

La forme systémique d'Arthrite Juvénile Idiopathique : du Diagnostic au Traitement

Systemic Onset of juvenile idiopathic arthritis : from Diagnosis to Treatment

Fitouri. Z ^(1,2), Guedri. R ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

⁽²⁾ Service de Pédiatrie, Urgences et Consultations Externes Hôpital Béchir HAMZA de Tunis

RÉSUMÉ

La forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique ou Maladie de Still de l'enfant est une maladie auto-inflammatoire faisant intervenir l'activation de la production excessive des cytokines pro-inflammatoires dont l'IL1 β , l'IL18 et l'IL6 responsable des signes cliniques. Le diagnostic est clinique reposant sur les critères de l'ILAR après avoir exclu tous les diagnostics différentiels possibles d'ordre infectieux, tumoral ou inflammatoire. Les traitements de fond synthétiques sont de moins en moins prescrits au profit d'une biothérapie ciblée. Ainsi les dernières recommandations thérapeutiques de l'ACR de 2013 recommandent les anti IL1 (Kineret[®], Canakinumab[®]) ou les anti IL6 (Actemra[®]) selon la prédominance des signes systémiques ou des signes articulaires. Elles donnent une rémission clinico-biologique permettant la dégression voire l'arrêt de la corticothérapie. Le pronostic de la maladie a été transformé par la biothérapie mais la morbidité reste élevée surtout dans les formes chroniques persistantes.

ABSTRACT

The systemic onset of juvenile idiopathic arthritis (SO-JIA) or Still's disease of child is an auto-inflammatory disease in which there is activation of production of interleukin 1 β (IL1 β) whose induce an excessive production of pro-inflammatory cytokines as interleukine18 and IL6, responsible of clinical symptoms. The diagnosis is made on clinical features, defined by criteria of ILAR, and after exclusion of all differential diagnosis: infectious, tumoral or inflammatory diseases. The synthetic DMARD's are less used than biotherapy: According to the recommendations of ACR 2013, the inhibitors of interleukins 1 (Kineret[®], Canakinumab[®]) and interleukins 6 (Tocilizumab[®]) are indicated respectively if systemic features or articular features are predominant. These agents are efficacious and induce clinical and biological remission, allowing decrease and even stopping corticosteroids. The prognosis of the disease is transformed by the biotherapy but the morbidity is still high especially in the persistent chronic form.

Mots clés : Arthrite juvénile idiopathique - Enfant - Still - Traitements de fond - biothérapie - cytokines.

Keywords : Juvenile Idiopathic Arthritis - Child - Still's disease - DMARDs - Biotherapy - Cytokine.

INTRODUCTION

L'arthrite Juvénile idiopathique (AJI) constitue le groupe le plus important des maladies rhumatismales chroniques de l'enfant [1]. La maladie de Still de l'enfant en représente la forme systémique (FS-AJI) et correspond 5 à 10% des AJI. Il s'agit d'une maladie qui pose des problèmes d'ordre diagnostique car il n'existe pas de test diagnostique spécifique, mais aussi d'ordre thérapeutique et pronostique malgré tous les progrès.

ETIO-PATHOGENIE

La pathogénie reste encore peu élucidée, mais actuellement la (FS-AJI) est considérée comme une maladie auto-inflammatoire et multifactorielle [2]. Elle s'accompagne d'une activation inappropriée de l'immunité innée responsable d'une inflammation systémique avec production accrue de certaines cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1(IL1), l'IL6, l'IL18 et à un moindre degré par rapport aux autres formes d'AJI, le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) d'où la possibilité d'une thérapie ciblée [3,4]. La cinétique de la production des cytokines dans la FS-AJI est particulière par la concomitance de l'élévation de l'IL6 avec l'élévation de la température si bien que le pic de l'IL6 correspond à l'acmé de la fièvre. Par contre la défervescence thermique est concomitante de la sécrétion de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine1 β (Figure 1). La sécrétion de l'interleukine 1 β a une cinétique parallèle à celle de l'IL6 mais la précède.

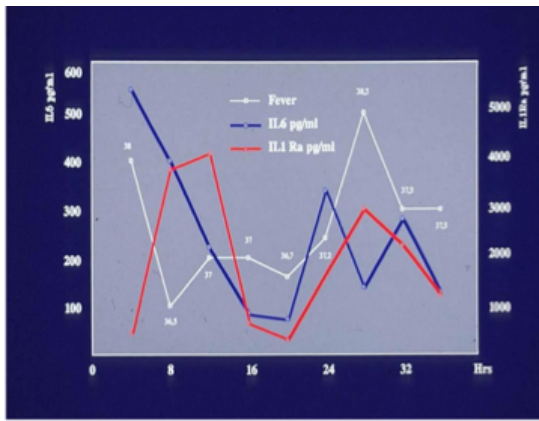


Figure 1 : Cinétique de l'interleukine 6 et de l'antagoniste du récepteur de l'IL1.

DIAGNOSTIC

Sur le plan clinique :

Le diagnostic positif est parfois difficile devant l'absence de signes cliniques et para-cliniques spécifiques. De ce fait, il reste un diagnostic d'élimination [5].

La Ligue Internationale des Associations pour la Rhumatologie (ILAR) a proposé une classification pour les AJI [6] contenant sept sous-types, révisée en 2004 lors de la réunion d'Edmonton. Selon cette classification, la forme systémique (FS-AJI) est retenue devant :

- Un enfant âgé de moins de 16 ans.
- Ayant une arthrite d'au moins une articulation.
- Avec ou précédée d'une fièvre persistante depuis au moins deux semaines, quotidienne avec une courbe de température compatible de durée ≥ 3 jours.
- Accompagnée d'au moins l'un des signes suivants : rash érythémateux ou rose saumon évanescent, adénomégalie généralisée, hépatomégalie et/ou splénomégalie, épanchement séreux : pleurésie ou péricardite.
- Ne présentant aucun critère d'exclusion parmi les suivants (Edmonton 2004) [6] :

- o Un psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent du 1er degré.

- o Une arthrite chez un garçon HLA B27 débutant après l'âge de 6 ans.

- o Une spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacroiliite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aiguë, ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1er degré.

- o La présence de Facteur Rhumatoïde IgM à deux reprises à trois mois d'intervalle.

La fièvre est un critère constant dans la maladie de Still [7, 8, 9]. Typiquement elle est prolongée avec une courbe de température caractéristique avec un seul pic par jour (Figure 2) : Elle est très élevée avec des pics à plus de 39°C (souvent 40-41°C) survenant à la même heure à peu près, suivis d'une défervescence thermique brutale pouvant descendre au-dessous de 37°C [9, 10]. D'autres aspects moins typiques sont rapportés dans la littérature tels qu'une fièvre oscillante avec plusieurs pics, en plateau, et rarement à rechutes ou progressive [9, 11]. Au moment du pic de fièvre l'enfant est prostré, algique à cause des myalgies et ou arthralgies. Parfois des signes de mau-

vaise tolérance de la fièvre sont présents à type de froideur des extrémités, pâleur voire frissons.

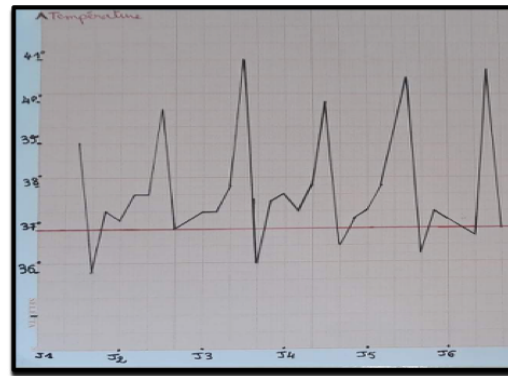


Figure 2 : Courbe de température caractéristique d'un enfant atteint de FS-AJI : Un pic par jour au même horaire suivi d'une hypothermie.

L'éruption cutanée est un signe très évocateur de la maladie de Still [8, 9]. Il s'agit du signe le plus fréquent après la fièvre. Sa fréquence varie de 36,4% à 100% [8, 9, 11, 12, 13]. Elle apparaît souvent à l'acmé de la fièvre ou peu après et disparaît à l'apyrexie. Dans d'autres cas elle peut varier dans son horaire et être totalement dissociée de la fièvre [9, 11]. L'aspect typique décrit dans la littérature [9, 14] est fait de lésions maculo-papuleuses ou urticariennes de couleur rose-saumon, fugaces, prédominant sur la racines des membres et le tronc et rarement prurigineuses. Des aspects moins typiques ont été rapportés dans la littérature [9, 11]. Il n'est pas rare de constater un dermatoglyphe avec un phénomène de Koebner. L'atteinte articulaire au cours de la FS-AJI représente la deuxième manifestation majeure de la maladie. Sa fréquence varie selon les séries entre 80% et 90% [8, 9, 11]. La série de Behrens et al [14] a trouvé une distribution égale entre les présentations poly-articulaire (47%) et oligo-articulaire (45%) alors que l'atteinte mono-articulaire touchait 8% des cas. Cette même étude a rapporté que la maladie de Still touchait avec prédilection les grosses articulations : les genoux (68%), les poignets (68%) (Figure 3) et les chevilles (57%) [14].



Figure 3 : Synovite du poignet + éruption chez un enfant atteint de FS-AJI, Série Personnelle.

L'atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire souvent asymptomatique, a été rapportée dans la littérature à une fréquence variable [15, 16]. L'arthrite est obligatoire pour porter le diagnostic or les manifestations articulaires peuvent être inaugurales de la maladie, ou apparaître secondairement [8, 9]. Ce délai d'apparition est de trois mois en moyenne dans la littérature [17, 18]

mais il peut être de quelques jours à plusieurs semaines ou mois. Il constitue un point faible pour cette classification pédiatrique car diminue la sensibilité des critères. D'ailleurs les critères cliniques de classification adulte de Youmagashi (Tableau I) ne tiennent compte que des arthralgies et incluent des critères biologiques: ils semblent plus appropriés et les 2 types de classification doivent être concordantes car il ne s'agit que d'une seule maladie avec un continuum du spectre clinique de l'âge pédiatrique à l'âge adulte [13].

Tableau I : Critères diagnostiques de Yamagushi de la maladie de Still de l'adulte [13].

Critères majeurs	Critères mineurs
Fièvre > 39°C ≥ 1 semaine	Odynophagie
Arthralgies ou arthrites ≥ 2 semaines	Lymphadénopathie ou splénomégalie
Rash évanescent typique	Dysfonction hépatique
Neutrophilie	Négativité des facteurs rhumatoïdes et anticorps antinucléaires
Le diagnostic de maladie de Still peut être retenu en présence de ≥ 5 critères, y compris 2 critères majeurs, et l'exclusion d'une autre maladie (liste exhaustive)	

L'atteinte lymphoïde dans la FS-AJI est souvent absente au début de la maladie [9,10,]. La fréquence des adénopathies varie de 30 à 50%. La splénomégalie est retrouvée dans 20 à 45 % des cas [8, 19]. La fréquence de l'hépatomégalie est très variable allant de 10 à 50% [8,9,19]. Cette atteinte se caractérise par l'indolence, le volume modéré et l'absence de signes biologiques d'atteinte hépatique [10]. Elle est souvent de découverte échographique. La cytolyse est la perturbation biologique la plus rapportée dans la littérature avec une fréquence qui varie entre 10 et 50% [11,20]. La cholestase est moins fréquente [10]. Une insuffisance hépatocellulaire survient dans le cadre du SALH (syndrome d'activation lympho-histiocytaire) ou de toxicité médicamenteuse [19,21]. L'atteinte cardiaque peut toucher les trois tuniques du cœur [11,18]. L'atteinte péricardique est la plus fréquente. Sa fréquence varie selon les séries de 6 à 20 % [8,9]. Elle peut précéder toute manifestation articulaire et être révélée par des douleurs thoraciques ou découverte de façon fortuite à l'échographie cardiaque [14]. Elle peut être isolée ou s'insérer dans le cadre d'une pansérite et l'évolution peut se faire vers une tamponnade [9,14].

D'autres signes peuvent se voir à type de :

- Douleurs abdominales : peu fréquentes et peuvent s'accompagner de signes d'irritation péritonéale [8, 11]. Elles peuvent être dues à un épanchement péritonéal, à des adénopathies profondes ou à des troubles du transit [8, 11] ; elles peuvent réaliser un tableau pseudo-chirurgical
- Myocardite : une complication plus rare et fatale qui se manifeste par des troubles du rythme et de la conduction pouvant évoluer vers une insuffisance cardiaque congestive [22].

- Atteinte pulmonaire : une complication rare et souvent asymptomatique [14]. Toutefois, des atteintes graves et fatales ont été rapportées à type d'hypertension pulmonaire et de pneumopathie interstitielle diffuse [23]. L'atteinte rénale est rare mais parfois redoutable [10]. Il peut s'agir d'une protéinurie transitoire et spontanément régressive [14]. L'installation d'une amylose secondaire est un tournant péjoratif dans l'évolution de la maladie [24] mais elle devient rare .

- Atteinte neurologique : rare. Il peut s'agir de convulsions, de méningite aseptique ou de compression médullaire secondaire à l'évolution de l'atteinte rachidienne cervicale [17]. D'autres manifestations à type d'encéphalopathie mortelle ou de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ont été rapportées chez l'adulte mais restent rares chez l'enfant [25]. L'atteinte ophtalmologique est exceptionnelle et l'examen ophtalmologique est demandé si on doute entre une forme systémique et une forme poly-articulaire d'AJI.

Sur le plan biologique :

La FS-AJI se caractérise par un syndrome inflammatoire biologique majeur avec une leucocytose importante à polynucléose dépassant parfois les 30000 à 40000 éléments /mm³, une anémie inflammatoire et une hyperplaquettose, une accélération de la vitesse de sédimentation dépassant facilement les 50mm la première heure, une élévation de la protéine C Réactive du fibrinogène et de la ferritinémie ainsi qu'une élévation polyclonale des immunoglobulines. Les autres examens complémentaires sont demandés soit à la recherche d'une complication viscérale ou un Syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH) secondaire [19] encore appelé syndrome d'activation macrophagique (SAM), soit pour éliminer un diagnostic différentiel. Les problèmes diagnostiques se posent avec les infections virales, parasitaires, bactériennes localisées ou systémiques, les hémopathies et les maladies inflammatoires qui diffèrent en fonction de l'âge (Tableau II). La positivité des Anticorps anti-nucléaires et ou du facteur rhumatoïde est très rare et rend la FS-AJI une forme inclassée selon l'ILAR mais elle garde les mêmes indications thérapeutiques et le même pronostic.

Tableau II : Diagnostics différentiels de la forme systémique d'Arthrite Juvénile Idiopathique [5].

AGE	Diagnostics les plus courants
Chez les enfants de moins de 5 ans	- Infections bactériennes (à éliminer par hémocultures, prélèvements divers) - Leucémie, Neuroblastome (surtout si splénomégalie, douleurs intenses et numération-formule sanguine atypique) - Infection virale (mais généralement leucocytose normale ou basse, à différencier cependant d'un syndrome d'activation macrophagique inaugural)

Chez les enfants de moins de 5 ans	Affections plus rares : - Syndrome de Kawasaki (formes atypiques ou incomplètes) - Maladies Auto-inflammatoires en particulier CAPS et Mévalonate kinase syndrome. - Syndrome de Blau, associant au début de la fièvre, des signes cutanés et une arthrite. - Syndrome de Sweet - Syndrome de Marshall ou syndrome de PFAPA (fièvre périodique, aphte, pharyngite, adénopathie)
Chez les enfants de plus de 5 ans	Tous les syndromes décrits ci-dessus peuvent être observés mais aussi - Rhumatisme articulaire aigu, théoriquement très rares actuellement, mais encore endémique dans certains pays - Fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique, syndrome de TRAPS (syndrome périodique lié à des mutations du récepteur du TNF- α) - Maladie de Behçet - Formes cutanées de péri arthrite noueuse, l'éruption fugace consiste en des nouures, les douleurs sont particulièrement intenses. - Syndrome de Castleman, surtout dans sa forme monocentrique, - Colopathies inflammatoires

Ibuprofène	30 – 40 mg/Kg/j en 3 – 4 prises (dose maximale 225 mg/j)	Hors AMM pour les doses préconisées
Diclofénac	3 mg/Kg/j en 2 prises (dose maximale 2400 mg/j)	
Acide acétyl-salicylique	75 – 100 mg/Kg/j (maximum 3 g/j en 6 prises régulières, taux de salicylémie max 150 à 200 μ g/ml 2 h après la prise)	
Corticoïdes systémiques (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone)	Dose variable selon la présentation clinique	AMM
Méthotrexate	Une fois par semaine : 10 – 15 mg/m ² (sans dépasser 25 mg/semaine)	AMM p.o. le matin à jeûn ou sc
Thalidomide Ciclosporine	3 -5 mg/Kg//j 2 -3 mg/Kg//j	Prescription hospitalière Hors AMM
Etanercept	0,8 mg/Kg sc x 1/semaine (sans dépasser 50mg/semaine)	AMM pour l'enfant âgé de plus de 2ans pour les formes polyarticulaires
Anakinra	2 mg/Kg/j (maximum 100 mg) sc	AMM(Europe,U-SA)
Tocilizumab	8 à 12 mg/Kg/14 j iv	AMM (Europe,USA)
Canakinumab	4 mg/Kg sc toutes les 4 semaines	Hors AMM
AMM : autorisation de mise sur le marché ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; p.o: per os ; sc : sous cutanée ; vi : voie intraveineuse		

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique de cette maladie n'est pas codifiée [26]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens [27] gardent une place privilégiée en tant que traitement de première intention. Actuellement, les biothérapies constituent une réelle avancée pour une thérapie plus efficace et plus ciblée en particulier sur un SAM[28]. Elles ont changé le pronostic de la maladie [27].

1- Moyens Thérapeutiques (Tableau III)

Tableau III : Principaux traitements généraux disponibles utilisés dans la forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique [31].

TRAITEMENT	DOSE INITIALE	MODALITES DE PRESCRIPTION
AINS Indométacine	2 – 3 mg/Kg/j en 2 – 3 prises p.o. (dose maximale 150 mg/j)	Hors AMM avant 15 ans
Naproxène	20 – 30 mg/Kg/j en 2 prises (dose maximale 2400 mg/j)	Hors AMM pour les doses préconisées

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS ont prouvé leur efficacité sur les manifestations systémiques de la FS-AJI [7]. L'effet anti-inflammatoire sur les arthrites est moins marqué [26]. L'ACR recommande leur utilisation en monothérapie pour une durée inférieure à 4 semaines [29]. L'étude de Klotsche et al montre que la prescription des AINS chez les enfants atteints de FS-AJI a passé de 78% en 2000 à 49% en 2013 au profit de la biothérapie et du Méthotrexate (MTX)[30]. Ceci pourrait s'expliquer par l'ap-

partition de nouveaux protocoles thérapeutiques et par la disponibilité d'une biothérapie facile d'accès [29, 31]. L'Acide acétyl-salicylique (AAS) est utilisé à forte dose dans la FS-AJI. La fourchette varie de 80 à 100 mg/kg/j. les doses sont réparties en 4 à 6 prises sur le nyctémère [26]. De nombreux autres AINS ont été utilisés dans la prise en charge de la FS-AJI avec une efficacité comparable à l'AAS [32]. L'indométacine est plus fréquemment prescrite par les experts à la dose de 2 à 3 mg/kg/24h en deux ou trois prises [26]. Les autres molécules approuvées dans la FS-AJI sont le Diclofénac, l'Ibuprofène et le Naproxène[26].

Glucocorticoïdes

la corticothérapie par voie orale est recommandée par l'ACR dans la FS-AJI d'emblée devant la présence d'une atteinte viscérale ou séreuse sévère et en deuxième intention en absence de signes de gravité, après un traitement bien conduit par AINS durant quatre semaines [29]. Elle est administrée à la dose de 1 à 2 mg/kg/j de prednisone ou équivalent, suivie d'une dégression progressive dès 15 jours de traitement si la clinique le permet[26]. D'après la Haute autorité de santé de 2017, il est préconisé d'arriver à une dose de 0.3mg/kg/j au bout de 3mois . Un traitement par un AINS peut être associé parallèlement [33]. La voie intra-veineuse est réservée aux formes sévères mettant en jeu le pronostic vital. Elle est préconisée en phase aigüe, dans le traitement du SAM, de complications viscérales ou séreuses graves [26]. Elle est utilisée sous forme de boli de méthyl-prednisone. La dose varie de 10 à 30 mg/kg/j [34]. En effet, il est recommandé de limiter les boli en phase aigüe et de diminuer les doses progressivement en quelques mois en fonction de l'évolution des manifestations systémiques et biologiques [26]. Le recours aux corticoïdes était plus fréquent pour les formes systémiques étudiées dans différentes séries de la littérature. Les taux allaient de 80% à 100% [8, 13]. Klotsche et al, à travers le registre allemand des maladies rhumatologiques pédiatriques, indique qu'un tiers des patients atteints de FS-AJI a reçu des glucocorticoïdes par voie générale au bout de 3 ans de suivi [30].

Traitements de fond : Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)

L'objectif principal du traitement de fond est de diminuer la rechute des signes systémiques et articulaires [35, 36]. Sa fréquence est variable selon les séries, il était évalué à 66% selon Solau-Gervai et al [37].

DMARD synthétiques

➤ Méthotrexate (MTX)

Le MTX fait partie des DMARDs les plus communément utilisés. Il peut être prescrit seul ou en association avec d'autres molécules tels que les corticoïdes ou les anti-TNF [38]. Bien que son efficacité en monothérapie soit prouvée dans les autres formes d'AJI, essentiellement poly-articulaire, elle était moins importante pour la FS-AJI [38]. Le recours au MTX est variable dans les séries pédiatriques. D'après Klotsche et al, 60% des enfants étaient sous MTX. Il était prescrit en association avec une biothérapie car il en aug-

mente la tolérance[30]. L'ACR recommande son utilisation dans la forme systémique en présence d'une arthrite active et ce après échec des AINS [29]. La dose recommandée est de 15 à 20mg/m2/semaine sans dépasser 25mg par semaine [26]. La voie d'administration privilégiée est la voie orale. Le passage à la voie parentérale est envisagé en cas d'intolérance digestive ou d'inefficacité. Son efficacité débute au bout de 4 à 16 semaines de traitement. Elle est jugée sur la diminution des signes systémiques, la disparition ou la diminution des rechutes et la diminution ou l'arrêt de la corticothérapie [29, 38]. La rémission dans la FS-AJI sous l'association MTX aux corticoïdes dépasse les 70% [11].

➤ Antipaludéens de synthèse (APS)

Le traitement par hydroxy-chloroquine a été rapporté dans les séries de maladie de Still chez l'adulte [11, 39]. L'étude de Pay et al a rapporté que son utilisation en association aux corticoïdes permettait d'avoir une rémission dans 77% des cas chez ces patients. L'association des APS au méthotrexate et aux corticoïdes permet d'avoir un taux de rémission plus élevé (96% à 100%). Néanmoins il n'existe pas assez d'études pour son utilisation dans la FS-AJI chez l'enfant [11].

➤ Azathioprine (AZA)

L'AZA est peu utilisée dans la FS-AJI. Son indication est réservée aux formes cortico-résistantes très actives, et ce comme une alternative aux immunosuppresseurs habituels. Son adjonction permet un épargne cortisonique [40]. Dans la série de Pay et al, l'AZA a été utilisée sans efficacité chez un seul enfant en association aux corticoïdes [11].

➤ Ciclosporine A (CsA)

La ciclosporine a des propriétés immuno-modulatrices et immunosuppressives. Chez l'enfant, la ciclosporine trouve sa place dans les formes sévères et cortico-résistantes ainsi que dans la prise en charge du SAM [19,41]. Klotsche et al rapporte une baisse de la prescription de la ciclosporine de 15.9% en 2000 à 1.9% en 2013 chez les enfants atteints de maladie de Still au profit des biothérapies [30].

➤ Thalidomide

Les mécanismes d'action de la thalidomide dans la FS-AJI sont à présent bien connus [42]. Il a des effets immuno-modulateurs sur de nombreuses cytokines, particulièrement le TNF-alpha [42]. La thalidomide est considérée comme une alternative thérapeutique efficace dans les formes réfractaires aux corticostéroïdes et aux autres immunosuppresseurs [42, 43]. En effet, Lehman a rapporté chez 13 patients atteints d'une forme systémique sévère et réfractaire traitées par la thalidomide, une amélioration de l'EVA de 50%, une diminution de la VS et de la de la corticothérapie chez 11 parmi eux [43]. Cette molécule ancienne connue pour ses effets tératogènes, peut entraîner aussi une multinévrite sévère ce qui en limite l'utilisation .Sa prescription nécessite une surveillance des vitesses de conduction nerveuse avant et sous traitement.

Biothérapie : Biologic DMARDs ou b DMARDs

La thérapie biologique a amélioré le pronostic des patients atteints de FS-AJI [44]. Plusieurs rhumato-pédiatres optent actuellement pour une introduction précoce des agents biologiques. Les études montrent que le recours précoce à ces molécules améliore significativement le pronostic des patients atteints de formes cliniques chroniques [44, 45]. Par contre, la FS-AJI évolue dans 10-40% des cas vers une forme monocyclique avec une rémission spontanée au bout d'une année d'évolution [46, 47]. Ceci rend difficile l'évaluation de l'efficacité de l'introduction de la biothérapie au début de la maladie. Selon le registre Allemand, le recours à la biothérapie a augmenté de 20% chez les enfants atteints de FS-AJI entre 2003 et 2013 [30]. D'après Solau-Gervai et al, cinquante pour cent des enfants suivis pour FS-AJI de la région ouest de la France, ont été mis sous biothérapie [37]. Son utilisation est limitée dans notre pays par le coût très onéreux. Tara et al souligne que 40% des enfants atteints FS-AJI et sous agents biologiques, n'ont pas de couverture sociale. Ceci constitue un réel frein à leurs prescriptions malgré les bénéfices considérables qu'ils rapportent aux patients atteints de FS-AJI [26].

- Anti-IL1 : Inhibiteurs de l'interleukine 1

➤ Anakinra (Kineret®) : Un essai randomisé français a prouvé l'efficacité de l'anakinra dans la FS-AJI a été démontrée à court et à moyen terme sur les manifestations systémiques chez des enfants avec FS-AJI [44]. D'après plusieurs études, son association aux corticostéroïdes augmente les chances d'avoir une réponse plus rapide et maintenue dans le temps avec moins de morbidité [45,48]. La révision des recommandations de l'ACR en 2013 considère l'anakinra comme le principal traitement de la FS-AJI avec signes systémiques au premier plan ou en présence de SAM [29]. Pardeo et al et de Vastert et al, suggèrent qu'un traitement précoce par Anakinra, avant toute corticothérapie, est associé à des taux élevés de réponse [45, 49]. Vastert a montré que 75% des patients sous anakinra seule avaient une rémission maintenue après un an d'arrêt [45]. D'après une cohorte multicentrique, incluant 46 enfants avec FS-AJI, l'anakinra prescrite de première intention a permis une rémission chez 90% des patients. Selon une étude randomisée de Quartier et al, l'Anakinra est efficace comme traitement de première intention essentiellement sur les manifestations systémiques [49]. Dans une revue de 27 études de maladie de Still de l'enfant et de l'adulte traités par Anakinra, il en ressort son efficacité chez 23 à 100% des patients avec réduction voire arrêt de la corticothérapie en cours. L'arrêt de l'Anakinra a pu être obtenu chez plus de 50% des patients sans rechute de la maladie [49].

➤ Canakinumab (Ilaris®) : De multiples essais thérapeutiques ont rapporté l'efficacité du canakinumab dans la FS-AJI [48, 50]. Cet anti-IL1 a son indication princeps dans les cryopyrin associated periodic syndrom (CAPS); Il est considéré comme une alternative thérapeutique efficace dans la FS-AJI en cas d'échec de l'anakinra. D'après une étude randomisée de Ruperto

et al, portant sur 50 cas de FS-AJI traités par canakinumab, 62% avaient une rémission durable. Dans un essai international phase 3, le canakinumab s'est montré efficace sur le score d'activité de la maladie JADAS et sur les scores ACR50/70/90, résultat qui se maintient à 2ans et à 5ans de traitement avec réduction de la dose des corticoïdes voire leur arrêt ; cependant on note un pourcentage élevé (52%) de sortie de l'essai pour raison d'inefficacité chez les répondeurs tardifs [50].

- Anti TNF alpha

Les anti-TNF ont une efficacité variable selon les études. Leur efficacité est moindre que dans les autres formes d'AJI. L'ACR recommande la prescription des anti-TNF dans les formes systémiques après échec des corticoïdes, du MTX pris pendant trois mois et de l'inhibiteur de l'interleukine 1 [29,51].

➤ Etanercept (Enbrel®) : L'efficacité de l'Etanercept est faible dans la FS-AJI. Selon l'ACR il trouve son indication dans les formes systémiques comme biothérapie de deuxième intention [29, 51]. Les études de Gimenez-Roca et al et de Hu et al, ont prouvé l'efficacité de l'Etanercept dans les formes réfractaires et à évolution polyarticulaire de la FS-AJI.

➤ Infliximab : L'Infliximab (Rémicade®) a une efficacité équivalente à celle de l'Etanercept (Enbrel®) dans la FS-AJI [52]. D'après l'étude de Katcias et al, incluant 6 enfants atteints de FS-AJI réfractaires et ne répondant pas à l'Etanercept, le switch vers l'Infliximab n'a pas montré une efficacité meilleure.

- Inhibiteurs de l'interleukine 6 : Tocilizumab ou RoActemera®

L'efficacité du Tocilizumab dans la FS-AJI a été démontrée par plusieurs études japonaises et internationales [53]. L'étude de Yokota et al en 2015 portant sur 417 enfants suivis pendant 52 mois a montré qu'après 4 semaines de traitement par Tocilizumab, 90.5% des patients ont un taux de CRP normal [54]. D'après une étude randomisée incluant 56 enfants suivis pour une forme réfractaire de la maladie de Still, 91% ont présenté une rémission maintenue dès la troisième injection de Tocilizumab. L'étude de Kostik et al publiée en 2015 comportant 37 enfants atteints d'une forme active cortico-dépendante et résistante au MTX, a montré qu'un traitement d'entretien au rythme d'une injection de Tocilizumab par mois est possible et efficace pour les formes les moins actives [55]. L'étude multicentrique de Benedetti et al [53] portant sur 112 enfants atteints de FS-AJI, a montré qu'un traitement par Tocilizumab a permis de rattraper le retard statural. Au bout d'un an de traitement, 83% des filles et 73% des garçons ont une vitesse de croissance plus que la moyenne [53].

2- Protocoles thérapeutiques

les dernières recommandations sont celles de l'ACR (American College of Rheumatology) et remontent à 2013 (FIG3 et FIG4). Dans ces recommandations on tient compte de l'activité systémique AS jugée par un expert sur une échelle de 0=aucune activité à 10=signes systémiques sévères et de l'activité articulaire sous forme du nombre de synovites : AC=0,1-4, ou >4. De façon simpliste, en pratique les AINS sont initiés

pour contrôler les symptômes le temps d'éliminer les autres diagnostics différentiels. Dès que le diagnostic de FS-AJI est retenu le recours est habituel aux corticoïdes systémiques ; ceux-ci sont associés rapidement aux DMARDs ; Parmi ces derniers les agents biologiques (bDMARDs) sont mieux indiqués que les DMARDs classiques à cause de leur action mieux ciblée. Parmi les DMARDs synthétiques le méthotrexate reste la molécule la plus utilisée en cas d'évolution polyarticulaire malgré son effet modeste dans la FS-AJI.

En Tunisie en dehors du méthotrexate aucune molécule parmi les DMARDs n'a l'AMM pour la maladie de Still de l'enfant qui reste une maladie presque orpheline et posant d'énormes problèmes de prise en charge pour les pédiatres et les rhumato-pédiatres : aucun anti-IL1 n'est disponible en Tunisie ; l'anti-IL6 est disponible en Tunisie mais n'a pas l'AMM pour la forme systémique d'AJI alors qu'il en a pour la forme poly-articulaire réfractaire au MTX et aux anti-TNF Alpha ; les anti-TNF sont les agents biologiques les moins efficaces dans la FS-AJI sauf si l'évolution est poly-articulaire.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

La maladie de Still de l'enfant constitue 10 à 20% de l'ensemble des AJI. Elle est toutefois plus pourvoyeuse de morbidité et de mortalité en comparaison aux autres sous-types.

Les facteurs de mauvais pronostic sont les formes poly-articulaires d'emblée, l'atteinte de hanche, l'intensité du syndrome inflammatoire et de la thrombocytose initialement ou à 3 ou 6 mois, la cortico-dépendance à 6 mois ou même à 3 mois obligeant à introduire une biothérapie et une mauvaise réponse à une première biothérapie [46,47].

Le pronostic vital peut être mis en jeu par l'atteinte viscérale initiale (péricardite, myocardite), l'atteinte cardiovasculaire, HTAP, complications iatrogéniques telles que les infections secondaires aux immuno-suppresseurs et l'amylose secondaire ; Celle-ci devient rare.

Le syndrome d'activation macrophagique avec ses risques hémorragiques reste la complication la plus redoutée [19]. Il peut être favorisé par une infection à germes à multiplication intra-cellulaire notamment les virus du groupe Herpès, ou par les traitements type AINS tel que l'indométacine, ou la sulfalazine ou le méthotrexate ou les agents biologiques. Les premiers critères diagnostiques du SAM spécifiques de la FS-AJI ont été mis-à-jour à plusieurs reprises. De nouveaux critères proposés par les sociétés savantes (European league against Rheumatism : EULAR, Pediatric Rheumatologist International Trials Organization : PRINTO et l'ACR) sont publiés en 2016 [28] :

Un patient fébrile suspecté ou atteint d'une FS-AJI a un SAM si :

- Ferritinémie > 684 ng/ml
- Et deux des critères suivants
 - Taux des plaquettes < 181000 éléments/ml
 - ASAT > 48 UI/l
 - TG > 156 mg/dl
 - Fibrinogène < 360 mg/dl

En pratique un enfant en poussée de maladie de Still

est très suspect de SAM si l'état général est altéré contrastant avec une apyrexie inattendue et un effondrement des paramètres biologiques de l'inflammation. A travers une revue de littérature, pour les patients sous biothérapie, il est préférable de se référer aux anciens critères qui tiennent en compte de la clinique, de la biologie et des données du myélogramme [28].

Le pronostic fonctionnel est dominé par la polyarthrite destructrice avec 75% d'érosions radiographiques à 5 ans d'évolution avec les traitements classiques [8,9], la microrétrognathie, l'ostéoporose, le retard de croissance imputable aussi bien à la maladie qu'aux effets d'une corticothérapie quotidienne au long cours qu'il faut éviter à tout prix et le retentissement psychologique. Classiquement on décrit 3 formes évolutives [8,9,46,55].

Formes monocycliques : intéressant 10-40% des patients et décrivant une seule grande poussée et avec rémission complète et définitive après quelques mois.

Formes polycycliques : intéressant 2 à 35% des patients dans la littérature ; elles évoluent par plusieurs poussées avec rémission complète entre deux poussées ; Cette évolution intermittente est assez rare.

Formes persistantes : Activité de la maladie durable sur plusieurs années - Classiquement ces formes représentent > 50% des FS-AJI. Leur pronostic est réservé ; On ne dispose pas de données prouvant que le profil évolutif soit modifié par les traitements récents. Ainsi, en dehors de la forme monocyclique le profil global est soit celui d'une forme plutôt auto-inflammatoire avec peu d'arthrites pouvant poser des problèmes de diagnostic avec les autres maladies auto-inflammatoires, soit celui d'une forme systémique et polyarticulaire soit une évolution poly-articulaire sans signes systémiques.

CONCLUSION

L'AJI systémique ou la maladie de Still de l'enfant reste une forme rare et parfois grave d'AJI. Parmi ses complications le syndrome d'activation macrophagique peut être une cause de mortalité. La prise en charge de la FS-AJI est multidisciplinaire. Le traitement repose sur les AINS dans les formes peu sévères et sur les corticoïdes dans les formes graves. En cas de cortico-résistance ou cortico-dépendance la biothérapie par les antagonistes de l'IL1 ou de l'IL6 a nettement amélioré le pronostic et la qualité de vie. Cette thérapeutique tend à remplacer les traitements de fond. Le méthotrexate reste indiqué surtout dans les formes à évolution poly-articulaire seul ou en association avec la biothérapie.

REFERENCES

- [1] Spencer CH, Patwardhan A. Pediatric rheumatology for the primary care clinicians- Recognizing Patterns of Disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015;45(7):185-206.
- [2] Rossi-SemePaut I. Is Still's disease an auto-inflammatory syndrome? *Int J Inflamm*. 2012;41(12):1-5.

- [3] Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol.* 2015;159(1):72–83.
- [4] Correll CK, Binstadt BA. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res.* 2014;75(1–2):176–83.
- [5] Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr.* 2010;53(11):931–5.
- [6] Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis:–Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390–2.
- [7] Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN. Systemic Arthritis in Children: A Review of Clinical Presentation and Treatment. *Int J Inflamm.* 2012;1–16.
- [8] Tsai HY, Lee JH, Yu HH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: A ten-year retrospective study. *J Formos Med Assoc.* 2012; 111(10):542–9.
- [9] Janow G, Schanberg LE, Setoguchi S, et al. The Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry: 2010–2013. *J Rheumatol* 2016;43:1755–62.
- [10] Quartier P. Maladie de Still (forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique). *Arch Pediatr.* 2008;15(5):865–6.
- [11] Ankara Rheumatology Study Group, Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Şimşek İ, Beyan E, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(5):639–44.
- [12] Matoussi N, Ben M'barek S, Fitouri Z, Ben Becher S et al. Arthrite juvénile idiopathique dans sa forme systémique: Approche diagnostique et thérapeutique. *Tunis Med.* 2008;86(3):238–43.
- [13] C.Ribi. La maladie de Still de l'adulte: Mise au point. *Rev Med Suisse.* 2008 ;4 :1039–1044.
- [14] Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, Spangler J, Rosenkranz M, Arkachaisri T, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: Data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol.* 2008;35(2):343–8.
- [15] Arabshahi B, Cron RQ. Temporo-mandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: The forgotten joint. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(5):490–5.
- [16] Weiss PF, Arabshahi B, Johnson A, Bilaniuk LT, Zarnow D, Cahill AM, et al. High prevalence of temporo-mandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):1189–96.
- [17] Chipeta J, Njobvu P, Wa-Somwe S, et al. Clinical patterns of juvenile idiopathic arthritis in Zambia. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:33.
- [18] Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(1):28–34.
- [19] Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):3160–9.
- [20] Yeh TL, Huang FY, Shyur SD, Chen TL, Lee CS, Huang DT. Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(3):169–74.
- [21] Hiejima E, Komatsu H, Takeda Y, Sogo T, Inui A, Okafuji I, et al. Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: Report of two cases. *J Pediatr Child Health.* 2012;48(3):122–5.
- [22] Mondal R, Sarkar S, Ghoshal A, Sabui T. congestive heart failure: An uncommon presentation of systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Indian J Pediatr.* 2013;80(1):67–9.
- [23] Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, Lee T, Punaro M, Oliveira S, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):745–52.
- [24] Saha A, Chopra Y, Theis JD, Vrana JA, Sethi S. AA amyloidosis associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):834–8.
- [25] Ueno H, Katamura K, Hattori H, Yamaguchi Y, Nakahata T. Acute lethal encephalopathy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Neurol.* 2002;26(4):315–7.
- [26] Bader-Meunier B, Wouters C, Job-Deslandre C, Cimaz R, Hofer M, Pillet P, et al. Recommen-

ditions pour la prise en charge de la forme systémique l'arthrite juvénile idiopathique (maladie de Still). *Arch Pediatr*. 2010;17(7):1090-4.

- [27] Cimaz R, Von S, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss Med Wkly*. 2012;142: w13582.
- [28] Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):481-9.
- [29] Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499-512.
- [30] Klotsche J, Raab A, Niewerth M, Sengler C, Ganser G, Kallinich T, et al. Outcome and trends in treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis in the German national pediatric rheumatologic database 2000-2013. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):3023-34.
- [31] Haute Autorité de Santé 2017. Arthrites juvéniles idiopathiques : Protocole national de diagnostic et de soins. Centre de Référence des Rhumatismes Inflammatoires et Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares de l'Enfant (RAISE) .Paris: HAS.
- [32] Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: Short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):563-72.
- [33] Ilowite NT, Sandborg CI, Feldman BM, et al. Algorithm development for corticosteroid management in systemic juvenile idiopathic arthritis trial using consensus methodology. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10:31.
- [34] Vannucci G, Cantarini L, Giani T, Marrani E, Moretti D, Pagnini I, et al. Glucocorticoids in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Drugs*. 2013;15(5):343-9.
- [35] Kumar S. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and management. *Indian J Pediatr*. 2016;83(4):322-7.
- [36] Nigrovic PA. Review: Window of opportunity in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1405-13.
- [37] Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, Troller S, Danner S, Gombert B, et al. Prévalence et distribution des arthrites juvéniles idiopathiques dans une région de l'Ouest de la France. *Rev Rhum*. 2010;77(1):55-8.
- [38] Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, et al. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: An observational cohort study. *Rheumatology*. 2015;54(1):113-20.
- [39] Pirildar. Treatment of adult-onset Still's disease with leflunomide and chloroquine combination in two patients. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):157-157.
- [40] Savolainen HA, Kautiainen H, Isomäki H, Aho K, Verronen P. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: A long-term follow-up study. *J Rheumatol*. 1997;24(12):2444-50.
- [41] García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escárcega RO, Rojas-Rodríguez J, Escobar LE. Efficacy of thalidomide in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(5):500-3.
- [42] Lehman TJA, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study. *J Pediatr*. 2004;145(6):856-7.
- [43] Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JMP, Cohen N, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology*. 2016;55(4):669-79.
- [44] Sterba Y, Ilowite N. Biologics in pediatric rheumatology: Quovadis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(7):45.
- [45] Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken 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 presenting with prolonged fever. *J Miof a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):1034-43.
- [46] Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: Significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1595-601.

- [47] Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2402–9.
- [48] Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):557–67.
- [49] Vastert S.J, Jamilloux Y, Quartier P, Ohlman S, Koskinen L.O, Kullenberg T, Larson K.F et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology.* 2019;58:vi9–vi22.
- [50] Ruperto N, Brunner H, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G 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;77:1710–1719.
- [51] Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, Dewitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res.* 2011;63(4):465–82.
- [52] Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: An open label study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):245–7.
- [53] De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Schneider R, Xavier R, Allen R, et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis : Results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(3):840–8.
- [54] Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting : Results from 1 year of post marketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (9):1654–60.
- [55] Guzman J, Oen K, Huber AM, Watanabe Duffy K, Boire G, Shiff N, et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis : Results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(6):1092–8.

