



**HAL**  
open science

# Complications orthopédiques à l'ère des biothérapies dans la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique

Diego Urbina

► **To cite this version:**

Diego Urbina. Complications orthopédiques à l'ère des biothérapies dans la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01905882

**HAL Id: dumas-01905882**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01905882>**

Submitted on 26 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Complications orthopédiques à l'ère des biothérapies dans la forme  
systémique d'arthrite juvénile idiopathique.**

**T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 30 Octobre 2017**

**Par Monsieur Diego URBINA**

**Né le 23 janvier 1987 à Les Ulis (91)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Madame le Professeur CHABROL Brigitte</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur QUARTIER-DIT-MAIRE Pierre</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur DUBUS Jean-Christophe</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur RETORNAZ Karine</b>	<b>Assesseur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Asseseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Responsable administratif :**

- \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- \* Intérieur : Joëlle FAVREGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
MM POYEN Danièle  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
VIGOUROUX Robert  
WEILLER Pierre-Jean  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les  
Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les  
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les  
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-  
Bretagne)

### 1976

MM. les  
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les  
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les  
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les  
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les  
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les  
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

**1987**

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

**1988**

MM. les  
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

**1989**

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les  
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les  
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les  
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les  
Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les  
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les  
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les  
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les  
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les  
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les  
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les  
Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier  
CASANOVA Dominique  
CASTINETTI Frédéric  
CECCALDI Mathieu  
CHABOT Jean-Michel  
CHAGNAUD Christophe  
CHAMBOST Hervé  
CHAMPSAUR Pierre  
CHANEZ Pascal  
CHARAFFE-JAUFFRET  
Emmanuelle  
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques  
NICOLLAS Richard  
OLIVE Daniel  
OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PAUT Olivier  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIARROUX Renaud  
PIERCECCHI/MARTI Marie-  
Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
POUGET Jean Surnombre  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane  
GARIBOLDI Vlad  
GAUDART Jean  
GENTILE Stéphanie  
GERBEAUX Patrick  
GEROLAMI/SANTANDREA René  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine  
GIORGI Roch  
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine  
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
RIDINGS Bernard Surnombre  
ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
SAMBUC Roland  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SERRATRICE Jacques  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas

MICHEL Gérard  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MOAL Valérie  
MONCLA Anne  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean  
NICCOLI/SIRE Patricia  
NICOLAS DE LAMBALLERIE  
Xavier  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal  
THUNY Franck  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

**PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

**PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

**PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS  
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia  
BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikael	MILLION Matthieu	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES  
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

**PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS****PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
ENJALBERT Alain (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11****BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301****CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202****BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony PU-PH)  
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)  
SABATIER Renaud (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre  
LEPIDI Hubert (PU-PH)  
ACHARD Vincent (MCU-PH)  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre  
GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)  
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
LAUGIER René (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

**GENETIQUE 4704****DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)  
NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403****EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
SAMBUC Roland (PU-PH)  
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)  
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)  
FRERE Corinne (MCU-PH)  
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)  
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)  
 SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité  
  
 EBBO Mikael (MCU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 DELARQUE Alain (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre  
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)  
  
 BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

**NEPHROLOGIE 5203**

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)  
  
 JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

ATLAN Catherine (MCU-PH)  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

<b>ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)</b>	<b>NEUROLOGIE 4901</b>
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
<b>OPHTALMOLOGIE 5502</b>	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	<b>PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904</b>
<b>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501</b>	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité  REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)  ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	<b>PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803</b>
<b>PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502</b>	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH)  BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH)  CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	<b>PHILOSOPHIE 17</b>
<b>PEDIATRIE 5401</b>	LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)  ANDRE Nicolas (MCU-PH)	<b>PHYSIOLOGIE 4402</b>
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
OUDIN Claire (MCU-PH)  
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)  
BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)  
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
PANUEL Michel (PU-PH)  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)  
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)  
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

## Remerciements

A ma Présidente du jury, Madame le Professeur Chabrol,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Votre passion pour la pédiatrie, centrée sur la clinique et surtout l'enfant, m'a conforté dans mon choix de cette belle spécialité. Je vous remercie pour vos conseils et votre écoute tout au long de mon internat.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Dubus,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Merci pour votre écoute et votre soutien au long de mon internat, et pour me permettre de poursuivre mon travail dans la pédiatrie hospitalo-universitaire marseillaise.

Monsieur le Professeur Kaplanski,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury afin de juger mon travail. Je vous remercie pour vos précieux conseils lors de mon introduction au monde de la recherche fondamentale. Votre engagement et vos conseils au sein de la médecine interne pédiatrique rendent notre travail toujours plus passionnant.

Au Docteur Retornaz,

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Ton approche de la pédiatrie est devenue très rapidement un objectif auquel j'aspire à tendre, peut-être même à atteindre! Merci pour tes conseils toujours pertinents qui m'ont permis de grandir en tant que médecin et m'ont préparé au mieux à une nouvelle étape de ma pratique. J'ai hâte de poursuivre mon travail à tes côtés, et suis enthousiaste à l'idée de tout ce qu'il me reste à apprendre.

Au directeur de ce travail, Monsieur le Professeur Quartier-Dit-Maire,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail, d'avoir été disponible pour toujours discuter efficacement lors des difficultés que j'ai pu rencontrer. Surtout, je tiens à vous témoigner toute ma gratitude pour m'avoir permis de venir pratiquer à vos côtés cette magnifique spécialité qu'est la médecine interne pédiatrique. Cette expérience a été passionnante et j'espère que nous pourrons collaborer longtemps. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Aux internes qui m'ont accompagné,

Charlotte, Arthur, ma première pensée est forcément pour vous. Vous êtes devenus dès le début de notre internat mes amis, ma famille marseillaise. Où en serais-je sans vos rires, sans votre soutien lors des moments difficiles, sans ces bouffées d'air frais que vous m'avez offert durant toutes ces années. Chach, notre amitié va se compléter d'une collaboration professionnelle, et je n'aurais pas pu rêver de meilleur partenaire ! J'ai hâte de partager ces moments avec toi. Tut, ta bonne humeur légendaire et tes rires vont me manquer, mais je sais par expérience que l'éloignement ne fait que nous rapprocher, alors bon vent ! Je n'oublie pas vos familles : Marie-Aurore et Max, vous êtes devenus des amis à part entière et j'aime ces moments de tranquillité que nous passons ensemble. Bien sûr, je pense à tous mes petits Marseillais préférés : Aglaé, Oscar et Juliette. Je vous aime.

Aux neurologues en herbe : Emilie, Justine, Mathieu et Stan. Travailler avec vous a été un plaisir, c'était agréable d'aller rejoindre de bons amis à l'hôpital. Les « Bonjour » à chaque ouverture du bureau continuent de me faire rire aujourd'hui.

Aux Boyz and Girlz : Emeline, Melissa, Florent, Romain et Lindsay. Merci pour tous ces fous rires, pour toutes les blagues de qualité et ces longues heures passées au 16<sup>ème</sup>. J'ai adoré les passer à vos côtés.

A mes co-internes parisiennes, Charlotte et Camila. Ça a été un plaisir de vous côtoyer pendant ces 6 mois. A la « gym » et à nos « petites bières » qui finissaient toujours mal !

A la bande de Nord : Candice, Momo, Coline, Chloé, Renaud et Romain. Vous avez fait de mon dernier semestre un très beau chapitre de fin. Vive l'IPA et les crousty-crousty !

Aux assistant(e)s et séniors qui m'ont tant appris, votre présence a été fondamentale pour le médecin que je suis devenu aujourd'hui, et j'espère que vous en êtes fiers ! Merci pour vos conseils, vos remontrances, votre soutien et pour tous ces moments de relations humaines en dehors du cadre professionnel qui m'ont tant aidé.

A Virginie, ta présence a été fondamentale dans mon expérience marseillaise. Merci pour tes conseils non seulement professionnels, mais surtout humains qui m'ont beaucoup servi et rassuré dans mes choix.

A Mathieu, pour m'avoir encouragé sans faillir dès notre rencontre, pour avoir été disponible lors des moments de doute, et pour les soirées congrès-bière !

A Fred, pour m'avoir fait découvrir l'escalade mais surtout pour les moments de rigolade et de philosophie de vie !

A Anne-Laure, pour toujours avoir répondu présente lorsque j'avais besoin d'un conseil, d'une idée dans mon cursus en rhumatologie. Merci pour tes encouragements et ton accueil dans l'équipe. J'espère continuer à apprendre longtemps à tes côtés.

A Valérie, ça a été un plaisir de travailler avec toi ce semestre, merci de m'avoir replongé dans le bain de la pédiatrie générale, de m'avoir appris la pneumologie. Aux astreintes à l'Estaque !

Aux équipes médicales et paramédicales que j'ai rencontrées, merci pour avoir fait de mon internat un magnifique voyage humain.

Aux amis marseillais,

A Raquel, qui m'accompagne depuis le début. Ta présence à mes côtés a été indispensable, tu as fondé ma famille marseillaise. Je suis fier et heureux que tu aies trouvé ta route. Vive les poissons !

A Ajmal, nos chemins n'ont cessé de se croiser au gré de nos allers et venues, et à chaque fois c'est un plaisir de te retrouver. Ta gentillesse reste un modèle pour moi.

A Céline et Bastien, je suis heureux d'avoir croisé votre route. Bastiche, tu m'as montré la voie en escalade, nous avons partagé des levers de soleil romantiques, des soirées et des vacances mémorables. Tu es devenu un ami, un pilier de ma vie marseillaise.

A Nass et Romain, la joie de vivre à chaque instant ! Quel bonheur de passer du temps avec vous, surtout quand vous mettez vos casquettes de GO pour une chasse au trésor endiablée !

A Julia et Guillaume, chaque moment passé avec vous est un plaisir, et je suis heureux de pouvoir continuer à profiter de vous. Au ceviche !

A Lindsay, le sang de la veine du cœur. Chacune de nos discussions me fait du bien, ouvre mon champ de vision et j'aime refaire le monde avec toi !

A Marc et Anne-So, pour l'expérience chinoise et pour votre amitié auprès d'Alex! Merci d'être là pour nous.

Aux amis d'enfance,

A Roms, ma c..., mon ami. Trop de beaux souvenirs pour les citer ici, mais merci pour tout ! Ne perds jamais ce grain de folie qui te rends si inoubliable.

A Max et Mini, vous avez été et êtes toujours indispensables dans ma vie, merci. Je vous aime.

A Jonath, mon ami, merci pour l'Ardèche, pour tes gamelles mémorables et pour ta sensibilité que j'aime tant.

A Paulard, tant de moments partagés, des hauts et des bas et tu as toujours été là pour moi. Tu me fais toujours mourir de rire, ton Jean-Bernard est parfait. Je sais que nous serons toujours là l'un pour l'autre, et je t'en remercie.

Klara et Dri, deux rencontres, deux villes, deux relations différentes qui sont toutes les deux aussi importantes et belles à mes yeux. Vous m'offrez ces précieux moments de discussion, rares en intensité, allant de la politique à la philosophie en passant par l'amour et les pasta italiennes. Grazie mille !

A La bande des mecs, pour toutes ces soirées déguisées, ces danses et la découverte de la vie. Tof pour ce semestre parisien qui m'a permis de te redécouvrir et de partager mes activités renoi ! A vos moitiés que j'ai découvert avec bonheur !

Aux Fun Fun Week bros, Tot et Benji. Je vous ai vu grandir et devenir des amis, et les activités secrètes de la FFW sont devenues un moment important de chaque année qui passe. Vous nous comblez de bonheur à chaque fois que vous nous rendez visite.

A mes amis du KB, merci pour ces belles années pleines de fête et de découverte de l'hôpital : Les Rennais Sophie, Ludo et Julien ; Les Lillois Dada, 20syl, Martin, Prodeau et Patoche ; Les Parisiens Antoine, Natacha et Charles ; Nath la Montpelliéraine, Les Bordelais Dédé, Phil et Nico.

A ma famille,

A ma mère, d'abord pour l'amour dans lequel j'ai eu la chance de grandir. Tu m'as appris à sourire et à vivre joyeusement. Ce conseil a modelé ma vie et mon caractère, et je suis fier de le suivre. J'admire la femme que tu es. Merci pour ton amour et ton soutien permanent.

A mon père, tu m'as fait aimer le voyage et je t'en remercie. Tu m'as appris à réfléchir, à me poser des questions et à rester critique. Mais tu m'as aussi appris à aimer, à grandir et à garder l'esprit ouvert. Merci pour ton amour.

A mon frère, Tomi. Je te dédie cette thèse, merci pour ton aide attentive et précieuse. Nous étions de bons frères quand nous étions enfants, mais je préfère les frères d'aujourd'hui, amis et frères à la fois. Tu es devenu une très belle personne et je suis fier du chemin parcouru. Et surtout tu aimes Pauline ! Ma belle-sœur, merci pour ton accueil parisien, les tisanes et les rires !

A mes grands-parents et ma famille chilienne.

A Chipe, my queen, gracias por el viaje.

Los quiero.

A ma belle-famille,

Helene, Paul, Tony, merci de m'avoir accueilli au sein de votre famille. J'ai hâte de passer de nouveaux moments ensemble.

A Alex,

Ma vie a changé la première fois que je t'ai vue. Nous avons vécu tellement de belles choses ensemble depuis, à Marseille et ailleurs. Tu m'as fait découvrir l'Inde, les épices, les chiens, Avignon, le SUA, l'huile de Nigelle et bien d'autres... J'attends avec impatience la suite! Tu es devenu mon amie, ma compagne, le cap que je peux suivre sans question. Je me sens bien à Marseille à tes côtés et nous allons passer de belles années ici. J'aime tous les petits moments que l'on passe, les plaisirs simples que l'on aime partager. Ton empathie et ta gentillesse me laissent rêveur, ta passion pour la chanson française me fait rire, et je suis heureux de passer tout ce temps avec toi. Tu es unique et j'ai de la chance de t'avoir trouvée.

A notre futur, noor ! Je t'aime.

Au voyage, qui m'a ouvert les yeux, qui m'a construit en tant qu'être humain.

« En route, le mieux c'est de se perdre. Lorsqu'on s'égare, les projets font place aux surprises et c'est alors, mais alors seulement, que le voyage commence. »

**Nicolas Bouvier**

## SOMMAIRE

Titre .....	1
Résumé .....	2
Introduction .....	3
Matériel et méthodes .....	9
Résultats .....	11
Discussion .....	24
Conclusion .....	29
Annexes .....	30
Références .....	39
Article en anglais .....	43

## MEMOIRE ORIGINAL

**Titre:** Orthopedic complications in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis in the era of biological agents. Emphasis on the relationship between early introduction of biologics and articular destruction.

Diego Urbina<sup>1</sup>, Karine Retornaz<sup>1</sup>, Anne-Laure Jurquet<sup>1</sup>, Pierre Quartier<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de Médecine Infantile, AP-HM, Hôpital Nord, Marseille, France

<sup>2</sup>Unité d'Immunologie, Hématologie et Rhumatologie Pédiatrique, APHP, Necker Enfants-Malades, Paris, France

## **Complications orthopédiques à l'ère des biothérapies dans la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique.**

**Introduction.** La forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI) est une pathologie inflammatoire chronique dont l'évolution peut se faire vers une polyarthrite destructrice. Les biothérapies ont amélioré le pronostic vital et fonctionnel de ces patients, mais certains évoluent toujours vers une destruction articulaire. Nous nous sommes intéressés aux patients présentant des complications orthopédiques et à leur prise en charge, notamment à la relation entre le risque de destruction articulaire et le délai d'introduction des biothérapies.

**Matériel et méthodes.** Nous avons étudié de manière rétrospective les dossiers de patients atteints de FS-AJI ayant présenté des complications orthopédiques lors de leur évolution. Nous avons analysé les données cliniques et biologiques au diagnostic, l'apparition et l'évolution de complications orthopédiques et les traitements entrepris, notamment les biothérapies.

**Résultats.** 31 patients ont été inclus sur une période de 30 ans. Les patients recevant une biothérapie plus précoce recevaient moins de corticoïdes systémiques et présentaient moins de complications orthopédiques, secondaires à l'ostéoporose ou à l'inflammation systémique. L'articulation la plus fréquemment détruite était l'articulation coxo-fémorale, malgré la diminution du taux d'ostéonécrose. Quarante-cinq pourcent des patients ont bénéficié d'une prothèse totale de hanche.

**Conclusion.** La prise en charge agressive actuelle des patients atteints de FS-AJI par l'introduction précoce de biothérapies est associée à un taux de complications orthopédiques plus faible. Nous observons cependant une fréquence importante de destruction de l'articulation coxo-fémorale, qui semble donc moins bénéficier que les autres articulations des prises en charge actuelles incluant des biothérapies précoces. Des méthodes d'évaluation radiologiques ou biologiques permettant d'identifier ces patients à risque doivent être développées.

**Mots-clés.** Articulation coxo-fémorale, destruction articulaire, biothérapie, forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique

## INTRODUCTION

La forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI) est une pathologie inflammatoire chronique débutant avant l'âge de 16 ans, caractérisée par l'association d'arthrites d'origine indéterminée associées à des signes systémiques, à savoir une fièvre quotidienne, une éruption cutanée et des sérîtes. L'évolution de cette pathologie peut se faire vers une polyarthrite destructrice avec un retentissement fonctionnel majeur, menant parfois à la pose de prothèses articulaires. On considère actuellement que la FS-AJI est une pathologie auto-inflammatoire, à différencier des autres formes d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et relevant d'une approche thérapeutique différente (1). L'introduction de nouvelles thérapies adaptées et de nouvelles stratégies thérapeutiques agressives a permis d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel de ces patients. Malgré cela, certains évoluent toujours vers une destruction articulaire pouvant nécessiter une prise en charge orthopédique. Nous nous sommes intéressés aux patients présentant des complications orthopédiques et à la prise en charge dont ils ont bénéficié, notamment à la relation entre le risque de destruction articulaire et le délai d'introduction des biothérapies.

### **Historique et classification**

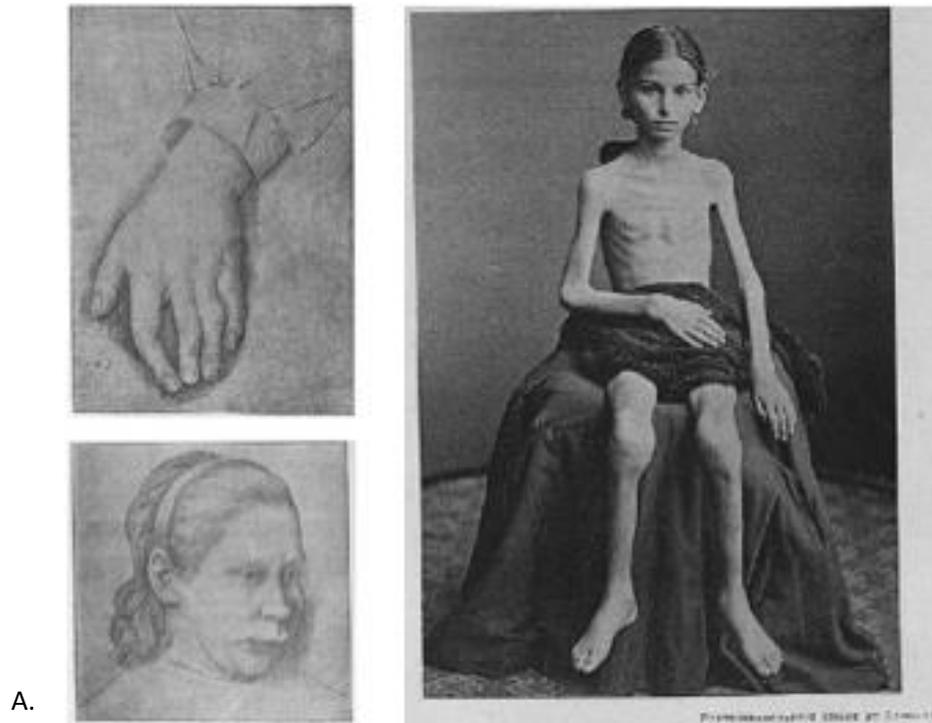
La première description de la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI) en tant qu'entité fut établie en 1891 par Mayer Saül Diamant Berger dans sa thèse inaugurale « Du rhumatisme noueux (Polyarthrite déformante) chez les enfants » (2). Il y décrivait 3 formes différentes de rhumatisme articulaire chronique, pouvant avoir un début suraigu, aigu ou subaigu. Des FS-AJI étaient décrites dans le groupe des rhumatismes noueux de forme aiguë, avec pour signes systémiques essentiellement des myalgies et des épanchements séreux (péricardites dans la majorité des cas), ainsi que des cas de micrognathie (**Figure 1a**). C'est en 1896 que George Frédéric Still présente une cohorte de 19 enfants souffrant de trois formes d'arthrites inflammatoires qu'il distingue de la forme adulte d'arthrite rhumatoïde (forme systémique qui prendra son nom, forme de présentation similaire à la forme adulte d'arthrite rhumatoïde et

rhumatisme chronique fibreux de Jaccoud) (3). Il établit à cette occasion la description princeps associant avant l'acquisition des dents définitives : arthralgies et arthrites évoluant vers des déformations et un retard de croissance, fièvre avec un pic quotidien intense récurrent cédant à des périodes d'apyrexie, myalgies, splénomégalie, adénopathies, péricardite et anémie (**Figure 1b**). Par la suite, le terme « maladie de Still » sera largement utilisé pour décrire ce sous-groupe d'AJI.

Dans le but d'homogénéiser les pratiques et les études sur le plan international, un comité international de rhumatologie a été créé : l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) (4). Les AJI répondent actuellement à la définition ILAR suivante : arthrites d'étiologie inconnue débutant avant le 16<sup>e</sup> anniversaire et qui durent un minimum de 6 semaines. La forme systémique se distingue des autres sous-groupes car elle associe des symptômes systémiques aux symptômes articulaires de la définition de l'ILAR. La fièvre précédant ou accompagnant l'arthrite est d'une durée d'au moins 2 semaines, prenant un aspect caractéristique sur au moins 3 jours avec des pics hyperthermiques, typiquement 1 à 2 fois par jour à heure fixe, entrecoupés d'un retour de la température à la normale, voire d'une hypothermie. Le diagnostic de FS-AJI est retenu si au moins un des signes suivants est associé à la fièvre et l'arthrite : éruption fugace, adénopathies, hépatomégalie et/ou splénomégalie, épanchements séreux. Le diagnostic est par définition exclu en présence des manifestations suivantes : psoriasis ou antécédent de psoriasis chez le patient ou un de ses parents du premier degré, arthrite chez un garçon HLA-B27 positif débutant après le sixième anniversaire, spondylarthrite ankylosante, enthésite en rapport avec une arthrite, sacro-iléite avec colopathie inflammatoire, syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou uvéite antérieure aiguë ou antécédent d'une de ces pathologies chez un parent du premier degré, présence de facteur rhumatoïde de type IgM à au moins deux occasions et à au moins 3 mois d'intervalle (**Annexe 1**).

Les patients atteints de FS-AJI peuvent présenter des formes évolutives très variables (5): formes monophasiques (40%), formes polycycliques ou récurrentes (10%) et formes chroniques ou persistantes (50%) qui sont permanentes, sans rémission dans les formes les plus sévères.

Figure 1 : Illustrations extraites de la thèse de M. S. Diamant Berger (A) et de l'article princeps de G. F. Still (B).



## **Epidémiologie**

La forme systémique d'AJI représente 10-20% des patients atteints d'AJI en Europe et en Amérique du Nord (6). Une étude Norvégienne en 2003 décrivait une prévalence de la FS-AJI de 0,6 par 100000 patients/an (7). Les deux sexes sont également concernés, et l'âge des premiers symptômes est le plus souvent compris entre 1 et 5 ans (8).

## **Prise en charge**

La prise en charge médicamenteuse de ces patients a longtemps été centrée autour des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), de la corticothérapie systémique et des DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs). L'immunomodulateur le plus utilisé est le méthotrexate, mais seule une efficacité modérée a été observée chez les patients atteints de FS-AJI (9). Les progrès réalisés en biologie moléculaire et en immunologie ont permis le développement dans les années 1990 des biothérapies. Ces traitements, issus de produits d'organismes vivants, agissent sur des cibles spécifiques des processus immunitaires physiopathologiques d'une maladie. Ils peuvent par exemple bloquer l'action d'une cytokine pro-inflammatoire, ou neutraliser un type cellulaire spécifique. Les travaux sur la physiopathologie de la FS-AJI ont révélé une élévation des concentrations sériques de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, motivant la réalisation d'études sur l'efficacité du traitement de ces patients par biothérapies (10,11). Les premières molécules introduites ont été les anti-TNF $\alpha$  en 1999 (Etanercept, Adalimumab, Infliximab). Les résultats sont variables selon le sous-type d'AJI concernée, les patients atteints de FS-AJI ne montrant qu'une réponse partielle à ces traitements (12–14), motivant des approches thérapeutiques différentes. Ainsi, des études ont montré qu'un traitement précoce et agressif par des inhibiteurs des voies de signalisation de l'Interleukine 1 (IL1) (Anakinra, Canakinumab) et de l'Interleukine 6 (IL6) (Tocilizumab) était associés à un meilleur contrôle de l'inflammation et à une meilleure évolution (15–19). Otten *et al.* (20), ont étudié l'évolution du pronostic fonctionnel selon la prescription de biothérapie chez 86 patients. Les résultats montraient que l'utilisation précoce de molécules adaptées étaient associées à une activité plus faible de la maladie, une diminution du nombre d'articulations limitées et une

diminution des marqueurs biologiques d'inflammation systémique. L'identification précoce de marqueurs pronostiques fiables est donc importante afin d'isoler les patients pouvant bénéficier d'une prise en charge médicamenteuse précoce et agressive.

## **Complications**

### Complications systémiques

La principale complication aiguë pouvant survenir au cours de l'évolution est un syndrome d'activation macrophagique (SAM), souvent déclenché par l'introduction des traitements ou par la survenue d'une infection virale. L'inflammation prolongée peut conduire à l'apparition d'une ostéoporose, d'un retard de croissance, de comorbidités cardio-pulmonaires et d'une amylose rénale. Une présentation clinique précoce et sévère ainsi que des symptômes persistants peuvent conduire à ces complications (21,22). Les autres complications sont celles des différentes thérapeutiques entreprises. La plupart des études de suivi montrent que malgré l'évolution des traitements, 50% des patients présentent une forme persistante, avec seulement un tiers des patients en rémission sans traitement à 10 ans des premiers symptômes (5,23,24). La persistance de signes systémiques et la présence d'une thrombocytose ( $\geq 600 \times 10^9/L$ ) à 6 mois d'évolution sont associés à une évolution articulaire péjorative, définie par une polyarthrite destructrice avec un pincement articulaire et la présence d'érosions radiologiques à 2 ans (25). La persistance de la maladie est ainsi associée à une évolution sévère.

### Complications orthopédiques

La polyarthrite destructrice est une complication fréquente dans la FS-AJI, associant des érosions osseuses et une perte de cartilage secondaires à l'inflammation, pouvant conduire à une limitation définitive des amplitudes articulaires. Selon les articulations concernées, l'atteinte fonctionnelle concernera la marche et la déambulation, la toilette, l'habillage ou la manipulation fine (26). Les autres complications orthopédiques classiques sont la fusion vertébrale et la microrétrognathie, qui touchaient 50% des patients avec une atteinte précoce avant

l'introduction des nouvelles thérapeutiques (27). Dans une étude de suivi de 52 patients s'étendant sur 29 ans en moyenne, Packham et Hall (28) décrivaient des anomalies orthopédiques à type d'asymétrie de longueur des membres chez 31% des patients et de limitation de l'ouverture buccale chez 54% des patients, conduisant à un handicap chez plus de 60% d'entre eux (défini par des anomalies des scores HAQ (Health Assessment Questionnaire) et Steinbrocker modifié). Une prise en charge chirurgicale est parfois nécessaire pour traiter ces complications orthopédiques. Il peut s'agir de ténotomie dans le cadre de contractures périarticulaires sévères, d'arthrodèse ou de prothèse articulaire. Les indications d'arthroplastie comprennent les articulations douloureuses en échec des traitements médicamenteux et orthopédiques et/ou une limitation sévère des amplitudes articulaires. Odent *et al.* (29) ont montré une bonne évolution après arthroplastie de la hanche chez les patients atteints de FS-AJI.

L'introduction des traitements immunomodulateurs et des biothérapies a réduit l'importance de la destruction articulaire dans les rhumatismes inflammatoires et le nombre de patients relevant de l'arthroplastie lors de l'évolution a été diminué de moitié en 15 ans (30). A notre connaissance, il n'y a pas de données concernant l'influence des biothérapies et de leurs modalités d'utilisation sur les complications orthopédiques associées à la FS-AJI. Notre étude visait donc à décrire les patients ayant présenté au cours de leur évolution une complication orthopédique, ainsi que les biothérapies qu'ils avaient pu recevoir, et notamment leur précocité d'introduction.

## MATERIEL ET METHODES

*Population d'étude.* Nous avons analysé de manière rétrospective les dossiers médicaux de patients atteints de FS-AJI suivis dans deux centres tertiaires de Janvier 1985 à Décembre 2015 : l'Unité d'Hématologie-Immunologie et Rhumatologie Pédiatrique de l'hôpital Necker Enfants-Malades, Paris, France ; et le service de Pédiatrie Générale de l'Hôpital Nord, CHU de Marseille, France. Ont été inclus les patients qui : (a) remplissaient les critères de FS-AJI selon la classification ILAR (4) ; (b) avaient eu un suivi minimal de 4 ans ; (c) présentaient des complications orthopédiques durant le suivi ; (d) avaient des dossiers médicaux complets. Les patients étaient traités selon les recommandations internationales et nationales en vigueur lors de leur prise en charge.

*Données analysées.* Les données analysées étaient le sexe, l'âge aux premiers symptômes, la forme évolutive (monophasique, polycyclique, persistante), les antécédents familiaux de FS-AJI ou de maladie auto-immune ; les données cliniques au début des symptômes (nombre et localisation des arthrites, symptômes associés (atteinte otorinolaryngologique (ORL), polyadénopathies, myalgies, douleurs abdominales, péricardite, pleurésie, splénomégalie, hépatomégalie)) ; les données biologiques au diagnostic (hémoglobine, taux de plaquettes, taux de leucocytes, C-Reactive Protein (CRP), vitesse de sédimentation (VS), la présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN) ou de facteurs rhumatoïdes (FR)) ; les traitements immunomodulateurs (corticothérapie, immunosuppresseurs, biothérapies) ; le nombre d'articulations limitées ; les complications orthopédiques et générales (infections sévères, syndrome d'activation macrophagique, atteinte rénale, vascularite, cancers) ; le décès éventuel et la cause.

*Complications orthopédiques.* Elles étaient définies par : les complications de l'ostéoporose (fractures pathologiques des os longs, fractures vertébrales) ; une atteinte de hanche (ostéonécrose de la tête fémorale et/ou destruction articulaire) ; la destruction d'une autre articulation que la hanche (genou, épaule, carpe, articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes) ; une fusion vertébrale ; un microrétrognathisme ; des anomalies de

longueur et/ou d'angulation des membres. Ces complications étaient définies par l'analyse des dossiers cliniques et les comptes-rendus d'imagerie.

*Evolution orthopédique.* L'évolution orthopédique était définie par la nécessité de tractions de hanche ; de prothèse articulaire ; d'arthrodèse ; de chirurgie de réaxation et de correction d'anomalie de longueur des membres.

*Analyse statistique.* Les données ont été présentées comme approprié soit en médiane [extrêmes] pour les variables non-paramétriques soit en pourcentages. Nous avons utilisé le test exact de Fisher pour comparer les variables qualitatives non paramétriques. Pour les variables quantitatives non paramétriques, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de GraphPad Prism® 2005. Nous n'avons pas présenté l'analyse statistique dans notre étude au vu du faible nombre de patients inclus.

## RESULTATS

Les dossiers de 386 patients ont été examinés sur la base de leur codage «forme systémique d'AJI» dans la base de données CEMARA ou le DIM des deux centres. Trois cent vingt-cinq patients ont été exclus de notre étude : 41 ne remplissant pas les critères de classification de FS-AJI selon l'ILAR, 20 dont les dossiers n'étaient pas accessibles et 264 (soit 81%) pour absence de complication orthopédique. Soixante-et-un patients remplissaient les critères d'inclusion : 30 ont été exclus pour données incomplètes, laissant 31 patients pour l'inclusion définitive (voir **Figure 2**). Les patients ont été séparés en trois groupes selon le délai d'introduction de la biothérapie après les premiers symptômes (médiane à 58 mois): 12 patients avaient reçu une biothérapie dans les premiers 58 mois d'évolution (Groupe 1), 12 patients après 58 mois d'évolution (Groupe 2), et 7 patients n'avaient pas reçu de biothérapie (Groupe 3). Les patients du Groupe 1 ont bénéficié d'une première biothérapie après une évolution moyenne de 31,1 mois [1-58], plus précocement que ceux du Groupe 2 après 109,8 mois [60-261].

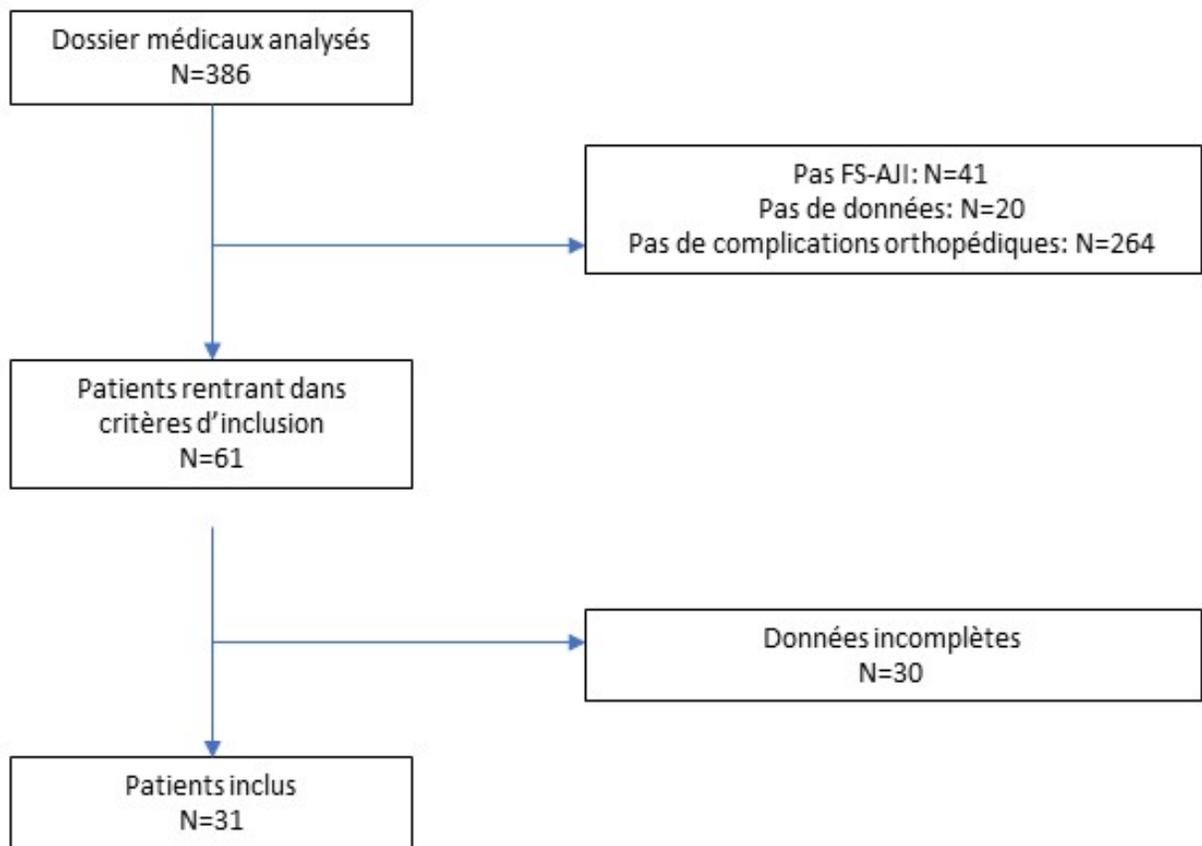
### *Caractéristiques de la population étudiée au diagnostic : données dans le **Tableau 1a***

#### Description de la population générale

L'âge moyen à l'apparition des premiers symptômes était de 56.5 mois [4-185] et le suivi médian était de 13 années [4-25]. 23% des patients avaient un antécédent familial de maladie auto-immune, mais un seul avait un antécédent de FS-AJI chez un parent du premier degré. 90% des patients présentaient une forme persistante (3 patients présentaient une forme polycyclique).

Le nombre médian d'arthrites aux premiers symptômes était de 5 [1-32]. Les symptômes associés initialement à la fièvre et à l'arthrite étaient : une inflammation ORL chez 52% des patients, une polyadénopathie chez 42%, des myalgies chez 42%, des douleurs abdominales chez 26%, une péricardite chez 26%, une splénomégalie chez 19% et une hépatomégalie chez 10%.

**Figure 2 : Flowchart de l'étude**



L'analyse des données biologiques au diagnostic révélait : une anémie inflammatoire avec une hémoglobine moyenne à 9,6g /dL [6-12.5], une thrombocytose moyenne à 507 G/L [45-1127] et une hyperleucocytose moyenne de 19852 /mm<sup>3</sup> [6000-44000]. Tous les patients présentaient un syndrome inflammatoire biologique : le taux moyen de CRP était de 153 mg/dL [27-391] et la VS moyenne était de 90mm à la première heure [17-135]. Huit patients (27%) avaient des AAN positifs.

### Comparaison des trois groupes

Lorsque l'on compare les facteurs de mauvais pronostic initiaux, les patients du Groupe 2 présentaient un début plus précoce (44.4 mois [10-105]) que les patients du Groupe 1 (61,2 mois [4-185]) et 3 (63,7 mois [2-171]). A l'inverse, l'atteinte polyarticulaire était plus marquée dans les groupes 1 (6 arthrites [1-32]) et 3 (6 arthrites [1-32]) que dans le Groupe 2 (3 arthrites [1-12]), participant à l'introduction plus précoce des biothérapies dans le Groupe 1. Au moment du diagnostic, 5 patients (16%) présentaient une arthrite de hanche, en proportion comparable dans les trois groupes. Nous avons observé que les valeurs de leucocytes, de CRP et de VS des patients du Groupe 3 étaient moins élevées que dans les autres groupes.

L'année médiane au diagnostic dans chaque groupe était 2000 pour le Groupe 1, 1994 pour le Groupe 2 et 1988 pour le Groupe 3. Les patients du Groupe 3, bien que comparables sur le plan clinique au diagnostic, n'ont pas bénéficié de biothérapies précoces car elles n'étaient pas encore disponibles au moment du diagnostic.

### *Prise en charge pharmacologique : données dans le **Tableau 1b***

#### Description de la population générale

Tous les patients ont reçu une corticothérapie par voie générale au cours de leur prise en charge, avec une durée moyenne de 123.6 mois [39-211]. Un traitement immunosuppresseur a été introduit au cours de notre période de suivi chez 90% des patients.

24 patients (77%) ont reçu une biothérapie au cours de leur prise en charge. Les molécules utilisées étaient : les anti-TNF $\alpha$  (88%, durée moyenne de 28,7 mois) (Etanercept (88%) ; Infliximab (4%) ; Adalimumab (13%)), l'Anakinra (67%, durée moyenne de 25,5 mois), le Canakinumab (25%, durée moyenne de 45,8 mois), le Tocilizumab (29%, durée moyenne de 19,2 mois) et l'Abatacept (13%, durée moyenne de 56 mois).

Le délai moyen d'introduction de la première biothérapie à partir des premiers symptômes était de 68,7 mois [1-261]. Les molécules utilisées en première ligne étaient les anti-TNF $\alpha$  dans 75% des cas, l'Anakinra dans 13%, le Canakinumab dans 8% et le Tocilizumab dans 4%.

### Comparaison des 3 groupes

Les patients du Groupe 1 ont bénéficié d'une première biothérapie après une évolution moyenne de 31,1 mois [1-58], plus précocement que ceux du Groupe 2 après 109,8 mois [60-261]. Les familles de molécules utilisées étaient comparables entre les groupes 1 et 2. Les patients du Groupe 1 ont donc été traités par corticoïdes (107,8 mois [48-197]) moins longtemps que les patients des autres groupes. Les patients des groupes 2 (136,5 mois [67–211]) et 3 (128,7 mois [39–131]) ont reçu une durée de corticothérapie similaire.

**Tableau 1a : Caractéristiques de la population étudiée sur le plan épidémiologique, clinique et biologique.**

Données	Patients totaux n/31 (%)			Groupe 1 n/12 (%)			Groupe 2 n/12 (%)			Pas de biothérapie n/7 (%)		
	n	(%)		n	(%)		n	(%)		n	(%)	
<b>Nombre de patients</b>	31	(100%)		12	(38%)		12	(38%)		7	(23%)	
<b>Sex ratio (F/M)</b>	9/22			2/10			4/8			3/4		
<b>Antécédents familiaux de FS-AJI</b>	1	(3%)		0	(0%)		1	(8%)		0	(0%)	
<b>Antécédents familiaux de maladie auto-immune</b>	7	(23%)		2	(17%)		2	(17%)		3	(43%)	
<b>Evolution FS-AJI</b>												
Persistante	28	(90%)		12	(100%)		11	(92%)		5	(71%)	
Polycyclique	3	(10%)		0	(0%)		1	(8%)		2	(28%)	
Monophasique	0	(0%)		0	(0%)		0	(0%)		0	(0%)	
<b>Age moyen aux premiers symptômes (mois)</b>	56.5 [4-185]			61.2 [4-185]			44.4 [10-105]			63.7 [25-171]		
<b>Nombre arthrites au diagnostic (médiane)</b>	5 [1-32]			6 [1-32]			3 [1-12]			6 [1-12]		
<b>Articulations touchées au diagnostic</b>												
Poignets	18	(75%)		8	(67%)		5	(41%)		5	(71%)	
Genoux	15	(48%)		6	(50%)		4	(33%)		5	(71%)	
Chevilles	13	(42%)		6	(50%)		4	(33%)		3	(48%)	
Rachis	6	(19%)		3	(25%)		2	(17%)		1	(14%)	
Hanches	5	(16%)		2	(17%)		2	(17%)		1	(14%)	
Mains et/ou doigts	5	(16%)		2	(17%)		1	(8%)		2	(28%)	
Epaules	4	(13%)		3	(25%)		1	(8%)		0	(0%)	
Coudes	2	(6%)		0	(0%)		1	(8%)		1	(14%)	
Articulation temporomandibulaire	0	(0%)		0	(0%)		0	(0%)		0	(0%)	
<b>Symptômes associés au diagnostic</b>												
ORL	16	(52%)		4	(33%)		8	(67%)		4	(57%)	
Adénopathies	14	(45%)		5	(41%)		7	(58%)		2	(28%)	
Myalgies	13	(42%)		3	(25%)		8	(67%)		2	(28%)	
Douleurs abdominales	8	(26%)		0	(0%)		6	(50%)		2	(28%)	
Péricardite	8	(26%)		4	(33%)		2	(17%)		2	(28%)	
Splénomégalie	6	(19%)		2	(17%)		2	(17%)		2	(28%)	
Hépatomégalie	3	(10%)		1	(8%)		1	(8%)		1	(14%)	
<b>Données biologiques au diagnostic</b>												
Hémoglobine (g/dL)	9.6 [6-12.5]			9.19 [6-11]			10.9 [7.8-12.5]			9.18 [7.8-11.1]		
Plaquettes (G/L)	507 [45-1127]			570.7 [262-1127]			360 [45-722]			649 [308-1000]		
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	19852 [6000-44000]			20880 [6000-40000]			22511 [8600-44000]			14150 [9400-18200]		
CRP (mg/L)	153 [27-391]			162 [35-344]			157.3 [27-391]			105.7 [67-135]		
VS (mm)	90 [17-135]			90.8 [44-128]			97.2 [51-120]			79 [17-135]		
Anticorps anti-nucléaires positifs	8	(27%)		4	(33%)		3	(25%)		1	(14%)	
<b>Durée médiane de suivi (années)</b>	13 [4-25]			11 [4-19]			15 [10-21]			15 [7-25]		

Tableau 1b : Données sur la prise en charge pharmacologique des patients

Données	Patients totaux n/31 (%)	Groupe 1 n/12 (%)	Groupe 2 n/12 (%)	Pas de biothérapie n/7 (%)
<b>Corticothérapie</b>				
Nombre de patients	31 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	7 (100%)
Durée moyenne (mois)	123.6 [39-211]	107.8 [48-197]	136.5 [67-211]	128.7 [39-131]
<b>Traitements immunosuppresseur (n(%) / durée moyenne en mois)</b>				
Methotrexate	28 (90%) / 46.5 [3-112]	12 (100%) / 45 [3-90]	10 (83%) / 57.2 [19-112]	6 (88%) / 33.6 [9-106]
Thalidomide	10 (32%) / 24.9 [2-161]	5 (41%) / 8.8 [4-16]	4 (33%) / 25 [2-52]	1 (14%) / 161
Ciclosporine	7 (23%) / 13.1 [2-49]	4 (33%) / 8.5 [2-20]	3 (25%) / 19 [3-49]	0 (0%)
Azathioprine	2 (6%) / 24 [13-35]	1 (17%) / 35	1 (17%) / 13	0 (0%)
Leflunomide	2 (6%) / 7.5 [4-11]	0 (0%)	1 (17%) / 11	1 (14%) / 4
Mycophenolate mofetil	2 (6%) / 21 [5-37]	2 (17%) / 21 [5-37]	0 (0%)	0 (0%)
Cyclophosphamide	1 (3%) / 3	0 (0%)	0 (0%)	1 (14%) / 3
Colchicine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tacrolimus	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Immunoglobulines Intraveineuses	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Biothérapie (n(%) / durée moyenne en mois)</b>				
Anakinra	24 (77%)	12 (100%)	12 (100%)	-
Canakinumab	16 (67%) / 25.5 [1-69]	8 (67%) / 28.3 [1-63]	8 (67%) / 23 [1-69]	-
Tocilizumab	6 (25%) / 45.8 [1-88]	4 (33%) / 38.7 [1-88]	2 (17%) / 56.5 [40-73]	-
AntiTNF	7 (29%) / 19.2 [1-96]	5 (41%) / 25 [3-55]	2 (17%) / 7 [1-14]	-
Enbrel	21 (88%) / 28.7 [1-104]	11 (92%) / 20.4 [1-74]	10 (83%) / 42 [14-104]	-
Remicade	1 (4%)	11 (92%)	10 (83%)	-
Humira	3 (13%)	1 (8%)	0 (0%)	-
Abatacept	3 (13%) / 56 [7-74]	3 (25%)	0 (0%)	-
<b>Première biothérapie</b>				
Délai moyen d'introduction après les premiers symptômes (mois)	68.7 [1-261]	31.1 [1-58]	109.8 [60-261]	-
Type de biothérapie				
Anakinra	3 (13%)	1 (8%)	2 (17%)	-
Canakinumab	2 (8%)	2 (17%)	0 (0%)	-
Tocilizumab	1 (4%)	0 (0%)	1 (8%)	-
AntiTNF	18 (75%)	9 (75%)	9 (75%)	-

### Complications non orthopédiques : **Tableau 3**

#### Description de la population générale

L'évolution générale des patients a été marquée par des infections sévères dans 29% des cas, un syndrome d'activation macrophagique chez 26% des patients, une atteinte rénale chez 16% des patients et une vascularite chez 10% des patients. L'atteinte rénale était constituée par une amylose rénale chez 2 patients, un syndrome néphritique aigu (sans biopsie rénale) chez un patient, et une glomérulonéphrite associée à la présence d'anticorps anti-cytoplasme du polynucléaire neutrophile (ANCA) chez 2 patients.

#### Comparaison des 3 groupes

Nous avons observé que les patients du Groupe 3 ont présenté plus d'infections sévères (43%) ou de SAM (43%) que les autres patients (Groupe 1 : 17% et 33% ; Groupe 2 : 8 et 33%). Il n'existait pas de différence entre les groupes 1 et 2.

### Complications orthopédiques: **Tableau 2**

#### Description de la population générale

Au pic de l'atteinte articulaire, le nombre médian d'articulations limitées était de 24 [0-62]. A 5 ans d'évolution, le nombre médian d'articulations ankylosées était de 3 [0-39]. A 10 ans, ce nombre s'élève à 7 [0-52] chez les 28 patients analysables, et à 15 ans la médiane était de 12 [1-55] articulations ankylosées chez 21 patients.

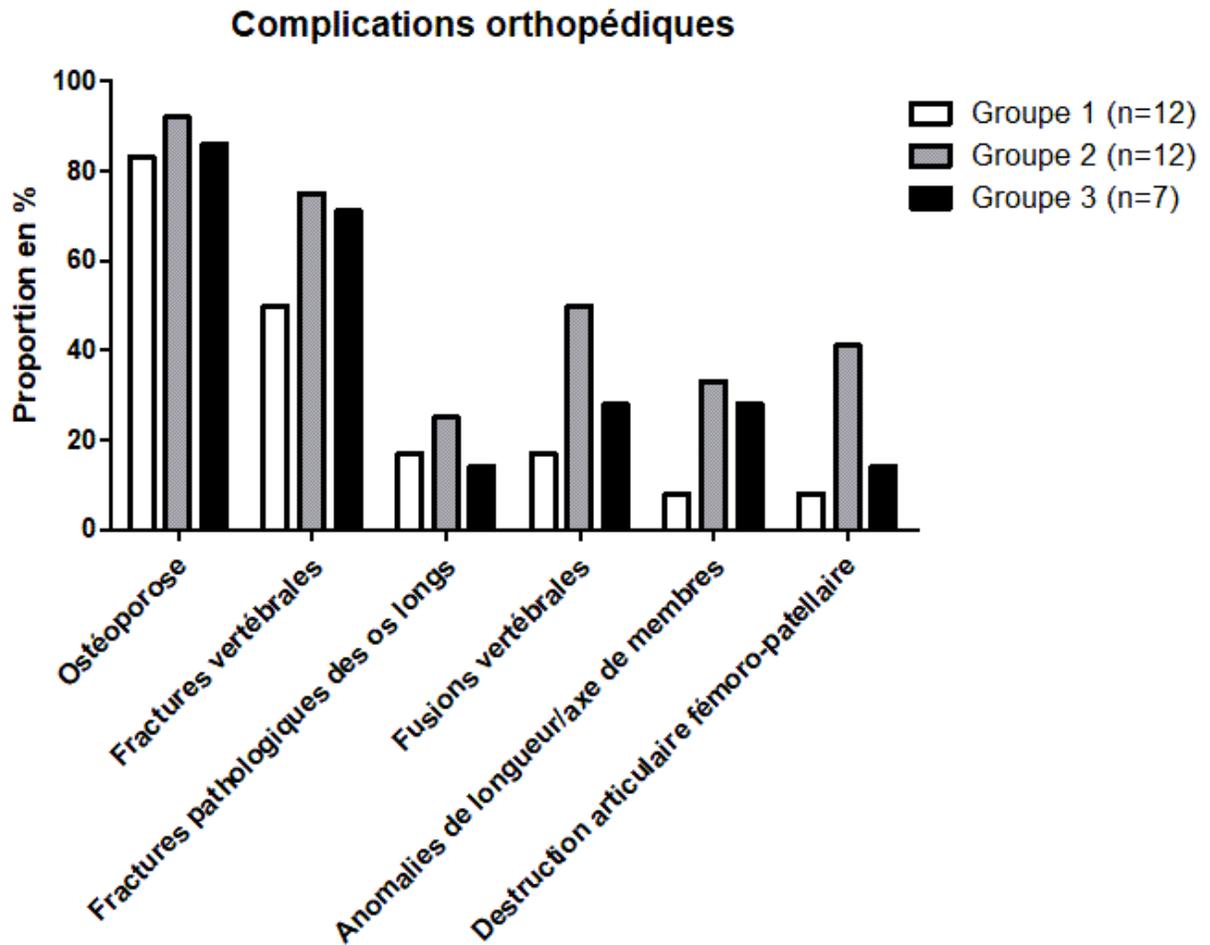
L'ostéoporose était présente chez 87% des patients inclus, sans différence observable entre les trois groupes. Elle s'était compliquée de fractures pathologiques des os longs chez 19% des patients, et de fractures vertébrales chez 65%.

### Comparaison des 3 groupes

Les complications orthopédiques observées sans différences entre les trois groupes étaient : la fusion des os du carpe (13%), le microrétrognathisme (3%) et la destruction articulaire des épaules (3%).

Les patients ayant reçu une biothérapie plus précocement dans leur évolution présentaient moins de fusion vertébrale (respectivement 17% vs 50% et 28%) et moins de fractures vertébrales (respectivement 50% vs 75% et 71%) que les patients ayant reçu une biothérapie plus tardive ou les patients sans biothérapie. Ils présentaient également moins d'anomalies de longueur et/ou d'angulation des membres (respectivement 8% vs 33% et 28%) et de destruction articulaire des genoux (respectivement 8% vs 41% et 14%) (**Figure 3**). Nous observons donc une proportion plus faible de complications orthopédiques tant sur le plan des complications classiques de l'ostéoporose que des complications secondaires à l'inflammation systémique chez les patients ayant bénéficié d'une biothérapie plus précoce.

**Figure 3 :** Proportion de complications orthopédiques selon les groupes. On observe une proportion plus faible chez les patients ayant reçu une biothérapie précoce, tant sur le plan des complications classiques de l'ostéoporose que sur les complications secondaires à l'inflammation systémique.



## Atteinte radiologique de hanche : **Tableau 2**

### Description de la population générale

Dans notre étude, les complications de hanche étaient les complications orthopédiques les plus fréquemment observées après les complications de l'ostéoporose. Nous avons observé une atteinte radiologique des hanches chez 77% des patients inclus. Cette atteinte était définie par une ostéonécrose de la tête fémorale (29%) et/ou une destruction articulaire de l'articulation coxo-fémorale (65%). Neuf patients ont présenté à la fois une ostéonécrose et une destruction articulaire lors de leur évolution.

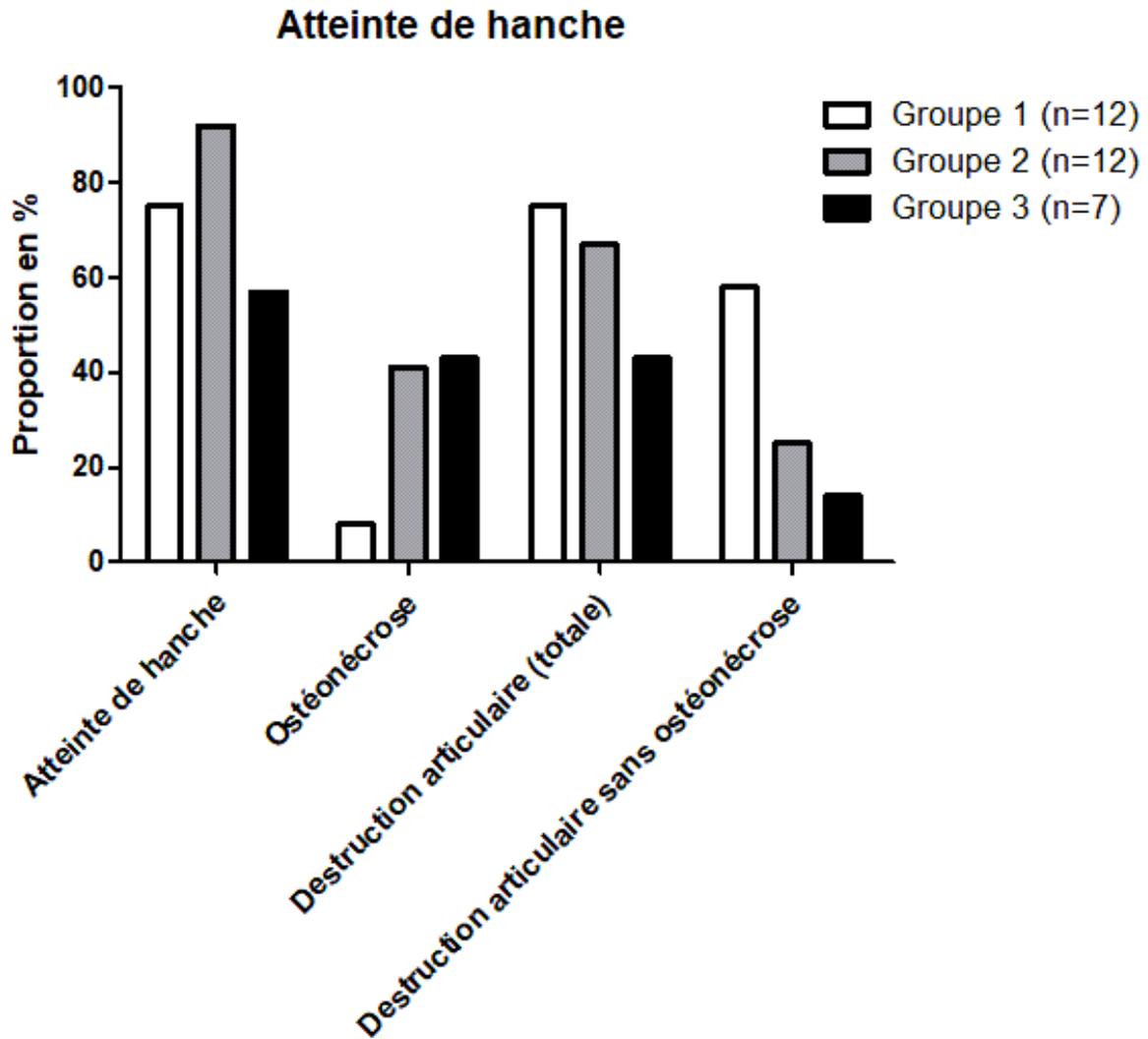
Le délai médian d'apparition des signes radiologiques après les premiers symptômes était de 65 mois [6-157].

### Comparaison des 3 groupes

Les patients du Groupe 2 ont présenté plus d'atteinte des hanches (92%) que les patients du Groupe 1 (75%) ou du Groupe 3 (57%). Cette atteinte était plus tardive dans le Groupe 2 (76 mois [25-116]) que le Groupe 1 (62,1 mois [13-157]) et que dans le Groupe 3 (45 mois [6-96]).

On observe une proportion plus importante de destruction articulaire dans les deux groupes ayant reçu une biothérapie que dans le Groupe 3 (43%). Elle est similaire entre le Groupe 1 (75%) et le Groupe 2 (67%), mais la proportion de destruction articulaire sans ostéonécrose est plus importante dans le Groupe 1 que dans les autres groupes. On observe en effet une proportion moindre d'ostéonécrose (Groupe 1 : 8%, Groupe 2 : 41% et Groupe 3 : 43%), chez les patients recevant une biothérapie précoce et une corticothérapie moins prolongée (**Figure 4**). La destruction articulaire coxo-fémorale dans ce groupe semble ainsi moins liée aux complications des traitements qu'à la pathologie elle-même.

**Figure 4 :** Type et proportion d'atteinte de hanche dans les différents groupes. La proportion d'ostéonécrose est moins importante chez les patients ayant reçu une biothérapie précoce, et le taux de destruction articulaire isolée plus important.



### Evolution et prise en charge des complications orthopédiques : **Tableau 3**

#### Description de la population générale

Certains patients ont nécessité une prise en charge chirurgicale: la pose d'une prothèse totale de genou (23%) ou d'épaule (3%), la chirurgie de correction d'anomalies de longueur et/ou d'angulation des membres (23%) et l'arthrodèse du poignet (6%) ou du rachis cervical (6%).

Les patients présentant une atteinte de hanche ont bénéficié de deux types de prise en charge : des tractions de hanche (23%) et la pose chirurgicale de prothèses totales de hanche (PTH) (45%). La plupart des patients ont nécessité des PTH bilatérales, le plus souvent avec un délai court entre chaque intervention.

#### Comparaison des 3 groupes

Nous avons observé que les patients du Groupe 1 avaient nécessité moins de prothèses totales de genou que les patients du Groupe 2 et du Groupe 3 (8% vs 41% et 14%) et de chirurgie de correction d'anomalies de longueur/d'angulation que les patients des deux autres groupes (8% vs 33% et 28%). La proportion de patients du Groupe 3 nécessitant une prise en charge chirurgicale de la hanche est plus faible que dans les autres groupes, mais ces patients avaient un profil évolutif moins sévère.

Les patients du Groupe 1 ont eu besoin de moins de tractions de hanche que les patients du Groupe 2 (17% vs 33%) en lien avec le plus faible taux d'ostéonécrose fémorale, mais nous n'avons pas observé de différence concernant la fréquence des PTH (41% vs 58%) en accord avec la proportion similaire de destruction articulaire coxo-fémorale.

**Tableau 2 : Complications orthopédiques présentées au cours du suivi.**

Données	Patients totaux n/31 (%)	Groupe 1 n/12 (%)	Groupe 2 n/12 (%)	Pas de biothérapie n/7 (%)
Ostéoporose	27 (87%)	10 (83%)	11 (92%)	6 (86%)
Fractures pathologiques	6 (19%)	2 (17%)	3 (25%)	1 (14%)
<b>Atteinte de hanche</b>	24 (77%)	9 (75%)	11 (92%)	4 (57%)
Ostéonécrose	9 (29%)	1 (8%)	5 (41%)	3 (43%)
Destruction articulaire totale	20 (65%)	9 (75%)	8 (67%)	3 (43%)
Destruction articulaire sans ostéonécrose	11 (35%)	7 (58%)	3 (25%)	1 (14%)
Délai moyen d'atteinte de hanche	65 [6-157]	62.1 [13-157]	76 [25-116]	45 [6-96]
Fusion vertébrale	10 (32%)	2 (17%)	6 (50%)	2 (28%)
Fractures vertébrales	20 (65%)	6 (50%)	9 (75%)	5 (71%)
Microrétrognathisme	1 (3%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
Anomalies de longueur / d'axe des membres	7 (23%)	1 (8%)	4 (33%)	2 (28%)
Fusion du carpe	4 (13%)	1 (8%)	2 (17%)	1 (14%)
Destruction articulaire d'épaule	1 (3%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Destruction articulaire fémoro-patellaire	8 (26%)	1 (8%)	5 (41%)	1 (14%)

**Tableau 3 : Evolution et prise en charge des complications orthopédiques et des complications générales de la pathologie.**

Données	Patients totaux n/31 (%)	Groupe 1 n/12 (%)	Groupe 2 n/12 (%)	Pas de biothérapie n/7 (%)
<b>Complications systémiques</b>				
Infections sévères	9 (29%)	2 (17%)	4 (33%)	3 (43%)
SAM	8 (26%)	4 (33%)	1 (8%)	3 (43%)
Atteinte rénale	5 (16%)	3 (25%)	3 (17%)	1 (14%)
Vascularite	3 (10%)	2 (17%)	0 (0%)	1 (14%)
<b>Evolution orthopédique</b>				
Traction de hanche	7 (23%)	2 (17%)	4 (33%)	1 (14%)
Prothèse totale de hanche	14 (45%)	5 (41%)	7 (58%)	2 (28%)
Unilatérale	1 (3%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Bilatérale	13 (42%)	4 (33%)	7 (58%)	2 (28%)
Prothèse totale de genou	7 (23%)	1 (8%)	5 (41%)	1 (14%)
Unilatérale	2 (6%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)
Bilatérale	5 (16%)	1 (8%)	3 (25%)	1 (14%)
Arthrodèse (poignet)	2 (6%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (14%)
Arthrodèse (rachis)	2 (6%)	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)
Prothèse d'épaule	1 (3%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Chirurgie de réaxation ou de longueur	7 (23%)	1 (8%)	4 (33%)	2 (28%)

## DISCUSSION

Avant l'introduction des biothérapies, les études épidémiologiques montraient qu'un tiers des patients présentaient une polyarthrite destructrice sévère dans les 5 premières années d'évolution (25,31). Dans notre étude, seul 19% des patients analysés présentaient une polyarthrite destructrice au cours de leur évolution. Ainsi nous avons observé que l'introduction précoce d'une biothérapie semblait associée à un meilleur contrôle de la maladie mais la réduction de la proportion de complications orthopédiques ne concernait pas l'articulation coxofémorale. En effet malgré une réduction de la durée de la corticothérapie et probablement de l'ostéonécrose de hanche associée, nous n'avons pas constaté de réduction importante de la proportion de destruction articulaire de hanche et du nombre d'arthroplastie associée.

Des marqueurs de mauvais pronostic évolutif étaient présents chez la plupart de nos patients, comme attendu au vu de l'inclusion de patients présentant des complications orthopédiques. Le sexe masculin (70% des patients), une corticothérapie prolongée (100%), la persistance de signes systémiques (90%), une évolution polyarticulaire (45%) et une atteinte de hanche prédisent une évolution plus sévère (21,22,25). De même, une étude récente portant sur 132 patients atteints de FS-AJI montrait que l'apparition précoce de symptômes (avant l'âge de 18 mois) était associée à une évolution plus sévère avec l'apparition d'une arthrite érosive (22). Dans notre étude, les 4 patients présentant un tableau précoce ont nécessité une arthroplastie au cours de leur évolution. Quatre-vingt-sept pourcent des patients inclus présentaient une ostéoporose secondaire. Parmi les sous-groupe d'AJI, la FS-AJI est la plus à risque d'ostéopénie ou d'ostéoporose, au diagnostic mais aussi au cours de son évolution (32,33). Les facteurs conduisant à cette ostéopénie sont l'inflammation chronique, la corticothérapie prolongée et la diminution de la mobilisation secondaire à la pathologie (34). Les complications que nous avons observées étaient des fractures vertébrales chez 65% des patients, et des fractures pathologiques des os long chez 19% des patients.

L'atteinte coxo-fémorale était l'atteinte articulaire la plus fréquente chez nos patients sur l'ensemble de la période de suivi (77%). Nos résultats sont similaires à ceux d'une étude par

Battish *et al.* (35), dans laquelle 25% des patients présentaient une ostéonécrose de la tête fémorale, 75% une destruction articulaire, et 91.7% de tous les patients un pincement de l'interligne articulaire. Concernant la destruction coxo-fémorale, les anomalies radiologiques sont le plus souvent bilatérales et associent des érosions sous chondrales (du fémur ou de l'acetabulum) et une destruction cartilagineuse avec pincement de l'interligne articulaire (36). Dans notre étude, le délai moyen d'apparition d'anomalies radiologiques de hanche était de 5,4 ans [0,5-13 ans] à partir des premiers symptômes, en accord avec les données de la littérature (6 ans [2-11 ans]) (36–38).

En cas d'atteinte articulaire sévère, l'utilisation de prothèses peut-être nécessaire (29). Les études de suivi montrent que la prothèse totale de hanche est efficace sur les douleurs et associée à une amélioration de la qualité de vie de ces patients, au moins sur le court terme (39). Avant l'utilisation des biothérapies, Packham et Hall (28) ont étudié l'évolution fonctionnelle chez 246 patients atteints d'AJI sur une durée moyenne d'évolution de 29 ans. Les patients atteints de FS-AJI nécessitaient une arthroplastie dans 75% des cas, concernant la hanche dans 59,6% des cas et le genou dans 30,8%. Dans notre étude, 7 patients inclus n'ont pas reçu de biothérapie, 4 car ces traitements n'étaient pas disponibles et 3 qui présentaient des formes moins sévères sans indication de biothérapie. Parmi eux, 3 patients ont bénéficié d'une prothèse articulaire. Le taux de prothèse était ainsi plus faible chez les patients n'ayant pas reçu de biothérapie, mais ils présentaient moins de facteurs de risque au diagnostic et lors du suivi, ainsi la comparaison doit donc être prudente.

Les DMARDs classiques comme le méthotrexate n'ont pas montré leur efficacité dans la diminution des signes systémiques et seulement une efficacité partielle dans les signes articulaires des patients atteints de FS-AJI (9). Battish *et al.* (35) ont montré que l'utilisation de DMARDs lors de l'évolution était associée à une atteinte radiologique de la hanche. Nos résultats sont concordants puisque 90% des patients inclus ont reçu du méthotrexate mais ont tout de même développé une polyarthrite destructrice. L'introduction en 1999 des biothérapies a diminué l'importance de la destruction articulaire chez ces patients, mais cet effet n'a pas été spécifiquement étudié. Otten *et al.* (20) ont montré que l'évolution fonctionnelle était meilleure chez les patients recevant des anti-IL1 (Anakinra) de manière précoce, ces patients recevant

également moins de corticoïdes systémiques, de méthotrexate ou d'autres DMARDs. De même, dans notre étude où 77% des patients ont reçu une biothérapie, 45% de nos patients ont nécessité la pose de prothèses articulaires, 64% de l'articulation coxo-fémorale et 36% de l'articulation fémoro-patellaire. Dans notre étude, les patients recevant une biothérapie plus précoce présentaient moins de fusion rachidienne, de fractures vertébrales, de fusion des os du carpe, d'anomalies de longueur des membres et moins de nécessité de prothèses de genoux. On observe cependant que 75% d'entre eux ont présenté une atteinte de hanche au cours de leur évolution, tous avec une destruction articulaire progressive conduisant à une arthroplastie dans 41% des cas.

Lorsque l'on compare l'évolution des patients pris en charge avant ou après 2000, date de l'introduction des biothérapies, il existe une différence significative dans la proportion de patients présentant une atteinte destructrice de hanche sans ostéonécrose, alors que le taux de complications orthopédiques diminue globalement (**Annexe 2**). De même, nous avons observé une différence significative dans la proportion de patients présentant une destruction articulaire de hanche totale et sans ostéonécrose en comparant les patients ayant reçu une biothérapie moins de 36 mois après les premiers symptômes aux autres (**Annexe 3**). La plupart des patients inclus ont reçu des anti-TNF $\alpha$  en 1<sup>ère</sup> ligne de biothérapie, qui comme nous l'avons souligné présentent une efficacité modérée dans les FS-AJI, ce qui pourrait expliquer la fréquence importante de destruction de l'articulation coxo-fémorale.

Seuls six patients ont reçu des anti-IL1 ou des anti-IL6 en 1<sup>ère</sup> ligne de biothérapie. Soixante-six pourcent d'entre eux ont développé une atteinte de hanche et des fractures vertébrales, mais nous avons observé peu d'autres complications orthopédiques. Parmi les 3 patients qui ont présenté une destruction de l'articulation coxo-fémorale, l'un a développé une atteinte radiologique de hanche 3,5 ans après avoir été considéré en rémission sous traitement par Anakinra, la corticothérapie systémique ayant été arrêtée depuis plusieurs années. Les deux autres n'ont jamais été considérés en rémission sous biothérapie, mais les corticoïdes systémiques avaient pu être diminués significativement et même parfois arrêtés entre les poussées. La progression radiologique de destruction articulaire de hanche sous biothérapie a déjà été observée par Aoki *et al.* (40), qui rapportaient une aggravation du score de CARSH

(Childhood Arthritis Radiographic Score of the Hip) chez des patients atteints de FS-AJI traités par Tocilizumab alors qu'ils présentaient une amélioration clinique ainsi qu'une diminution des doses de corticothérapie.

Il semble donc que l'articulation coxo-fémorale soit plus à risque de destruction articulaire que les autres articulations malgré une prise en charge précoce et agressive par des biothérapies recommandées. Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette observation ne sont pas compris à ce jour. Il est possible que l'articulation coxo-fémorale soit plus à risque malgré un contrôle précoce de l'inflammation systémique par des conditions inflammatoires et/ou anatomiques locales particulières, ou possiblement par une moins bonne efficacité locale de la biothérapie. Une autre hypothèse est que l'inflammation articulaire soit sous-estimée par rapport aux autres articulations, notamment chez les patients considérés en rémission clinique, conduisant à un allègement thérapeutique malgré une possible inflammation intra-articulaire persistante non détectée. Récemment un score IRM évaluant la synovite de poignet a été développé et représente un marqueur intéressant pour évaluer la réponse au traitement dans l'AJI (41). Appuyant notre hypothèse de difficulté d'évaluation de l'inflammation articulaire, les auteurs rapportent que sur 24 articulations considérées comme cliniquement inactives, seules 4 étaient inactives sur le plan radiologique. A notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude de suivi radiologique (échographique ou IRM) des articulations coxo-fémorales chez les patients atteints de FS-AJI afin d'évaluer les synovites infracliniques et l'apparition précoce de lésions érosives.

Notre étude doit être interprétée en tenant compte de ses limites, notamment le faible nombre de patients principalement suivis dans un seul centre et le recueil rétrospectif des données. Les patients inclus ont été diagnostiqués sur une longue période, ce qui implique une hétérogénéité des stratégies thérapeutiques, seuls quelques patients ont été traités selon les recommandations actuelles. Le faible nombre de patients posait des difficultés de fiabilité statistique, ce pourquoi nous n'avons pas présenté ces analyses dans nos résultats. Nous ne pouvons pas exclure un biais de sélection, et les patients exclus pour données manquantes ou suivi insuffisant peuvent aussi être une source de biais statistique. Enfin, l'hétérogénéité des

praticiens réalisant l'examen articulaire peut avoir un effet sur la détection des atteintes de hanche.

Malgré ces limites, nos résultats ont une certaine validité extrinsèque de par leur concordance avec les données de la littérature, ainsi qu'une validité intrinsèque de par leur plausibilité sur le plan physiopathologique. Ainsi ils pourraient constituer une base de réflexion pour de futures études dont la méthodologie permettrait une meilleure compréhension de la persistance d'un nombre non négligeable de complications orthopédiques dans les FS-AJI.

## **CONCLUSION**

Notre étude tend à confirmer que la prise en charge agressive actuelle des patients atteints de FS-AJI par l'introduction précoce de biothérapies comme les anti-IL1 et anti-IL6 est associée à une évolution articulaire moins sévère et à un taux de complications orthopédiques plus faible. Nous avons cependant observé chez ces patients une fréquence importante de destruction de l'articulation coxo-fémorale, qui semble donc moins bénéficier que les autres articulations des prises en charge actuelles incluant des biothérapies précoces. Il est donc important de développer des méthodes d'évaluation (radiologiques ou biologiques) permettant d'identifier les patients à risque de développer une atteinte destructrice de hanche qui pourraient potentiellement bénéficier d'une prise en charge par biothérapie très précoce ou plus agressive.

**Annexe 1 : Définition de la forme systémique d'AJI selon l'ILAR (Durban 2007).**

<b>Fièvre</b>	Quotidienne > 2 semaines Courbe typique > 3 jours
<b>Atteinte articulaire</b>	Arthrite(s) > 6 semaines
<b>Signes cutanés</b>	Eruption fugace (•)
<b>Douleurs pharyngées</b>	Non retenu
<b>Atteinte séreuse</b>	Oui (•)
<b>Adénopathies</b>	Oui (•)
<b>Hépto ou splénomégalie</b>	Oui (•)
<b>Hyperleucocytose</b>	Non retenu
<b>Augmentation des transaminases</b>	Non retenu
<b>Absence d'auto-anticorps</b>	
<b>Ferritine glycosylée</b>	Non retenu Non retenu
<b>Critères d'exclusion</b>	Psoriasis chez le patient ou un parent du 1 <sup>er</sup> degré Arthrite chez un garçon HLA-B27 positif débutant après le 6 <sup>e</sup> anniversaire Spondylarthrite ankylosante, enthésite avec arthrite, sacro-iléite avec colopathie inflammatoire, syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou uvéite antérieure aiguë Facteur rhumatoïde IgM + à au moins 2 occasions à au moins 3 mois d'intervalle
<b>Diagnostic devant :</b>	Arthrite + fièvre + au moins un critère (•)

**Annexe 2 : Comparaison des patients selon l'année au diagnostic : avant ou après 2000, correspondant à l'introduction des biothérapies.**

**Annexe 2A. Démographie, données cliniques et biologiques**

Données	Patients totaux n/31 (%)	Avant 2000 (n=21, %)	Après 2000 (n=10, %)
<b>Nombre de patients</b>	31 (100%)	21 (67%)	10 (33%)
<b>Sex ratio (F/M)</b>	9/22	7/14	2/8
<b>Antécédents familiaux de FS-AJI</b>	1 (3%)	1 (5%)	0 (0%)
<b>Antécédents familiaux de maladie auto-immune</b>	7 (23%)	4 (19%)	3 (30%)
<b>Evolution FS-AJI</b>			
Persistante	28 (90%)	18 (86%)	10 (100%)
Polycyclique	3 (10%)	3 (14%)	0 (0%)
Monophasique	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Age moyen aux premiers symptômes (mois)</b>	56.5 [4-185]	57 [4-185]	51.5 [15-171]
<b>Nombre arthrites au diagnostic (médiane)</b>	5 [1-32]	6.1 [1-32]	3.25 [1-8]
<b>Articulations touchées au diagnostic</b>			
Poignets	18 (75%)	14 (67%)	4 (40%)
Genoux	15 (48%)	9 (43%)	6 (60%)
Chevilles	13 (42%)	9 (43%)	4 (40%)
Rachis	6 (19%)	5 (24%)	1 (10%)
Hanches	5 (16%)	3 (14%)	2 (20%)
Mains et/ou doigts	5 (16%)	4 (19%)	1 (10%)
Epaules	4 (13%)	3 (14%)	1 (10%)
Coudes	2 (6%)	2 (10%)	0 (0%)
Articulation temporomandibulaire	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Symptômes associés au diagnostic</b>			
ORL	16 (52%)	12 (57%)	4 (40%)
Adénopathies	14 (45%)	10 (47%)	4 (40%)
Myalgies	13 (42%)	11 (52%)	2 (20%)
Douleurs abdominales	8 (26%)	6 (29%)	2 (20%)
Péricardite	8 (26%)	5 (24%)	3 (30%)
Splénomégalie	6 (19%)	6 (29%)	0 (0%)
Hépatomégalie	3 (10%)	3 (14%)	0 (0%)
		0 (0%)	0 (0%)
<b>Données biologiques au diagnostic</b>			
Hémoglobine (g/dL)	9.6 [6-12.5]	9.5 [6-12.5]	9.6 [8.5-11.5]
Plaquettes (G/L)	507 [45-1127]	525 [45-1127]	494 [114-1000]
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	19852 [6000-44000]	22245 [9400-44000]	14377 [6000-24300]
CRP (mg/L)	153 [27-391]	135 [27-300]	174 [42-391]
VS (mm)	90 [17-135]	84.7 [17-135]	100 [74-120]
Anticorps anti-nucléaires positifs	8 (27%)	4 (19%)	4 (40%)
<b>Durée médiane de suivi (années)</b>	13 [4-25]	15.2 [9-25]	10.4 [4-19]

## Annexe 2B. Données pharmacologiques

Données	Patients totaux n/31 (%)	Avant 2000 (n=21, %)	Après 2000 (n=10, %)
<b>Corticothérapie</b>			
Nombre de patients	31 (100%)	21 (100%)	10 (100%)
Durée moyenne (mois)	123.6 [39-211]	139.5 [76-231]	90.3 [39-197]
<b>Traitements immunosuppresseur (n(%) / durée moyenne en mois)</b>			
Méthotrexate	28 (90%) / 46.5 [3-112]	21 (100%) / 45 [7-112]	7 (70%) / 48.4 [3-90]
Thalidomide	10 (32%) / 24.9 [2-161]	7 / 39.7 [2-161]	3 (30%) / 9 [4-16]
Ciclosporine	7 (23%) / 13.1 [2-49]	6 / 15 [3-49]	1 (10%) / 2
Azathioprine	2 (6%) / 24 [13-35]	1 (1%) / 13	1 (10%) / 35
Leflunomide	2 (6%) / 7.5 [4-11]	1 ( ) / 11	1 (10%) / 4
Mycophenolate mofetil	2 (6%) / 21 [5-37]	2 (17%) / 21 [5-37]	2 (20%) / 21 [5-37]
Cyclophosphamide	1 (3%) / 3	1 ( ) / 3	0 (0%)
Colchicine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tacrolimus	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Immunoglobulines Intraveineuses	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Biothérapie (n(%) / durée moyenne en mois)</b>			
Anakinra	16 (67%) / 25.5 [1-69]	10 (48%) / 26 [1-69]	6 (60%) / 28.8 [1-65]
Canakinumab	6 (25%) / 45.8 [1-88]	1 (5%) / 40	5 (50%) / 39 [1-88]
Tocilizumab	7 (29%) / 19.2 [1-96]	1 (5%) / 14	6 (60%) / 32.8 [1-96]
AntiTNF	21 (88%) / 28.7 [1-104]	14 (67%) / 36.1 [1-104]	7 (70%) / 21 [14-104]
Enbrel	21 (88%)	14 (67%)	7 (70%)
Remicade	1 (4%)	1 (5%)	0 (0%)
Humira	3 (13%)	1 (5%)	2 (20%)
Abatacept	3 (13%) / 56 [7-74]	2 (10%) / 56 [38 -74]	1 (10%) / 7
<b>Première biothérapie</b>			
Délai moyen d'introduction après les premiers symptômes (mois)	68.7 [1-261]	89 [26-261]	30.75 [1-68]
<b>Type de biothérapie</b>			
Anakinra	3 (13%)	3 (14%)	0 (0%)
Canakinumab	2 (8%)	0 (0%)	2 (20%)
Tocilizumab	1 (4%)	0 (0%)	1 (10%)
AntiTNF	18 (75%)	13 (62%)	5 (50%)

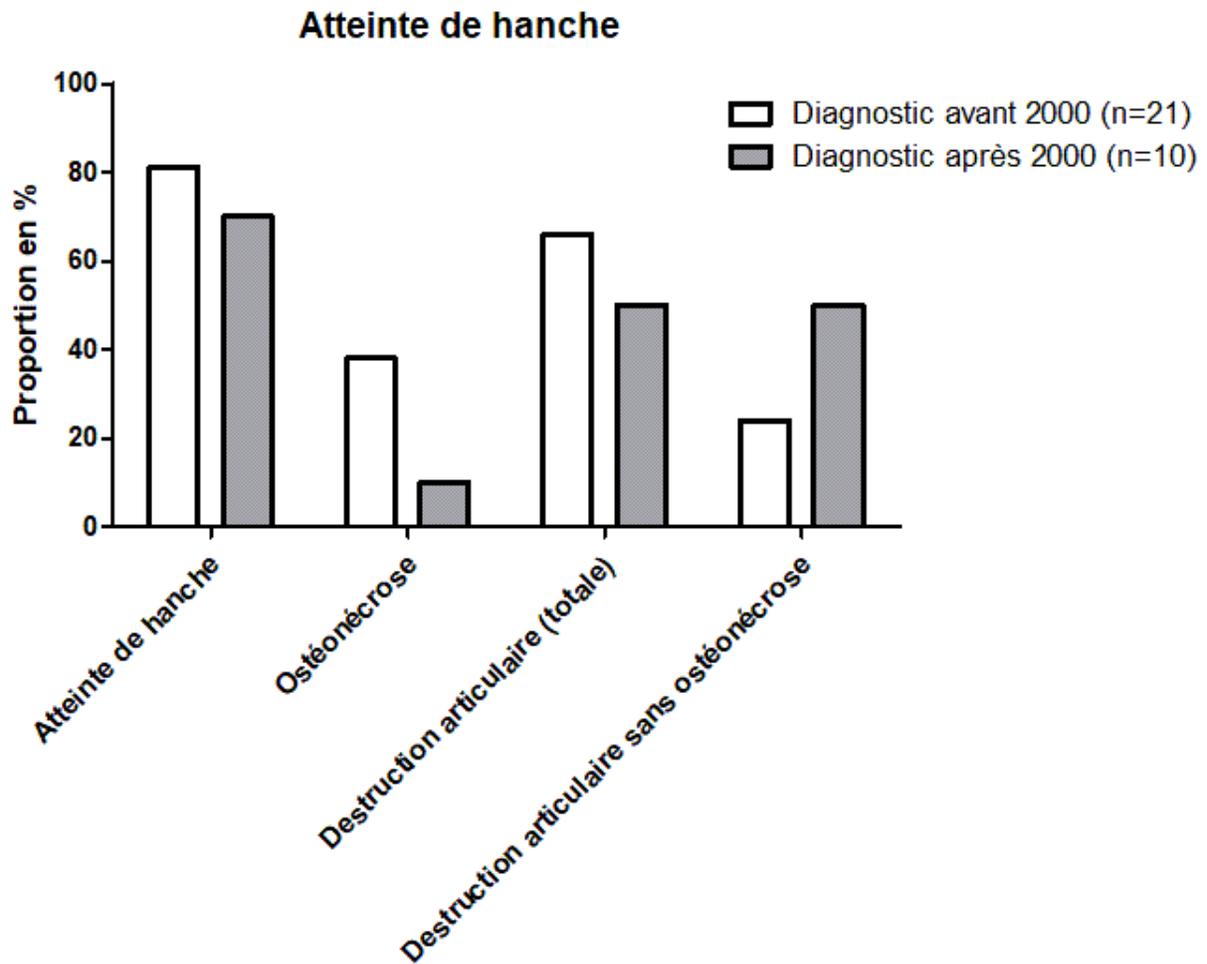
## Annexe 2C. Complications orthopédiques

Données	Patients totaux n/31 (%)	Avant 2000 (n=21, %)	Après 2000 (n=10, %)
Ostéoporose	27 (87%)	19 (90%)	8 (80%)
Fractures pathologiques	6 (19%)	4 (19%)	2 (20%)
<b>Atteinte de hanche</b>	24 (77%)	17 (81%)	7 (70%)
Ostéonécrose	9 (29%)	8 (38%)	1 (10%)
Destruction articulaire totale	20 (65%)	14 (66%)	6 (50%)
Destruction articulaire sans ostéonécrose	11 (35%)	5 (24%)	6 (50%)
Délai moyen d'atteinte de hanche	65 [6-157]	59 [6-113]	79 [13-157]
Fusion vertébrale	10 (32%)	9 (43%)	1 (10%)
Fractures vertébrales	20 (65%)	14 (67%)	6 (60%)
Microrétrognathisme	1 (3%)	0 (0%)	1 (10%)
Anomalies de longueur / d'axe des membres	7 (23%)	7 (33%)	0 (0%)
Fusion du carpe	4 (13%)	3 (14%)	1 (10%)
Destruction articulaire d'épaule	1 (3%)	1 (5%)	0 (0%)
Destruction articulaire fémoro-patellaire	8 (26%)	7 (33%)	1 (10%)

## Annexe 2D. Evolution

Données	Patients totaux n/31 (%)	Avant 2000 (n=21, %)	Après 2000 (n=10, %)
<b>Complications systémiques</b>			
Infections sévères	9 (29%)	8 (38%)	1 (10%)
SAM	8 (26%)	6 (28%)	2 (20%)
Atteinte rénale	5 (16%)	4 (21%)	1 (10%)
Vascularite	3 (10%)	1 (5%)	2 (20%)
<b>Evolution orthopédique</b>			
Traction de hanche	7 (23%)	5 (24%)	2 (20%)
Prothèse totale de hanche	14 (45%)	12 (57%)	2 (20%)
Unilatérale	1 (3%)	0 (0%)	1 (10%)
Bilatérale	13 (42%)	12 (57%)	1 (10%)
Prothèse totale de genou	7 (23%)	7 (33%)	0 (0%)
Unilatérale	2 (6%)	2 (9%)	0 (0%)
Bilatérale	5 (16%)	5 (24%)	0 (0%)
Arthrodèse (poignet)	2 (6%)	1 (5%)	1 (10%)
Arthrodèse (rachis)	2 (6%)	1 (5%)	1 (10%)
Prothèse d'épaule	1 (3%)	1 (5%)	0 (0%)
Chirurgie de réaxation ou de longueur	7 (23%)	7 (33%)	0 (0%)

**Annexe 2E :** Type d'atteinte de hanche et proportion dans les groupes dont le diagnostic a été fait avant ou après 2000. On observe une différence significative dans la proportion de patients présentant une destruction articulaire non associée à une ostéonécrose chez les patients ayant reçu une biothérapie . La proportion d'ostéonécrose est moins importante chez les patients pris en charge après 2000.



**Annexe 3 : Comparaison des patients selon l'introduction d'une biothérapie avant ou après  
36 mois après le diagnostic.**

**Annexe 3A : Démographie, données cliniques et biologiques**

Données	Patients totaux n/31 (%)	Biothérapie < 36 mois n/6 (%)	Biothérapie > 36 mois n/18 (%)	Pas de biothérapie n/7 (%)
<b>Nombre de patients</b>	31 (100%)	6 (19%)	18 (58%)	7 (23%)
<b>Sex ratio (F/M)</b>	9/22	0/6	6/12	3/7
<b>Antécédents familiaux de FS-AJI</b>	1 (3%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
<b>Antécédents familiaux de maladie auto-immune</b>	7 (23%)	1 (17%)	3 (17%)	3 (43%)
<b>Evolution FS-AJI</b>				
Persistante	28 (90%)	6 (100%)	17 (94%)	5 (71%)
Polycyclique	3 (10%)	0 (0%)	1 (6%)	2 (28%)
Monophasique	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
<b>Age moyen aux premiers symptômes (mois)</b>	56.5	56.3	55	63.7
<b>Nombre arthrites au diagnostic (médiane)</b>	5	4	5	6
<b>Articulations touchées au diagnostic</b>				
Poignets	16 (52%)	4 (67%)	9 (50%)	5 (71%)
Genoux	15 (48%)	4 (67%)	6 (33%)	5 (71%)
Chevilles	13 (42%)	3 (50%)	7 (39%)	3 (48%)
Rachis	6 (19%)	2 (33%)	3 (17%)	1 (14%)
Hanches	5 (16%)	2 (33%)	3 (17%)	1 (14%)
Mains et/ou doigts	4 (13%)	1 (17%)	2 (11%)	2 (28%)
Epaules	4 (13%)	2 (33%)	2 (11%)	0 (0%)
Coudes	2 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (14%)
Articulation temporo-mandibulaire	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Symptômes associés au diagnostic</b>				
ORL	16 (52%)	1 (17%)	11 (61%)	4 (57%)
Adénopathies	13 (42%)	3 (50%)	9 (50%)	2 (28%)
Myalgies	13 (42%)	1 (17%)	10 (56%)	2 (28%)
Douleurs abdominales	8 (26%)	0 (0%)	6 (33%)	2 (28%)
Péricardite	8 (26%)	1 (17%)	5 (28%)	2 (28%)
Splénomégalie	6 (19%)	1 (17%)	3 (17%)	2 (28%)
Hépatomégalie	3 (10%)	0 (0%)	2 (11%)	1 (14%)
<b>Données biologiques au diagnostic</b>				
Hémoglobine (g/dL)	9.6	9.04	9.9	9.18
Plaquettes (G/L)	507	467,5	484,7	649
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	19852	16575	19279	14150
CRP (mg/L)	153	160	159.7	105.7
VS (mm)	90	107	91.6	79
Anticorps anti-nucléaires positifs	8 (27%)	0 (0%)	5 (28%)	1 (14%)
<b>Durée médiane de suivi (années)</b>	13.66	10.66	14.11	15.14

### Annexe 3B : Données pharmacologiques

Données	Patients totaux n/31 (%)	Biothérapie < 36 mois n/6 (%)	Biothérapie > 36 mois n/18 (%)	Pas de biothérapie n/7 (%)
<b>Corticothérapie</b>				
Nombre de patients	31 (100%)	6 (100%)	18 (100%)	7 (100%)
Durée moyenne (mois)	123.6	102.6	128.7	128.7
<b>Traitements immunosuppresseur (n(%) / durée moyenne en mois)</b>	28 (90%)	6 (100%)	16 (89%)	6 (88%)
Methotrexate	28 (90%) / 46.5	6 (100%) / 57	16 (89%) / 47	6 (88%) / 33.6
Thalidomide	10 (32%) / 24.9	3 (50%) / 12	6 (33%) / 47	1 (14%) / 161
Ciclosporine	7 (23%) / 13.1	1 (17%) / 2	6 (33%) / 15	0 (0%)
Azathioprine	2 (6%) / 24	1 (17%) / 35	1 (6%) / 13	0 (0%)
Leflunomide	2 (6%) / 13.14	0 (0%)	1 (6%) / 11	1 (14%) / 4
Mycophenolate mofetil	2 (6%) / 42	2 (33%) / 21	0 (0%)	0 (0%)
Cyclophosphamide	1 (3%) / 3	0 (0%)	0 (0%)	1 (14%) / 3
Colchicine	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tacrolimus	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Immunoglobulines Intraveineuses	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Biothérapie (n(%) / durée moyenne en mois)</b>				
Anakinra	16 (52%)	4 (67%)	12 (66%)	-
Canakinumab	6 (19%)	3 (50%)	3 (17%)	-
Tocilizumab	7 (23%)	4 (67%)	3 (17%)	-
AntiTNF	21 (68%)	6 (100%)	15 (83%)	-
Enbrel	21 (68%)	6 (100%)	15 (83%)	-
Remicade	1 (3%)	1 (17%)	0	-
Humira	3 (10%)	2 (33%)	1 (6%)	-
Abatacept	3 (10%)	1 (17%)	2 (11%)	-
				-
<b>First biologic agents</b>				
Délai moyen d'introduction après les premiers symptômes	68.7	17	87	-
Type de biothérapie				
Anakinra	3 (13%)	0 (0%)	3 (17%)	-
Canakinumab	2 (8%)	2 (33%)	0 (0%)	-
Tocilizumab	18 (75%)	0 (0%)	1 (6%)	-
AntiTNF	1 (4%)	4 (67%)	14 (78%)	-

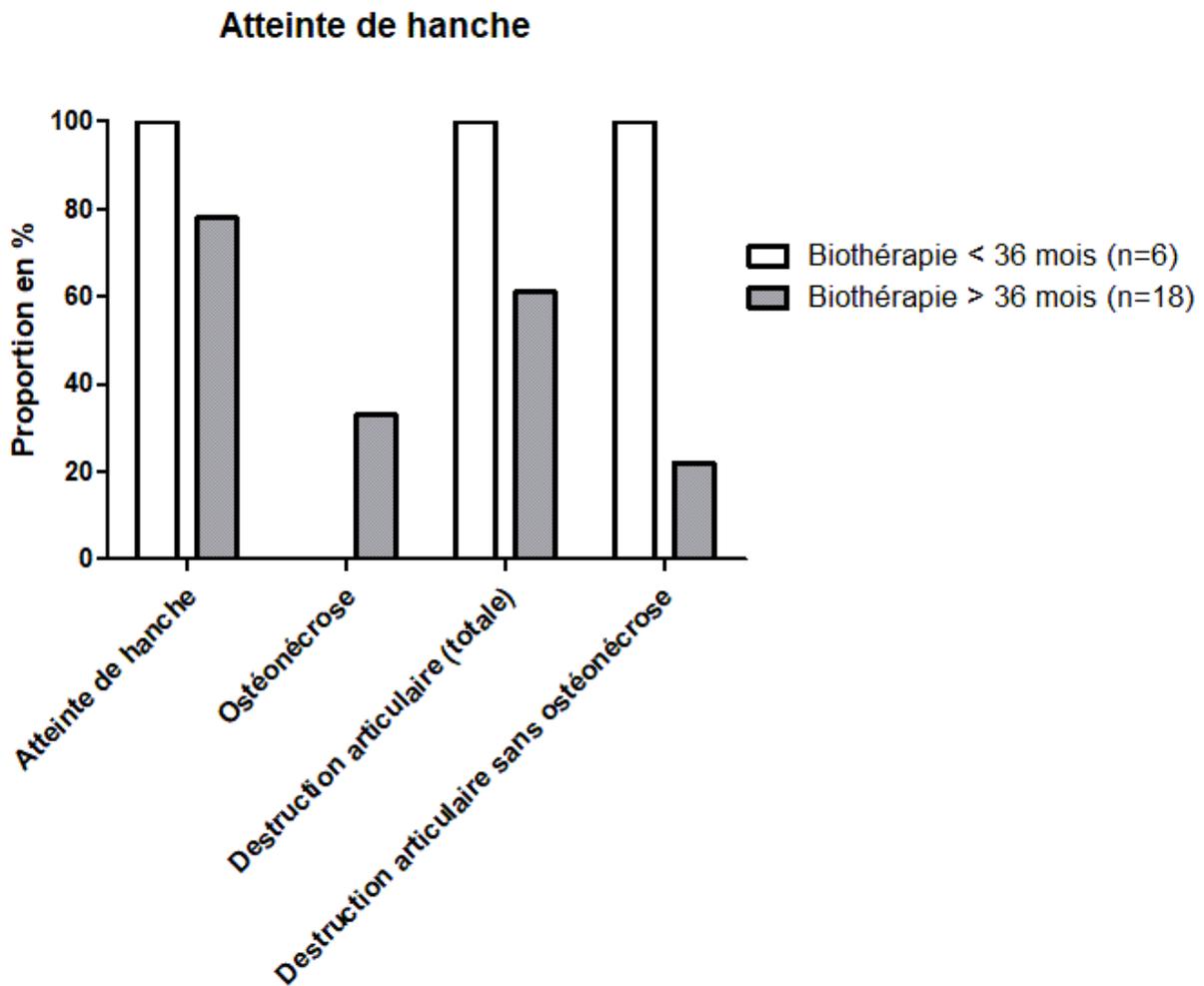
## Annexe 3C : Complications orthopédiques

Données	Patients totaux n/31 (%)	Biothérapie < 36 mois n/6 (%)	Biothérapie > 36 mois n/18 (%)	Pas de biothérapie n/7 (%)
Ostéoporose	27 (87%)	4 (67%)	17 (94%)	6 (86%)
Fractures pathologiques	6 (19%)	1 (17%)	4 (22%)	1 (14%)
<b>Atteinte de hanche</b>	24 (77%)	6 (100%)	14 (78%)	4 (57%)
Ostéonécrose	9 (29%)	0 (0%)	6 (33%)	3 (43%)
Destruction articulaire totale	20 (65%)	6 (100%)	11 (61%)	3 (43%)
Destruction articulaire sans ostéonécrose	11 (35%)	6 (100%)	4 (22%)	1 (14%)
Délai moyen d'atteinte de hanche	65 [6-157]	73 [13-157]	69 [25-116]	45 [6-96]
Fusion vertébrale	10 (32%)	1 (17%)	7 (39%)	2 (28%)
Fractures vertébrales	20 (65%)	2 (33%)	13 (72%)	5 (71%)
Microrétrognathisme	1 (3%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
Anomalies de longueur / d'axe des membres	7 (23%)	0 (0%)	5 (28%)	2 (28%)
Fusion du carpe	4 (13%)	0 (0%)	3 (17%)	1 (14%)
Destruction articulaire d'épaule	1 (3%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
Destruction articulaire fémoro-patellaire	8 (26%)	0 (0%)	7 (39%)	1 (14%)

## Annexe 3D : Evolution

Données	Patients totaux n/31 (%)	Biothérapie < 36 mois n/6 (%)	Biothérapie > 36 mois n/18 (%)	Pas de biothérapie n/7 (%)
<b>Complications systémiques</b>				
Infections sévères	9 (29%)	0 (0%)	6 (39%)	3 (43%)
SAM	8 (26%)	1 (17%)	4 (22%)	3 (43%)
Atteinte rénale	5 (16%)	1 (17%)	3 (17%)	1 (14%)
Vascularite	3 (10%)	1 (17%)	1 (6%)	1 (14%)
<b>Evolution orthopédique</b>				
Traction de hanche	7 (23%)	1 (17%)	5 (28%)	1 (14%)
Prothèse totale de hanche	14 (45%)	3 (50%)	9 (50%)	2 (28%)
Unilatérale	1 (3%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
Bilatérale	13 (42%)	2 (33%)	9 (50%)	2 (28%)
Prothèse totale de genou	7 (23%)	0 (0%)	6 (39%)	1 (14%)
Unilatérale	2 (6%)	0 (0%)	2 (11%)	0 (0%)
Bilatérale	5 (16%)	0 (0%)	4 (22%)	1 (14%)
Arthrodèse (poignet)	2 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (14%)
Arthrodèse (rachis)	2 (6%)	1 (17%)	1 (6%)	0 (0%)
		0 (0%)	1 (6%)	
Prothèse d'épaule	1 (3%)			0 (0%)
Chirurgie de réaxation ou de longueur	7 (23%)	0 (0%)	5 (28%)	2 (28%)

**Annexe 3E :** Type d'atteinte de hanche et proportion dans les groupes ayant reçu une biothérapie avant ou après 36 mois d'évolution des symptômes. Aucun patient du premier groupe n'a présenté d'ostéonécrose. On observe une différence significative dans la proportion de patients présentant une destruction articulaire non associée à une ostéonécrose.



## REFERENCES

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2011 Jun 18;377(9783):2138–49.
2. Diamantberger, M. S. Du rhumatisme nouveau (Polyarthrite déformante) chez les enfants. Thèse pour le doctoral en médecine; 1891.
3. Still, G. F. On a form of chronic joint disease in children. *Medico-Chir Transcations*. 1897;80:47.
4. 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 Feb;31(2):390–2.
5. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1989–99.
6. Batthish M, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* [Internet]. Elsevier; 2016 [cited 2017 Aug 21]. p. 53–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444635969000037>
7. Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol*. 2003 Oct;30(10):2275–82.
8. 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 Feb;35(2):343–8.
9. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1849–57.
10. de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991 Sep;34(9):1158–63.
11. Muzaffer MA, Dayer J-M, Feldman BM, Pruzanski W, Roux-Lombard P, Schneider R, et al. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors

- and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):1071–8.
12. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1093–101.
  13. Prince FHM, Twilt M, ten Cate R, van Rossum M a. J, Armbrust W, Hoppenreijns EP a. H, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):635–41.
  14. Otten MH, Prince FHM, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijns EPAH, Twilt M, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2340–7.
  15. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kurosawa R, Mori M. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Jun;28(3):231–8.
  16. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Mar 22;371(9617):998–1006.
  17. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):747–54.
  18. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2396–406.
  19. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2385–95.
  20. Otten MH, Anink J, Prince FHM, Twilt M, Vastert SJ, ten Cate R, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1379–86.
  21. Modesto C, Woo P, García-Consuegra J, Merino R, García-Granero M, Arnal C, et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Apr;19(2):211–7.

22. Russo RAG, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. *J Rheumatol*. 2013 Mar;40(3):329–34.
23. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):491–6.
24. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol*. 2003 Mar;30(3):579–84.
25. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, Birdi N, Silverman ED, Laxer RM, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2402–9.
26. Bekkering WP, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Mul D, van der Velde EA, van den Ende CH. The relationship between impairments in joint function and disabilities in independent function in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2001 May;28(5):1099–105.
27. Hensinger RN, DeVito PD, Ragsdale CG. Changes in the cervical spine in juvenile rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 1986 Feb;68(2):189–98.
28. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: education and employment. *Rheumatol Oxf Engl*. 2002 Dec;41(12):1436–9.
29. Odent T, Journeau P, Prieur A-M, Touzet P, Pouliquen J-C, Glorion C. Cementless hip arthroplasty in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Orthop*. 2005 Aug;25(4):465–70.
30. Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, Goodman SM, Figgie MP, Mandl LA. US trends in rates of arthroplasty for inflammatory arthritis including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014 Jun;66(6):1432–9.
31. Cabane J, Michon A, Ziza JM, Bourgeois P, Blétry O, Godeau P, et al. Comparison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still's disease, both followed up for more than 10 years. *Ann Rheum Dis*. 1990 May;49(5):283–5.
32. Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):790–8.
33. Stagi S, Masi L, Capannini S, Cimaz R, Tonini G, Matucci-Cerinic M, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile

- idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol*. 2010 Sep;37(9):1935–43.
34. Cimaz R. Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Jul;16(3):397–409.
  35. Batthish M, Feldman BM, Babyn PS, Tyrrell PN, Schneider R. Predictors of hip disease in the systemic arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):954–8.
  36. Oen K, Reed M, Malleson PN, Cabral DA, Petty RE, Rosenberg AM, et al. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Apr;30(4):832–40.
  37. Spencer CH, Bernstein BH. Hip disease in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Sep;14(5):536–41.
  38. Fedrizzi MS, Ronchezel MV, Hilario MO, Lederman HM, Sawaya S, Goldenberg J, et al. Ultrasonography in the early diagnosis of hip joint involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997 Sep;24(9):1820–5.
  39. Kitsoulis PB, Stafilas KS, Siamopoulou A, Soucacos PN, Xenakis TA. Total hip arthroplasty in children with juvenile chronic arthritis: long-term results. *J Pediatr Orthop*. 2006 Feb;26(1):8–12.
  40. Aoki C, Inaba Y, Choe H, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1171–7.
  41. Malattia C, Consolaro A, Pederzoli S, Madeo A, Pistorio A, Mazzoni M, et al. MRI versus conventional measures of disease activity and structural damage in evaluating treatment efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):363–8.

## **INTRODUCTION**

Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (soJIA) is a chronic inflammatory condition starting before the age of 16 years old characterized by quotidian fever, lymphadenopathy, arthritis, evanescent rash and serositis. Current classification criteria for systemic arthritis are the International League of Associations for Rheumatology's (ILAR) (1), in which soJIA subtype represents approximately 10-20% of juvenile idiopathic arthritis (JIA). Early and/or severe clinical presentation may lead to complications if left untreated or even during treatment (2,3). Advances in treatment strategies have shown better global and functional outcome (4–7), but some patients still present with articular destruction during disease course.

Corticosteroids, NSAIDs (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug) and DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drug) have been the cornerstone in the management of this disease. The most widely used DMARD is methotrexate but is of limited efficacy in soJIA patients (8). The first biological agent available were TNF- $\alpha$  inhibitors in 1999, with variable results according to JIA subtype. In soJIA, although TNF- $\alpha$  inhibitors showed only moderate efficacy (9–11), studies have shown that earlier and more aggressive treatment with recent biological agents such as anti-IL1 or anti-IL6 results in better outcomes (4–7,12). Otten *and al.* (13), studied functional outcome for 86 soJIA patients according to biological agent pattern prescription. Results showed that using recommended biologics and using them earlier were associated with decreased disease activity, decreased number of limited joints and lower levels of markers of systemic inflammation. Identification of reliable predictors of disease course and outcome within the first few months of disease onset is therefore invaluable in determining which patients might benefit from early aggressive therapy.

Main acute systemic complication is macrophage activation syndrome (MAS), often triggered by treatments or an intercurrent viral infection. Prolonged systemic inflammation can lead to osteoporosis, growth retardation, cardiovascular and pulmonary morbidity and amyloidosis. Most of the larger studies suggest that more than 50% of soJIA patients have a persistently active disease course with only one-third of patients achieving remission without medication 10 years after disease onset (14). In a retrospective study, persistent systemic symptoms together with thrombocytosis (platelet count  $\geq 600 \times 10^9/L$ ) at 6 months after disease

onset predicted poor outcome, defined as polyarticular arthritis with joint space narrowing and erosions at 2 years (15). Persistent course of disease is thus associated to severe evolution.

Early destructive arthritis is a common complication of soJIA, with cartilage loss and bone erosions, leading to joint ankylosis. Other classic orthopedic complications include vertebral fusion and microretrognathia, that affected 50% of patients before introduction of new therapeutic agents (14). In a follow-up study of 52 soJIA patients over 29 years and before biological agents were used, Packham and Hall (16) described limb length anomalies in 31% of patients and limited mouth opening in 54% of patients, leading to handicap in over 60% of them. Occasionally, surgical intervention is required to correct orthopedic complications. This may include soft tissue release for severe joint contractures with secondary length or angulation anomalies of the limbs (especially around the hip), arthrodesis, and joint replacement surgery. Indications for joint arthroplasty include intractable pain and severe loss of mobility. Experience with hip arthroplasty suggests that the outcomes with a cementless arthroplasty are good (17).

Introduction of immunomodulatory treatment and biological agents have reduced the extent of articular destruction following inflammatory arthritis and patients needing arthroplasty decreased by half over a 15-year period (18). To the best of our knowledge, no long-term studies related to effect of recommended biological agents (anti-IL1 and anti-IL6) on specific orthopedic complications in soJIA patients are yet available. We aim here to describe soJIA patients presenting with orthopedic complications during disease course, as well as biological treatment received focusing on delay of introduction after disease onset.

## **MATERIAL AND METHODS**

*Study population.* We retrospectively reviewed the medical records of patients with a diagnosis of soJIA. The patients attended the rheumatology clinics of either of two tertiary centers : the Service of Immunology, Hematology and Rheumatology of the hospital of Necker Enfants-Malades in Paris, France; and the Service of Pediatrics of the Hopital Nord in Marseille, France. We included patients followed from January 1985 to December 2015. Patients who fulfilled following inclusion criteria were examined further: (a) satisfied the International League

of Associations for Rheumatology classification criteria for soJIA (1); (b) had continuous follow-up for at least 4 years since disease onset; (c) presented orthopedic complications during disease evolution; (d) had complete medical records. Patients were treated according to international and national practice guidelines

*Collected data.* Variables recorded were sex, age at disease onset, pattern of disease course (monophasic, polycyclic or persistent), familial history of soJIA or autoimmune disease, duration of follow-up; clinical findings at disease onset (number of arthritis, site and pattern of joint involvement, associated symptoms (otorhinolaryngologic symptoms, generalized lymphadenopathy, myalgias, abdominal pain, pericarditis, pleuritis, splenomegaly, hepatomegaly)); biological findings at disease onset (hemoglobin, platelet count, white blood cell count, C-reactive protein level (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), positivity of antinuclear antibodies (ANA)); immunomodulatory therapy (corticosteroids, immunosuppressive agents, biologic agents); number of limited joints, orthopedic and general complications (severe infections, macrophage activation syndrome, kidney disease, vasculitis); death during follow-up.

*Orthopedic complications* were: complications of osteoporosis defined by pathological fractures of long bones and/or vertebral fractures, hip disease defined by osteonecrosis and/or articular destruction, articular destruction of other joints (shoulder or knee), vertebral fusion, microretrognathism, length and/or angulation anomalies of limbs, fusion of wrist bones.

*Orthopedic evolution* was defined by need of: hip tractions, total hip prosthesis, total knee prosthesis, total shoulder prosthesis, arthrodesis (wrist or spine), length and/or angulation corrective surgery.

*Statistical analysis.* Data was presented as median [range] for non-parametric variables or as percentages. We used Fisher's exact test to compare non-parametric qualitative variables, and Mann-Whitney for quantitative non-parametric variables. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism® 2005. We did not include our statistical analysis in this study because of the low number of patients finally included.

## **RESULTS**

The records of 386 patients were reviewed because they were coded as soJIA according to International Classification of Disease in CEMARA and local databases. Three hundred twenty-five patients were excluded from the study: 41 did not meet the classification criteria for soJIA, 20 had no data available and 264 had no orthopedic complications (81%). Sixty-one patients met our inclusion criteria: 30 had incomplete data, so 31 patients were included in the final analysis. (**Figure 1**). Patients were divided into three groups according to delay of first biologic agent after disease onset (median at 58 months): 12 patients received biologic therapy in the first 58 months (Group 1), 12 patients after 58 months of disease evolution (Group 2), and 7 patients received no biologic agents (Group 3). Patients in Group 1 received earlier biologic therapy after disease onset (31.1 months [1-58]) than patients in Group 2 (109.8 months [60-261]).

*Characteristics of the study population: data is summarized in Table 1a*

### *General population:*

Mean age at disease onset was 56.5 months [4-185] and mean follow-up was 13.6 years [4-25]. Twenty-three percent of patients had autoimmune disease familial history and only 1 had soJIA familial history of a first degree parent. Type of soJIA evolution was persistent in 90% of patients (3 patients presented polycyclic course).

Median number of arthritis at disease onset was 5 [1-32]. Associated symptoms at disease onset were: otorhinolaryngologic inflammation in 52% of patients, lymphadenopathy in 42%, myalgias in 42%, abdominal pain in 26%, pericarditis in 26%, splenomegaly in 19%, hepatomegaly in 10%.

Biological findings at disease onset were: inflammatory anemia with mean hemoglobin level of 9.6 g/dL [6-12.5], thrombocytosis with mean platelet count of 507 G/L [45-1127], hyperleukocytosis with mean white blood cell count of 19852/mm<sup>3</sup> [6000-44000]. All patients had elevated inflammatory markers: mean CRP level was 153 mg/dL [27-391] and mean ESR level was 90mm at first hour [17-135]. Eight patients (27%) had positive antinuclear antibodies.

### Groups comparison:

Initial predictors of severe evolution were analyzed: patients from Group 2 presented an earlier disease onset (44.4 months [10-105]) than patients from Group 1 (61.2 months [4-185]) and from Group 3 (63.7 months [25-171]). In contrary, polyarticular pattern was more severe in patients from Group 1 (6 joints [1-32]) and Group 3 (6 joints [1-12]) than in patients from Group 2 (3 joints [1-12]), possibly participating to the earlier introduction of biological agents in Group 1. At disease onset 5 patients (16%) presented with hip arthritis, in similar proportion in the three groups. We observed that levels of WBC, CRP and ESR were lower in patients from Group 3.

### Pharmacological management: data is summarized in Table 1b

#### General population:

All patients received systemic corticosteroids during disease evolution, and mean duration was 123.6 months [39-211]. Immunosuppressive therapy was used for 90% of patients during the study period.

24 patients (77% of total patients) received biologic agents during their disease evolution. Drugs used were: TNF inhibitors (88%, mean duration 28.7 months) (etanercept (88%); infliximab (4%) and adalimumab (13%)), Anakinra (67%, mean duration 25.5 months), Canakinumab (25%, mean duration 45.8 months), Tocilizumab (29%, mean duration 19.2 months) and CTLA4-Ig (13%, mean duration 56 months).

Mean delay to first biologic agent was 68.7 months [1-261]. First biologic agents used were: TNF inhibitors (75% of patients), Anakinra (13%), Canakinumab (8%) and Tocilizumab (4%).

#### Groups comparison:

Patients in Group 1 received biologic therapy 31.1 months [1-58] after disease onset, earlier than patients in Group 2 (109.8 months [60-261]). Type of biological agents were comparable between the two groups.

Patients in Group 1 thus received shorter corticosteroid therapy (107.8 months [48-197]). Patients in Group 2 and Group 3 had similar corticosteroid therapy duration (136.5 months [67-211] and 128.7 months [39-131]).

Evolution of soJIA: data is summarized in Table 3

General population:

Severe infections were observed in 29% of patients, macrophage activation syndrome in 26% of patients, kidney disease in 16% of patients, and vasculitis in 10% of patients. Kidney disease was defined by amyloidosis in two patients, acute nephritic syndrome (with no renal biopsy) in one patient, and ANCA glomerulonephritis in two patients.

Groups comparison:

Patients from Group 3 presented more severe infections (43%) or MAS (43%) than other patients (Group 1: 17% and 33%; Group 2: 8 and 33%). There were no differences between Group 1 and 2.

Orthopedic complications: data is summarized in Table 2

General population:

Median number of limited joints at patients' worst point in evolution was 24 [0-62]. After 5 years of evolution, median number of ankylosed joints was 3 [0-39]. After 10 years, this number increased to 7 joints [0-52] (28 patients out of 31). After 15 years, it was 12 joints [1-55] in 21 patients.

Eighty-seven percent of patients presented osteoporosis during evolution, with no difference between the three groups. Osteoporosis was complicated by pathological fractures of long bones in 19% of patients, and vertebral fracture in 65% of patients.

Groups comparison:

Observed orthopedic complications without difference between the three groups were: fusion of wrist bones (13%), microretrognathism (3%) and articular destruction of the shoulder (3%).

Patients with early biologic therapy presented with less vertebral fusion (respectively 17% vs 50% and 28%) and less vertebral fracture (respectively 50% vs 75% and 71%) than patients with late or no biological therapy. We also observed less anomalies of limb length or angulation in these patients (respectively 8% vs 33% and 28%) as well as less articular destruction of the knee joint (respectively 8% vs 41% and 14%) (**Figure 2**). We thus observed a smaller proportion of orthopedic complications secondary to osteoporosis and to systemic inflammation.

Radiological hip disease: data is summarized in Table 2

General population:

In our study, hip disease was the most frequent orthopedic complication observed after complications of osteoporosis. Radiological hip disease was observed in 77% of all patients. It was defined by osteonecrosis (29%) and/or articular destruction (65%). Nine patients presented articular destruction associated to osteonecrosis during disease course.

Global median delay to hip disease after disease onset was 65 months [6 – 157].

Groups comparison:

Patients in Group 2 presented more hip disease (92%) than in Group 1 (75%) or in Group 3 (57%). Hip disease was observed later in patients from Group 2 (76 months [25-116]) than patients from Group 1 (62.1 months [13-157]) or Group 3 (45 months [6-96]).

Articular destruction was more important in patients receiving biological agents than in patients from Group 3 (43%), and similar between Group 1 (75%) and Group 2 (67%). But articular destruction without osteonecrosis was more frequently observed in Group 1 than in the other groups. Indeed, we observed a smaller proportion of osteonecrosis in patients receiving earlier biologic therapy and shorter corticosteroid therapy (Group 1: 8%, Group 2: 41% and Group 3: 43%) (**Figure 3**). Articular destruction of the hip thus seems less influenced by treatment's adverse effects than by the disease itself.

Evolution of orthopedic complications: data is summarized in Table 3

General population:

Some patients needed surgical care: total prosthesis of the knee (23%) or of the shoulder (3%), length and/or angulation surgery of limbs (23%), arthrodesis of the wrist (6%) and arthrodesis of the spine (6%).

Hip disease needed two types of management: hip tractions (in 23% of patients), and total hip prosthesis (in 45% of patients). Most patients needed bilateral hip prosthesis during disease evolution, with both surgeries done in a short period of time.

Groups comparison:

Patients in Group 1 needed less total knee prosthesis than patients in Group 2 and 3 (respectively 8% vs 41% and 14%) and length/angulation surgery (respectively 8% vs 33% and 28%). Patients of Group 3 needed less surgical management of hip articular destruction, but these patients had a less severe disease course.

We observed that patients in Group 1 needed less hip tractions than patients in Group 2 (17% vs 33%) as osteonecrosis was less frequent, but there was no difference in need of hip prosthesis (41% vs 58%) in keeping with the similar levels of articular destruction.

## **DISCUSSION**

Before the availability of biological agents, epidemiological studies reported that one-third of soJIA patients presented severe destructive polyarticular arthritis in the 5 first years of disease duration (15,19). In our study, 19% of all reviewed soJIA patients presented with orthopedic complications during disease evolution. Earlier treatment with a biological agent seemed thus associated with better disease control and decreased frequency of orthopedic complications, but not for the hip joint. Indeed, even though corticosteroid therapy was shorter and osteonecrosis less frequent, we did not observe a significant decrease in the proportion of hip articular destruction and associated arthroplasty.

Patients included in our study presented known markers of poor outcome, as expected because of our inclusion criteria of orthopedic complications. Male sex (70% of patients included), prolonged corticosteroid therapy (100%), persistent systemic symptoms (90%), polyarticular pattern (45%) and hip involvement predict a more severe course (2,3,15). In a recent study of 132 soJIA patients, very early-onset of symptoms under 18 months was associated with a more aggressive and destructive disease course (3). In our study, 4 patients had very early-onset disease and all needed joint replacement. Secondary osteoporosis was present in 87% of our patients. In JIA subtypes, soJIA has the highest risk of osteopenia at initial evaluation and during the disease course (20,21). Contributing factors include chronic systemic inflammation, glucocorticoid medication and decreased mobility due to the underlying disease (22). Complications include vertebral fractures (65% of our patients) and pathological fractures of other bones (19% of our patients).

In our study, the hip was the most frequently affected joint (77%). Our results are similar to one study by Battish *and al.* (23), in which patients with radiological hip damage presented avascular osteonecrosis in 25% of cases, articular destruction in 75% and joint space narrowing in 91,7%. Radiological changes in articular destruction are usually bilateral and include subchondral bone erosions of the femur and/or acetabulum, and cartilage loss with narrowing of the joint space (24). In our study, mean delay to radiological hip disease was 5.4 years [0.5-13] from disease onset, in keeping with other studies (6 years [2-11]) (24–26).

Prosthetic joint replacement may be required in case of severe joint damage (12). Follow-up studies show that total hip replacement affords good relief of pain and an improved quality of life at least in the short term for these patients (27). Before biological agents were used, Packham and Hall (16) studied functional outcome in 246 adults with JIA over 29 years follow-up: 75% of patients with soJIA had need of prosthetic joints during evolution, 59.6% with hip prosthesis and 30.8% with knee prosthesis. Seven patients in our study were not treated with biological agents. Four because these drugs were not available at disease onset and had no indication for treatment during follow-up when they became available. Three of them presented with less aggressive forms and biological agents were not indicated by physicians. Joint replacement was needed in 42% of patients. They presented less orthopedic complications compared to the other groups, but they had less initial markers of poor articular outcome, and thus comparison with patients receiving biological agents should be careful.

Traditional DMARDs such as methotrexate have shown no benefit for systemic features and are of limited efficacy for arthritis in soJIA patients (8). Battish *and al.* (23) showed that need of DMARD during disease course was found to predict later development of radiographic damage of the hip. In keeping with this data, 90% of our patients received prolonged methotrexate treatment but still developed destructive arthritis. Introduction of biological agents in 1999 reduced the extent of articular destruction following soJIA-associated arthritis, but it has not been specifically assessed. Otten *and al.* (13) showed that patients receiving early anti-IL1 agents (Anakinra) had better functional outcome and received less systemic steroids, methotrexate and other DMARDs. Accordingly, 77% of patients in our study received biological agents and only 5% of patients needed prosthetic joint replacement, 64% of the hip joint and 36% of the knee joint. We observed that patients being treated earlier with biological agents presented less vertebral fusion, vertebral fractures, fusion of the wrist bones, length and/or angulation anomalies of the limbs and less need for knee joint replacement. But although being treated more aggressively, 75% presented hip disease during evolution, all with articular destruction leading to 41% of patients needing hip joint replacement.

When comparing patients diagnosed before or after 2000 (introduction of biological agents), we observed a higher proportion of hip articular destruction without osteonecrosis in younger

patients although they presented less global orthopedic complications (**Supplementary Data 1**). In keeping with this data, when we compared patients receiving biological agents before 36 months after disease onset to others, we observed a statistically significant higher proportion of patients presenting with articular destruction of the hip (**Supplementary Data 2**). Most of our patients received TNF- $\alpha$  inhibitors as first biological agent, which as mentioned above has only moderate efficacy in sJIA patients, possibly explaining this observed rate of hip joint destruction. Six patients in our study received anti-IL1 or anti-IL6 as first line of biotherapy: 66% developed hip disease and vertebral fracture but few other orthopedic complications were common. In the 3 patients that developed hip joint destruction, one developed radiological hip disease 3.5 years after considered in remission under treatment by Anakinra and corticosteroids had been stopped. The other two were never considered in remission with biological agents but corticosteroid doses were decreased significantly and sometimes stopped between flares. Progression of hip disease under biological treatment from a radiological point of view has been shown by Aoki *and al.* (28), who reported worsening of the Childhood Arthritis Radiographic Score of the Hip (CARSH) in patients treated by Tocilizumab, besides showing clinical improvement and decreasing glucocorticoid dose.

It seems that hip joint is at higher risk of articular destruction than other joints even with early and aggressive treatment with recommended biological agents. The physiopathology behind this observation is not understood yet. We hypothesize that either local inflammatory and anatomical conditions make this joint more at risk of destruction in disease course even if systemic inflammation is controlled early, or that biological agents have a lesser local efficacy. Another hypothesis is that hip joint inflammation is underappreciated in regard to other joints, especially in patients considered in clinical remission, leading to reduction of treatment although there could be persistent intra-articular inflammation. Recently, an MRI synovitis score of the wrist has been developed and represents a promising biomarker for measuring therapeutic response in JIA (29). But in that study, MRI follow-up revealed no signs of inflammation in only 4 out of 24 wrists with clinically inactive disease, showing the limits of clinical appreciation of active arthritis or synovitis. To our knowledge, there have been no studies of ultrasonography or MRI

assessment of the hip joints at disease onset and during evolution to evaluate sub-clinical synovitis and early erosive lesions in soJIA patients.

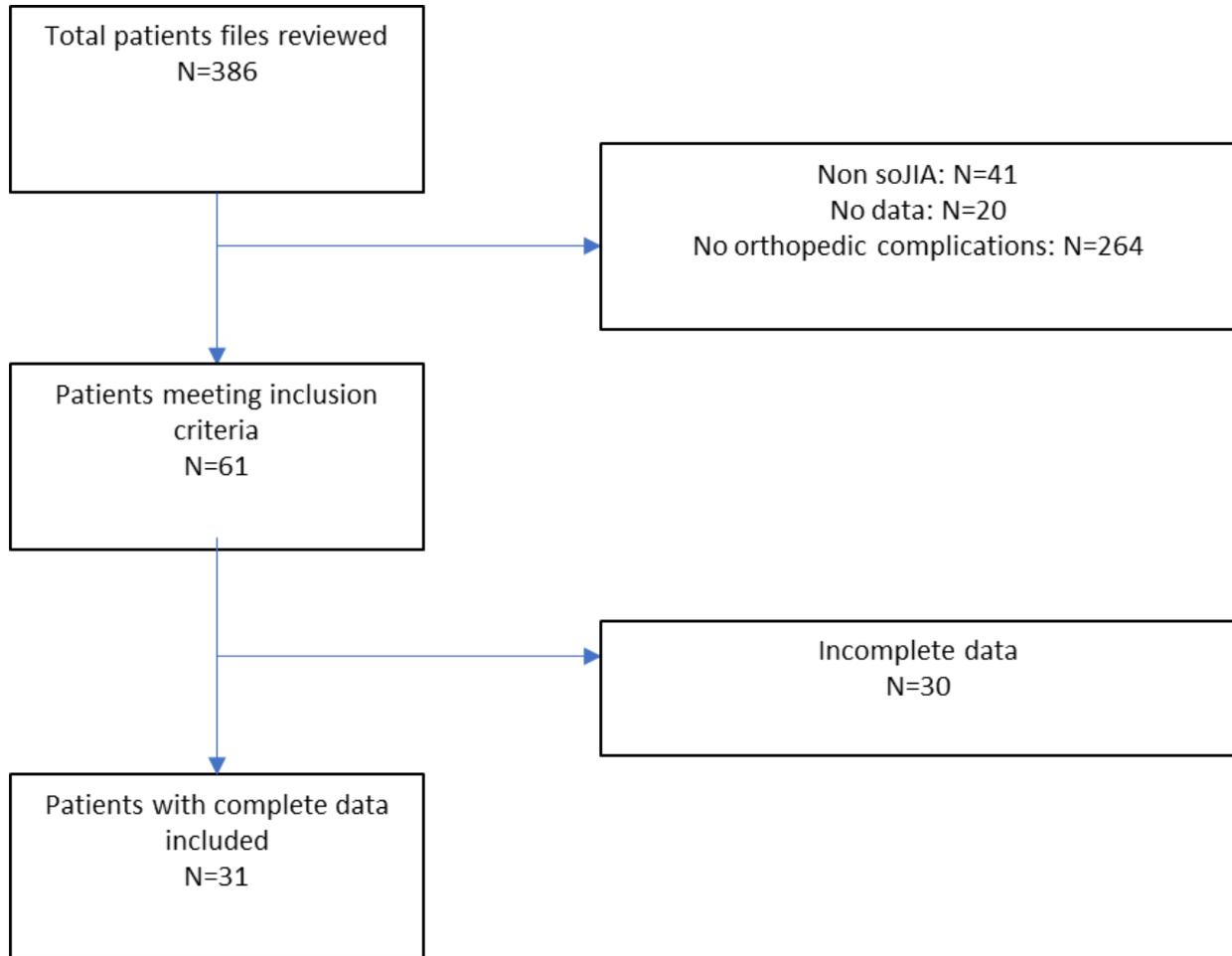
Our study should be interpreted in light of its limitations, such as retrospective retrieval of data and assessment of most patients from a single center. The long span of study time involves that patients were treated heterogeneously, and only a small portion were treated following actual recommended guidelines. The small sample of patients challenged statistical reliability, which is why we did not include it in our study. Referral and selection bias cannot be excluded, and excluded patients who had insufficient data or follow-up time may constitute another source of bias. The limitations of clinical examination may have imposed an error in the detection and recording of hip involvement.

Our results still have extrinsic validity as they are in keeping with data from literature, and intrinsic validity from a physiopathological standpoint. Thus, they could lead to future studies that would help us understand the persistence of orthopedic complications in soJIA patients.

## **CONCLUSION**

Our study tends to confirm that modern treatment of soJIA with early use of recommended biological agents such as anti-IL1 and anti-IL6 is associated with less severe articular course and decreased orthopedic complications. Nonetheless, patients presented an important proportion of hip joint destruction, that seems less affected by early and aggressive treatment with biological agents compared to other joints. Finding new evaluation strategies (biological or radiological) seems therefore important to assess patients at risk of presenting destructive hip involvement, as these patients might benefit from a very early or more aggressive treatment with biological agents.

**Figure 1:** Flowchart of the study



**Table 1a:** Epidemiological, clinical and biological characteristics of studied population

Data	Total patients n/31 (%)		Group 1 n/12 (%)		Group 2 n/12 (%)		No biological agents n/7 (%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Number of patients	31	(100%)	12	(38%)	12	(38%)	7	(23%)
Sex ratio (F/M)	9/22		2/10		4/8		3/4	
SoJIA familial history	1 (3%)		0 (0%)		1 (8%)		0 (0%)	
Autoimmune disease familial history	7 (23%)		2 (17%)		2 (17%)		3 (43%)	
<b>SoJIA evolution</b>								
Persistent	28 (90%)		12 (100%)		11 (92%)		5 (71%)	
Polycyclic	3 (10%)		0 (0%)		1 (8%)		2 (28%)	
Monophasic	0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)	
Age at disease onset (months)	56.5 [4-185]		61.2 [4-185]		44.4 [10-105]		63.7 [25-171]	
Number of arthritis at disease onset (mean)	5 [1-32]		6 [1-32]		3 [1-12]		6 [1-12]	
<b>Affected joints at disease onset</b>								
Wrists	18 (75%)		8 (67%)		5 (41%)		5 (71%)	
Knees	15 (48%)		6 (50%)		4 (33%)		5 (71%)	
Ankles	13 (42%)		6 (50%)		4 (33%)		3 (48%)	
Spine	6 (19%)		3 (25%)		2 (17%)		1 (14%)	
Hips	5 (16%)		2 (17%)		2 (17%)		1 (14%)	
Hands and/or fingers	5 (16%)		2 (17%)		1 (8%)		2 (28%)	
Shoulders	4 (13%)		3 (25%)		1 (8%)		0 (0%)	
Elbows	2 (6%)		0 (0%)		1 (8%)		1 (14%)	
Temporomandibular joint	0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)	
<b>Associated symptoms at disease onset</b>								
ORL	16 (52%)		4 (33%)		8 (67%)		4 (57%)	
Lymphadenopathy	14 (45%)		5 (41%)		7 (58%)		2 (28%)	
Myalgias	13 (42%)		3 (25%)		8 (67%)		2 (28%)	
Abdominal pain	8 (26%)		0 (0%)		6 (50%)		2 (28%)	
Pericarditis	8 (26%)		4 (33%)		2 (17%)		2 (28%)	
Splenomegaly	6 (19%)		2 (17%)		2 (17%)		2 (28%)	
Hepatomegaly	3 (10%)		1 (8%)		1 (8%)		1 (14%)	
<b>Biological data at disease onset</b>								
Hb (g/dl)	9.6 [6-12.5]		9.19 [6-11]		10.9 [7.8-12.5]		9.18 [7.8-11.1]	
Platelets (G/L)	507 [45-1127]		570.7 [262-1127]		360 [45-722]		649 [308-1000]	
GB (/mm3)	19852 [6000-44000]		20880 [6000-40000]		22511 [8600-44000]		14150 [9400-18200]	
CRP (mg/L)	153 [27-391]		162 [35-344]		157.3 [27-391]		105.7 [67-135]	
V5 (mm)	90 [17-135]		90.8 [44-128]		97.2 [51-120]		79 [17-135]	
Positive antinuclear antibodies	8 (27%)		4 (33%)		3 (25%)		1 (14%)	
Mean duration of follow-up (years)	13 [4-25]		11 [4-19]		15 [10-21]		15 [7-25]	

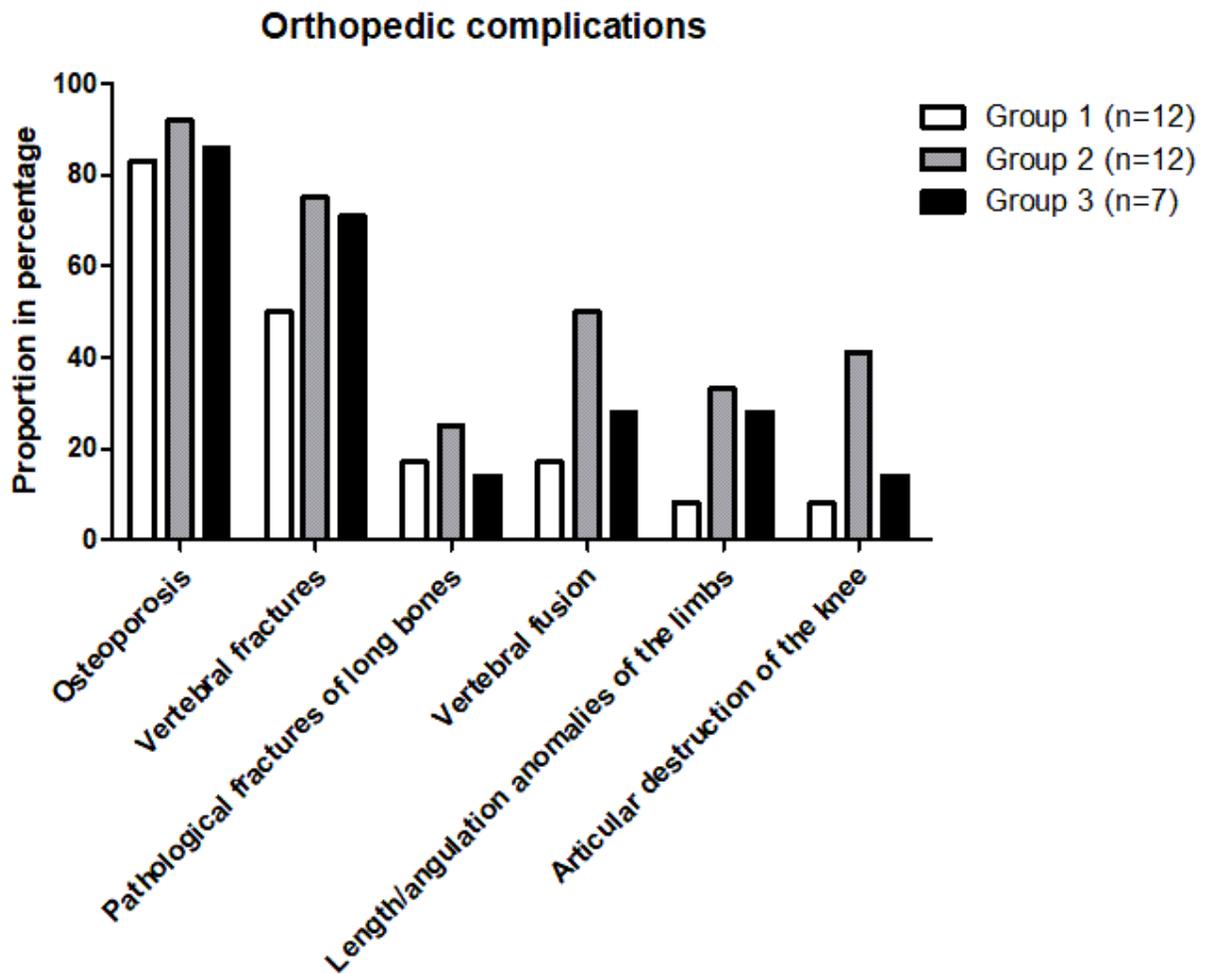
**Table 1b:** Pharmacological characteristics of studied population: corticosteroids, immunosuppressive agents and biological agents.

Data		Total patients n/31 (%)	Group 1 n/12 (%)	Group 2 n/12 (%)	No biological agents n/7 (%)
<b>Corticosteroid treatment</b>					
Number of patients		31 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	7 (100%)
Mean duration (months)		123.6 [39-211]	107.8 [48-197]	136.5 [67-211]	128.7 [39-131]
Immunosuppressive therapy (n(%) / months of therapy)					
		28 (90%)	12 (100%)	10 (83%)	6 (88%)
Methotrexate		28 (90%) / 46.5 [3-112]	12 (100%) / 45 [3-90]	10 (83%) / 57.2 [19-112]	6 (88%) / 33.6 [9-106]
Thalidomide		10 (32%) / 24.9 [2-161]	5 (41%) / 8.8 [4-16]	4 (33%) / 25 [2-52]	1 (14%) / 161
Ciclosporine		7 (23%) / 13.1 [2-49]	4 (33%) / 8.5 [2-20]	3 (25%) / 19 [3-49]	0 (0%)
Azathioprine		2 (6%) / 24 [13-35]	1 (17%) / 35	1 (17%) / 13	0 (0%)
Leflunomide		2 (6%) / 7.5 [4-11]	0 (0%)	1 (17%) / 11	1 (14%) / 4
Mycophenolate mofetil		2 (6%) / 21 [5-37]	2 (17%) / 21 [5-37]	0 (0%)	0 (0%)
Cyclophosphamide		1 (3%) / 3	0 (0%)	0 (0%)	1 (14%) / 3
Colchicine		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tacrolimus		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Intravenous immunoglobulins		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Biologic agents (n(%) / months of therapy)</b>					
Anakinra		24 (77%)	12 (100%)	12 (100%)	-
Canakinumab		16 (67%) / 25.5 [1-69]	8 (67%) / 28.3 [1-63]	8 (67%) / 23 [1-69]	-
Tocilizumab		6 (25%) / 45.8 [1-88]	4 (33%) / 38.7 [1-88]	2 (17%) / 56.5 [40-73]	-
AntiTNF		7 (29%) / 19.2 [1-96]	5 (41%) / 25 [3-55]	2 (17%) / 7 [1-14]	-
Enbrel		21 (88%) / 28.7 [1-104]	11 (92%) / 20.4 [1-74]	10 (83%) / 42 [14-104]	-
Remicade		1 (4%)	1 (8%)	0 (0%)	-
Humira		3 (13%)	3 (25%)	0 (0%)	-
Abatacept		3 (13%) / 56 [7-74]	2 (17%) / 74	1 (8%) / 38	-
<b>First biologic agents</b>					
Mean delay to first biologic (months)		68.7 [1-261]	31.1 [1-58]	109.8 [60-261]	-
Type of biologic					
Anakinra		3 (13%)	1 (8%)	2 (17%)	-
Canakinumab		2 (8%)	2 (17%)	0 (0%)	-
Tocilizumab		1 (4%)	0 (0%)	1 (8%)	-
AntiTNF		18 (75%)	9 (75%)	9 (75%)	-

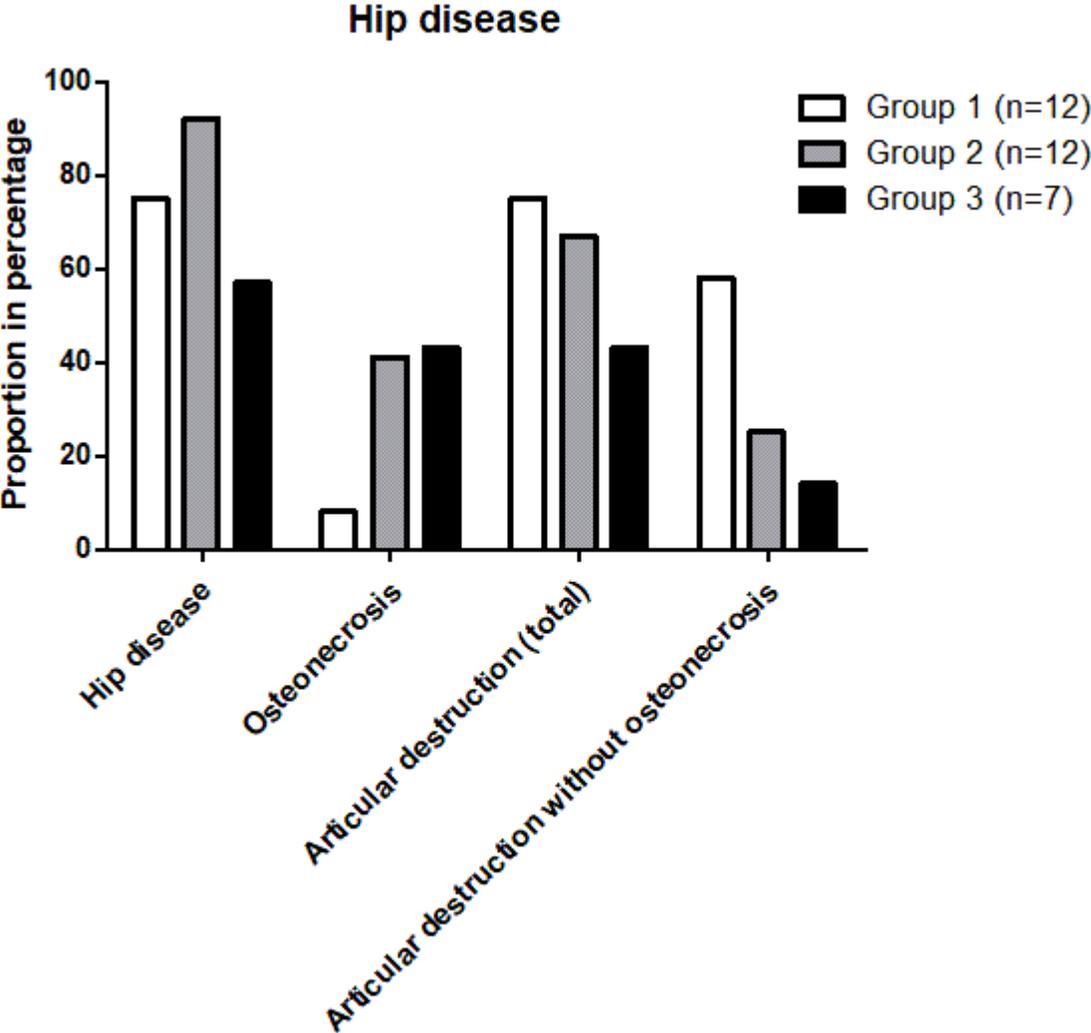
**Table 2:** Orthopedic complications and radiological hip disease in studied population

Data	Total patients n/31 (%)	Group 1 n/12 (%)	Group 2 n/12 (%)	No biological agents n/7 (%)
Osteoporosis	27 (87%)	10 (83%)	11 (92%)	6 (86%)
Pathological fracture	6 (19%)	2 (17%)	3 (25%)	1 (14%)
<b>Hip disease</b>				
Osteonecrosis	24 (77%)	9 (75%)	11 (92%)	4 (57%)
Articular destruction	9 (29%)	1 (8%)	5 (41%)	3 (43%)
Articular destruction without osteonecrosis	20 (65%)	9 (75%)	8 (67%)	3 (43%)
Articular destruction without osteonecrosis	11 (35%)	7 (58%)	3 (25%)	1 (14%)
Mean delay to hip disease (months)	65 [6-157]	62.1 [13-157]	76 [25-116]	45 [6-96]
Vertebral fusion	10 (32%)	2 (17%)	6 (50%)	2 (28%)
Vertebral fracture	20 (65%)	6 (50%)	9 (75%)	5 (71%)
Microretrognathism	1 (3%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
Length / angulation anomalies	7 (23%)	1 (8%)	4 (33%)	2 (28%)
Fusion of wrist bones	4 (13%)	1 (8%)	2 (17%)	1 (14%)
Articular destruction of the shoulder	1 (3%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Articular destruction of the knee	8 (26%)	1 (8%)	5 (41%)	1 (14%)

**Figure 2:** Proportion of orthopedic complications in each group. Patients treated earlier with biological agents presented less complications, secondary to osteoporosis or to systemic inflammation.



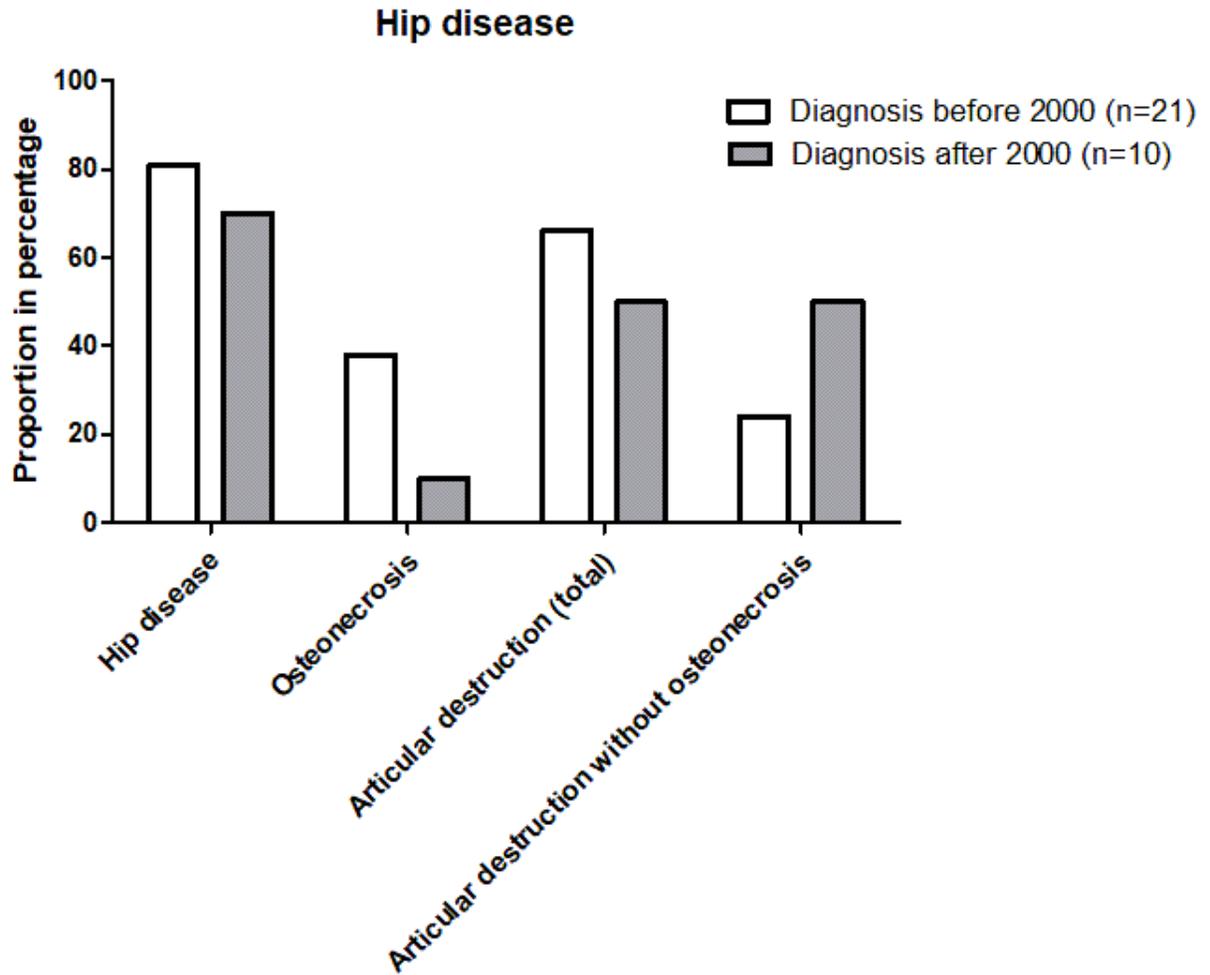
**Figure 3:** Type and proportion of hip disease in each group. Patients receiving earlier biological agents presented less osteonecrosis and more articular destruction without osteonecrosis.



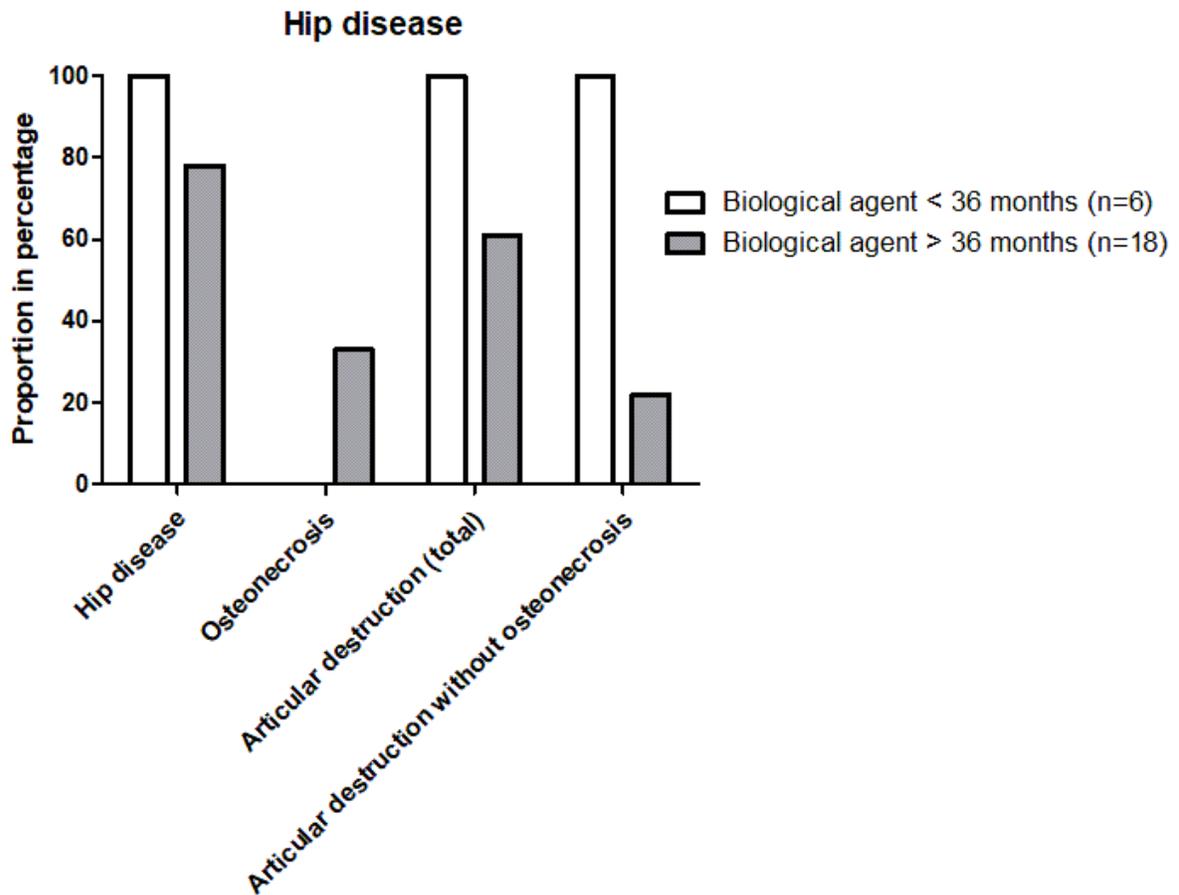
**Table 3:** Evolution of orthopedic and general complications of studied population

<b>Données</b>	<b>Total patients n/31 (%)</b>	<b>Group 1 n/12 (%)</b>	<b>Group 2 n/12 (%)</b>	<b>No biological agent n/7 (%)</b>
<b>General evolution</b>				
Severe infections	9 (29%)	2 (17%)	4 (33%)	3 (43%)
MAS	8 (26%)	4 (33%)	1 (8%)	3 (43%)
Kidney disease	5 (16%)	3 (25%)	3 (17%)	1 (14%)
Vasculitis	3 (10%)	2 (17%)	0 (0%)	1 (14%)
<b>Orthopedic evolution</b>				
Hip traction	7 (23%)	2 (17%)	4 (33%)	1 (14%)
Total hip prosthesis	14 (45%)	5 (41%)	7 (58%)	2 (28%)
Unilateral	1 (3%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Bilateral	13 (42%)	4 (33%)	7 (58%)	2 (28%)
Total knee prosthesis	7 (23%)	1 (8%)	5 (41%)	1 (14%)
Unilateral	2 (6%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)
Bilateral	5 (16%)	1 (8%)	3 (25%)	1 (14%)
Arthrodesis (wrist)	2 (6%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (14%)
Arthrodesis (spine)	2 (6%)	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)
Shoulder prosthesis	1 (3%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Length/angulation surgery	7 (23%)	1 (8%)	4 (33%)	2 (28%)

**Supplementary Data 1:** Hip disease in patients receiving biological agents before or after 2000, date of introduction of biological agents. Patients receiving a biological agent presented more articular destruction without osteonecrosis, and less osteonecrosis.



**Supplementary Data 2:** Hip disease in patients receiving first biological agent before or after 36 months of evolution. No patient receiving a biological agent presented osteonecrosis. However, they presented more articular destruction than the other patients.



## REFERENCES

1. 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 Feb;31(2):390–2.
2. Modesto C, Woo P, García-Consuegra J, Merino R, García-Granero M, Arnal C, et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Apr;19(2):211–7.
3. Russo RAG, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. *J Rheumatol*. 2013 Mar;40(3):329–34.
4. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kurosawa R, Mori M. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Jun;28(3):231–8.
5. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Mar 22;371(9617):998–1006.
6. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):747–54.
7. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2396–406.
8. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1849–57.
9. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1093–101.
10. Prince FHM, Twilt M, ten Cate R, van Rossum M a. J, Armbrust W, Hoppenreijns EP a. H, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):635–41.

11. Otten MH, Prince FHM, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijns EPAH, Twilt M, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2340–7.
12. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2385–95.
13. Otten MH, Anink J, Prince FHM, Twilt M, Vastert SJ, ten Cate R, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1379–86.
14. Hensinger RN, DeVito PD, Ragsdale CG. Changes in the cervical spine in juvenile rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 1986 Feb;68(2):189–98.
15. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, Birdi N, Silverman ED, Laxer RM, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2402–9.
16. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: education and employment. *Rheumatol Oxf Engl*. 2002 Dec;41(12):1436–9.
17. Odent T, Journeau P, Prieur A-M, Touzet P, Pouliquen J-C, Glorion C. Cementless hip arthroplasty in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Orthop*. 2005 Aug;25(4):465–70.
18. Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, Goodman SM, Figgie MP, Mandl LA. US trends in rates of arthroplasty for inflammatory arthritis including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014 Jun;66(6):1432–9.
19. Cabane J, Michon A, Ziza JM, Bourgeois P, Blétry O, Godeau P, et al. Comparison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still's disease, both followed up for more than 10 years. *Ann Rheum Dis*. 1990 May;49(5):283–5.
20. Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):790–8.
21. Stagi S, Masi L, Capannini S, Cimaz R, Tonini G, Matucci-Cerinic M, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol*. 2010 Sep;37(9):1935–43.
22. Cimaz R. Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Jul;16(3):397–409.

23. Batthish M, Feldman BM, Babyn PS, Tyrrell PN, Schneider R. Predictors of hip disease in the systemic arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):954–8.
24. Oen K, Reed M, Malleson PN, Cabral DA, Petty RE, Rosenberg AM, et al. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Apr;30(4):832–40.
25. Spencer CH, Bernstein BH. Hip disease in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Sep;14(5):536–41.
26. Fedrizzi MS, Ronchezel MV, Hilario MO, Lederman HM, Sawaya S, Goldenberg J, et al. Ultrasonography in the early diagnosis of hip joint involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997 Sep;24(9):1820–5.
27. Kitsoulis PB, Stafilas KS, Siamopoulou A, Soucacos PN, Xenakis TA. Total hip arthroplasty in children with juvenile chronic arthritis: long-term results. *J Pediatr Orthop*. 2006 Feb;26(1):8–12.
28. Aoki C, Inaba Y, Choe H, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1171–7.
29. Malattia C, Consolaro A, Pederzoli S, Madeo A, Pistorio A, Mazzoni M, et al. MRI versus conventional measures of disease activity and structural damage in evaluating treatment efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):363–8.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**