardized Uveitis Nomenclature* (SUN) [12] et le taux d'événements indésirables était jugé acceptable en dépit de quelques événements indésirables graves infectieux.

Cet essai SYCAMORE a donc servi d'étude pivot pour l'obtention de l'AMM dans les uvéites antérieures chroniques de l'enfant en échec du méthotrexate et des collyres corticostéroïdes, avec une dose recommandée d'adalimumab de 20 mg toutes les 2 semaines chez l'enfant de moins de 30 kg et de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de 30 kg.

L'intérêt d'ADJUVITE a été de tester chez un plus petit nombre de patients la réponse au traitement par adalimumab *versus* placebo après 8 semaines de traitement sur une amélioration d'au moins

30 % de l'inflammation de la chambre antérieure mesurée par photométrie laser, en l'absence d'aggravation de l'examen à la lampe à fente.

Dans ADJUVITE, les taux de réponse étaient en intention de traiter de 9/16 dans le groupe adalimumab *versus* 3/15 dans le groupe placebo. En analyse per-protocole, une fois exclus 2 patients inclus à tort avec un degré d'inflammation en dessous du seuil prédéfini, les taux de réponses étaient de 9/14 dans le groupe adalimumab *versus* 3/15 dans le groupe placebo, cette différence étant significative malgré les effectifs modestes. L'utilisation de la photométrie laser, examen non invasif et réalisable chez des patients dès l'âge de 4 ans mais dont la disponibilité est encore limitée à quelques services d'ophtalmologie dans chaque pays, permettait d'objectiver une inflammation et une amélioration même chez des patients qui, grâce à une prise en charge de qualité, avaient un score initial très bas sur l'examen à la lampe à fente selon les critères du SUN et chez lesquels il n'aurait donc pas été facile de démontrer l'effet du traitement en n'utilisant qu'un suivi en lampe à fente. La photométrie laser devrait donc prendre toute sa place dans l'évaluation et le suivi des patients initiant un traitement, en particulier pour pouvoir déterminer après quelques mois si la réponse justifie la poursuite du traitement.

Dans ADJUVITE cependant, certains patients avec une inflammation initiale modérée nécessitaient au moins 3 mois pour que soit objectivée une amélioration d'au moins 30 % de l'inflammation de la chambre antérieure.

>>> Au Royaume-Uni, un essai pilote a été conduit dans les uvéites de l'AJI avec l'anticorps anti-récepteur de l'IL-6 tocilizumab, par voie sous-cutanée, mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

D'autres essais thérapeutiques avec des molécules récentes vont débiter fin 2018 et en 2019 dans la même indication.

3. AJI polyarticulaire

>>> Le CTLA-4Ig, abatacept, est un traitement qui dispose d'une AMM en perfusions intraveineuses dans l'AJI d'évolution polyarticulaire, en cas d'échec d'au moins un autre traitement biologique chez l'enfant âgé d'au moins 6 ans.

Un essai thérapeutique avec l'abatacept par voie sous-cutanée chez des enfants de 2 à 17 ans a permis de montrer des résultats pharmacocinétiques et une tolérance satisfaisants dans les 2 classes d'âge (22 enfants de 2 ans à moins de 6 ans et 137 patients âgés de 6 à 17 ans) et les 3 doses proposées en fonction du poids : 50 mg par semaine chez les patients de 10 à moins de 25 kg, 87,5 entre 25 et moins de 50 kg, 125 mg à partir de 50 kg [13].

De plus, l'objectif principal, une amélioration d'au moins 30 % du score composite ACR pédiatrique, a été obtenu à 4 mois de traitement chez 83 % des enfants de 6 ans et plus et chez 89 % des enfants de moins de 6 ans, avec une maladie inactive dès 4 mois chez 30 % et 50 % respectivement de ces patients. Au bout de 24 mois, 27 patients sur 137, chez les plus de 6 ans, étaient en rémission complète et 11/22 chez les moins de 6 ans. Des anticorps anti-abatacept ont été détectés chez 5 patients, sans conséquence clinique associée.

Ces résultats devraient permettre d'ici peu une AMM pour l'abatacept en injections sous-cutanées hebdomadaires dans l'AJI avec atteinte polyarticulaire, en échec du méthotrexate, dès 2 ans. Le profil de tolérance de ce traitement le rend attractif.

>>> Pour l'anti-Janus Kinase (JAK) tofacitinib, un essai de phase 1 a permis, chez 26 enfants de 2 à 17 ans, de s'assurer de sa bonne tolérance en prise orale bi-quotidienne et de déterminer la dose optimale grâce à l'étude pharmacocinétique [14]. Le développement d'essais avec d'autres

L'année pédiatrique

anti-JAK pourrait permettre, à moyen terme, l'obtention de plusieurs AMM dans différentes formes d'AJI pour ces médicaments qui ont l'avantage d'une administration orale.

4. Classification des AJI, spondylarthropathies juvéniles, stratégies thérapeutiques

>>> Faisant suite à un effort initié par plusieurs collègues dont Alberto Martini, l'ancien président de la *Pediatric Rheumatology European Society* (PreS), cette société est en phase de valider de nouveaux critères de classification des AJI [15].

Les objectifs sont de mieux identifier des entités qui, tout en ayant un début pédiatrique, se rapprochent de maladies bien connues chez l'adulte : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, et maladie de Still, et une entité proprement pédiatrique, les AJI oligo et polyarticulaires avec anticorps anti-nucléaires débutant avant 6 ans, d'autres formes d'AJI restant ingroupables.

Dans cette logique, un travail sur les spondylarthropathies juvéniles a inclus des patients qui réunissaient les critères actuels d'enthésite en rapport avec une AJI et des patients qui avaient tous les critères de classification de spondylarthrites mais étaient selon l'ancienne classification considérés comme ayant une AJI ingroupable, le plus souvent de par la présence d'un psoriasis chez un apparenté proche.

Ce travail sur une cohorte de 114 patients suivis sur une période de 8 ans dans un centre de référence français a confirmé la présentation clinique essentiellement sous forme d'enthésites et d'arthrites périphériques à la phase initiale de la maladie, mais avec un taux élevé d'atteinte axiale au cours du suivi [16]. Une histoire familiale de spondylarthrite était le principal facteur de risque d'atteinte axiale, notamment de sacro-iliite et de maladie active au dernier suivi.

Une relecture des imageries par résonance magnétique (IRM) réalisées chez ces patients a montré également la difficulté de lecture pour des radiologues non experts, avec en particulier des IRM dites pathologiques sur des hypersignaux jugés physiologiques après relecture par radiologue expert.

>>> Un groupe d'experts internationaux a publié les résultats d'une concertation visant, à partir de données de la littérature et d'un processus de type pseudo-Delphi, à définir une stratégie thérapeutique de type "treat-to-target", visant des objectifs précis dans des délais déterminés en fonction du type d'AJI [17]. Ainsi est-il proposé par exemple dans la forme systémique d'AJI qu'un des premiers objectifs doit être de contrôler la fièvre et les signes systémiques en quelques jours afin de réduire la période à haut risque de mauvaise tolérance de la maladie et de complications graves, comme le syndrome d'activation macrophagique.

Ce type d'approche devrait guider les futures recommandations que pourraient mettre à jour les différentes sociétés savantes, sachant que le succès de ce type d'approche thérapeutique dépend étroitement de la possibilité d'un suivi rapproché du patient afin de réajuster les traitements en fonction de l'obtention ou non des objectifs.

Syndromes auto-inflammatoires

La publication la plus marquante de l'année sur le plan thérapeutique a été celle d'un essai collaboratif international de phase 3 testant l'anti-IL-1 canakinumab dans la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) en échec de la colchicine, le déficit partiel en mévalonate kinase avec syndrome auto-inflammatoire (également appelé "syndrome hyper-IgD" HIDS) et le syndrome périodique lié à des mutations du gène codant pour le récepteur du *tumor necrosis factor alpha* (syndrome TRAPS) [18].

180 patients âgés de 2 ans ou plus ont été inclus, un tiers pour chacune des 3 maladies monogéniques citées. Les patients étaient inclus au moment d'une poussée de la maladie. À 16 semaines, les taux de réponse pour l'objectif principal sur le contrôle de l'activité de la maladie auto-inflammatoire et l'absence de nouvelle poussée étaient significativement meilleurs sous traitement que sous placebo.

Cependant, les taux de réponse au canakinumab allaient de 61 % dans la FMF à 45 % dans le TRAPS et 35 % chez les patients avec HIDS. Lors d'une seconde phase, un espacement des injections de canakinumab de 4 mg/kg (maximum 150 mg), toutes les 4 semaines à toutes les 8 semaines chez les bons répondeurs, permettait de maintenir un bon contrôle de la maladie chez la majorité des patients avec FMF ou TRAPS mais seulement chez une minorité des patients avec HIDS.

Sur l'ensemble de l'étude, l'efficacité s'est maintenue sur la durée du suivi et la tolérance a été jugée satisfaisante [18, 19]. De ce fait, une AMM a été accordée pour le canakinumab dans les indications de l'étude chez des patients âgés de 2 ans ou plus.

Connectivites pédiatriques, manifestations auto-immunes associées aux déficits immunitaires

>>> Dans le lupus pédiatrique, un essai de phase 2 avec le belimumab, biothérapie ayant déjà une AMM dans des lupus de l'adulte de sévérité modérée, a permis d'inclure 93 enfants âgés de 5 à 17 ans avec également des lupus actifs mais sans atteinte d'organe majeure notamment neurologique ou rénale. L'objectif était de tester la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité de ce traitement à la dose de 10 mg/kg en intraveineux toutes les 4 semaines contre placebo, en association au traitement en cours [20]. Les données de pharmacocinétique étaient en phase avec les valeurs attendues, la

L'année pédiatrique

tolérance du traitement était bonne mais l'efficacité ne pouvait pas sur l'effectif choisi être démontrée contre placebo. Néanmoins, sur l'ensemble des critères d'efficacité étudiés, le belimumab semblait faire un peu mieux que le placebo et surtout limiter le risque de poussée de la maladie à court et moyen terme.

>>> Illustrant la notion que toute atteinte auto-immune chez le jeune enfant doit faire rechercher un déficit immunitaire d'origine génétique, une maladie monogénique avec mutation de gènes comme *LRBA* et *CTLA-4* a été retrouvée chez 7 enfants parmi 18 ayant un syndrome d'Evans (anémie et thrombocytopénie auto-immunes) chez lesquels avait été exclu un syndrome lymphoprolifératif par défaut d'apoptose (mort cellulaire programmée) dans un centre de référence français pour les déficits immunitaires primitifs [21].

Les patients avec mutation retrouvée ne se distinguaient pas des autres sur le plan clinique ou biologique. Sur l'ensemble des 18 patients, 13 avaient une organomégalie (splénomégalie le plus souvent, parfois hépatomégalie ou adénomégalies), 5 une infiltration lymphocytaire d'organes non hématopoïétiques, 9 une hypogammaglobulinémie et 15 des anomalies du phénotypage lymphocytaire.

Une étude immunologique et génétique systématique est donc recommandée chez les enfants avec auto-immunité hématologique (mais également parfois d'organe) de début précoce, hors les cas les plus typiques de purpura thrombopénique immunologique isolé.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUNNER HI, RUPERTO N, LOVELL DJ *et al.* Identification of Optimal Subcutaneous Doses of Tocilizumab in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70.
- RUPERTO N, BRUNNER HI, QUARTIER P *et al.* Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*, 2012;367:2396-2406.
- RUPERTO N, BRUNNER HI, QUARTIER P *et al.* Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*, 2018.
- QUARTIER P, ALEXEEVA E, WOUTERS C *et al.* Canakinumab, on a Reduced Dose or a Prolonged Dose Interval without Concomitant Corticosteroids and Methotrexate, Maintains Efficacy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients in Clinical Remission. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70.
- ARTHUR VL, SHULDINER E, REMMERS EF *et al.* IL1RN Variation Influences Both Disease Susceptibility and Response to Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70:1319-1330.
- M F SILVA J, LADOMENOU F, CARPENTER B *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood Adv*, 2018;2:777-786.
- CONSTANTIN T, FOELDVARI I, ANTON J *et al.* Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1107-1117.
- https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2801939/fr/arthritis-juveniles-idiopathiques
- DIWO E, SEVE P, TRAD S *et al.* Therapeutic strategy for the treatment of non-infectious uveitis proposed by an expert panel. *Rev Med Interne*, 2018;39:687-698.
- 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.
- QUARTIER P, BAPTISTE A, DESPERT V *et al.* ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1003-1011.
- JABS DA, NUSSENBLATT RB, ROSENBAUM JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:509-516.
- BRUNNER HI, TZARIBACHEV N, VEGA-CORNEJO G *et al.* Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70:1144-1154.
- RUPERTO N, BRUNNER HI, ZUBER Z *et al.* Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;15:86.
- MARTINI A, RAVELLI A, AVCIN T *et al.* Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*, 2018.
- GOIRAND M, BRETON S, CHEVALLIER F *et al.* Clinical features of children with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis / juvenile spondyloarthritis followed in a French tertiary care pediatric rheumatology centre. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018;16:21.
- RAVELLI A, CONSOLARO A, HORNEFF G *et al.* Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:819-828.
- DE BENEDETTI F, GATTORNO M, ANTON J *et al.* Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*, 2018;378:1908-1919.
- DE BENEDETTI F, FRENKEL J, SIMON A *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Colchicine-Resistant FMF (crFMF), Hids/Mkd and TRAPS: Results from the Pivotal Phase 3 Cluster Trial. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70.
- BRUNNER HI, ABUD-MENDOZA C, VIOLA DI *et al.* Efficacy and Safety of Intravenous Belimumab in Children with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70.
- BESNARD C, LEVY E, ALADJIDI N *et al.* Pediatric-onset Evans syndrome: Heterogeneous presentation and high frequency of monogenic disorders including *LRBA* and *CTLA4* mutations. *Clin Immunol*, 2018;188:52-57.

L'auteur a déclaré coordonner et participer à des essais cliniques promus par les laboratoires Abbvie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche et Sanofi; intervenir lors de symposiums pour les laboratoires Abbvie, BMS, Lilly, Novartis, Novimmune, Pfizer, Roche, Sanofi et Swedish Orphan Biovitrum. De plus, il a déclaré avoir assisté à des congrès avec le soutien financier des laboratoires Abbvie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche et Swedish Orphan Biovitrum.