

Faculté de médecine ULg
Enseignement de la pédiatrie de base

Introduction aux cliniques de rhumatologie pédiatrique

Professeur Oreste Battisti

Rhumatologie infantile

1 Les signes d'appel

1.1 La douleur

Dans un premier temps il est essentiel de préciser les différentes caractéristiques de cette douleur :

- *Horaire et type de douleur* :

Mécanique	Inflammatoire
calmée par le repos	peu ou pas calmée par le repos
pas de réveil nocturne	réveil nocturne vers 3-4 heures
pas de raideur matinale	raideur matinale

□ *Mode de début* : brutal ou insidieux

□ *Evolution* :

- Amélioration : spontanée, sous traitement (lesquels?), position antalgique ?
- Aggravation : brutale ou progressive ?- *Intensité* : Il existe des échelles d'auto-évaluation

- *Facteurs déclenchants*

- *Type de douleur* : brûlure, décharge électrique continue ou paroxystique

- *Site de la douleur* : site initial (articulaire, para-articulaire ou autre) ou irradiations

Cas particuliers - Interprétation de la douleur chez le nourrisson et le jeune enfant :

Même après l'acquisition de la parole, l'enfant n'exprimera pas la douleur comme un adulte. Il faut donc accorder d'autant plus d'importance à l'observation et aux commentaires des parents.

- Difficulté de localiser la douleur
- Impotence fonctionnelle résultante : enfant grognon dès qu'on le mobilise, difficultés de déshabillage, diminution des activités ludiques, position antalgique et attitude vicieuse.
- Retentissement psychomoteur. Les douleurs chroniques peuvent être responsables d'un état d'apathie
- Réactions émotionnelles (cris, pleurs ...). Elles peuvent aider à évaluer l'intensité de la douleur mais dépendent d'autres phénomènes (la faim, la fatigue, la peur du médecin ...)

1.2 Déformations

Elles peuvent être : congénitales ou acquises (=> date de début)?, douloureuses, aggravatives

1.3 Fractures

Il faut alors essayer de savoir si elle est survenue sur un **os sain ou pathologique**.

Si elle est survenue pour un traumatisme minime (ex : chute de sa hauteur) ou même sans traumatisme, alors il s'agit d'une fracture pathologique.

2 Sémiologie articulaire

- Préciser l'**horaire** de la douleur.

- Rechercher l'existence d'une **raideur matinale** et préciser sa durée.

- Analyse des **signes locaux** :

- couleur, rougeur, aspect cyanotique, etc...
- gonflement (= hydarthrose)? : impression de rénitence (plutôt liquidien) ; impression d'empâtement (plutôt synovite)
- augmentation ou diminution de la chaleur cutanée.

- **Amplitudes articulaires** :

- Mobilité active (mouvements effectués par le patient)
- Mobilité passive (mouvements imposés par l'examineur)

3 Sémiologie tendineuse

3.1 Signes fonctionnels

- douleur d'installation progressive,
- augmentée par la mise en jeu des muscles concernés,
- calmées par le repos puis permanentes.

3.2 Examen physique

la douleur est réveillée par :

- la palpation du tendon notamment au niveau des insertions tendineuses,
- la mise en tension passive du tendon,
- la contraction contre résistance du muscle qui reproduit la douleur.

4 Sémiologie musculaire

- **Douleur :**

- crampes
- myalgies : douleurs souvent mal localisées, souvent insomniantes

- **Amyotrophie :** fonte musculaire, évaluée comparativement à l'autre côté.

- **Déficit musculaire**

5 Sémiologie rachidienne

5.1 Syndrome douloureux

5.1.1 Définitions

- cervicalgie : douleur localisée au rachis cervical.
- névralgie cervico-brachiale : douleur par atteinte d'une racine cervicale appartenant au plexus brachial.
- dorsalgie.
- lombalgie : douleur localisée au rachis lombaire.
- sciatique : douleur provenant du rachis lombaire irradiant au membre inférieur selon le trajet L5 ou S1.
- cruralgie : douleur provenant du rachis lombaire irradiant au membre selon le trajet des racines L3 ou L4.

5.1.2 Interrogatoire

Il préciser les caractères : horaire de survenue, facteurs favorisants tels que la toux.

5.1.3 Examen clinique

- mobilité rachidienne lombaire :

en flexion : chez les grands enfants et les adolescents, on peut utiliser le test de Schöber pour apprécier la mobilité élective du segment lombaire, qui est proportionnelle à l'augmentation de distance séparant deux points lombaires lors du passage de la position debout à la position penchée en avant. Le point inférieur est situé à l'intersection de la verticale passant par les épineuses et de l'horizontale tangente à l'espace L5-S1 ; le point supérieur est mesuré 10 cm plus haut.

en latéroflexion : recherche d'une cassure.

en extension : recherche d'une douleur provoquée, évocatrice d'une pathologie de l'arc postérieur.

- mobilité rachidienne cervicale :

- mesure de la distance menton-sternum ou occiput-mur
- étude des rotations

- mobilité dorsale :

- elle est très faible. On peut mesurer la mobilité des articulations costo-vertébrales par la mesure de l'ampliation thoracique : différence de périmètre de la poitrine entre inspiration et expiration forcées.

□ points douloureux à la palpation :

au niveau rachidien. au niveau paravertébral : contracture musculaire. signe de la sonnette : la palpation latérorachidienne de l'émergence de la racine réveille l'irradiation douloureuse au membre inférieur.

□ signes de tension radiculaire :

signe de **Lasègue** : l'enfant étant en décubitus dorsal , on soulève le membre inférieur en extension. Le signe de Lasègue est dit positif si cette manoeuvre réveille une **douleur dans le membre inférieur**. Il faut noter l'angle pour lequel la douleur apparaît . Il témoigne d'une atteinte radiculaire L5 et S1.

signe de **Thomas** (ou Lasègue inversé) : L'enfant étant en décubitus ventral, on fléchit le genou sur la cuisse. Le signe de Thomas est dit positif si cette manoeuvre réveille

une **douleur en face antérieure de cuisse**. Il témoigne d'une atteinte radiculaire L3 ou L4.

□ **examen neurologique à la recherche :**

- paresthésies,
- déficit sensitif subjectif,
- déficit moteur,
- réflexes ostéotendineux,
- signes pyramidaux.

□ **examens des sacro-iliaques :**

- le patient se plaint d'une fessalgie,
- douleurs à la pression en regard des épines iliaques postéro-supérieures, signe du trépied : l'appui prononcé au niveau du sacrum réveille une douleur des sacro-iliaques (patient en décubitus ventral).

5.2 Déformation

5.2.1 Dans le plan frontal : la scoliose

Il faut la rechercher systématiquement chez tout enfant, spécialement en période pubertaire.

Elle associe une inclinaison latérale, à droite ou à gauche de la verticale, à une rotation autour de l'axe rachidien, responsable de la gibbosité.

Diagnostic différentiel : attitude scoliotique où il n'y a pas de rotation des corps vertébraux.

Les déformations disparaissent en décubitus ventral et en antéflexion du tronc. Elle est due à une inégalité de longueur des membres inférieurs, une attitude vicieuse de hanche. Il faut toujours faire un examen neurologique complet à la recherche de maladies neurologiques sous-jacentes.

A l'inspection on note :

- une déviation latérale par rapport à un fil à plomb placé en regard de l'épineuse de C7.
- on recherche la gibbosité, l'enfant étant penché en avant. C'est une saillie des côtes liée à la rotation des corps vertébraux. Sa hauteur se mesure du côté sain, symétriquement à la ligne des épineuses.

5.2.2 Dans la plan sagittal :

- cyphose : accentuation de la courbure dorsale,
- hyperlordose : accentuation de la lordose lombaire ou cervicale.

En résumé

La sémiologie de rhumatologie pédiatrique peut être :

- soit isolée : dominée par la douleur ou la déformation,

- soit associée, d'où la recherche :

des antécédents personnels,

des antécédents familiaux de rhumatisme,

de fièvre : importance, évolution dans la journée, associée à des frissons ?

d'une asthénie, anorexie, amaigrissement,

d'une hépatosplénomégalie, adénopathies,

d'une éruption cutanée :

- de type érythémateuse, fugace,

- à type de desquamation au niveau des coudes, des genoux, des lombes, dans le cuir chevelu (psoriasis).

Rhumatisme articulaire aigu (maladie de Bouillaud)

1 Pathogénie

Le R.A.A. est une affection auto-immune et on considère que les principales cibles, articulaires et cardiaques, résultent d'une analogie de structure entre le streptocoque b-hémolytique du groupe A et ces tissus. Le type de la protéine M du streptocoque joue un rôle important dans le déterminisme des réactions.

2 Forme polyarticulaire aiguë habituelle de l'enfant

Elle survient 1 à 3 semaines après une angine, une pharyngite, une scarlatine non ou mal traitée. Le début est progressif (état sub-fébrile, douleurs erratiques), ou brutal (frissons, fièvre, troubles digestifs). Le tableau associe un syndrome articulaire et un syndrome général.

2.1 Syndrome articulaire

L'atteinte articulaire est inflammatoire : tuméfaction rouge et chaude, douleur à maximum péri-articulaire au niveau des régions d'insertion ligamentaire et tendineuse permettant théoriquement une mobilisation passive. Elle siège avant tout sur les grosses articulations des membres, genoux, tibio-tarsiennes, coudes et poignets. Cette arthrite rhumatismale est remarquable par ses caractères évolutifs :

- la mobilité capricieuse et irrégulière (plusieurs articulations sont touchées en même temps, l'une se libérant tandis qu'une autre est touchée et chaque atteinte dure 3 à 8 jours).
- La guérison sans séquelle et la remarquable action des salicylés.

2.2 Syndrome général

La fièvre est constante, élevée (supérieure à 39°), irrégulière avec des crochets contemporains de chaque poussée articulaire. Sa persistance est un bon signe d'une résolution imparfaite de la maladie. Elle s'accompagne d'une pâleur, de sueurs aigrettes et de troubles digestifs faits de vomissements et de douleurs abdominales. L'examen complet recherchera une atteinte cardiaque, des signes cutanés et des mouvements choréïques. Les examens paracliniques montrent un syndrome inflammatoire et une infection streptococcique récente. L'évolution après traitement, est en règle générale, favorable.

3 Formes cliniques

3.1 Formes selon l'âge

L'incidence du R.A.A. est liée à l'épidémiologie des infections streptococciques de la sphère O.R.L. Le R.A.A. survient généralement entre 5 et 10 ans avec un pic à 6-8 ans. Il est exceptionnel en-dessous de 3 ans.

3.2 Formes articulaires

Elles comprennent deux groupes : les formes frustres et les formes atypiques par leur localisation.

Les formes frustres se caractérisent par la discrétion de l'atteinte et par le petit nombre d'articulations touchées (mono ou oligo-articulaires). Les formes atypiques par leur localisation concernent les doigts et le rachis (torticolis, rhumatisme cervicocostal de Nobécourt). Ces formes ont un grand intérêt car elles exposent aux mêmes complications cardiaques.

3.3 Formes cardiaques (cf. également cardiologie)

La cardite rhumatismale est un critère majeur. Elle règle le pronostic de la maladie, soit dans l'immédiat par l'atteinte isolée ou simultanée des tuniques du coeur, soit à l'avenir du fait de séquelles définitives graves. Elle survient classiquement vers le 6ème- 15ème jour de la crise mais c'est variable, pouvant survenir d'emblée ou vers la 3ème-4ème semaine.

La cardite s'installe le plus souvent à bas bruit et son diagnostic repose sur la surveillance répétée du coeur de tout rhumatisant : auscultations biquotidiennes, radiographies et E.C.G et surtout échographies. Pour des raisons de commodité, nous décrirons successivement l'atteinte de chaque tunique :

- **la péricardite** : il s'agit d'une péricardite "sèche" ou d'un épanchement modéré. Le tableau clinique associe des douleurs précordiales et un frottement péricardiaque. Sur la radiographie du thorax, le volume du coeur est modérément augmenté. L'E.C.G. montre un microvoltage et des troubles de la repolarisation. L'échographie apprécie l'importance du liquide.

- **l'endocardite** se traduit par un assourdissement des bruits du coeur et l'apparition de souffles. Un souffle diastolique signe pratiquement l'insuffisance aortique ; un souffle systolique, toujours difficile à interpréter, évoque une insuffisance mitrale. Intérêt de l'échographie.

- **la myocardite** peut se traduire par une tachycardie, un assourdissement global des bruits, un galop présystolique ou signes d'asystolie. Le plus souvent, la myocardite se traduit par des

signes électriques : troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, anomalies des complexes ventriculaires et troubles du rythme. Dans les formes graves, toutes les tuniques peuvent être atteintes simultanément ou successivement.

3.4 Formes cutanées : érythèmes et nodosités sous cutanées

- **Les érythèmes** se rencontrent dans 10 à 15 % des cas. L'érythème marginé en plaques discoïdes de Besnier est fait de macules rosées, arrondies ou ovulaires, de 1 à 3 cm de diamètre, de coloration plus pâle au centre, siégeant sur le tronc et la racine des membres. L'érythème annulaire de Loëhndorf est constitué d'anneaux rosés entourant un centre de peau saine. Un érythème noueux est rare.

- **Les nodosités sous-cutanées d'Aschoff** doivent être recherchées méthodiquement : éléments sous-cutanés, fermes, de 0,1 à 1 cm de diamètre, n'adhérant pas et siégeant à la face d'extension des coudes, des genoux et des poignets, sur la région occipitale et au niveau des apophyses épineuses dorsolombaires.

3.5 La chorée

Elle est le plus souvent isolée, sans signes cliniques associés et sans syndrome inflammatoire. L'intervalle entre la chorée et les autres manifestations qui précèdent ou qui suivent, varie de 2 mois à plusieurs années. Elle survient généralement chez les filles dans la période de la pré-puberté. Le début est insidieux : troubles de caractère, diminution du rendement intellectuel et maladresse. Il précède la survenue de mouvements choréiques.

3.6 Autres formes cliniques

Elles sont rares : pleurésie, pneumopathie rhumatismale, syndrome abdominal pseudo-chirurgical et albuminurie.

4 Examens complémentaires

Ils portent sur la recherche de signes d'inflammation et de signes spécifiques d'atteinte streptococcique.

4.1 Signes inflammatoires non spécifiques

La vitesse de sédimentation est accélérée. La CRP, la fibrine et les gammaglobulines sont élevées. L'hémogramme montre une anémie modérée et une hyperleucocytose (10 à 15 000 GB) avec polynucléose neutrophile.

4.2 Recherche d'infection streptococcique

L'existence d'une infection streptococcique récente a une grande valeur :

- notion d'angine ou pharyngite récente.
- le prélèvement pharyngé est rarement positif au stade rhumatismal.
- élévation des anticorps antistreptococciques : ASLO et antistreptodornases.

L'interprétation est délicate sur un seul résultat.

5 Diagnostic différentiel

Il n'existe pas de signe clinique ni biologique pathognomonique de la maladie. Jones a proposé un certain nombre de critères, les uns majeurs (cardite, polyarthrite, nodules sous-cutanés, érythème marginé et chorée) et les autres mineurs (fièvre, arthralgies, antécédent de R.A.A., augmentation de la vitesse de sédimentation). Pour affirmer le diagnostic, Jones a proposé deux critères majeurs ou un critère majeur et deux mineurs, plus des arguments en faveur d'une infection à streptocoque récente.

Le diagnostic différentiel est envisagé avec celui de l'arthrite chronique juvénile. Au moindre doute et avant toute corticothérapie, il faut pratiquer un myélogramme.

6 Evolution et pronostic

Le pronostic est lié à la survenue et la persistance d'une atteinte cardiaque. Dans l'immédiat, la cardite est rarement sévère au point d'entraîner la mort, mais au contraire, elle évolue favorablement sous corticothérapie. La péricardite guérit sans séquelles, la myocardite régresse mais l'endocardite est plus capricieuse. Les souffles diastoliques sont en règle, définitifs ; les souffles systoliques disparaissent dans un bon nombre de cas mais il est hasardeux d'affirmer l'intégrité du cœur avant plusieurs années. L'évolution ultérieure est dominée par la possibilité de rechutes qui ne devraient plus se voir grâce à un traitement prophylactique au long cours bien conduit et par la possibilité d'endocardite d'Osler à cause des séquelles valvulaires.

Les manifestations choréïques disparaissent en quelques semaines ou mois, mais des troubles psychologiques ont été rapportés.

Les rechutes sont fréquentes si un traitement prophylactique n'est pas fait. Le risque d'atteinte rhumatismale suivant une infection streptococcique est 10 fois plus élevé chez les patients qui ont eu une première poussée de R.A.A. que dans la population générale.

7 Traitement

Il doit être curatif et préventif.

7.1 Traitement curatif de la crise

Il associe le repos au lit, une antibiothérapie et des anti-inflammatoires.

- **Le repos au lit** est indispensable et le lever est autorisé progressivement à partir de 3 semaines. En cas d'atteinte cardiaque, il est strict et maintenu pendant 3 mois.

- **Les antibiotiques** : la Pénicilline est le meilleur antibiotique contre le streptocoque. Elle est donnée à forte dose les 10 premiers jours en intra-veineux, à la dose de 1 à 2 millions U/24 heures. Elle est poursuivie ensuite pour empêcher les rechutes et les récurrences.

- **Les anti-inflammatoires** : la corticothérapie est prescrite à la posologie de 2 à 2,5 mg/kg/24 heures pendant 4 semaines : si l'examen clinique et la vitesse de sédimentation sont redevenus normaux depuis au moins une semaine, la posologie est lentement diminuée ; cette diminution s'étale sur 2 semaines. Pour diminuer le risque de rebond à l'arrêt de la corticothérapie, on propose un relai à l'Aspirine (5cg/kg/jour) commencé deux semaines avant et poursuivi deux semaines après l'arrêt de la corticothérapie. A ce stade du traitement, la surveillance ne doit pas être relâchée pour dépister une nouvelle poussée éventuelle.

- A côté de ce traitement de toutes les formes, on peut être amené à traiter une éventuelle défaillance cardiaque initiale.

7.2 Traitement prophylactique

- **Prophylaxie anti-microbienne continue** pour éviter les rechutes (en raison de l'absence d'immunité entre les différentes souches rhumatogènes). Elle consiste en l'administration continue de Pénicilline Retard (Extencilline), toutes les 2 ou 3 semaines en IM (600 000 U chez l'enfant et 1 200 000 U chez l'adolescent). Elle peut être remplacée par des prises orales quotidiennes de Pénicilline V (Oracilline) à condition d'être assuré de la prise régulière. Ce traitement doit être poursuivi au moins pendant 5 ans et de toute façon couvrir la période pubertaire. Il est recommandé de traiter les adultes jeunes particulièrement exposés : service militaire, enseignants. L'antibiothérapie sera renforcée lors de toute infection de la sphère O.R.L. ou des voies respiratoires. La nécessité de prolonger le traitement pendant plusieurs années explique la nécessité de respecter certains critères pour le diagnostic. La décision dans les cas douteux peut être difficile. En cas d'intolérance vraie à la Pénicilline, on aura recours à un macrolide.

- **Eradication des foyers infectieux streptococciques.** Cette éradication comporte l'amygdalectomie si les amygdales sont infectées ou en cas d'angines fréquentes, les soins dentaires et le traitement des sinusites. Après une amygdalectomie, il peut être difficile de reconnaître une infection streptococcique de la gorge. En cas de persistance de streptocoque

hémolytique dans la gorge, il faut rechercher dans l'entourage.

- **La prévention de la première attaque** constitue en fait la véritable prophylaxie du R.A.A. Elle consiste à traiter systématiquement toutes les angines et les pharyngites de l'enfant de plus de 3 ans par la Pénicilline orale (Oracilline) pendant 10 jours. Certains recommandent de pratiquer des examens systématiques du rhume pharyngé dans l'entourage de tout enfant atteint de R.A.A., à la recherche de streptocoque et le traitement préventif (famille, classe), systématique des porteurs.

Diagnostic d'une boiterie

1 Définition - Clinique

1 - Définie comme une asymétrie de la marche, la boiterie est un symptôme qu'il ne faut jamais négliger.

2 - Pour en connaître les causes, il faut :

- bien analyser (esquive de l'appui, appui anormal du pied, plongeon par insuffisance musculaire, douleur associée,...) en regardant (différence de longueur du pas), en écoutant ;
- faire un examen clinique complet des membres inférieurs : inégalité de longueur, atrophie ou hypertrophie musculaire, anomalies vasculaires (angiomes, ...), examen neurologique, mobilité articulaire (hanche, genou, pied), recherche de points douloureux : **une gonalgie peut être secondaire à une anomalie de la hanche +++.**

3 - Toujours demander une radiographie du bassin de face et debout.

2 Etiologies

En fonction arbitraire de l'âge, on peut signaler :

2.1 Avant 3 ans

surtout la **luxation congénitale de la hanche,**

mais aussi :

- inégalité de longueur des membres inférieurs, parfois évidente (congénitale, séquelle de fracture, d'ostéoarthrite ou ostéomyélite).
- affection neurologique (infirmité motrice d'origine cérébrale, poliomyélite, myéломéningocèle).
- affection musculaire (myopathie).

2.2 Entre 3 et 10 ans

En dehors des mêmes étiologies que précédemment, on pensera surtout à :

- **l'ostéochondrite primitive de la hanche,**
- la synovite transitoire de la hanche ("rhume de hanche"),
- les arthrites infectieuses ou inflammatoires,

- les tumeurs et dystrophies osseuses,
- les corps étrangers du pied, ongles incarnés, verrues, etc...

2.3 Après 10 ans

Il faudra surtout retenir :

- l'épiphyse de la hanche,

- les dystrophies de croissance (pied, genou surtout),
- un spondylolisthésis, une malformation rachidienne,
- les pieds "contracturés", le plus souvent creux d'origine neurologique, ou plats par malformation.
- les lésions traumatiques.

Le pied de l'enfant

1 Rappel de définitions

Tout d'abord dans *un plan frontal*, on parle de **valgus** lorsque l'arrière pied s'écrase vers le dehors. A l'inverse, on parle de **varus** de l'arrière pied lorsque cet arrière pied se trouve dévié vers le dedans. Dans le même plan frontal, on parle de **pronation** et de **supination** de l'avant pied. La pronation correspond au valgus de l'arrière pied, la supination correspond au varus.

Dans *le plan sagittal*, on parle de **flexion dorsale** ou de **talus** ; ou au contraire de **flexion plantaire** ou d'**équin** en pathologie.

Enfin, dans *le plan horizontal*, on parle d'**abduction** lorsque l'avant du pied est dévié vers le dehors, on parlera aussi de **rotation externe**. A l'inverse, on parle d'**adduction** ou de **rotation interne**.

2 Les pieds à la naissance

Ce qui différencie les malpositions des malformations est *la réductibilité* des déformations.

2.1 Les malpositions

Elles sont très fréquentes, surtout représentées par le pied talus direct ou associé à un valgus et le métatarsus adductus.

Elles guérissent en quelques semaines et ne laissent, à priori, pas de séquelles.

2.2 Les malformations

2.2.1 Le pied bot varus équin

C'est une malformation qui touche un enfant sur 500. Le pied est déformé dans les trois plans de l'espace ; il y a un équin, un varus de l'arrière pied, une adduction de l'avant pied et une supination de l'avant pied. Il faut insister sur la notion d'irréductibilité. Il y a des pieds plus ou moins raides, mais on ne peut pas avec les doigts, les remettre en position normale. Le pied

bot varus équin est **malformatif**, cela veut dire qu'il y a une **cause** que l'on doit toujours rechercher, souvent neurologique.

Les parents doivent être parfaitement bien informés que le pied ne sera jamais strictement normal car le traitement est difficile, extrêmement prolongé, fonction de la clinique et des rapports radiographiques des os du pied.

On doit rechercher à redonner une morphologie et une fonction les plus normales possible.

Les **moyens** que l'on a à notre disposition sont, dès les premiers jours après la naissance, l'installation d'attelles ou de plâtres associée à une rééducation quotidienne jusqu'à l'âge de la marche. La chirurgie est indiquée presque une fois sur deux, en général elle se fait vers l'âge de 9 - 11 mois. Enfin, il faudra surveiller ces enfants jusqu'à la fin de la croissance car le danger est d'avoir des déformations résiduelles qui peuvent entraîner des douleurs vers l'âge de 12 - 14 ans.

2.2.2 Le pied convexe congénital

Rare, il associe abduction et pronation du pied. Radiographiquement, il associe un équin postérieur à une luxation dorsale du scaphoïde tarsien.

3 Les pieds au moment de la marche

3.1 Le pied plat

Un problème qu'il faut dédramatiser.

Le pied plat est très souvent partie constituante d'un tableau clinique particulier. Ainsi, on retrouve dans 60 % des cas un genu valgum, dans 12 % un excès pondéral, dans 10 % des anomalies de la coordination motrice, enfin, dans 8 % notion familiale de pied plat.

Le pied plat associe un valgus de l'arrière pied en charge, une saillie interne du talus (astragale), une diminution ou une absence de la voûte plantaire, enfin un bord interne du pied souvent convexe. Lorsque l'enfant est en décubitus, le pied apparaît normal ; c'est ce que l'on appelle le pied plat valgus statique.

Dans 10 % des cas, on va trouver une cause : que ce soit une anomalie locale comme par exemple un triceps trop court ou une synostose. Il faudra rechercher aussi une cause générale :

maladie neuromusculaire, hyperlaxité, etc...

Ces pieds plats peuvent devenir douloureux à l'adolescence.

Se pose la question du *traitement* : faut-il ou non prescrire des semelles orthopédiques ? Il n'y a aucune indication à des semelles orthopédiques pour les pieds statiques de l'enfant jusqu'à l'âge de 10 - 12 ans, cela a été parfaitement analysé dans des études prospectives randomisées. Par contre insister sur l'activité physique (danse, sauts, ...). La chirurgie est exceptionnelle.

3.2 Le pied creux

Est un piège parce que derrière l'anomalie orthopédique, se cache presque toujours une maladie neurologique. Il est rencontré essentiellement chez le grand enfant ou l'adolescent.

C'est l'inverse du pied plat : varus de l'arrière pied, voûte plantaire trop creuse ; avec une rétraction de l'aponévrose plantaire, coup de pied fort, trop épais, des orteils qui vont progressivement se mettre en griffe. Donc, toujours faire un examen neurologique recherchant une maladie de Charot-Marie, une maladie de Friedreich, etc...

Le *traitement* du pied creux est assez orthopédique, les semelles améliorent le confort. Avec un appui rétro-capital, on peut parfaitement diminuer l'importance des griffes des orteils. Quant à la chirurgie, elle peut se faire sur les tendons, sur les aponévroses rétractées ou sur les os, mais cette chirurgie doit toujours être discutée en fonction du tableau neurologique.

Luxation congénitale de la hanche

1 Généralités

La luxation congénitale de la hanche est une pathologie relativement fréquente, elle est variable en fonction des régions et des pays. Les chiffres donnés varient entre 6 à 20 %^{oo} naissances.

La luxation de hanche n'est pas une malformation : dans la très grande majorité des cas, elle est secondaire à des anomalies de positionnement de l'enfant en intra-utérin qui vont entraîner des excès de pression sur le fémur fléchi luxant la hanche en arrière du cotyle. C'est donc une pathologie acquise en fin de grossesse, (par exemple dans les présentations par le siège la fréquence d'une luxation est de 1/4). Il existe des familles où la luxation est fréquente.

2 Examen clinique

L'examen clinique représente la **meilleure méthode de dépistage** que ce soit en période néonatale ou dans les premiers mois de la vie.

2.1 L'interrogatoire recherche des signes de risques.

- en faveur d'éléments **mécaniques** : gros poids de l'enfant, grossesse gémellaire, présentation par le siège, anomalies posturales (pieds, torticolis), primiparité.
- en faveur d'éléments **génétiques** : antécédents chez les parents de problèmes de hanches, fille.

2.2 Puis on examine l'enfant en regardant sa mobilité spontanée.

Tout mouvement ou toute posture **asymétrique** doit être un point de départ pour une recherche attentive d'une pathologie de hanche, mais aussi asymétrie apparente de longueur des membres inférieurs, ou des plis sur la cuisse.

2.3 On essaye de reconstituer la position foetale.

La posture la plus luxante associe une hyperflexion de hanche à une rotation externe du fémur ou une hyperextension des genoux avec pieds sur les épaules (ex. position de siège décomplété).

2.4 Puis on mesure la mobilité des hanches.

- **abduction des cuisses en décubitus dorsal.** Facile dans les premiers degrés, à partir de 45°, il y a une petite résistance par élongation musculaire, mais on obtient facilement une abduction d'environ 80°. Lorsque l'abduction est trop limitée ou asymétrique, la hanche risque d'être pathologique.

- **adduction de la hanche en décubitus ventral.** La hanche limitée dans l'adduction par tension des fessiers est anatomiquement normale, mais la hanche opposée risque d'être pathologique par rétraction en miroir des adducteurs: c'est ce qu'on appelle **le bassin asymétrique (ou oblique) congénital.**

2.5 L'instabilité est le signe pathognomonique d'une hanche pathologique.

L'enfant doit être détendu, avec un bon relâchement musculaire, en lui donnant par exemple à boire. Une hanche normale est toujours stable.

- La méthode de LE DAMANY recherche **un ressaut.** L'enfant est à plat dos, les hanches fléchies et rapprochées. L'examineur met ses mains sur les genoux de l'enfant, pouce sur la face interne des cuisses, autres doigts sur la région trochantérienne.

Dans un premier temps on pousse d'avant en arrière, vers la table, pour essayer de luxer la hanche en arrière : si la tête fémorale est dans le cotyle mais est instable par distension capsulaire et défaut du rebord fibro-cartilagineux (labrum) on ressent un ressaut de **sortie.**

Puis dans un deuxième temps, on met les membres inférieurs en abduction, hanches fléchies à 90°, avec pression d'arrière en avant sur la région trochantérienne : s'il y a ressaut, dit de **rentrée**, la tête fémorale réintègre le cotyle.

Le schéma suivant résume les possibilités :

Ressaut 1er temps	Ressaut 2ème temps	
+	+	Hanche instable simple
-	+	Hanche luxée réductible
-	-	Hanche normale (stable) ou luxée irréductible

- La méthode de BARLOW recherche **un piston** qui existe toujours en cas de luxation. L'enfant est sur le dos et on examine une hanche puis l'autre. D'une main on tient l'extrémité proximale de la cuisse, de l'autre on tient le bassin entre pubis et ischion. On recherche par des mouvements de translation d'une main par rapport à l'autre, une instabilité entre les composants anatomiques qui se traduit par une sensation de **piston**, avec parfois **ressaut**.

Tout défaut de l'examen clinique doit faire demander un bilan d'imagerie.

3 Echographie

Elle permet d'avoir de bons renseignements sur l'état anatomique de la hanche. Il y a de nombreuses techniques, celle qui est de très loin la plus utilisée est **la technique de Graf**.

Les repères indispensables sont les suivants :

- ligne d'écho verticale correspondant à l'aile iliaque,
- interface muscles fessiers et capsule,
- métaphyse fémorale supérieure,
- fond du cotyle (écho pubien),
- position et forme du labrum.

La tête cartilagineuse est vide d'écho dans les 4 premiers mois de la vie, mais sa couverture doit au moins être de 50%.

Cet examen, **statique** mais aussi **dynamique**, est performant mais dépend de l'expérience du médecin qui le pratique.

4 Radiographie

La radiographie ne commence à avoir de l'intérêt que plus tard à partir du 3ème - 4ème mois de la vie. En effet, c'est à ce moment là qu'apparaissent les noyaux d'ossification fémoraux supérieurs.

Avant d'analyser la radio, il faut exiger des **critères de normalité** : symétrie des ailes iliaques, l'axe qui passe par le milieu du rachis sur le sacrum doit passer au milieu du pubis, enfin avoir une bonne superposition du noyau pubien et du noyau ischiatique au niveau du cotyle. Lorsque le cliché est de bonne qualité, on peut alors tracer une ligne horizontale qui passe par la partie basse de l'os iliaque au niveau du cartilage en Y, les têtes fémorales doivent être en dessous de cette ligne. On peut aussi, à partir de 3 - 4 mois, sans trop de difficulté retrouver le point externe du toit du cotyle, ce qui permet de faire un certain nombre de mesures pour savoir si cette hanche est normale ou non (oblicuité du toit du cotyle, absence de rupture du cintre cervico-obturateur).

5 Traitement

Plus tôt le diagnostic est posé, plus facile est le traitement qui permet dans la grande majorité des cas, une guérison parfaite de la hanche. Les principes en sont relativement simples, mais tout est cas d'espèce et on peut dire qu'il n'y a pas de protocole thérapeutique univoque.

- **une hanche instable simple**, est traitée en position de centrage de la hanche c'est-à-dire en abduction (coussins, langes amidonnés, etc...), et vérification par échographie du centrage. Deux mois d'abduction suffisent en général.

- **une hanche luxée réductible**, est réduite et maintenue en place par un harnais (type Pavlick) qui permet de laisser l'enfant dans la famille, c'est donc une méthode ambulatoire utilisable seulement dans les 3 premiers mois de la vie. Un point majeur doit être expliqué aux parents, toute douleur lors du traitement (c'est-à-dire lorsque l'enfant pleure, lorsqu'il dort mal) doit faire arrêter immédiatement le traitement. En effet, le risque de ce traitement est la nécrose de la tête fémorale (5 à 10% des cas). Ce traitement doit être confié à un orthopédiste.

- **une hanche luxée irréductible** ou **luxée réductible vue après 3 mois** est du ressort de l'orthopédiste pédiatre (nécessité d'une hospitalisation pour traction, arthrographie, plâtre, appareillage, voire chirurgie).

Quelle que soit l'évolution il faudra **évaluer à distance** (au minimum à l'âge de 18 mois, l'âge idéal est 6 ans) l'état clinique et anatomique de toute hanche traitée.

Ne pas retenir trois idées fausses :

- le ressaut n'est retrouvé que dans les 48 premières heures de la vie,
- la radiographie en période néonatale permet le dépistage des luxations de hanche,
- il faut traiter tous les enfants.

Par contre :

- répéter les examens cliniques,
- intérêt de l'échographie à la fin du premier mois,
- et de la radiographie au 4ème mois dans les cas limites.

Ostéochondrite primitive de la hanche

Il s'agit d'une **ostéonécrose idiopathique du noyau osseux** épiphysaire fémoral supérieur, tandis que les cellules cartilagineuses périphériques restent vivantes permettant une reconstruction de la tête sur une période d'environ deux ans. Cette affection s'appelle aussi la maladie de Legg-Perthes-Calvé, ou coxa plana.

Cette pathologie touche essentiellement les **garçons** avec un **âge de prédilection** entre 4 et 8 ans. La clinique en est très stéréotypée.

1 Clinique

Ce sont des enfants qui présentent une boiterie douloureuse, dont l'intensité est variable et qui va disparaître spontanément en quelques jours puis, réapparaître 8-15 jours plus tard, sinon plus. C'est donc une boiterie à répétition. La douleur se situe soit au niveau de la face antérieure de la hanche, soit plus souvent et c'est un piège, se projette au niveau du genou.

Il y a une limitation de la mobilité de la hanche, essentiellement dans les secteurs de rotation.

C'est une boiterie douloureuse sans fièvre, sans altération de l'état général. Le bilan biologique est normal.

Elle est presque toujours unilatérale, mais l'atteinte bilatérale peut se voir dans 10 % des cas avec quelques mois d'intervalle entre l'atteinte du premier côté et l'atteinte du deuxième côté.

2 Radiologie

2.1 La radiographie

La radio de face et de profil des hanches est au début de la maladie parfois normale. Les troubles cliniques sont toujours en avance sur les signes radiographiques.

Si les parties molles sont épaissies, on suspecte un épanchement intra-articulaire qui sera confirmé par une échographie. La présence de liquide affirme une synovite aiguë transitoire (ou " rhume de hanche ") qui guérit sans séquelle avec repos, aspirine et parfois ponction si la douleur reste importante.

Si un enfant vient consulter pour une boiterie douloureuse avec une petite limitation à l'examen clinique et que la radiographie demandée est normale, il faut se méfier et redemander systématiquement une radio 2 ou 3 mois plus tard.

2.2 Phases évolutives

La nécrose va évoluer en plusieurs phases radiographiques touchant plus ou moins totalement l'épiphyse :

- **phase de densification de la tête fémorale** (durée 6 à 8 mois). Il faut analyser la taille de l'épiphyse par rapport à l'autre côté : elle est plus petite et plus dense. Les cellules cartilagineuses périphériques continuant de fonctionner et de fabriquer du matériel cartilagineux entraînent un pseudo élargissement de l'interligne articulaire.

Il faut toujours demander un profil de hanche, c'est sur le profil que l'on voit mieux les premiers signes radiographiques. L'un des signes le plus classique étant une image linéaire sous-chondrale, image "en coquille d'oeuf". Si on a des doutes diagnostiques ou si la radio n'est pas trop facile à interpréter, on peut demander une scintigraphie au Technétium marqué en précisant bien que l'on veut voir la vascularisation de l'épiphyse : le diagnostic est affirmé sur un trou de fixation.

- **phase de fragmentation de l'épiphyse**. L' épiphyse va se morceler de façon plus ou moins importante traduisant la revascularisation de l'épiphyse. Certaines images traduisent un risque évolutif (écrasement du mur externe, géodes métaphysaires, excentration épiphysaire). C'est à ce stade que la tête fémorale est la plus fragile. Elle risque de s'écraser, de devenir plate. C'est donc à ce stade qu'il faut être prudent sur le plan thérapeutique.

Arthrographie, scanner ou IRM peuvent être nécessaires pour analyser au mieux la morphologie céphalique avant une éventuelle chirurgie.

- **phase de reconstruction**. La tête va se reformer, plus ou moins arrondie, en fonction des thérapeutiques qui auront été proposées.

Ces trois stades : densification, fragmentation et reconstruction s'étalent sur un temps moyen de 2 à 4 ans. L'enfant devra donc être surveillé de façon extrêmement précise pendant cette période.

3 Le traitement

Le traitement de l'ostéochondrite primitive de hanche est très complexe et tient compte de l'âge de l'enfant et de l'importance en volume de la nécrose.

- **1er cas de figure** : enfant de 4-5 ans, qui ne pèse pas bien lourd et dont l'atteinte épiphysaire est modérée en volume (mur externe normal). Il faut le laisser au repos strict, donc au lit, tant qu'il a mal. Cela dure en général 15 jours à un mois. Lorsque la douleur a disparu, on peut le laisser marcher soit spontanément, c'est-à-dire qu'on lui donne complète liberté, soit on le laisse assis en fauteuil roulant si l'enfant est très dynamique jusqu'à la phase radiographique de reconstruction. Il faut faire une surveillance clinique et radiographique tous les trois mois. En général, pour ce type de tableau il y a guérison sans séquelle et sans encombre.

- **2ème cas de figure** : enfant de 6 ans, en général assez enraidit sur le plan clinique. Il faudra donc le mettre en traction, au lit. Cette traction doit se faire tant que la hanche reste raide et douloureuse, ce qui demande en général 1 à 3 mois. Lorsque la hanche est redevenue indolore et bien mobile tout dépend de l'aspect radiographique : si l'atteinte de l'épiphyse est modérée, on remet l'enfant debout avec des attelles. Par contre, si l'atteinte épiphysaire est importante, il y aura besoin d'un geste chirurgical qui se fait au moment de la période de fragmentation (soit ostéotomie fémorale supérieure de varisation, soit ostéotomie du bassin - intervention de Salter).

- **3ème cas de figure** : enfant déjà âgé, 8 ans et au-delà. Le traitement sera toujours chirurgical car la période de fin de croissance est proche et le remodelage de l'épiphyse sera obligatoirement insuffisant.

Le pronostic est donc totalement corrélé avec l'âge :

- pronostic sévère chez les enfants qui ont plus de 8 ans,
- très bon pronostic pour enfants qui ont de 4 à 5 ans.

Le devenir à long terme est fonction de la morphologie de l'épiphyse. Si l'épiphyse n'est pas sphérique, il y aura obligatoirement arthrose.

En conclusion :

C'est une pathologie qui est très angoissante pour les parents, car elle touche des enfants qui sont en pleine activité physique, qui suivent une scolarité et qu'il faut empêcher de marcher ou de courir. Ces enfants ont très souvent des problèmes psychologiques avec la famille car ils sont en conflit "d'interdiction permanente" d'activités physiques.

Épiphyse fémorale supérieure

1 Clinique

Glissement de la tête fémorale par rapport au col, c'est une pathologie de fin de croissance, vers l'âge de 11-15 ans. Il existe des facteurs **mécaniques** : enfants trop lourds, trop grands ou ayant des problèmes **hormonaux** (l'exemple typique est un garçon qui a un retard pubertaire, adiposogénital).

Le tableau peut se présenter de deux façons :

1.1 Une forme aiguë

L'enfant tombe et a un tableau de fracture du col du fémur. Il a mal, ne peut pas se relever, il est en rotation externe de membre inférieur. La radio qui est obligatoirement faite devant un tableau aussi inquiétant va montrer un déplacement du col par rapport à l'épiphyse. C'est très caractéristique, parce que se sont souvent des déplacements importants et le diagnostic ne fait aucune difficulté. Malheureusement, cette forme aiguë ne se trouve que dans à peine 20 % des cas.

1.2 La forme chronique

Ce sont des adolescents en période pubertaire qui boitent. C'est une boiterie douloureuse avec douleur au niveau de la hanche mais attention à la douleur projetée au genou. A l'examen, limitation de la rotation interne de la hanche et, dans les formes qui sont chroniques et qui évoluent sur plusieurs mois, il y a en plus une inégalité de longueur des membres inférieurs et une amyotrophie de fesse et de cuisse.

2 Radiographie

Le diagnostic est toujours radiographique : radiographie du bassin de face et des hanches de profil.

Sur **la hanche de face**, il y a plusieurs éléments à bien prendre en considération :

- la hauteur de l'épiphyse par rapport au côté opposé. Lorsqu'il y a une épiphysiolyse, la tête glisse en arrière et en bas par rapport au col, il y a donc une diminution de cette hauteur.
- la ligne de Klein, cette ligne est parallèle au bord supérieur du col et coupe une partie de l'épiphyse. Dans une épiphysiolyse, cette ligne ne coupe pas l'épiphyse qui a donc glissé.
- Il faudra aussi rechercher sur ce cliché de face, une irrégularité ou des anomalies sous forme

d'ostéoporose du col du fémur juste en dessous du cartilage de croissance. Ceci se voit dans les formes chroniques.

De profil on mesure la bascule de l'épiphyse (angle entre l'axe du col et la ligne basi-épiphysaire) ce qui permet une classification (stade 1 de 0 à 30°, stade 2 de 30 à 60°, stade 3 au-delà).

3 Traitement

Le traitement d'une épiphysiolyse fémorale supérieure, que ce soit une forme aiguë ou chronique, est toujours chirurgical et est une urgence. Il faut en effet obligatoirement fixer l'épiphyse par rapport au col par une synthèse soit par broche, soit par vis. Le vissage, est surtout fait lorsque les enfants ont pratiquement terminé leur croissance. La chirurgie est d'autant plus facile que la tête a peu glissé. Dans les stades 3 il faut une intervention de reposition de la tête sur le col avec un risque vasculaire important avec nécrose dans les mois qui suivent.

4 Evolution

Les complications de l'épiphysiolyse fémorale supérieure sont de plusieurs types :

4.1 Complications précoces

L'enraidissement (ou coxite laminaire) de l'articulation, souvent très sévère, avec sur le plan radiographique, disparition pratiquement totale de l'interligne articulaire.

L'évolution est une catastrophe car la hanche reste complètement enraidie et cela peut être une indication à une prothèse totale de hanche chez le jeune.

La nécrose de la tête. Elle est toujours secondaire à un geste chirurgical agressif. C'est donc redire la nécessité de faire le diagnostic de façon précoce. Plus l'épiphyse a basculé, plus elle est difficile à rattraper sur le plan chirurgical et plus il y a des risques de nécrose. La nécrose entraîne une arthrose précoce.

4.2 Complications tardives

L'arthrose de hanche est inéluctable dans les 10 à 20 ans qui suivent une épiphysiolyse de stade 3, très fréquente 20 à 40 ans après un stade 2, peu de risques d'arthrose dans les stades 1. Il faut donc faire le diagnostic le plus vite possible et ne pas s'arrêter à des diagnostics trop faciles (tendinite des adducteurs, douleurs de croissance, etc).

Pathologie rachidienne

Incidence : La pathologie rachidienne chez l'enfant représente à peu près 4 à 5 % de la population étudiée.

1 C'est l'examen systématique du rachis qui permettra le dépistage.

En effet, les symptômes sont rares, qu'il s'agisse de douleurs, presque toujours montrées par les patients au niveau lombaire, ou qu'il s'agisse de raideurs.

1.1 Examen général

Il est tout à fait évident qu'il faut au minimum prendre la taille debout et le poids. L'idéal est en plus d'avoir la taille assise pour mesurer la croissance du rachis.

Dans cet examen général, il faut également apprécier la puberté (critères de TANNER : pilosité pubienne et axillaire, développement mammaire chez la fille, développement des organes génitaux chez le garçon). Lorsque l'on discutera d'un traitement éventuel, il faudra avoir un âge osseux (radiographie de la main et du poignet gauche).

1.2 Examen du rachis

Il va se faire dans les trois plans de l'espace :

1.2.1 Dans un plan frontal

Il faut au préalable être certain que le socle sacré soit parfaitement horizontal sinon on a une obliquité du bassin qui va entraîner obligatoirement une grande inflexion du rachis pour équilibrer le port de la tête. Cela s'appelle une attitude.

Cliniquement, on palpe la région postérieure recherchant les deux petites saillies osseuses qui correspondent aux épines postérosupérieures de l'iliaque. S'il y a obliquité, il faudra la corriger avant de continuer l'examen (en mettant par exemple un livre, une plaquette en bois sous le membre inférieur le plus court).

En conclusion, si on n'a pas d'autres problèmes rachidiens au décours de l'examen, on fait une ordonnance pour une talonnette de compensation qui doit être au demi-centimètre près chez l'enfant (si la différence de longueur est de 2 cm, il faut prescrire une talonnette de 1,5 cm).

De face, il faudra analyser l'équilibre horizontal de la ceinture scapulaire, la symétrie de la paroi thoracique antérieure puis la symétrie ou non des deux flancs par rapport au bassin. De dos, on apprécie la symétrie ou non de la pointe des omoplates qui peuvent être trop latéralisées, ou surélevées par rapport à l'autre. On apprécie là encore la symétrie des deux flancs et enfin, on va rechercher l'équilibre du tronc avec un fil à plomb. On va chercher à palper au niveau du cou l'épineuse de C7 qui est la plus proéminente. A partir de cette vertèbre vous laissez tomber un fil à plomb qui normalement doit passer au niveau du pli interfessier. Sinon on parle de déséquilibre et il faut noter la mesure en cm entre le pli interfessier d'une part et le fil à plomb d'autre part.

1.2.2 Dans le plan sagittal

Normalement il y a lordose cervicale, cyphose thoracique, lordose lombaire et cyphose sacrée. Cliniquement cela se mesure par rapport au fil au plomb tangeant au sommet de la cyphose thoracique. Normalement cette cyphose thoracique est maximum en T7 et l'on peut mesurer alors des flèches antéropostérieures en C7 et en L2. La normale est de l'ordre de 3 cm.

Le profil est important à examiner en actif, en flexion du tronc. On peut, en se mettant de côté, analyser la souplesse ou la raideur du rachis, apprécier la tension des muscles ischio-jambiers qui est souvent augmentée chez les adolescents en pleine poussée de croissance.

1.2.3 Dans le plan horizontal

Il faut se mettre derrière le patient, lui demander de se pencher progressivement en flexion antérieure du tronc. Il faut regarder à chaque étage s'il y a ou non une symétrie costale par rapport aux épineuses. Cette asymétrie s'appelle une **gibbosité**. La mesure clinique de la gibbosité se fait en symétrie par rapport à l'axe rachidien.

L'examen clinique comprend enfin une **analyse de l'appareil respiratoire, cardiaque et neurologique**

En conclusion de l'examen clinique, quatre tableaux sont fréquents :

- attitude scoliothique,
- scoliose structurale lorsqu'il existe une gibbosité persistant en décubitus,
- cyphose lorsque les flèches sagittales dépassent 4 cm,
- hyperlordose lombaire.

Dès qu'un diagnostic clinique a été posé et que l'on trouve des anomalies franches au cours de cet examen ou aux examens répétés, il faut savoir demander des examens radiographiques qui comporteront au minimum une radiographie du rachis de face debout et du rachis de profil debout.

2 Bilan radiographique

- **Sur le cliché de face debout**, il faut analyser vertèbre par vertèbre en regardant les plateaux, la projection des pédicules, la projection des épineuses, compter les côtes. Pour mesurer l'angle d'une **scoliose**, il faut prendre une ligne passant par le plateau vertébral supérieur de la vertèbre la plus inclinée par rapport à l'horizontale et une autre ligne passant par le plateau inférieur de la vertèbre inférieure la plus inclinée. Il faut aussi bien regarder la vertèbre qui est au sommet de la courbure. En effet, c'est elle qui est la plus déformée. En général, cette vertèbre est trapézoïdale. C'est à ce niveau que l'on voit au maximum la rotation vertébrale. La rotation s'apprécie sur la projection de l'épineuse par rapport au corps vertébral.

Sur ces radios, on peut aussi parfois découvrir des **malformations**. En général se sont des héli-vertèbres qui, avec la croissance du rachis, vont déséquilibrer celui-ci.

Enfin, on apprécie l'ossification de l'aile iliaque (test de Risser). L'ossification commence par l'épine iliaque antéro-supérieure, puis va progressivement atteindre l'épine iliaque postéro-supérieure et c'est au cours de cette ossification que vont apparaître les règles chez la fille (Risser 2 en moyenne).

- **Le cliché du rachis debout de profil** permettra d'apprécier la cyphose thoracique qui est normalement de l'ordre de $40^\circ \pm 8$, la lordose lombaire qui est de l'ordre de $45^\circ \pm 10$. De profil, il faut regarder comment se présentent les corps vertébraux. Les plateaux sont normalement parallèles. Plateaux irréguliers, listels marginaux impactés en avant, cunéiformisation vertébrale sont caractéristiques de la **maladie de Scheuermann** ou dystrophie rachidienne de croissance et qui correspond à l'examen clinique d'une cyphose raide et douloureuse.

Enfin, de profil, il faut regarder la jonction lombo-sacrée. Il peut y avoir une rupture des isthmes qui peut être associée ou non à un glissement de la vertèbre en avant par rapport au sacrum. C'est ce que l'on appelle un **spondylolisthésis**.

3 Conduite à tenir

La conduite à tenir est résumée en trois points :

- **revoir** les patients 3 à 4 mois plus tard si on n'est pas certain du diagnostic,
- le traitement dépend de la cause de la **pathologie** (malformation, neuromusculaire, dystrophies osseuses, etc...),
- le traitement dépend de **l'évolution**. Toutes les déformations ne sont pas forcément évolutives. Plus de la moitié des scoliozes n'évoluent pas. Il ne faut traiter que celles qui vont évoluer. Cette évolution dépend de l'âge de survenue, plus l'enfant est jeune, plus le risque évolutif est important.

4 Traitement

Il associe :

- **rééducation** (posturale et respiratoire), mais ce seul traitement ne peut empêcher une scoliose d'évoluer,
- contention par **corset** (seulement nocturne ou parfois à plein temps en particulier avant les règles chez la fille) lorsque cela évolue (à partir d'une angulation de 20° pour une scoliose) et jusqu'à la fin de la croissance,
- **chirurgie** éventuellement dans les formes graves (à partir de 45°).

Spondylarthropathies

1. Principales caractéristiques des spondylarthropathies

Définition

Concept regroupant les manifestations articulaires observées au cours de :

- spondylarthrite ankylosante,
- rhumatisme psoriasique,
- arthrites réactionnelles,
- maladie de Crohn et RCH.

Caractéristiques :

- Présentation clinique particulière :

- atteinte articulaire,
- atteinte des enthèses (zones d'insertion des ligaments et des tendons de l'os)

- Terrain génétique particulier :

- association au HLA B27 avec une fréquence variable,
- antécédents familiaux.

1 Classification

1.1 Spondylarthrite ankylosante

C'est l'exemple classique des spondylarthropathies.

1.1.1 Particularités

Chez l'enfant, l'atteinte axiale est rare (sacro-iliite, signes rachidiens). L'atteinte articulaire, surtout périphérique, est souvent au premier plan, mono ou pauci-articulaire. Elle touche préférentiellement les membres inférieurs.

1.1.2 Clinique

Garçon (60 à 90%)

Age moyen de début : 10 - 11 ans.

L'atteinte est asymétrique ; l'orteil en saucisse et les talalgies sont évocatrices.

1.1.3 Evolution

Par poussées, impotence fonctionnelle dans 1/3 des cas.

- Atteinte rachidienne : inconstante, tardive (délai de 1 à 12 ans pour l'atteinte sacro-iliaque)

- Atteintes viscérales : cardiaque (IAo) : exceptionnelle, uvéite : aiguë => patente dans 19 à 27%

1.1.4 Biologie

Syndrome inflammatoire, pas d'anticorps anti-nucléaires, pas de facteurs rhumatoïdes, HLA B27 + dans 80 à 90% des cas.

Liquide synovial inflammatoire, stérile :

globules blancs > 1500/mm³

pas de germe en direct et en culture :

- sur milieu standard,
- sur milieu de Löwenstein

1.1.5 Radiologie

- Rachis : syndesmophytes : spicule osseux de direction verticale naissant au-dessus de l'angle de la vertèbre

- Sacro-iliite

Seuls sont fiables chez l'enfant l'aspect de condensation avec pincement et irrégularité des berges iliaques.

1.1.6 Scintigraphie osseuse

- Tenir compte de l'âge,

- Hyperfixation relative des sacro-iliaques par rapport au sacrum (mesure quantitative).

1.2 Rhumatisme psoriasique

5 % des sujets atteints de psoriasis cutané auront une atteinte articulaire caractérisée par :

- atteinte des IPD (50 %),
- sans AAN,
- sans facteurs rhumatoïdes,
- s'associant à une atteinte des sacro-iliaques (30 %) => HLA B27,
- filles, 9-10 ans.

1.3 Arthrites réactionnelles

1.3.1 Définition

Atteintes articulaires non suppuratives : infection digestive ou urogénitale, pas de germe dans l'articulation, terrain HLA B27 (75 - 80 %)

1.3.2 Clinique

- Oligo-polyarthrite,
- Enthésopathies,
- Signes cutanés : énanthème buccal, érythème maculaire, érythème noueux
- Signes oculaires : conjonctivite,
- Notion : d'infection digestive +++ ou génitale, avec de la fièvre.

1.3.3 Evolution

- Immédiate : arthrites fixes, poussés additives, 2 à 3 mois (=> 1 an), pas de séquelles articulaires.
- A long terme : risque d'évolution vers une spondylarthrite ankylosante, surtout si HLA B27, mais aussi polyarthrite, uvéite.

1.3.4 Etiologies

- Infection digestives +++ : Yersinia, Shigelle, Klebsielle, Salmonelle, Brucelle
Campylobacter jejuni.
- Infections génitales : Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealytica, Gonocoque
- Possiblement : Mycoplasme pneumoniae

1.4 Entérocolopathies cryptogénétiques (Crohn, RCH)

1.4.1 RCH

- 10 % RCH : oligoarthrite asymétrique, contemporaine d'une poussée digestive, quelques semaines => mois
- Sacro-iliite
- HLA B27 + dans 60 % des cas.

1.4.2 Crohn

idem

2 Diagnostic positif

2.1 Critères diagnostiques d'Amor

Ils définissent des caractères cliniques communs :

		Points
1	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
2	Oligoarthritis asymétrique	2
3	Douleurs fessières	2
4	Doigt ou orteil en saucisse	2
5	Talalgie ou tout autre enthésopathie	2
6	Uvéite antérieure aiguë	2
7	Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début de l'arthrite	1
8	Diarrhée moins d'un mois avant le début de l'arthrite	1
9	<i>Antécédents personnels :</i> - de psoriasis - d'entérocolopathie chronique - de balanite	2
10	HLA B 27 +	2
11	<i>Antécédents familiaux :</i> - de spondylarthrite ankylosante - de syndrome de Reiter - d'uvéite	2
12	Sacro-iliite : seuls sont fiables chez l'enfant l'aspect de condensation avec pincement et irrégularité des berges iliaques	3
13	Amélioration en 48 heures des douleurs sous traitement par AINS et/ou rechute rapide (48 H) des douleurs leur arrêt.	2

Le malade sera déclaré comme ayant une spondylarthropathie si la somme des points est égale ou supérieure à 16.

2.2 Bilan paraclinique

- Sérologies d'arthrite réactionnelle :

Yersinia, Shigelle, Klebsielle, Campylobacter jéjuni, Salmonelle, Brucelle
Chlamydia trachomatis, mycoplasmes génitaux (pulmonaires).

- HLA B 27

- **Radios sacro-iliaques** si douleurs fessières

- **Scintigraphie osseuse** avec mesure quantitative au niveau des sacro-iliaques si, et seulement si le diagnostic de spondylarthropathie doit impérativement être posé.

- **Bilan inflammatoire** : V.S , CRP

- **Éliminer d'autres diagnostics** : facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-nucléaires, sérologie de Lyme, ASLO, ASD, ASK.

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Traitement de première intention

- **AINS** : 1ère intention

Aspirine : 70 - 80 mg/kg/j

Diclofenac (Voltarène[®] , Xenid[®]) : 3 mg/kg/j

Naproxène (Naprosyne[®] , Apranax[®]) : 10 mg/kg/j

Acide niflunimique (Nifluril[®]) : 20 - 30 mg/kg/j

Ketoprofène (Profenid[®]) ; 2,5 - 3 mg/kg/j

- **Corticoïdes** : peu efficaces dans ce type de rhumatisme

- **Antalgiques** : Paracétamol

- **Gestes locaux** : infiltration de corticoïdes (Hexatrione) si arthrite persistante (> 3 mois)

3.2 Traitement de fond

En cas de polyarthrite persistante (> 6 mois) : (cf A.C.J.) :

Salazopyrine +++

Sels d'or

3.3 Kinésithérapie+++

- Correction des attitudes vicieuses (flessum du genou)

- Entretien de la souplesse rachidienne en cas d'atteinte axiale

3.4 Antibiotiques ?

Seulement dans :

arthrites réactionnelles
d'origine urogénitale

3.5 Uvéite aiguë

Traitement d'urgence. Les traitements locaux suffisent le plus souvent.

Arthrite chronique juvénile

L'arthrite chronique juvénile (ACJ) est la première cause des rhumatismes de l'enfant. Elle correspond à un groupe de maladies caractérisées par une atteinte articulaire inflammatoire isolée ou associée à des manifestations extra-articulaires. L'étiologie est inconnue.

L'incidence, plus fréquente dans les pays nordiques, est estimée à 10 pour 100 000 enfants de moins de 16 ans. L'ACJ est un ensemble pathologique complexe dont le diagnostic est souvent difficile et la prise en charge multidisciplinaire.

1 Classification

La classification tient compte de divers éléments : l'âge inférieur à 16 ans, l'atteinte articulaire durant au moins trois mois. Il existe 3 formes cliniques selon le mode de début : oligoarticulaires, polyarticulaires et maladies systémiques.

2 Formes cliniques

2.1 Les formes oligoarticulaires (50 % des cas)

2.1.1 Clinique

Elles se caractérisent par une atteinte de 4 articulations au maximum : souvent symétriques, peu douloureuses et touchant surtout les grosses articulations (chevilles, genoux, poignets).

L'articulation gonflée est non ou peu inflammatoire, peu douloureuse, avec présence d'un épanchement liquidien facile à reconnaître. Il s'agit souvent d'une monoarthrite initiale touchant les genoux dans 75 % des cas au cours des 6 premiers mois.

Le reste de l'examen clinique général est normal et l'enfant est apyrétique. Par principe, il faut

rechercher des signes d'atteintes oculaires soit par la clinique (larmoiements, rougeur, gênes visuelles), ou par un examen ophtalmologique à la recherche d'une uvéite avec un effet Tyndall.

2.1.2 Examens complémentaires

Parmi les examens complémentaires, on retient : un hémogramme normal, une VS normale ou modérément accélérée. La recherche des facteurs rhumatoïdes est négative. Par contre, il existe des anticorps antinucléaires dans 30 à 50% des cas ; mais il n'y a pas d'anticorps anti-ADN ni anti-antigène soluble. La ponction articulaire ramène un liquide riche en protéines et en cellules avec un panachage de lymphocytes et de polynucléaires non altérés, sans germe. En cas de doute, on peut être amené à faire une biopsie, non par arthrotomie mais sous arthroscopie, montrant un aspect inflammatoire proliférant non spécifique.

Les signes radiologiques peuvent montrer une infiltration des parties molles ; des troubles de croissance localisés sont possibles avec une accélération et soudure prématurée du cartilage de conjugaison.

On distingue plusieurs sous groupes :

- révélations précoces avant 5 ans (type I). Ces formes se rencontrent surtout chez la fille avant l'âge de 5 ans, avec présence d'anticorps antinucléaires et un risque évolutif d'iridocyclite qu'il faut systématiquement rechercher. Les anticorps anti-histone s'associent volontiers à l'atteinte oculaire. Elles sont peu inflammatoires. On retrouve plus fréquemment le groupage HLA DR4 et DR8.

- révélations tardives (type II). Elles touchent surtout les garçons après l'âge de 10 ans.

L'atteinte articulaire siège souvent aux membres inférieurs (orteils en saucisse), associée à des polyenthésopathies (douleurs plantaires, talalgies, tendinite d'insertion). Le gène HLA-B27 est souvent retrouvé. Il pourrait s'agir des premières manifestations des spondylarthropathies.

- autres groupes : non classés dans les groupes précédents, elles évoluent plus fréquemment vers les formes polyarticulaires.

2.1.3 Diagnostic différentiel

- L'infection : devant une monoarthrite, il faut évoquer systématiquement l'arthrite purulente. La ponction ou la biopsie permettront le diagnostic. La tuberculose, bien que rare, doit être évoquée. Le liquide de ponction et le prélèvement de synoviale seront systématiquementensemencés.

- L'hémarthrose, l'anomalie d'un ménisque, corps étranger.

- Tumeurs osseuses.

- En cas d'atteinte de la hanche, il faut évoquer la synovite aiguë transitoire, l'ostéochondrite ou l'épiphyseolyse.

2.1.4 Traitement

Il repose sur :

2.1.4.1 Les médicaments anti-inflammatoires

Par voie générale, les corticoïdes ne sont pas utilisés. On utilise le plus souvent l'Aspirine à la dose de 80mg/kg/jour en 4 à 6 prises. L'Ibuprofène (20 à 30mg/kg/jour) ou le Diclofénac (2 à 3mg/kg/jour) ou Naproxen à la posologie de 5mg/kg/jour. Ces médicaments sont surtout utiles sur la douleur. En cas de persistance d'un épanchement dans une grosse articulation, la ponction évacuatrice de l'articulation avec injection d'héxatrione de triamcinolone permet dans pratiquement tous les cas un assèchement. Une anesthésie générale peut être nécessaire selon l'âge et l'articulation.

Le traitement d'une atteinte oculaire sera essentiellement local avec une surveillance ophtalmologique : collyres cortisoniques et atropiniques.

2.1.4.2 La kinésithérapie est fondamentale, évitant des attitudes vicieuses

2.2 Les formes poly-articulaires (30 % des cas)

2.2.1 Tableau clinique et biologique

L'âge de début est variable avec une prédominance féminine.

- Les signes articulaires se caractérisent par l'atteinte de plus de 4 articulations. Toutes les articulations peuvent être touchées, généralement à type d'arthrite, de façon symétrique.
- Les signes extra-articulaires sont pauvres. La fièvre peut être présente mais ne décrit pas de grandes oscillations. Le syndrome inflammatoire est variable.

2.2.2 Formes de la maladie

- Formes avec présence de facteurs rhumatoïdes : Elles surviennent surtout chez les filles après l'âge de 10 ans et se manifestent par une polyarthrite symétrique des extrémités puis des grosses articulations. Il semble s'agir d'un début précoce de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Le pronostic est souvent sévère avec séquelles articulaires (déformation et ankylose). Le traitement de fond se discute précocement.

- Formes sans facteurs rhumatoïdes : on distingue 3 groupes : avec présence d'anticorps anti-nucléaires avec des critères de spondylarthropathie, avec ou sans synovite.

2.2.3 Diagnostic différentiel

Nous évoquerons essentiellement : le rhumatisme articulaire aigu, les arthrites réactionnelles, le lupus systémique, affections hématologiques (leucémies, drépanocytose homozygote).

2.2.4 Traitement

2.2.4.1 Les médicaments

Le traitement a pour but d'agir sur la douleur et l'inflammation.

A la phase initiale, on utilise des AINS. L'aspirine est peu utilisée. Les corticoïdes sont réservés aux formes très inflammatoires et invalidantes.

Les traitement de fond sont indiqués après l'échec des AINS après plusieurs mois d'évolution, à l'exception des formes avec présence de facteurs rhumatoïdes

2.2.4.2 La rééducation

Elle doit être effectuée dès qu'une atteinte articulaire persiste et entraîne une tendance aux attitudes vicieuses. Elle est indiquée à tout moment de la maladie même en période de poussée, à condition de ne pas dépasser le seuil de la douleur.

2.3 Formes systémiques (20 % des cas)

Elle s'observe surtout entre 1 et 4 ans.

2.3.1 Tableau clinique

2.3.1.1 Les signes extra-articulaires

- La **fièvre** est caractéristique de cette forme en décrivant de grandes oscillations entre 37 et 39° au cours de la journée. Au moment de l'acmé thermique, l'enfant est abattu, douloureux, frissonnant. Il reprend un entrain normal dès la chute de la fièvre.
- Des **signes cutanés** sont présents dans 90 % des cas à type d'érythèmes localisés fugaces ou temporaires des pics fébriles, d'allure pseudomorbiliforme.
- D'autres symptômes peuvent être notés : splénomégalie, adénopathies, et polysérite (péricardite, pleurésie, ascite). La péricardite est présente échographiquement dans 30% des cas.

2.3.1.2 Les signes articulaires

Ils s'observent dans la plupart des cas mais généralement, ils surviennent secondairement, d'abord à type d'arthralgies puis des authentiques arthrites. Leur recherche peut être difficile. Toutes les articulations peuvent être touchées. L'atteinte du rachis cervical se manifeste par un torticolis.

2.3.1.3 Les signes biologiques

Il s'agit d'un grand syndrome inflammatoire avec V.S. accélérée, augmentation de la CRP et de la fibrine ainsi qu'une hyperleucocytose pouvant atteindre 50 000/mm³. Une hypergammaglobulinémie peut être notée. La recherche d'anticorps anti-nucléaires et la sérologie rhumatoïde sont négatives. Le complément est souvent augmenté.

2.3.1.4 Les signes radiologiques

L'imagerie permet de suivre l'évolution et des clichés standards sont en règle suffisants. Les 4 stades de Steinbrocker peuvent être observés au niveau du carpe et du tarse. Il est inutile de répéter systématiquement les examens.

2.3.2 Le diagnostic

Il se pose surtout devant une fièvre inexplicée. Il s'agit d'un tableau inflammatoire pseudo infectieux avec enquête bactériologique négative.

- présence d'une infection. Il faudra répéter les examens.
- maladie de Kawasaki
- une hémopathie maligne ou un sympathoblastome métastatique.
- maladie sérique (ex-médicamenteuse).

2.3.3 L'évolution

Cette maladie peut se prolonger sur plusieurs années. Au bout de 10 ans, 50 % des enfants sont guéris (30 % n'ont pas de séquelles, 10 % ont des séquelles mineures et 10 % des séquelles sévères) et 50 % sont encore évolutifs systémiques ou polyarticulaires.

Outre les séquelles articulaires dont la prise en charge doit toujours être précoce, des complications sont possibles : amylose, iatrogènes (ostéopénie, retard de croissance).

2.3.4 Le traitement

2.3.4.1 Les médicaments

- **Aspirine** : ce traitement doit être institué en milieu hospitalier afin d'adapter la posologie. La posologie est de 100 mg/kg/jour, répartie en 6 prises. L'efficacité se juge sur les signes cliniques et le taux de la salicylémie mesurée 2 heures après l'ingestion du médicament ; les taux efficaces sont de 150 à 200 mg/l. Il faut être vigilant et se méfier d'une intoxication médicamenteuse : épistaxis, acouphènes, hépatite cytolytique.

- **Les corticoïdes** : ils sont utilisés d'emblée en cas de polysérite ou en cas d'échec des

salicylés.

- **Immunosuppresseurs.**

2.3.4.2 La rééducation

Comme dans les cas précédents, elle doit être précoce et régulièrement suivie. Les signes généraux finissent par disparaître mais les signes articulaires peuvent progresser.

En conclusion : le traitement de l'arthrite chronique juvénile est parfois difficile sur le plan psychologique. Il faut bien prévenir les parents des risques de rechute. La prise en charge doit être multidisciplinaire avec un médecin référent du traitement. Les objectifs thérapeutiques sont : soulager la douleur, contrôler le traitement de fond, prévenir les déformations et les ankyloses, optimiser le confort de vie.

Cellules T régulatrices et leur rôle dans les maladies rhumatismales: une cible potentielle pour le développement de nouvelles thérapeutiques

Résumé

Regulatory T cells have an important role in limiting immune reactions and are essential regulators of self-tolerance. Cellules T régulatrices, ont un rôle important dans la limitation des réactions immunitaires et est essentiel d'auto-régulateurs de la tolérance. Among them, CD4+CD25^{high} regulatory T cells are the best-described subset. Parmi eux, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont les meilleurs sous-décrit. In this article, we summarize current knowledge on the phenotype, function, and development of CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Dans cet article, nous résumons les connaissances actuelles sur le phénotype, la fonction, et le développement de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices. We also review the literature on the role of these T cells in rheumatic diseases and discuss the potential for their use in immunotherapy. Nous sommes également en revue la littérature sur le rôle de ces cellules T dans les maladies rhumatismales et de discuter de la possibilité de leur utilisation dans l'immunothérapie.

Introduction Introduction

Tolerance to "self" is a major immune regulatory mechanism that protects the body's own tissues from immune-mediated damages and restricts active immune responses to those against microbial invaders (Figure La tolérance à l' "autorégulation" est un mécanisme de régulation immunitaire qui protège le corps lui-même les tissus de dommages-intérêts à médiation immunitaire et limite active la réponse immunitaire à l'encontre de ces microbes envahisseurs (Figure 1). 1). A classical type of tolerance, called central tolerance, is the mechanism by which "forbidden clones" of lymphocytes that recognize self antigens are eliminated in the thymus during normal lymphocyte development Un type classique de la tolérance, de centrales de tolérance, est le mécanisme par lequel «interdit clones» de lymphocytes qui reconnaissent l'autonomie des antigènes sont éliminées dans le thymus au cours du développement normal des lymphocytes [1 - 3]. [1 - 3]. However, some lymphocyte clones with specificities for self antigens are found in animals and humans without

autoimmunity Toutefois, certains clones de lymphocytes avec les spécificités de l'auto antigènes se trouvent dans les animaux et les humains, sans l'auto-immunité [4 - 8]. [4 - 8]. In addition, autoimmunity can develop in the absence of defects in central tolerance. En outre, l'auto-immunité peut se développer en l'absence de défauts dans le centre de la tolérance. These findings initially led to the hypothesis that peripheral tolerance must prevent auto-aggression by self-reactive T cells that escape thymic deletion. Ces constatations ont conduit d'abord à l'hypothèse que la tolérance doit prévenir les périphériques auto-agression de l'auto-réactive les cellules T qui échappent thymic suppression. In the 1970s and 1980s, work on peripheral tolerance focused on characterization of specific suppressor T cells, the presumed regulators of immune responses in the periphery Dans les années 1970 et 1980, les travaux sur les périphériques de tolérance porté sur la caractérisation des cellules T suppressives spécifiques, la présomption de régulation des réponses immunitaires à la périphérie [9]. [9]. However, attempts to define and isolate suppressor T cells led to conflicting results, disappointment, and near abandonment of the field. Cependant, les tentatives de définir et d'isoler les cellules T suppressives ont conduit à des résultats, la déception, et proche de l'abandon du terrain. With the development of new technologies in the 1990s, compelling evidence was put forward to support the existence of cellular subsets that possess immunosuppressive activities, this time under the name regulatory T cells Avec le développement de nouvelles technologies dans les années 1990, la preuve a été présentée à l'appui de l'existence de cellules qui possèdent des sous immunosupresseurs activités, cette fois sous le nom de cellules T régulatrices [10]. [10].

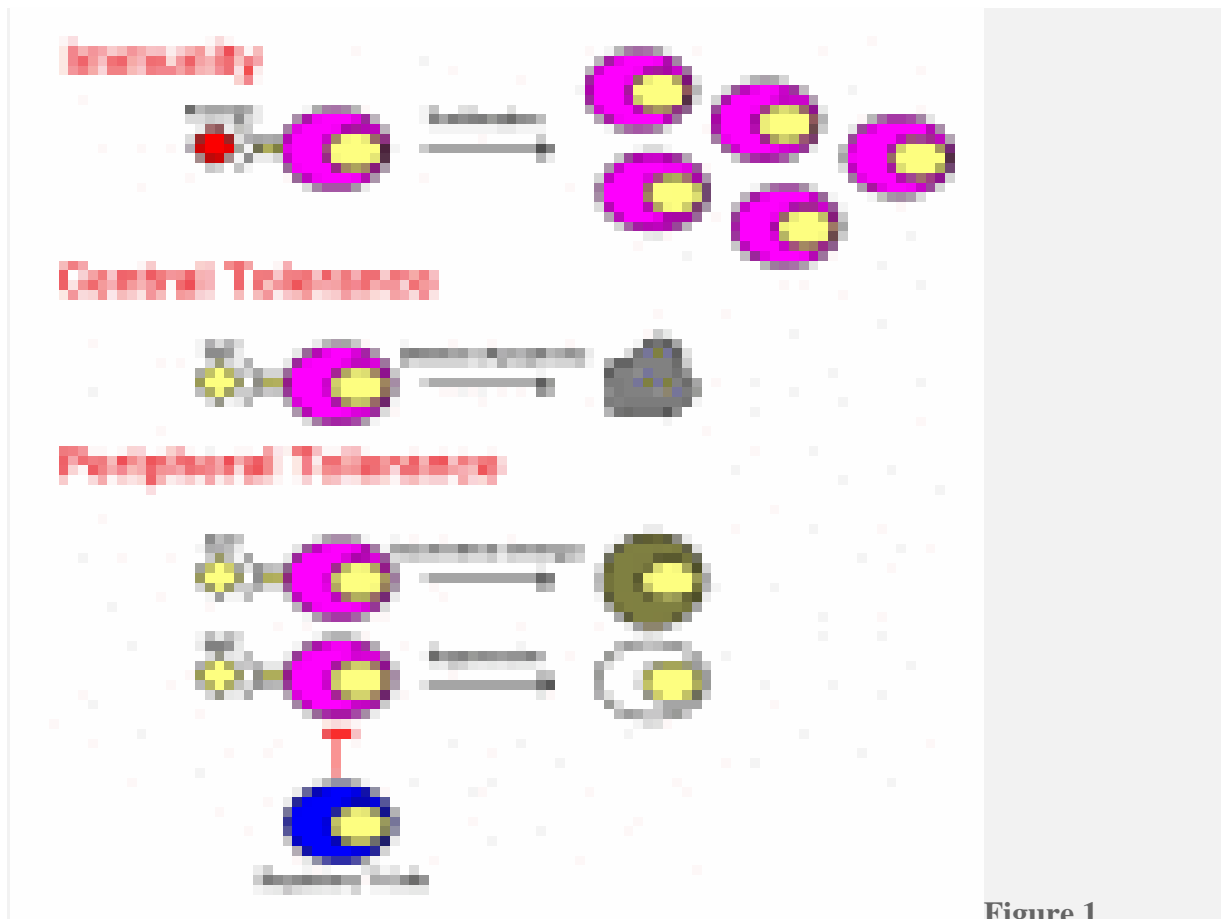


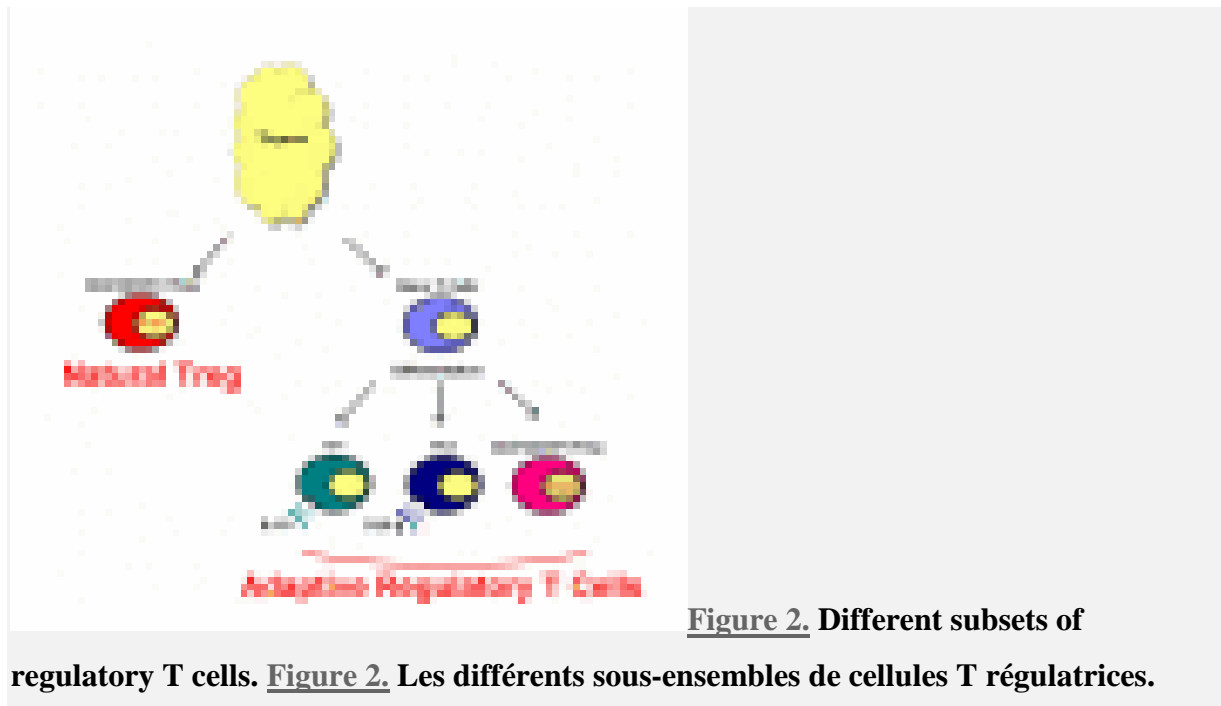
Figure 1.

Mechanisms of immune tolerance. Figure 1. Mécanismes de tolérance immunitaire.

Types of regulatory T cells Types de cellules T régulatrices

There are various types of regulatory T cells, including TCR $\alpha\beta$ +CD4+, TCR $\alpha\beta$ +CD8+, TCR $\alpha\beta$ +CD4-CD8-, and TCR $\gamma\delta$ + T cells. Il existe différents types de cellules T régulatrices, y compris TCR $\alpha\beta$ + CD4 +, TCR $\alpha\beta$ + CD8 +, TCR $\alpha\beta$ + CD4-CD8-, TCR et $\gamma\delta$ + T cells. The majority of recent research has focused on TCR $\alpha\beta$ +CD4+ regulatory T cells, of which there are several subtypes with distinct surface phenotypes, cytokine production profiles and mechanisms of immune suppression. La majorité des recherches récentes ont porté sur TCR $\alpha\beta$ + CD4 + des cellules T régulatrices, dont il existe plusieurs sous-types distincts avec les phénotypes de surface, la production de cytokines des profils et des mécanismes de défenses immunitaires. Among the subtypes, T cells produced in the thymus and delivered to the periphery as a long-lived lineage of self-antigen-specific lymphocytes are called natural CD4+CD25^{high} regulatory T cells (nTreg). Parmi les sous-types, les cellules T dans le thymus produit et livré à la périphérie comme une vie longue lignée de l'auto-antigène spécifique sont appelées lymphocytes CD4 + CD25 naturel^{élevé} de

cellules T régulatrices (nTreg). In contrast, CD4⁺ T cells that are recruited from circulating lymphocytes and acquire regulatory properties under particular conditions of stimulation are called adaptive T cells. En revanche, les cellules T CD4⁺ qui sont recrutés à partir de lymphocytes circulants de régulation et d'acquérir des propriétés dans des conditions particulières de la stimulation sont appelés adaptative T cells (Figure 2). Two types of adaptive CD4⁺ regulatory T cells are type 1 regulatory T cells (Tr1) and T helper 3 regulatory cells (Th3). Deux types de mesures d'adaptation réglementaire T CD4⁺ de type 1 les cellules sont des cellules T régulatrices (TR1) et 3 T helper réglementaire cellules (Th3). Suppressive effects of Tr1 and Th3 cells are dependent on the production of inhibitory cytokines, IL-10 and TGF- β , respectively. Suppressive effets de tr1 et Th3 cellules sont tributaires de la production de cytokines inhibitrices, IL-10 et TGF- β , respectivement [11 - 18]. [11 - 18]. A third type of adaptive regulatory T cell is the CD4⁺CD25^{high} T cell induced in the periphery; these are termed induced regulatory T cells (iTreg). Un troisième type d'adaptation de la régulation est la cellule T CD4⁺ CD25^{élevée} des lymphocytes T induite dans la périphérie, qui sont appelés cellules T régulatrices induites (iTreg). iTreg have similar properties to thymus-generated nTreg. iTreg ont des propriétés similaires à nTreg thymus généré. Both cell types are anergic and do not proliferate upon TCR stimulation. Les deux types de cellules sont anergiques et ne prolifèrent sur TCR stimulation. Both cell types can inhibit proliferation of CD4⁺CD25⁻ T cells in a dose dependent manner. Les deux types de cellules peuvent inhiber la prolifération des CD4⁺ CD25⁻T dans les cellules de manière dose-dépendante. Despite their characteristic anergy, CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells cultured with anti-CD3 antibodies (for TCR stimulation) and excess IL-2 (a T cell growth factor), can proliferate and still retain their suppressive activities. Malgré leur caractère anergie, CD4⁺ CD25^{élevé} de cellules T régulatrices de culture avec des anticorps anti-CD3 (TCR de stimulation) et l'excès d'IL-2 (a T cell growth factor), peuvent proliférer et conservent leurs activités de répression. CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells (nTreg and iTreg) are the subject of this review. CD4⁺ CD25^{élevé} de cellules T régulatrices (nTreg et iTreg) font l'objet de cet examen.



Development of CD4+CD25^{high} regulatory T cells Développement de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices

NTreg arise during normal lymphocyte ontogeny in the thymus NTreg survenir au cours normal de lymphocytes dans le thymus ontogeny [18 , 19], and this is thought to be the exclusive site of nTreg development in children [18, 19], ce qui semble être le seul lieu de développement des enfants nTreg [20]. [20]. NTreg represent 5–10% of CD4+CD8- thymocytes in humans, mice, and rats. NTreg représentent 5.10% des CD4 + CD8-thymocytes humains, souris et rats. It seems likely that nTreg are positively selected through high-affinity recognition of self peptides presented by thymic stromal cells. Il semble probable que nTreg sont positivement sélectionnés par le biais de haute affinité reconnaissance de soi, des peptides présentés par les cellules stromales thymiques. This event, possibly together with signals from thymic dendritic cells, stimulates production of anti-apoptotic molecules to protect against negative selection. Cette manifestation, éventuellement avec les signaux des cellules dendritiques du thymus, stimule la production de molécules anti-apoptotiques de protéger contre tout effet négatif de sélection. Recent data also indicate that CD4+CD25^{high} regulatory T cells have a reciprocal developmental relationship in with Th17 cells, inflammatory T helper cells that produce IL-17 Des données récentes indiquent également que les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices du développement ont une relation réciproque avec Th17 cellules inflammatoires T helper cellules qui produisent de l'IL-17 [21]. [21].

Many aspects of nTreg development in the thymus, such as their site of development, their interaction with thymic epithelial cells, and their selection are still poorly understood. NTreg nombreux aspects de développement dans le thymus, comme leur site de développement, de leur interaction avec les cellules épithéliales du thymus, et leur sélection sont encore mal compris [22 , 23]. [22, 23]. Despite these uncertainties, it is clear that the transcription factor forkhead box P3 (Foxp3) plays a major role in the ontogeny and function of nTreg. Malgré ces incertitudes, il est clair que le facteur de transcription Forkhead boîte P3 (Foxp3) joue un rôle majeur dans l'ontogenèse et la fonction de nTreg [23 - 29]. [23 - 29]. FoxP3 is preferentially and stably expressed in peripheral nTreg, even after proliferation. FOXP3 est stable et de préférence en périphérie nTreg, même après la prolifération [23 , 27]. [23, 27]. However, the signals that induce the stable up-regulation of Foxp3 and committed regulatory function in nTreg are not known. Toutefois, les signaux qui induisent la stabilité de la réglementation des Foxp3 et engagés dans nTreg fonction de réglementation ne sont pas connus. Furthermore, recent research shows that much of the nTreg transcriptional signature is not ascribable to Foxp3. En outre, des recherches récentes montrent que la plupart des nTreg signature transcriptionnelle n'est pas imputable à Foxp3. It seems that a complex regulatory mechanism upstream of Foxp3 determines nTreg lineage and is distinct from elements downstream of Foxp3 that are essential for the cell's regulatory properties. Il semble que le complexe mécanisme de régulation en amont de Foxp3 détermine nTreg lignée et est distinct de l'aval de Foxp3 éléments qui sont essentiels à la cellule de régulation des propriétés [30]. [30]. After their thymic selection, nTreg populate peripheral tissues. Après leur sélection thymique, nTreg peupler les tissus périphériques. They are believed to be long-lived and may repeatedly proliferate in the periphery upon encountering specific self antigens. Ils sont soupçonnés d'être de longue durée de vie et de mai à maintes reprises se multiplient dans la périphérie à la rencontre d'antigènes spécifiques d'auto [31 - 33]. [31 - 33]. However, their potential for continuous cell division is limited, which is thought to be associated with their diminished telomerase activity compared to CD4+CD25- T cells. Toutefois, leur potentiel de la division cellulaire continue est limité, ce qui semble être associé à leur activité de la télomérase a diminué par rapport à CD4 + CD25-T cells [34 , 35]. [34, 35].

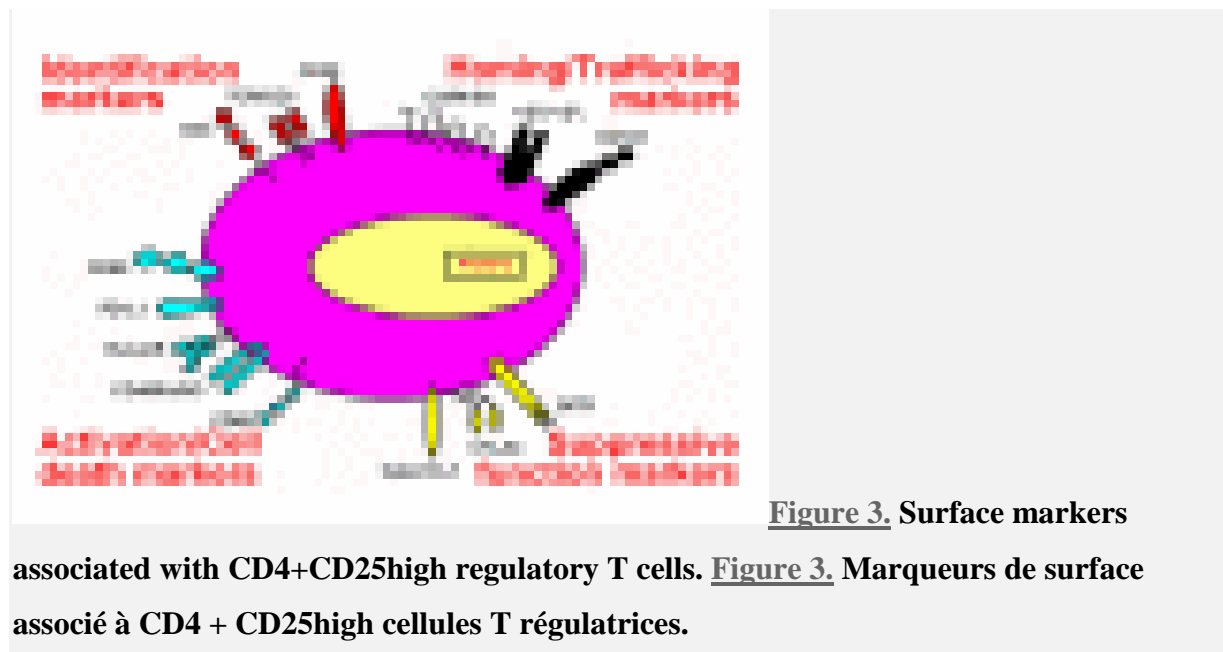
The total number of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in human peripheral blood increases with age, despite thymic involution. Le nombre total de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans le sang périphérique augmente avec l'âge, en dépit de l'involution du thymus [36]. [36]. The likely explanation is the thymus-independent generation of CD4+CD25^{high}

iTreg. L'explication est probablement le thymus indépendante de production de CD4 + CD25^{élevé} iTreg. Several lines of evidences have suggested that induction of iTreg requires FoxP3. Plusieurs lignes de témoignages ont suggéré que l'induction de l'iTreg exige FOXP3. When a Foxp3 gene is transduced into CD4+CD25- T cells, these cells acquire CD25 surface expression and other phenotypic characteristics of nTreg. Quand un gène est Foxp3 transduites en CD4 + CD25-cellules T, ces cellules acquièrent CD25 expression de surface et autres caractéristiques phénotypiques de nTreg. These transduced CD4+CD25^{high} iTreg are able to inhibit proliferation and cytokine production in the effector T cells and the development of some experimental autoimmune diseases in animals Ces transduites CD4 + CD25^{élevé} iTreg sont capables d'inhiber la prolifération et la production de cytokines dans les lymphocytes T effecteurs et le développement de certaines maladies auto-immunes expérimentales chez l'animal [37]. [37]. Murine and human studies show that several cytokines are also required for generation of extra-thymic CD4+CD25^{high} iTreg. Murin et humain des études montrent que plusieurs cytokines sont également nécessaires pour la production d'extra-thymic CD4 + CD25^{élevé} iTreg. Essential stimuli include TGF- β Essential stimuli des TGF-β [17 , 38 - 41], IFN- γ [17, 38 - 41], l'IFN-γ [42], anti-CD3/CD28 antibodies or antigen specific stimulation [42], anti-CD3/CD28 des anticorps ou antigènes spécifiques de stimulation [43 , 44], IL-4/IL-13 [43, 44], IL-4/IL-13 [45 , 46], and thrombospondin-CD47 interaction [45, 46], et l'interaction CD47-thrombospondin [46]. [46]. Murine studies also show that tolerogenic conditions and homeostatic proliferation during lymphopenia induce the development of CD4+CD25^{high} Foxp3+ iTreg *in vivo* Murine études montrent également que les conditions et homéostatiques TOLEROGENIQUES prolifération au cours de lymphopénie induire le développement de CD4 + CD25 + iTreg^{élevé} Foxp3 *in vivo* [47 - 51]. [47 - 51].

Phenotype of CD4+CD25^{high} regulatory T cells Phenotype de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices

No specific marker for CD4+CD25^{high} regulatory T cells is yet known (Figure Aucun marqueur de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices n'est pas encore connu (Figure 3). 3). Foxp3 has been considered the most reliable marker Foxp3 a été considéré comme le marqueur le plus fiable [23], but is intracellular and cannot be used for isolation or *in vivo* tracking of CD4+CD25^{high} regulatory T cells. [23], mais il est intracellulaires et ne peuvent pas être utilisés pour l'isolation ou le suivi *in vivo* de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices. In addition, activation of CD4+CD25- T cells can transiently up-regulate FoxP3

expression in human cells, although this is not the case in mice. En outre, l'activation des CD4 + CD25-T cellules transitoirement jusqu'à réguler l'expression de FOXP3 dans les cellules humaines, même si ce n'est pas le cas chez la souris [41 , 52 , 53]. [41, 52, 53]. Hence, FoxP3 alone may not be a specific marker for human CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Par conséquent, seul FOXP3 ne peut pas être un marqueur spécifique de l'homme CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [53]. [53].



Another molecule associated with CD4+CD25^{high} regulatory T cells is CD25, the α chain of the IL-2 receptor. Both nTreg and iTreg constitutively express CD25 and suppressive activity is optimal in CD4+ T cells expressing the highest levels of CD25 (approximately 2–4% of human peripheral blood CD4+ T cells). Une autre molécule de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices CD25, la chaîne α du récepteur de l'IL-2, deux nTreg et constitutivement iTreg exprimer CD25 et l'activité suppressive est optimale dans les cellules T CD4 + exprimant le plus haut niveau de CD25 (environ 2 -- 4% de l'homme du sang périphérique de cellules T CD4 +). However, CD25 by itself has limitations as a marker for CD4+CD25^{high} regulatory T cells, as it is also up-regulated in activated effector T cells. Toutefois, CD25 par lui-même a ses limites comme un marqueur de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices, comme il l'est également réglementé dans les lymphocytes T effecteurs activés. The recent discovery of low expression of CD127 (IL-7 receptor α) on CD4+CD25^{high} regulatory T cells provides further delineation of this population. La découverte récente de la faible expression de CD127 (IL-7 receptor α) CD4 + CD25^{haut} sur les cellules T régulatrices^{haut} donne plus de la délimitation de

cette population [54 - 56]. [54 - 56]. However, some regulatory CD4+ T cells that are Foxp3+CD127^{low} express little-to-no CD25. Toutefois, certains de régulation des cellules T CD4 + qui sont Foxp3 + CD127^{faible} exprimer peu-à-pas de CD25 [56]. [56].

Several other molecules associated with CD4+CD25^{high} regulatory T cells have been described. Plusieurs autres molécules associées à CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices ont été descrites. In humans, these cells constitutively express intracellular cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and glucocorticoid-induced tumor-necrosis-factor-receptor-related protein (GITR). Chez l'homme, ces cellules expriment constitutivement intracellulaire des lymphocytes T cytotoxiques antigène 4 (CTLA-4) et glucocorticoid-induced tumor-necrosis-factor-receptor-related protein (GITR). Upon activation, they also express membrane-bound TGF- β and HLA-DR. Après activation, elles expriment également membrane-bound TGF- β et HLA-DR [57]. [57]. Other surface markers reportedly expressed on human CD4+CD25^{high} regulatory T cells include CD69, CD45RA/CD45RO, CD134 (OX40), CD95, and programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). Autres marqueurs de surface aurait exprimé sur les CD4 + CD25^{élevé} des cellules T régulatrices CD69, CD45RA/CD45RO, CD134 (OX40), CD95, et la mort cellulaire programmée ligand-1 (PD-L1). CD4+CD25^{high} regulatory T cells also express chemokine receptors to direct their migration to different tissues. CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices également exprimer chemokine receptors direct à leur migration vers les différents tissus. Current data suggest that signals from various chemokines and integrin ligands determine which membrane chemokine receptors and integrins are expressed on CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Les données actuelles suggèrent que les signaux des différents intégrin ligands de chimiokines et de déterminer les récepteurs de chimiokines qui membrane et les intégrines sont exprimées sur les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices. Similar to effector T cells, CD62L (also known as L-selectin) and CCR7 are important lymph node homing molecules for CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Semblables à des cellules T effectrices, CD62L (également connu sous le nom de L-sélectine) et CCR7 sont importants ganglion homing molécules CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [58]. [58]. The majority of CD4+CD25^{high} regulatory T cells express CCR4 and CCR8. La majorité des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices exprimer CCR4 et CCR8 [59], but other chemokine receptors and integrin molecules, such as CD103, are also present. [59], mais d'autres récepteurs de chimiokines et de molécules d'intégrines, tels CD103, sont également présents. The expression level of integrins dictates the direction of cell migration. Le niveau d'expression des intégrines dicte le sens de la migration cellulaire. For example,

CD4+CD25^{high} CD103⁻ regulatory T cells preferentially migrate to lymph nodes, whereas CD4+CD25^{high} CD103⁺ regulatory T cells efficiently migrate into inflammatory sites. Par exemple, CD4 + CD25⁻CD103^{haute} cellules T régulatrices de préférence migrer vers les ganglions lymphatiques, alors que les CD4 + CD25 + CD103^{haute} cellules T régulatrices efficacement migrer dans les sites inflammatoires [58]. [58]. Most human CD4+CD25^{high} regulatory T cells are believed to be in a late stage of differentiation. La plupart des humains CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont soupçonnés d'être dans un stade de différenciation. This notion is supported by their expression of activation/memory markers, as indicated above. Cette notion est soutenue par l'expression de l'activation / la mémoire des marqueurs, comme indiqué ci-dessus [60]. [60].

The absence of specific markers makes it difficult to isolate pure populations of CD4+CD25^{high} regulatory T cells, to further characterize their phenotype. L'absence de marqueurs spécifiques, il est difficile d'isoler des populations pures de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices, à caractériser leur phénotype. At least a small number of non-regulatory activated effector T cells usually contaminate isolated CD4+CD25^{high} regulatory T cells, due to the overlapping expression of CD25. Au moins un petit nombre de non-régulation des cellules T effectrices activées contaminent généralement isolés CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices, en raison du chevauchement expression de CD25. Thus, strategies to expand CD4+CD25^{high} regulatory T cells for higher yield and purity have been sought. Ainsi, les stratégies d'expansion^{élevé} de CD4 + CD25 des cellules T régulatrices pour un rendement supérieur et de la pureté, ont été recherchées. Use of IL-2, a T cell growth factor that induces proliferation of CD4+CD25^{high} regulatory T cells *in vitro*, was considered. L'utilisation de l'IL-2, un facteur de croissance des cellules T qui induit la prolifération des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices *in vitro*, a été examiné. However, IL-2 also favors the expansion of non-regulatory effector T cells. Cependant, l'IL-2 favorise aussi l'expansion de la non-régulation des cellules T effectrices. Another candidate is the immunosuppressive drug rapamycin (sirolimus), used for the prevention of organ transplant rejection as well as resistant graft versus host disease (GVHD). Un autre candidat est le médicament immunosuppresseur rapamycine (sirolimus), utilisé pour la prévention du rejet de greffes d'organes ainsi que résistant à la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) [61 - 63]. [61 - 63]. Human peripheral blood CD4+CD25^{high} regulatory T cells cultured in the presence of rapamycin survive and vigorously expand for at least 3 weeks, while effector T cells are inhibited from proliferation. Humaines du sang périphérique CD25 + CD4^{élevé} de culture de

cellules T régulatrices, en présence de rapamycine survivre et développer vigoureusement pendant au moins 3 semaines, alors que les lymphocytes T effecteurs sont inhibées de la prolifération. This phenomenon is thought to result from differential intracellular signaling in CD4+CD25^{high} regulatory T cells compared to CD4+CD25⁻ effector T cells in response to rapamycin, which blocks progression from G1 into S phase in activated effectors Ce phénomène est à la suite de la pensée différentielle de signalisation intracellulaire dans les CD4 + CD25^{réglementaires} par rapport aux cellules T CD4 + CD25-T effecteurs des cellules en réponse à la rapamycine, qui bloque la progression du G1 en phase S dans effecteurs activés [64]. [64]. The rapamycin-expanded CD4+CD25^{high} regulatory T cells are suppressive and have the same phenotype as freshly isolated blood CD4+CD25^{high} regulatory T cells. La rapamycine élargi CD4 + CD25^{réglementaires} sont les cellules T suppressives et ont le même phénotype que fraîchement isolés du sang CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices. Thus, *in vitro* rapamycin may allow the generation of highly efficient CD4+CD25^{high} regulatory T cells and better characterization of their functions for potential clinical use Ainsi, *in vitro*, la rapamycine peut permettre la génération de travailleurs hautement efficace CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et une meilleure caractérisation de leurs fonctions pour l'utilisation clinique potentielle [65 , 66]. [65, 66].

CD4+CD25^{high} regulatory T cell function CD4 + CD25^{haute} fonction des cellules T régulatrices

A key characteristic of CD4+CD25^{high} regulatory T cells is their *in vitro* anergy. Une caractéristique clé de CD4 + CD25^{réglementaires} de leurs cellules T *in vitro* est anergie. In contrast to CD4+CD25⁻ T cells, which proliferate upon receiving T cell receptor (TCR) stimulation, CD4+CD25^{high} regulatory T cells are unresponsive to this proliferative signal and do not produce IL-2. Contrairement à CD4 + CD25-T cells, qui prolifèrent lors de la réception de T cell receptor (TCR) stimulation, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont insensibles à ce signal de prolifération et ne produisent pas d'IL-2. However, CD4+CD25^{high} regulatory T cells cultured with anti-CD3 antibodies for TCR stimulation and excess exogenous IL-2 overcome anergy and proliferate; blocking IL-2 inhibits this phenomenon Toutefois, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices de culture avec des anticorps anti-CD3 pour TCR et l'excès de stimulation exogène IL-2 et de surmonter anergie proliférer; blocage de l'IL-2 inhibe cette phénomène [67]. [67]. The anergic state of CD4+CD25^{high} regulatory T cells can also be overcome by anti-CD28 costimulation or interaction with mature dendritic cells Le anergiques état de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices

peuvent également être résolus par des anti-CD28 costimulation ou de l'interaction avec les cellules dendritiques matures [68 - 70]. [68 - 70]. Interestingly, recent studies suggest that CD4+CD25^{high} regulatory T cells are not anergic *in vivo* , but have a high turnover rate Fait intéressant, des études récentes suggèrent que CD4 + CD25^{réglementaires} ne sont pas des cellules T *in vivo* anergiques, mais ont un taux de rotation élevé [71 , 72]. [71, 72].

The second cardinal feature of CD4+CD25^{high} regulatory T cells is their ability to suppress immune responses Le deuxième élément cardinal de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices est leur capacité à inhiber la réaction immunitaire [72 , 73]. [72, 73]. Suppression occurs when CD4+CD25^{high} regulatory T cells are activated with antigens recognized by their specific TCR, but can be maintained without further TCR stimulation Répression se produit lorsque les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont activés avec les antigènes reconnus par leurs TCR, mais peut être maintenu sans autre TCR stimulation [74]. [74]. Thus, suppressive activity is antigen-nonspecific. Ainsi, l'activité suppressive est un antigène non spécifique. However, CD4+CD25^{high} regulatory T cells that share the same antigenic specificity with effector cells are more suppressive. Toutefois, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices qui partagent la même spécificité antigénique avec des cellules effectrices sont plus répressives. Similarly, allogeneic CD4+CD25^{high} regulatory T cells are suppressive, but autologous CD4+CD25^{high} regulatory T cells are more potent suppressors. De même, allogéniques CD4 + CD25^{réglementaires} sont les cellules T suppressives, mais autologues CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont plus puissants suppresseurs. Some studies suggest that CD4+CD25^{high} regulatory T cells inhibit proliferation of effector CD4+CD25⁻ T cells and CD8⁺ T cells by arresting the proliferation of these cells at G1-S interphase of the cell cycle Certaines études suggèrent que les CD4 + CD25^{réglementaires} inhiber la prolifération des cellules T CD4 + d'effecteur-CD25 des cellules T CD8 + et les cellules T par l'arrêt de la prolifération de ces cellules à l'interphase G1-S du cycle cellulaire [75]. [75]. Interestingly, the addition of exogenous IL-2 does not overcome the suppression, suggesting unresponsiveness at the level of the IL-2 receptor Fait intéressant, l'ajout d'IL-2 exogène ne permet pas de surmonter la répression, ce qui suggère l'absence de réaction au niveau de l'IL-2 receptor [72] [72]

Contact-dependent suppression by CD4+CD25^{high} regulatory T cells has been reported to occur via CTLA-4 signaling: CTLA-4 blockade leads to diminished suppression of effector T cell proliferation by CD4+CD25^{high} regulatory T cells Contact-dependent suppression de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices a été signalé de se produire par CTLA-4 signaling:

CTLA-4 blocus entraîne une diminution de la suppression de la prolifération des cellules T effecteurs de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [76 , 77]. [76, 77]. Recent studies have suggested that multiple CTLA-4 associated pathways could mediate suppression by CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Des études récentes ont suggéré que plusieurs associés CTLA-4 voies pourraient médiation répression par CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices. Preferential engagement of CTLA-4, instead of CD28, with CD80/CD86 may provide a negative proliferative signal Préférentiels engagement de CTLA-4, au lieu de CD28, avec CD80/CD86 mai fournir un signal négatif proliférative [78]. [78]. Alternatively, CTLA-4 on CD4+CD25^{high} regulatory T cells may signal dendritic cells to produce the immunosuppressive cytokines, IL-10 and TGF- β Sinon, CTLA-4 sur les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai signal des cellules dendritiques pour produire les immunosuppresseurs cytokines, IL-10 et TGF- β [79]. [79]. In a novel mechanism, suggested by results of Fallarino et al., CTLA-4 signals dendritic cells to produce high levels of the enzyme indoleamine, which in turn breaks down tryptophan, an amino acid important for T cell proliferation Dans un nouveau mécanisme, proposé par les résultats de Fallarino et al., CTLA-4 signaux des cellules dendritiques à produire des niveaux élevés de l'enzyme indoleamine, qui se décompose à son tour, le tryptophane, un acide aminé important pour la prolifération des cellules T [80], and consequentially inhibits the proliferation of effector T cells. [80], et par conséquent inhibe la prolifération des cellules T effectrices.

While the main targets of suppression by CD4+CD25^{high} regulatory T cells are innate and adaptive immune cells Alors que les principales cibles de la répression par les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont innée et adaptative des cellules immunitaires [81], these regulatory T cells also participate in immune responses against infectious agents [81], ces cellules T régulatrices, participent également aux réponses immunitaires contre les agents infectieux [82], malignant cells [82], des cellules malignes [83], and allogeneic organ and stem-cell grafts [83], et l'allogreffe d'organes et greffes de cellules souches [84]. [84]. Although CD4+CD25^{high} regulatory T cells regulate both Th1 and Th2 immune responses, Th2 cells may partially escape this suppressive activity via their ability to respond to growth factors other than IL-2, such as IL-4, IL-7, and IL-9 Bien que les CD4 + CD25^{réglementaires} régissent les cellules T Th1 et Th2 la réponse immunitaire, les cellules Th2 mai partiellement échapper à cette activité suppressive par leur capacité à répondre à la croissance des facteurs autres que l'IL-2, tels que IL-4, IL-7, et IL -9 [85]. [85]. In contrast, the proliferation of Th1 cells is only restored by the administration of IL-15 En revanche, la prolifération des cellules

Th1 est seulement restaurée par l'administration d'IL-15 [85]. [85]. In mice, the depletion of CD4+CD25^{high} regulatory T cells prevents antigen-induced Th2 differentiation by increasing the differentiation of Th1 cells Chez la souris, la diminution des CD4 + CD25^{réglementaires} empêche l'antigène des cellules T induite par la différenciation Th2 en augmentant la différenciation des cellules Th1 [86 , 87]. [86, 87]. Under appropriate conditions, CD4+CD25^{high} regulatory T cells are able to confer suppressive capacity on CD4+CD25- T cells, converting them to either Th3 or Tr1 cells Dans des conditions appropriées, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont capables de conférer la capacité de répression sur les CD4 + CD25-T cells, soit de les convertir en Th3 ou cellules tr1 [88 , 89]. [88, 89].

CD4+CD25^{high} regulatory T cells and autoimmunity CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et auto-immunité

Several autoimmune disorders have been linked to physical and genetic alterations in thymus that disrupt the development of nTreg. Plusieurs troubles auto-immuns ont été liés à la physique et des altérations génétiques dans le thymus qui perturbent le développement de nTreg. Thymectomized neonatal mice are deficient in CD4+CD25^{high} regulatory T cells and develop multi-organ autoimmune disease, which can be overcome by the adoptive transfer of CD25+ thymocytes from normal mice Thymectomized néonatale souris sont déficientes en CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et de développer plusieurs organes maladie auto-immune, qui peut être surmonté par le transfert adoptif de thymocytes CD25 + à partir de souris normales [90 , 91]. [90, 91]. Children with thymic hypoplasia as a result of the 22.q2 deletion syndrome display impaired CD4+CD25^{high} regulatory T cell generation and have an increased risk of developing an autoimmune disorder Les enfants avec une hypoplasie du thymus à la suite de la suppression du syndrome 22.q2 affichage facultés CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices génération et ont un risque accru de développer une maladie auto-immune [92]. [92]. Mutations in Foxp3 result in the scurfy phenotype in mice. Mutations in Foxp3 résultat scurfy dans le phénotype des souris. Foxp3 mutant "scurfy" mice and Foxp3-null mice lack CD4+CD25^{high} regulatory T cells and die of a lymphoproliferative-wasting disease, likely due to uncontrolled expansion of effector T lymphocytes. Foxp3 mutant "scurfy" des souris et Foxp3-null mice manque CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et de mourir d'une maladie lymphoproliférative perdre, probablement due à l'expansion incontrôlée de lymphocytes T effecteurs. Adoptive transfer of CD4+CD25^{high} regulatory T cells into neonatal Foxp3-null or scurfy mice protects them temporarily from disease

Adoptive transfert de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans néonatale Foxp3-nul ou scurfy souris protège temporairement de la maladie [92 , 93]. [92, 93].

Human patients with Foxp3 gene mutations develop IPEX syndrome, a potentially fatal disorder, characterized by immune dysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy (Table Humaines avec les patients les mutations génétiques Foxp3 développer IPEX syndrome, un trouble potentiellement mortelle, caractérisée par le dérèglement immunitaire, polyendocrinopathy et enteropathy (tableau 1) 1) [94 - 96]. [94 - 96]. IPEX CD4+CD25^{high} regulatory T cells are less suppressive, although their surface phenotype and levels in peripheral blood remain normal IPEX CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont moins répressive, même si leur phénotype de surface et les niveaux dans le sang périphérique reste normale [97]. [97]. Consequently, it is suggested that functional insufficiency rather than defective differentiation of CD4+CD25^{high} regulatory T cells may occur in these patients. Par conséquent, il est suggéré que plutôt que de l'insuffisance fonctionnelle défectueux différenciation de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai survenir chez ces patients. Allogeneic bone marrow transplantation in IPEX subjects is effective in correcting Foxp3 associated dysfunctions Transplantation de moelle osseuse allogénique dans IPEX sujets est efficace dans la correction des dysfonctionnements Foxp3 [98], and clinical recovery accompanies regeneration of functionally competent CD4+CD25^{high} regulatory T cells [98], et la guérison clinique accompagne la régénération de fonctionnellement compétentes CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [99]. [99].

In addition to IPEX, many more common polygenic autoimmune disorders, including multiple sclerosis, type 1 diabetes, are hypothesized to have abnormalities in CD4+CD25^{high} regulatory T cell function En plus de l'IPEX, beaucoup d'autres maladies auto-immunes polygénique commune, y compris la sclérose en plaques, le diabète de type 1, ont émis l'hypothèse que les anomalies de CD4 + CD25^{haute} fonction des cellules T régulatrices [100 - 105]. [100 - 105]. Below, we consider this hypothesis and discuss findings from studies of these cells in rheumatic diseases. Ci-dessous, nous considérons cette hypothèse et examiner les résultats de l'étude de ces cellules dans les maladies rhumatismales. Across the spectrum of autoimmune diseases, it is not yet clear whether changes in these cells are primary or secondary to disease. Dans l'ensemble du spectre des maladies auto-immunes, il n'est pas encore clair si ces changements dans les cellules primaires ou secondaires à la maladie.

CD4+CD25^{high} regulatory T cells in rheumatic diseases CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans les maladies rhumatismales

In rheumatic diseases, most studies have focused on CD4+CD25^{high} regulatory T cells, while the roles of other regulatory T cell types remain unclear (Table Dans les maladies rhumatismales, la plupart des études ont porté sur CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices, tandis que les rôles des autres types de cellules T régulatrices restent flous (tableau 2). 2).

Early attempts to characterize CD4+CD25^{high} regulatory T cells were flawed due to use of high surface expression of CD25 as the single cell marker and the resulting inclusion of variable numbers of activated T effector cells over the course of disease. Les premières tentatives pour caractériser CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices étaient erronées en raison de l'utilisation de surface de haute expression de CD25 comme l'unique marqueur de la cellule et de l'inclusion de la variable nombre de cellules effectrices T activés au cours de la maladie. In addition, levels and/or activity of CD4+CD25^{high} regulatory T cells are influenced by different immunosuppressive treatments. En outre, les niveaux et / ou de l'activité de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont influencés par les différents traitements immunosuppresseurs. Therefore, future studies that employ a better combination of markers (eg CD4, CD25, and CD127) and consider medication status and disease severity in the analysis will be important. Par conséquent, les études futures qui emploient une meilleure combinaison de marqueurs (par exemple, CD4, CD25 et CD127) et examiner le statut des médicaments et la gravité de la maladie dans l'analyse sera importante. Nonetheless, current studies of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in rheumatic diseases provide the scientific foundation for further research. Néanmoins, les études actuelles de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans les maladies rhumatismales fournir les bases scientifiques pour une recherche plus poussée.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) L'arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Research on CD4+CD25^{high} regulatory T cells in juvenile idiopathic arthritis (JIA) has revealed distinct abnormalities in function and distribution in various disease subtypes. Recherche sur les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a révélé des anomalies distinctes en fonction et de la distribution dans les différents sous-types de la maladie. De Kleer et al. De Kleer et al. found reduced numbers of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells in extended oligoarticular JIA, compared to persistent oligoarticular JIA a réduit le nombre de CD4 + CD25 circulant^{élevé} de cellules T régulatrices dans de longues oligoarticular JIA, par rapport à la persistance de oligoarticular

JIA [[106](#)]. [106]. The numbers of CD4+CD25^{high} Foxp3+ regulatory T cells in the synovial fluid of inflamed joints were comparable, but more CD4+CD25^{intermediate} Foxp3+ regulatory T cells were present in persistent vs. extended oligoarticular JIA. Le nombre de CD4 + CD25 +^{haut} Foxp3 cellules T régulatrices dans le liquide synovial des articulations enflammées étaient comparables, mais plus de CD4 + CD25 +^{intermédiaire} Foxp3 cellules T régulatrices étaient présents dans la persistance prolongée oligoarticular c. JIA. Synovial fluid CD4+CD25^{high} regulatory T cells had more potent *in vitro* suppressive effects compared to their peripheral blood counterparts, suggesting possible functional enhancement of these cells in the joints. Synovial fluid CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices a plus puissants *in vitro* suppressive effets par rapport à leurs homologues du sang périphérique, suggérant possible amélioration fonctionnelle de ces cellules dans les joints. In addition, CD4+CD25^{high} regulatory T cells more easily suppress peripheral blood CD4+CD25- T effector cells than T effectors from synovial fluid, consistent with *in vitro* findings on the effects of IL-1 and IL-6 on susceptibility to suppression. En outre, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices réprimer plus facilement du sang périphérique CD25 + CD4-T des cellules effectrices que T effecteurs de liquide synovial, en accord avec les résultats *in vitro* sur les effets de l'IL-1 et IL-6 sur la sensibilité à la suppression [[107](#)]. [107]. The authors conclude that CD4+CD25^{high} regulatory T cells cannot prevent disease development, but synovial CD4+CD25^{high} regulatory T cells may contribute to reversal of ongoing inflammation in persistent oligoarticular JIA. Les auteurs concluent que les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices ne peuvent pas empêcher le développement de la maladie, mais synovial CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai contribuer à l'inversion du cours de l'inflammation persistante oligoarticular JIA [[106](#) , [108](#)]. [106, 108].

In another study of synovial CD4+CD25^{high} regulatory T cells in persistent and extended oligoarticular JIA, Massa et al. Dans une autre étude de synovial CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans la persistance et l'étendue oligoarticular JIA, Massa et al. demonstrated that certain epitopes of human HSP increase the frequency of CD4+CD25^{high} regulatory T cells and induce Foxp3 expression démontré que certains épitopes de l'homme HSP augmenter la fréquence de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et d'induire l'expression Foxp3 [[109](#)]. [109]. Reactivity of CD4+CD25^{high} regulatory T cells to these human HSP epitopes appears to influence regulation of inflammation in oligoarticular JIA. Réactivité des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices à ces épitopes PSH semble avoir une influence sur la réglementation de l'inflammation dans oligoarticular JIA [[109](#)]. [109].

In systemic JIA, circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cell frequency was reported to be lower than healthy controls. En systémique JIA, CD4 + CD25 circulant à haute fréquence de cellules T régulatrices a été signalé à être plus faible que les contrôles en bonne santé [110]. [110]. Studies from our laboratory showed that circulating CD4+CD25^{high} CD127^{lo/-} regulatory T cell numbers are normal, but their *in vitro* suppressive function is lower than that of healthy controls (unpublished data). Les études de notre laboratoire ont montré que les CD4 + CD25 circulant élevé CD127^{lo/-} le nombre de cellules T régulatrices sont normales, mais leur fonction suppressive *in vitro* est inférieur à celui des contrôles sains (données non publiées). This defect in CD4+CD25^{high} regulatory T cell-mediated suppression does not appear to result from a deficiency of CD45RA+ naïve cells, the more suppressive subset of CD4+CD25^{high} CD127^{lo/-} regulatory T cells (unpublished data). Ce défaut de CD4 + CD25 réglementaires T cell-mediated suppression ne semble pas résulter d'une déficience de CD45RA + cellules naïves, les plus sous-suppressive de CD4 + CD25 élevé CD127^{lo/-} cellules T régulatrices (données non publiées). In contrast, we find reduced levels of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells in polyarticular JIA (unpublished data). En revanche, nous trouvons la réduction des niveaux de circulation de CD4 + CD25 élevé de cellules T régulatrices dans polyarticulaire JIA (données non publiées).

Ruprecht et al. Ruprecht et al. [111] also investigated CD4+CD25^{high} regulatory T cells in synovial fluid of patients with JIA. [111] a également enquêté sur les CD4 + CD25 élevé de cellules T régulatrices dans le liquide synovial de patients atteints d'AJI. They found that CD4+CD25^{high} regulatory T cells expressing surface CD27 exhibit a higher level of Foxp3 and have stronger suppressive activity. Ils ont constaté que les CD4 + CD25 réglementaires surface des cellules T exprimant CD27 présentent un niveau plus élevé de Foxp3 et ont renforcé l'activité suppressive. They concluded that, used in conjunction with CD25, CD27 is a useful marker to distinguish regulatory from effector T cells in inflamed tissues. Ils ont conclu que, utilisée en combinaison avec CD25, CD27 est un marqueur utile de distinguer les effets de la régulation des cellules T dans les tissus enflammés. However, others have disputed the specificity of CD27 as a CD4+CD25^{high} regulatory T cell marker. Toutefois, d'autres ont contesté la spécificité de CD27 en tant que CD4 + CD25 élevé marqueur des cellules T régulatrices [112]. [112].

Another important issue is how various JIA treatments affect CD4+CD25^{high} regulatory T cell distribution and function. Une autre question importante est de savoir comment affecter les divers traitements JIA CD4 + CD25 élevé de cellules T régulatrices et la fonction de

distribution. It was reported that methotrexate and corticosteroids do not influence the frequency or activity of these cells in JIA Il a été signalé que le méthotrexate et les corticoïdes n'ont pas d'influence sur la fréquence ou de l'activité de ces cellules dans JIA [106 , 110]. [106, 110]. De Kleer et al. De Kleer et al. observed normalization of levels of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cell after autologous stem cell transplantation (ASCT), perhaps from the preferential homeostatic expansion of CD4+CD25^{high} regulatory T cells during the lymphopenic phase of immune reconstitution. observé la normalisation des niveaux de diffusion des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT), peut-être de la préférentiel homéostatique expansion de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices lymphopenic au cours de la phase de reconstitution immunitaire. They postulated that ASCT reprograms auto-reactive T cells and restores the immune regulatory network of CD4+CD25^{high} regulatory T cells Ils ont émis l'hypothèse que ASCT reprograms T auto-réactifs et restaure les cellules immunitaires de réglementation réseau de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [110]. [110].

Rheumatoid arthritis (RA) La polyarthrite rhumatoïde (RA)

Reported data on frequency and activity of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in rheumatoid arthritis (RA) are conflicting. Les données sur la fréquence et de l'activité de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans la polyarthrite rhumatoïde (RA) sont contradictoires. Liu et al. Liu et al. found the quantities and functional properties of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in peripheral blood of RA patients to be comparable to healthy control subjects trouvé les quantités et les propriétés fonctionnelles de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans le sang périphérique des patients atteints de RA être comparables à des sujets contrôles sains [113 , 114], while Cao et al. [113, 114], tandis que Cao et al. reported a decreased frequency of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in peripheral blood of RA subjects a fait état d'une diminution de la fréquence des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans le sang périphérique de sujets RA [114]. [114]. Some studies found that treatment with methotrexate, hydroxychloroquine, anti-TNF- α , and systemic/intra-articular steroids does not influence the abundance or suppressive function of CD4+CD25^{high} regulatory T cells Certaines études ont trouvé que le traitement avec le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, anti-TNF- α , et systémiques et intra-articulaire de stéroïdes n'a pas d'influence sur l'abondance ou de la fonction suppressive de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [115 - 118], while others reported increased levels and suppressive function with TNF- α blockade [115 -

118], tandis que d'autres ont signalé une augmentation des niveaux de répression et de fonctionner avec le TNF- α blocus [117 , 118]. [117, 118].

Nevertheless, there is a consensus that synovial fluid in inflamed joints is enriched in CD4+CD25^{high} regulatory T cells Néanmoins, il existe un consensus sur le fait que le liquide synovial dans l'inflammation des articulations est enrichie en CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [113 , 114 , 119]. [113, 114, 119]. These synovial CD4+CD25^{high} regulatory T cells express increased levels of inflammation-related chemokine receptors, such as CCR4, CCR5, and CXCR4 Ces synovial CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices exprimer une augmentation de l'inflammation liée à des récepteurs de chimiokine, comme CCR4, CCR5 et CXCR4 [120]. [120]. Like findings in JIA, evidence for the increased resistance of RA synovial T effector cells to suppression by CD4+CD25^{high} regulatory T cells has been reported Comme les conclusions de JIA, preuve de la résistance accrue des T RA synovial à la suppression des cellules effectrices CD4 + CD25 par les cellules T régulatrices^{élevé} a été rapporté [116]. [116]. Behrens et al. Behrens et al. linked CD4+CD25^{high} regulatory T cell dysfunction in RA to a disturbance in the homeostatic relationship between CD4+CD25^{high} regulatory T cells and Th1 cells in the synovium. CD4 + CD25 liées^{réglementaires} dysfonction des cellules T dans la PR à une perturbation dans les relations homéostatiques entre CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et des cellules Th1 dans la synoviale. CD4+CD25^{high} regulatory T cells from RA subjects are capable of suppressing the production of IFN- γ by synovial membrane Th1 lymphocytes CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices RA sujets sont capables de supprimer la production d'IFN- γ par la membrane synoviale lymphocytes Th1 [121]. [121]. However, the ratio of CD4+CD25^{high} regulatory T cells to IFN- γ producing cells is lower in the synovial membrane than in synovial fluid or blood. Toutefois, le taux de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices à l'IFN- γ production de cellules est plus faible dans la membrane synoviale que dans le liquide synovial ou le sang. The authors suggest that the local imbalance between Th1 and CD4+CD25^{high} regulatory T cells may be responsible for repeated rheumatic flares and could be a target for future treatments Les auteurs suggèrent que le déséquilibre entre les locaux Th1 et CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai chargé de rhumatismes éruptions répétées et pourraient être une cible pour de futurs traitements [121]. [121].

Systemic lupus erythematosus (SLE) Systemic lupus erythematosus (SLE)

Findings that central tolerance remains intact in murine models of SLE suggest a critical breakdown of peripheral tolerance in this disease Appréciation que le centre de la tolérance

demeure intacte dans des modèles murins de la SLE proposent une critique de la ventilation périphérique de tolérance dans cette maladie [122 - 124]. [122 - 124]. Consistent with this possibility, most studies in human SLE indicate that CD4+CD25^{high} regulatory T cell distribution is altered in association with active disease. En accord avec cette possibilité, la plupart des études chez l'homme indiquent que SLE CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices de distribution est modifié, en association avec la maladie active. Numbers of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells decrease in patients with active SLE Numéros de diffusion des CD4 + CD25^{élevé} diminution des cellules T régulatrices chez les patients atteints d'actifs SLE [125 - 127] while clinical remission is associated with elevated or normal CD4+CD25^{high} regulatory T cell frequency [125 - 127], tout en rémission clinique est associé à élevé ou normal de CD4 + CD25^{haute} fréquence de cellules T régulatrices [128 - 131]. [128 - 131]. A single study reported that disease activity in SLE correlates positively with the numbers of CD4+CD25^{high} regulatory T cells Une seule étude a indiqué que l'activité de la maladie dans SLE corrélation positive avec le nombre de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [131]. [131].

In a study of CD4+CD25^{high} regulatory T cell function, Vallencia et al. Dans une étude de CD4 + CD25^{haute} fonction des cellules T régulatrices, Vallencia et al. claimed that a reversible defect occurs in patients with SLE. a fait valoir qu'un défaut réversible chez les patients avec LED. CD4+CD25^{high} regulatory T cells from active but not inactive SLE patients were deficient in *in vitro* suppressive activity and had decreased Foxp3 mRNA and protein CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices active, mais pas inactive SLE patients étaient déficientes dans l'activité suppressive *in vitro* et a diminué Foxp3 ARNm et de protéines [132 , 133]. [132, 133]. Opposite findings of increased Foxp3 expression in active disease were reported in one study of pediatric SLE En face de l'augmentation des résultats Foxp3 expression active de la maladie ont été signalés dans une étude pédiatrique de SLE [133]. [133]. Yan et al. Yan et al. found no difference in Foxp3 expression in CD4+CD25^{high} regulatory T cells of SLE patients n'a trouvé aucune différence dans Foxp3 expression CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices SLE patients [134]. [134]. However, decreased suppressive function of CD4+CD25^{high} regulatory T cells appeared to be a consequence of inhibition by IFN-activated autologous antigen presenting cells. Toutefois, une diminution de la fonction suppressive de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices semblent être une conséquence de l'inhibition par l'IFN-activated autologue de cellules présentatrices d'antigène. These cells could also inhibit the function of CD4+CD25^{high} regulatory T cells from healthy

control subjects Ces cellules pourraient également inhiber la fonction de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices de sujets sains [135]. [135].

Other rheumatic diseases D'autres maladies rhumatismales

The work on CD4+CD25^{high} regulatory T cells in other rheumatic diseases is limited to date.

Les travaux sur les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans d'autres maladies

rhumatismales est limité à ce jour. In primary Sjogren syndrome, Gottenberg et al. Dans le

primaire, syndrome de Sjogren, Gottenberg et al. reported an increase in circulating

CD4+CD25^{high} regulatory T cells, and no change in levels with methotrexate or corticosteroid

treatment signalé une augmentation des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices,

et aucun changement dans les niveaux avec le méthotrexate ou de corticoïdes [136]. [136].

However, a more recent report argues that the numbers of circulating CD4+CD25^{high}

regulatory T cells in patients with Sjogren syndrome decrease Toutefois, un rapport plus

récent fait valoir que le nombre de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices chez

les patients atteints de syndrome de Sjogren baisse [137]. [137].

In Kawasaki disease, Furuno et al. Dans la maladie de Kawasaki, Furuno et al. found that

during the active phase of the disease, the number of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T

cells is reduced compared to patients with infectious causes of febrile illness, whose

CD4+CD25^{high} regulatory T cell numbers are higher than in healthy subjects. constaté que,

pendant la phase active de la maladie, le nombre de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T

régulatrices est réduit par rapport aux patients avec les causes infectieuses de la maladie

fébrile, dont les CD4 + CD25^{élevé} le nombre de cellules T régulatrices sont plus élevés que

chez les sujets sains. In defervesce phase of the disease, the number of CD4+CD25^{high}

regulatory T cells in patients with Kawasaki disease increases to/or above normal levels,

while CD4+CD25^{high} regulatory T cells in patients with infectious febrile disease decrease to

normal levels En defervesce phase de la maladie, le nombre de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T

régulatrices chez les patients atteints de la maladie de Kawasaki à l'augmentation ou au-

dessus des niveaux normaux, tandis que les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices chez

les patients atteints de maladies infectieuses fébriles diminution à un niveau normal [138].

[138].

In spondyloarthritis, a single study by Cao et al. En spondyloarthritis, une seule étude

réalisée par Cao et al. found normal levels of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells,

but a higher proportion of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in synovial fluid of inflamed

joint than in peripheral blood trouvé des niveaux normaux de la diffusion de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices, mais une proportion plus élevée de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans le liquide synovial des articulations enflammées que dans le sang périphérique [114]. [114].

In sarcoidosis, Miyara et al. Dans la sarcoïdose, Miyara et al. showed an increase in frequency of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in sarcoid granulomas, bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and peripheral blood of patients with active disease. montré une augmentation de la fréquence des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans sarcoid granulomes, lavage broncho-alvéolaire fluide (Balf), et du sang périphérique des patients atteints de la maladie active. The cells reportedly exhibit powerful anti-proliferative activity, but cannot completely inhibit TNF- α production. Les cellules auraient exposition puissante activité anti-proliférative, mais ne peut pas empêcher la production de TNF- α . The authors conclude that although sarcoidosis is associated with global CD4+CD25^{high} regulatory T cell amplification, the cells are functionally insufficient to control local inflammation Les auteurs concluent que, bien que la sarcoïdose est associée avec des CD4 + CD25^{réglementaires} amplification des cellules T, les cellules sont fonctionnellement insuffisante pour contrôler l'inflammation locale [139]. [139]. In contrast, Idali et al. En revanche, Idali et al. [140] found decreased frequency of Foxp3+ cells among BALF and blood CD4+ cells in sarcoidosis patients. [140] a diminué la fréquence des Foxp3 + Balf cellules et de sang entre les cellules CD4 + dans la sarcoïdose patients.

Mechanistic issues Mechanistic questions

Current data indicate that reduced numbers of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells is not a general finding in rheumatic diseases, while reduced function is more commonly found. Les données actuelles indiquent que la réduction du nombre de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices n'est pas une conclusion générale dans les maladies rhumatismales, la diminution des fonctions est plus communément trouvés. Several hypothetical defects in CD4+CD25^{high} regulatory T cell function that could lead to autoimmunity have been proposed Plusieurs hypothétiques défauts de CD4 + CD25^{haute} fonction des cellules T régulatrices qui pourrait conduire à l'auto-immunité ont été proposées [141]. [141]. However, data pointing to a secondary effect on CD4+CD25^{high} regulatory T cells in autoimmune disorders have also emerged. Toutefois, les données indiquant un effet secondaire sur les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans les troubles auto-immuns ont également vu le jour. The example of SLE is illustrative. L'exemple de la SLE est

illustratif. Compromised function could result from direct interaction between SLE-associated auto-antigens and their cognate ligands on CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Fonction de compromis pourrait résulter de l'interaction directe entre SLE-associated auto-antigènes et de leurs ligands apparentés sur CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [142]. [142].

Alternatively, endogenous stimulants in SLE may activate antigen presenting cells to produce alpha-interferon and related factors that inhibit CD4+CD25^{high} regulatory T cell activity. Sinon, endogène stimulants SLE mai à activer les cellules présentatrices d'antigènes pour produire l'interféron alpha et d'autres facteurs qui empêchent les CD4 + CD25^{haute} activité des cellules T régulatrices [134]. [134]. Pro-inflammatory factors associated with autoimmunity, such as IL-1, IL-6, and TNF- α , also can inhibit CD4+CD25^{high} regulatory T cell function. Pro-inflammatoires les facteurs associés à l'auto-immunité, telles que IL-1, IL-6 et TNF- α , peut également inhiber CD4 + CD25^{haute} fonction des cellules T régulatrices [143 - 145]. [143 - 145]. The resolution of this issue is central to a full understanding of autoimmunity. La résolution de cette question est au centre d'une pleine compréhension de l'auto-immunité.

Increased suppressive potency of CD4+CD25^{high} regulatory T cells at sites of inflammation has been reported in several diseases. Augmentation de l'activité suppressive de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans les sites de l'inflammation a été signalée dans plusieurs maladies. The relative importance of circulating versus tissue CD4+CD25^{high} regulatory T cells requires more study. L'importance relative de la diffusion par des tissus^{de haute} CD4 + CD25 des cellules T régulatrices exige une étude plus approfondie. One attractive possibility is that tissue CD4+CD25^{high} regulatory T cells may be more antigen-specific, and consequentially more suppressive. Une possibilité attrayante est que les tissus^{de haute} CD4 + CD25 des cellules T régulatrices mai antigène-être plus spécifiques, et par conséquent plus de répression [106 , 116] while circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells may be recruited to different tissues in response to inflammatory conditions [106, 116], tout en circulant CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai être recrutés pour les différents tissus en réponse à des conditions inflammatoires [146], and non-specifically augment suppression. [146], et non spécifiquement d'augmenter la répression. The occasionally reported reduction in numbers of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in the circulation may result from their recruitment to sites of inflammation. L'occasion a signalé la réduction du nombre de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans la circulation mai résulter de leur recrutement à des sites de l'inflammation. However, expansion of tissue localized and circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells may occur during autoimmune-associated inflammation. Toutefois,

l'expansion du tissu local et la diffusion de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai se produire au cours des auto-inflammation [116]. [116]. Thus, CD4+CD25^{high} regulatory T cells may be actively recruited or be generated de novo at sites of inflammation (or both). It is anticipated that the development of new technologies that allow *in vivo* tracking of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells will advance our current understanding of migratory and suppressive potentials of different subsets of CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Finally, the potent suppressive activity of CD4+CD25^{high} regulatory T cells at inflammatory sites is usually insufficient to control inflammation. One probable explanation is that the presence of inflammatory cytokines at these sites makes effector T cells more resistant to suppression. In addition, the recently reported induction of highly inflammatory Th17 cells from CD4+CD25^{high} regulatory T cells that are not terminally differentiated [147] suggests that the latter may, under certain conditions, potentiate rather than suppress inflammation.

CD4+CD25^{high} regulatory T cells as a treatment in autoimmune and rheumatic diseases

There is a need to carefully control the size of the CD4+CD25^{high} regulatory T cell population *in vivo* to achieve a balance between the necessity to suppress auto-reactivity and the ability to allow appropriate responses to foreign and tumor antigens. Little is known of the mechanisms of this control; however, the alterations in distribution and function of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in autoimmune and rheumatic diseases suggest a role for the therapeutic use of these cells. In mice with collagen-induced arthritis, depletion of CD4+CD25^{high} regulatory T cells causes rapid progression, and the transfer of isolated and *ex vivo* -proliferated CD4+CD25^{high} regulatory T cells can reverse early joint damage [148]. Administration of CD4+CD25^{high} regulatory T cell also yields improvement in murine models of colitis, autoimmune encephalomyelitis, diabetes, and allogeneic transplantation [149 - 152].

Human research has shown that some established therapies may promote CD4+CD25^{high} regulatory T cell development and survival *in vivo* . For instance, monoclonal antibody to CD20 (rituximab), which depletes B cells, leads to a selective increase in CD4+CD25^{high} regulatory T cells [153]. Polyclonal antibody therapies, such as anti-lymphocyte serum (ALS) and anti-thymocyte globulin (ATG), have been shown to preferentially deplete T effector cells, and induce CD4+CD25^{high} regulatory T cells [154 , 155]. As described above, rapamycin preferentially expands CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Therefore, a major therapeutic effect of rapamycin may be the induction of tolerogenic CD4+CD25^{high} regulatory T cells *in vivo* .

Besides these established therapies, recent research has focused on cytokine related therapies to modulate CD4+CD25^{high} regulatory T cell function. Among candidate cytokines are growth factors in the IL-2 family. These cytokines signal via STAT5, the homeostatic pathway that regulates CD4+CD25^{high} regulatory T cell function. Several studies have reported that these cytokines enhance immune regulation by CD4+CD25^{high} regulatory T cells. For instance, IL-7 and IL-15 are involved in the preservation of optimal suppressive function by CD4+CD25^{high} regulatory T cells [156]. In addition, IL-15 administration alone induces *de novo* generation of CD4+CD25^{high} regulatory T cells [157]. The newly identified IL-35 has been shown to trigger CD4+CD25^{high} regulatory T cell expansion and subsequent immune suppression [158]. However, the specificity of these cytokines for CD4+CD25^{high} regulatory T cells needs to be further examined to avoid undesirable expansion of effector T cells.

In contrast to T cell growth factors, pro-inflammatory cytokines have been shown to inhibit function of CD4+CD25^{high} regulatory T cells, possibly via promotion of Th17 development [159]. Therefore, anti-TNF- α , anti-IL1, anti-IL6, and anti-IL-21 therapies may affect inflammation not only by direct inhibition of the pro-inflammatory cytokines but also by reestablishment of immune regulation by CD4+CD25^{high} regulatory T cells. On the other hand, short term treatment with high dose CTLA-4Ig (abatacept), which has been shown to have anti-inflammatory properties in arthritis, leads to a precipitous loss of CD4+CD25^{high} regulatory T cells and, in some animal models, exacerbation of autoimmunity [160].

Direct transfusion of CD4+CD25^{high} regulatory T cell in humans is starting to be explored as a therapy. We are aware of two early trials in patients post stem cell transplantation (SCT). In patients with allogeneic SCT, Matthias Edinger and his team from the Department of Hematology and Oncology at the University Hospital of Regensburg, Germany are conducting a phase I clinical trial (safety and feasibility) using CD4+CD25^{high} regulatory T cells-enriched lymphocyte products (personal communication). Patients with a high risk of relapse after allogeneic SCT are preemptively treated with donor T cells enriched with 50–60% of CD4+CD25^{high} regulatory T cells, in order to reduce GVHD. Eight patients have been treated so far without complications. A trial using third party cord blood CD4+CD25^{high} regulatory T cell in patients with SCT has been recently initiated at the University of Minnesota (Dr. B. Balazar, personal communication). We are not aware of any established clinical trials in autoimmune diseases, although CD4+CD25^{high} regulatory T cell therapy will possibly be initiated in type 1 diabetes in the near future.

Despite encouraging data from animal models and early human trials, a number of issues must be resolved for optimal use of CD4+CD25^{high} regulatory T cells as a therapy [[161](#) , [162](#)]. Firstly, there are likely to be differences in the specific role of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in particular diseases, and these must be elucidated. Secondly, CD4+CD25^{high} regulatory T cell-specific surface markers remain elusive, which hampers the isolation of pure populations of CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Third, the use of autologous CD4+CD25^{high} regulatory T cell clones for particular auto-antigens would increase the effectiveness and decrease potential side effects of "bystander" suppression. This will require techniques for identifying and expanding antigen specific clones of CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Recent successes with CD4+CD25^{high} regulatory T cell expansion using rapamycin are promising in this regard [[163](#) , [164](#)]. Lastly, the fate of transfused CD4+CD25^{high} regulatory T cells *in vivo* is not fully known. In the unlikely event that CD4+CD25^{high} regulatory T cells expand into tumor/effector cells or simply become broadly immunosuppressive, there needs to be a way to eliminate them from the body. Future therapies may require the use of "designer" CD4+CD25^{high} regulatory T cells that have been modified by gene transfer to selectively express preferred proteins including antigen specific TCR, homing receptors, cytokines, and "suicide" genes [[161](#) , [162](#)]. Nevertheless, the manipulation of CD4+CD25^{high} regulatory T cell function shows great promise as a novel therapeutic option in autoimmune and rheumatic diseases.

References Références

1. Kappler JW, Roehm N, Marrack P: **T cell tolerance by clonal elimination in the thymus.**
Cell 1987, **49** : 273-280. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
2. Kieselow P, Bluthmann H, Staerz UD, Steinmetz M, von Boehmer H: **Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of nonmature CD4+8+ thymocytes.**
Nature 1988, **333** : 742-746. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
3. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, von Boehmer H, Bronson R, Dierich A, Benoist C, Mathis D: **Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein.**
Science 2002, **298** : 1395-1401. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
4. Villoslada P, Abel K, Heald N, Goertsches R, Hauser SL, Genain CP: **Frequency, heterogeneity and encephalitogenicity of T cells specific for myelin oligodendrocyte glycoprotein in naive outbred primates.**
Eur J Immunol 2001, **31** : 2942-2950. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)

5. Tiller T, Tsuiji M, Yurasov S, Velinzon K, Nussenzweig MC, Wardemann H: **Autoreactivity in human IgG+ memory B cells.**
Immunity 2007, **26** : 205-213. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
6. Koelsch K, Zheng NY, Zhang Q, Duty A, Helms C, Mathias MD, Jared M, Smith K, Capra JD, Wilson PC: **Mature B cells class switched to IgD are autoreactive in healthy individuals.**
J Clin Invest 2007, **117** : 1558-1565. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
7. Lohse AW, Dinkelmann M, Kimmig M, Herkel J, Meyer zum Buschenfelde KH: **Estimation of the frequency of self-reactive T cells in health and inflammatory diseases by limiting dilution analysis and single cell cloning.**
J Autoimmun 1996, **9** : 667-675. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
8. Fredrikson S, Soderstrom M, Hillert J, Sun JB, Kall TB, Link H: **Multiple sclerosis: occurrence of myelin basic protein peptide-reactive T cells in healthy family members.**
Acta Neurol Scand 1994, **89** : 184-189. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
9. Tada T, Takemori T: **Selective roles of thymus-derived lymphocytes in the antibody response. I. Differential suppressive effect of carrier-primed T cells on hapten-specific IgM and IgG antibody responses.**
J Exp Med 1974, **140** : 239-252. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
10. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M: **Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases.**
J Immunol 1995, **155** : 1151-1164. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
11. Roncarolo MG, Bacchetta R, Bordignon C, Narula S, Levings MK: **Type 1 T regulatory cells.**
Immunol Rev 2001, **182** : 68-79. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
12. Levings MK, Gregori S, Tresoldi E, Cazzaniga S, Bonini C, Roncarolo MG: **Differentiation of Tr1 cells by immature dendritic cells requires IL-10 but not CD25+CD4+ Tr cells.**
Blood 2005, **105** : 1162-1169. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
13. Cottrez F, Groux H: **Specialization in tolerance: innate CD(4+)CD(25+) versus acquired TR1 and TH3 regulatory T cells.**
Transplantation 2004, **77** : S12-15. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
14. Weiner HL: **Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells.**
Microbes Infect 2001, **3** : 947-954. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
15. Lan RY, Ansari AA, Lian ZX, Gershwin ME: **Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity.**
Autoimmun Rev 2005, **4** : 351-363. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

16. Weiner HL: **Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells.**

Immunol Rev 2001, **182** : 207-214. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

17. Zheng SG, Gray JD, Ohtsuka K, Yamagiwa S, Horwitz DA: **Generation ex vivo of TGF-beta-producing regulatory T cells from CD4+CD25- precursors.**

J Immunol 2002, **169** : 4183-4189. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

18. Seddon B, Mason D: **The third function of the thymus.**

Immunol Today 2000, **21** : 95-99. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

19. Cupedo T, Nagasawa M, Weijer K, Blom B, Spits H: **Development and activation of regulatory T cells in the human fetus.**

Eur J Immunol 2005, **35** : 383-390. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

20. Yagi H, Nomura T, Nakamura K, Yamazaki S, Kitawaki T, Hori S, Maeda M, Onodera M, Uchiyama T, Fujii S, Sakaguchi S: **Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells.** Yagi H, Nomura T, Nakamura K, Yamazaki S, Kitawaki T, Hori S, Maeda M, Onodera M, Uchiyama T, Fujii S, Sakaguchi S: **Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells .**

Int Immunol 2004, **16** : 1643-1656. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

21. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B: **TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells.**

Immunity 2006, **24** : 179-189. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

22. Bensinger SJ, Bandeira A, Jordan MS, Caton AJ, Laufer TM: **Major histocompatibility complex class II-positive cortical epithelium mediates the selection of CD4(+)+25(+) immunoregulatory T cells.**

J Exp Med 2001, **194** : 427-438. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

23. Wing K, Larsson P, Sandstrom K, Lundin SB, Suri-Payer E, Rudin A: **CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells from human thymus and cord blood suppress antigen-specific T cell responses.**

Immunology 2005, **115** : 516-525. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

24. Sakaguchi S: **Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self.**

Nat Immunol 2005, **6** : 345-352. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

25. von Boehmer H: **Mechanisms of suppression by suppressor T cells.**

Nat Immunol 2005, **6** : 338-344. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

26. Picca CC, Caton AJ: **The role of self-peptides in the development of CD4+ CD25+ regulatory T cells.**

Curr Opin Immunol 2005, **17** : 131-136. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

27. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY: **Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells.**

Nat Immunol 2003, **4** : 330-336. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

28. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S: **Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3.**

Science 2003, **299** : 1057-1061. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

29. Khattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F: **An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells.**

Nat Immunol 2003, **4** : 337-342. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

30. Hill JA, Feuerer M, Tash K, Haxhinasto S, Perez J, Melamed R, Mathis D, Benoist C: **Foxp3 transcription-factor-dependent and -independent regulation of the regulatory T cell transcriptional signature.**

Immunity 2007, **27** : 786-800. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

31. Hsieh CS, Liang Y, Tyznik AJ, Self SG, Liggitt D, Rudensky AY: **Recognition of the peripheral self by naturally arising CD25+ CD4+ T cell receptors.**

Immunity 2004, **21** : 267-277. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

32. Gavin MA, Clarke SR, Negrou E, Gallegos A, Rudensky A: **Homeostasis and anergy of CD4(+)CD25(+) suppressor T cells in vivo.**

Nat Immunol 2002, **3** : 33-41. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

33. Fisson S, Darrasse-Jeze G, Litvinova E, Septier F, Klatzmann D, Liblau R, Salomon BL: **Continuous activation of autoreactive CD4+ CD25+ regulatory T cells in the steady state.**

J Exp Med 2003, **198** : 737-746. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

34. Allsopp RC, Chang E, Kashefi-Azham M, Rogaev EI, Piatsyzek MA, Shay JW, Harley CB: **Telomere shortening is associated with cell division in vitro and in vivo.**

Exp Cell Res 1995, **220** : 194-200. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

35. Pan C, Xue BH, Ellis TM, Peace DJ, Diaz MO: **Changes in telomerase activity and telomere length during human T lymphocyte senescence.**

Exp Cell Res 1997, **231** : 346-353. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

36. Gregg R, Smith CM, Clark FJ, Dunnion D, Khan N, Chakraverty R, Nayak L, Moss PA: **The number of human peripheral blood CD4+ CD25high regulatory T cells increases with age.**

Clin Exp Immunol 2005, **140** : 540-546. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

37. Mays LE, Chen YH: **Maintaining immunological tolerance with Foxp3.**

Cell Res 2007, **17** : 904-918. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

38. Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, McGrady G, Wahl SM: **Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3.** Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, McGrady G, Wahl SM: **Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3 .**
J Exp Med 2003, **198** : 1875-1886. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
39. Fantini MC, Becker C, Monteleone G, Pallone F, Galle PR, Neurath MF: **Cutting edge: TGF-beta induces a regulatory phenotype in CD4+CD25- T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7.**
J Immunol 2004, **172** : 5149-5153. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
40. Peng Y, Laouar Y, Li MO, Green EA, Flavell RA: **TGF-beta regulates in vivo expansion of Foxp3-expressing CD4+CD25+ regulatory T cells responsible for protection against diabetes.**
Proc Natl Acad Sci USA 2004, **101** : 4572-4577. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
41. Selvaraj RK, Geiger TL: **A kinetic and dynamic analysis of Foxp3 induced in T cells by TGF-beta.**
J Immunol 2007, **179** : 11. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
 following 1390
[Return to text](#)
42. Wang Z, Hong J, Sun W, Xu G, Li N, Chen X, Liu A, Xu L, Sun B, Zhang JZ: **Role of IFN-gamma in induction of Foxp3 and conversion of CD4+ CD25- T cells to CD4+ Tregs.** Wang Z, Hong J, Sun W, Xu G, Li N, Chen X, Liu A, Xu L, Sun B, Zhang JZ: **Role of IFN-gamma in induction of Foxp3 and conversion of CD4+ CD25- T cells to CD4+ Tregs .**
J Clin Invest 2006, **116** : 2434-2441. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
43. Walker MR, Carson BD, Nepom GT, Ziegler SF, Buckner JH: **De novo generation of antigen-specific CD4+CD25+ regulatory T cells from human CD4+CD25- cells.**
Proc Natl Acad Sci USA 2005, **102** : 4103-4108. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
44. Walker MR, Kaspirowicz DJ, Gersuk VH, Benard A, Van Landeghen M, Buckner JH, Ziegler SF: **Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells.**
J Clin Invest 2003, **112** : 1437-1443. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
45. Skapenko A, Kalden JR, Lipsky PE, Schulze-Koops H: **The IL-4 receptor alpha-chain-binding cytokines, IL-4 and IL-13, induce forkhead box P3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells from CD25-CD4+ precursors.**
J Immunol 2005, **175** : 6107-6116. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
46. Grimbert P, Bouguermouh S, Baba N, Nakajima T, Allakhverdi Z, Braun D, Saito H, Rubio M, Delespesse G, Sarfati M: **Thrombospondin/CD47 interaction: a pathway to generate regulatory T cells from human CD4+ CD25- T cells in response to inflammation.**

J Immunol 2006, **177** : 3534-3541. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

47. Apostolou I, von Boehmer H: **In vivo instruction of suppressor commitment in naive T cells.**

J Exp Med 2004, **199** : 1401-1408. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

48. Knoechel B, Lohr J, Kahn E, Bluestone JA, Abbas AK: **Sequential development of interleukin 2-dependent effector and regulatory T cells in response to endogenous systemic antigen.**

J Exp Med 2005, **202** : 1375-1386. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

49. Kretschmer K, Apostolou I, Hawiger D, Khazaie K, Nussenzweig MC, von Boehmer H: **Inducing and expanding regulatory T cell populations by foreign antigen.**

Nat Immunol 2005, **6** : 1219-1227. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

50. Curotto de Lafaille MA, Lino AC, Kutchukhidze N, Lafaille JJ: **CD25- T cells generate CD25+Foxp3+ regulatory T cells by peripheral expansion.**

J Immunol 2004, **173** : 7259-7268. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

51. Thorstenson KM, Khoruts A: **Generation of anergic and potentially immunoregulatory CD25+CD4 T cells in vivo after induction of peripheral tolerance with intravenous or oral antigen.**

J Immunol 2001, **167** : 188-195. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

52. Allan SE, Passerini L, Bacchetta R, Crellin N, Dai M, Orban PC, Ziegler SF, Roncarolo MG, Levings MK: **The role of 2 FOXP3 isoforms in the generation of human CD4+ Tregs.**

J Clin Invest 2005, **115** : 3276-3284. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

53. Gavin MA, Torgerson TR, Houston E, DeRoos P, Ho WY, Stray-Pedersen A, Ocheltree EL, Greenberg PD, Ochs HD, Rudensky AY: **Single-cell analysis of normal and FOXP3-mutant human T cells: FOXP3 expression without regulatory T cell development.**

Proc Natl Acad Sci USA 2006, **103** : 6659-6664. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

54. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, Gottlieb PA, Kapranov P, Gingeras TR, Fazekas de St Groth B, Clayberger C, Soper DM, Ziegler SF, Bluestone JA: **CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells.**

J Exp Med 2006, **203** : 1701-1711. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

55. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, Solomon M, Selby W, Alexander SI, Nanan R, Kelleher A, Fazekas de St Groth B: **Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells.**

J Exp Med 2006, **203** : 1693-1700. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

56. Zhang B, Zhang X, Tang FL, Zhu LP, Liu Y, Lipsky PE: **Clinical significance of increased CD4+CD25-Foxp3+ T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus.**

Ann Rheum Dis 2008, **67** : 1037-1040. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

57. Yi H, Zhen Y, Jiang L, Zheng J, Zhao Y: **The phenotypic characterization of naturally occurring regulatory CD4+CD25+ T cells.**

Cell Mol Immunol 2006, **3** : 189-195. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

58. Wei S, Kryczek I, Zou W: **Regulatory T-cell compartmentalization and trafficking.**

Blood 2006, **108** : 426-431. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

59. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, Evdemon-Hogan M, Conejo-Garcia JR, Zhang L, Burow M, Zhu Y, Wei S, Kryczek I, Daniel B, Gordon A, Myers L, Lackner A, Disis ML, Knutson KL, Chen L, Zou W: **Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival.**

Nat Med 2004, **10** : 942-949. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

60. Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA: **CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood.**

J Immunol 2001, **167** : 1245-1253. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

61. Hamdy AF, Bakr MA, Ghoneim MA: **Long-term efficacy and safety of a calcineurin inhibitor-free regimen in live-donor renal transplant recipients.**

J Am Soc Nephrol 2008, **19** : 1225-1232. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

62. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, Kam I: **Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma.**

Liver Transpl 2008, **14** : 633-638. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

63. Perez-Simon JA, Sanchez-Abarca I, Diez-Campelo M, Caballero D, San Miguel J: **Chronic graft-versus-host disease: Pathogenesis and clinical management.**

Drugs 2006, **66** : 1041-1057. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

64. Abraham RT, Wiederrecht GJ: **Immunopharmacology of rapamycin.**

Annu Rev Immunol 1996, **14** : 483-510. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

65. Strauss L, Whiteside TL, Knights A, Bergmann C, Knuth A, Zippelius A: **Selective survival of naturally occurring human CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells cultured with rapamycin.**

J Immunol 2007, **178** : 320-329. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

66. Keever-Taylor CA, Browning MB, Johnson BD, Truitt RL, Bredeson CN, Behn B, Tsao A: **Rapamycin enriches for CD4(+) CD25(+) CD27(+) Foxp3(+) regulatory T cells in ex vivo-expanded CD25-enriched products from healthy donors and patients with multiple sclerosis.**

Cytotherapy 2007, **9** : 144-157. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

67. Turka LA, Walsh PT: **IL-2 signaling and CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells.**
Front Biosci 2008, **13** : 1440-1446. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
68. Hombach AA, Kofler D, Hombach A, Rapp G, Abken H: **Effective proliferation of human regulatory T cells requires a strong costimulatory CD28 signal that cannot be substituted by IL-2.**
J Immunol 2007, **179** : 7924-7931. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
69. Oberg HH, Wesch D, Lenke J, Kabelitz D: **An optimized method for the functional analysis of human regulatory T cells.**
Scand J Immunol 2006, **64** : 353-360. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
70. Ahn JS, Krishnadas DK, Agrawal B: **Dendritic cells partially abrogate the regulatory activity of CD4+CD25+ T cells present in the human peripheral blood.**
Int Immunol 2007, **19** : 227-237. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
71. Fehervari Z, Sakaguchi S: **CD4+ Tregs and immune control.**
J Clin Invest 2004, **114** : 1209-1217. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
72. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Lazzeri E, Manetti R, Vanini V, Romagnani P, Maggi E, Romagnani S: **Phenotype, localization, and mechanism of suppression of CD4(+)CD25(+) human thymocytes.**
J Exp Med 2002, **196** : 379-387. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
73. Jonuleit H, Schmitt E, Kakirman H, Stassen M, Knop J, Enk AH: **Infectious tolerance: human CD25(+) regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4(+) T helper cells.**
J Exp Med 2002, **196** : 255-260. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
74. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, Sakaguchi N, Itoh M, Iwata M, Shimizu J, Sakaguchi S: **Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state.**
Int Immunol 1998, **10** : 1969-1980. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
75. de la Rosa M, Rutz S, Dorninger H, Scheffold A: **Interleukin-2 is essential for CD4+CD25+ regulatory T cell function.**
Eur J Immunol 2004, **34** : 2480-2488. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
76. Tang Q, Boden EK, Henriksen KJ, Bour-Jordan H, Bi M, Bluestone JA: **Distinct roles of CTLA-4 and TGF-beta in CD4+CD25+ regulatory T cell function.**
Eur J Immunol 2004, **34** : 2996-3005. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
77. Read S, Greenwald R, Izcue A, Robinson N, Mandelbrot D, Francisco L, Sharpe AH, Powrie F: **Blockade of CTLA-4 on CD4+CD25+ regulatory T cells abrogates their function in vivo.**
J Immunol 2006, **177** : 4376-4383. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)

78. Paust S, Lu L, McCarty N, Cantor H: **Engagement of B7 on effector T cells by regulatory T cells prevents autoimmune disease.**
Proc Natl Acad Sci USA 2004, **101** : 10398-10403. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
79. Chen W, Jin W, Wahl SM: **Engagement of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) induces transforming growth factor beta (TGF-beta) production by murine CD4(+) T cells.**
J Exp Med 1998, **188** : 1849-1857. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
80. Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, Orabona C, Vacca C, Bianchi R, Belladonna ML, Fioretti MC, Alegre ML, Puccetti P: **Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells.**
Nat Immunol 2003, **4** : 1206-1212. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
81. Stassen M, Fondel S, Bopp T, Richter C, Muller C, Kubach J, Becker C, Knop J, Enk AH, Schmitt S, Schmitt E, Jonuleit H: **Human CD25+ regulatory T cells: two subsets defined by the integrins alpha 4 beta 7 or alpha 4 beta 1 confer distinct suppressive properties upon CD4+ T helper cells.**
Eur J Immunol 2004, **34** : 1303-1311. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
82. Raghavan S, Suri-Payer E, Holmgren J: **Antigen-specific in vitro suppression of murine Helicobacter pylori-reactive immunopathological T cells by CD4CD25 regulatory T cells.**
Scand J Immunol 2004, **60** : 82-88. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
83. Johnson BD, Jing W, Orentas RJ: **CD25+ regulatory T cell inhibition enhances vaccine-induced immunity to neuroblastoma.**
J Immunother 2007, **30** : 203-214. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
84. Xia G, He J, Zhang Z, Leventhal JR: **Targeting acute allograft rejection by immunotherapy with ex vivo-expanded natural CD4+ CD25+ regulatory T cells.**
Transplantation 2006, **82** : 1749-1755. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
85. Cosmi L, Liotta F, Angeli R, Mazzinghi B, Santarlasci V, Manetti R, Lasagni L, Vanini V, Romagnani P, Maggi E, Annunziato F, Romagnani S: **Th2 cells are less susceptible than Th1 cells to the suppressive activity of CD25+ regulatory thymocytes because of their responsiveness to different cytokines.**
Blood 2004, **103** : 3117-3121. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
86. Bopp T, Palmetshofer A, Serfling E, Heib V, Schmitt S, Richter C, Klein M, Schild H, Schmitt E, Stassen M: **NFATc2 and NFATc3 transcription factors play a crucial role in suppression of CD4+ T lymphocytes by CD4+ CD25+ regulatory T cells.**
J Exp Med 2005, **201** : 181-187. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
87. Suto A, Nakajima H, Kagami SI, Suzuki K, Saito Y, Iwamoto I: **Role of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in T helper 2 cell-mediated allergic inflammation in the airways.**
Am J Respir Crit Care Med 2001, **164** : 680-687. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

88. Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, Lutz MB, Schuler G: **Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells [corrected]**. Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, Lutz MB, Schuler G: **Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells [corrected]** .

J Exp Med 2002, **196** : 247-253. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

89. Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S, Berger T, Schuler G: **Ex vivo isolation and characterization of CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties from human blood.**

J Exp Med 2001, **193** : 1303-1310. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

90. Godfrey VL, Wilkinson JE, Russell LB: **X-linked lymphoreticular disease in the scurfy (sf) mutant mouse.**

Am J Pathol 1991, **138** : 1379-1387. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

91. Smyk-Pearson SK, Bakke AC, Held PK, Wildin RS: **Rescue of the autoimmune scurfy mouse by partial bone marrow transplantation or by injection with T-enriched splenocytes.**

Clin Exp Immunol 2003, **133** : 193-199. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

92. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH: **CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia.**

Clin Diagn Lab Immunol 2002, **9** : 1129-1131. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

93. Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, Kuniyasu Y, Shimizu J, Otsuka F, Sakaguchi S: **Thymus and autoimmunity: production of CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance.**

J Immunol 1999, **162** : 5317-5326. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

94. Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S: **Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation.**

J Exp Med 1996, **184** : 387-396. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

95. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD: **Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis.**

Curr Opin Rheumatol 2003, **15** : 430-435. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

96. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD: **The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3.**

Nat Genet 2001, **27** : 20-21. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

97. Bacchetta R, Passerini L, Gambineri E, Dai M, Allan SE, Perroni L, Dagna-Bricarelli F, Sartirana C, Matthes-Martin S, Lawitschka A, Azzari C, Ziegler SF, Levings MK, Roncarolo MG: **Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations.**
J Clin Invest 2006, **116** : 1713-1722. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
98. Zhan H, Sinclair J, Adams S, Cale CM, Murch S, Perroni L, Davies G, Amrolia P, Qasim W: **Immune reconstitution and recovery of FOXP3 (forkhead box P3)-expressing T cells after transplantation for IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome.**
Pediatrics 2008, **121** : e998-1002. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
99. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH: **Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome.**
J Med Genet 2002, **39** : 537-545. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
100. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA: **Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis.**
J Exp Med 2004, **199** : 971-979. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
101. Putnam AL, Vendrame F, Dotta F, Gottlieb PA: **CD4+CD25high regulatory T cells in human autoimmune diabetes.**
J Autoimmun 2005, **24** : 55-62. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
102. Brusko T, Atkinson M: **Treg in type 1 diabetes.**
Cell Biochem Biophys 2007, **48** : 165-175. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
103. Brusko T, Wasserfall C, McGrail K, Schatz R, Viener HL, Schatz D, Haller M, Rockell J, Gottlieb P, Clare-Salzler M, Atkinson M: **No alterations in the frequency of FOXP3+ regulatory T-cells in type 1 diabetes.**
 Brusko T, Wasserfall C, McGrail K, Schatz R, Viener HL, Schatz D, Haller M, Rockell J, Gottlieb P, Clare-Salzler M, Atkinson M: **No alterations in the frequency of FOXP3+ regulatory T-cells in type 1 diabetes .**
Diabetes 2007, **56** : 604-612. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
104. Brusko TM, Wasserfall CH, Clare-Salzler MJ, Schatz DA, Atkinson MA: **Functional defects and the influence of age on the frequency of CD4+ CD25+ T-cells in type 1 diabetes.**
Diabetes 2005, **54** : 1407-1414. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
105. Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-Su K, Ten S, Sanz M, Exley M, Wilson B, Porcelli S, Maclaren N: **Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes.**
J Clin Invest 2002, **109** : 131-140. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
106. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, Patel A, Varsani H, Klein M, de Jager W, Pugayung G, Giannoni F, Rijkers G, Albani S, Kuis W, Prakken B: **CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis.**
J Immunol 2004, **172** : 6435-6443. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

107. Pasare C, Medzhitov R: **Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells.**

Science 2003, **299** : 1033-1036. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

108. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, Hafler D, Klareskog L, Trollmo C: **Isolation and functional characterization of regulatory CD25brightCD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis.**

Eur J Immunol 2003, **33** : 215-223. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

109. Massa M, Passalia M, Manzoni SM, Campanelli R, Ciardelli L, Yung GP, Kamphuis S, Pistorio A, Meli V, Sette A, Prakken B, Martini A, Albani S: **Differential recognition of heat-shock protein dnaJ-derived epitopes by effector and Treg cells leads to modulation of inflammation in juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2007, **56** : 1648-1657. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

110. de Kleer I, Vastert B, Klein M, Teklenburg G, Arkesteijn G, Yung GP, Albani S, Kuis W, Wulffraat N, Prakken B: **Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network.**

Blood 2006, **107** : 1696-1702. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

111. Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F, Gregorio A, Martini A, Lanzavecchia A, Sallusto F: **Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia.**

J Exp Med 2005, **201** : 1793-1803. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

112. Duggleby RC, Shaw TN, Jarvis LB, Kaur G, Gaston JS: **CD27 expression discriminates between regulatory and non-regulatory cells after expansion of human peripheral blood CD4+ CD25+ cells.**

Immunology 2007, **121** : 129-139. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

113. Liu MF, Wang CR, Fung LL, Lin LH, Tsai CN: **The presence of cytokine-suppressive CD4+CD25+ T cells in the peripheral blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis.**

Scand J Immunol 2005, **62** : 312-317. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

114. Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, Trollmo C, Malmstrom V: **CD25brightCD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease.**

Arthritis Res Ther 2004, **6** : R335-346. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

115. Dombrecht EJ, Aerts NE, Schuerwegh AJ, Hagendorens MM, Ebo DG, Van Offel JF, Bridts CH, Stevens WJ, De Clerck LS: **Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (Adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis.** Dombrecht EJ, Aerts NE, Schuerwegh AJ, Hagendorens MM, Ebo DG, Van Offel JF, Bridts CH, Stevens WJ, De Clerck LS: **Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (Adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis .**

Clin Exp Rheumatol 2006, **24** : 31-37. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

116. van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, Lafeber FP, Taams LS: **CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid.**
Arthritis Rheum 2004, **50** : 2775-2785. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
117. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, Mauri C: **Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy.**
J Exp Med 2004, **200** : 277-285. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
118. Vigna-Perez M, Abud-Mendoza C, Portillo-Salazar H, Alvarado-Sanchez B, Cuevas-Orta E, Moreno-Valdes R, Baranda L, Paredes-Saharopulos O, Gonzalez-Amaro R: **Immune effects of therapy with Adalimumab in patients with rheumatoid arthritis.**
Clin Exp Immunol 2005, **141** : 372-380. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
119. Mottonen M, Heikkinen J, Mustonen L, Isomaki P, Luukkainen R, Lassila O: **CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis.**
Clin Exp Immunol 2005, **140** : 360-367. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
120. Jiao Z, Wang W, Jia R, Li J, You H, Chen L, Wang Y: **Accumulation of FoxP3-expressing CD4+CD25+ T cells with distinct chemokine receptors in synovial fluid of patients with active rheumatoid arthritis.**
Scand J Rheumatol 2007, **36** : 428-433. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
121. Behrens F, Himsel A, Rehart S, Stanczyk J, Beutel B, Zimmermann SY, Koehl U, Moller B, Gay S, Kaltwasser JP, Pfeilschifter JM, Radeke HH: **Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis.**
Ann Rheum Dis 2007, **66** : 1151-1156. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
122. Wu HY, Staines NA: **A deficiency of CD4+CD25+ T cells permits the development of spontaneous lupus-like disease in mice, and can be reversed by induction of mucosal tolerance to histone peptide autoantigen.**
Lupus 2004, **13** : 192-200. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
123. Rubio CF, Kench J, Russell DM, Yawger R, Nemazee D: **Analysis of central B cell tolerance in autoimmune-prone MRL/lpr mice bearing autoantibody transgenes.**
J Immunol 1996, **157** : 65-71. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
124. Fatenejad S, Peng SL, Disorbo O, Craft J: **Central T cell tolerance in lupus-prone mice: influence of autoimmune background and the lpr mutation.**
J Immunol 1998, **161** : 6427-6432. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
125. Crispin JC, Martinez A, Alcocer-Varela J: **Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus.**
J Autoimmun 2003, **21** : 273-276. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

126. Liu MF, Wang CR, Fung LL, Wu CR: **Decreased CD4+CD25+ T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus.**

Scand J Immunol 2004, **59** : 198-202. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

127. Mellor-Pita S, Citores MJ, Castejon R, Tutor-Ureta P, Yebra-Bango M, Andreu JL, Vargas JA: **Decrease of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus.**

Ann Rheum Dis 2006, **65** : 553-554. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

128. Crispin JC, Vargas MI, Alcocer-Varela J: **Immunoregulatory T cells in autoimmunity.**

Autoimmun Rev 2004, **3** : 45-51. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

129. Azab NA, Bassyouni IH, Emad Y, Abd El-Wahab GA, Hamdy G, Mashahit MA: **CD4+CD25+ regulatory T cells (TREG) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: the possible influence of treatment with corticosteroids.**

Clin Immunol 2008, **127** : 151-157. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

130. Lin SC, Chen KH, Lin CH, Kuo CC, Ling QD, Chan CH: **The quantitative analysis of peripheral blood FOXP3-expressing T cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients.**

Eur J Clin Invest 2007, **37** : 987-996. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

131. Cepika AM, Marinic I, Morovic-Vergles J, Soldo-Juresa D, Gagro A: **Effect of steroids on the frequency of regulatory T cells and expression of FOXP3 in a patient with systemic lupus erythematosus: a two-year follow-up.**

Lupus 2007, **16** : 374-377. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

132. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE: **Deficient CD4+CD25high T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus.**

J Immunol 2007, **178** : 2579-2588. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

133. Lee JH, Wang LC, Lin YT, Yang YH, Lin DT, Chiang BL: **Inverse correlation between CD4+ regulatory T-cell population and autoantibody levels in paediatric patients with systemic lupus erythematosus.**

Immunology 2006, **117** : 280-286. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

134. Yan B, Ye S, Chen G, Kuang M, Shen N, Chen S: **Dysfunctional CD4+, CD25+ regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon-alpha-producing antigen-presenting cells.**

Arthritis Rheum 2008, **58** : 801-812. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

135. Barath S, Soltesz P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, Sipka S: **The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4+CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of patients.** Barath S, Soltesz P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, Sipka S: **The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing**

number of CD4+CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of patients .

Autoimmunity 2007, **40** : 521-528. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

136. Gottenberg JE, Lavie F, Abbed K, Gasnault J, Le Nevot E, Delfraissy JF, Taoufik Y, Mariette X: **CD4 CD25high regulatory T cells are not impaired in patients with primary Sjogren's syndrome.**

J Autoimmun 2005, **24** : 235-242. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

137. Li X, Li X, Qian L, Wang G, Zhang H, Wang X, Chen K, Zhai Z, Li Q, Wang Y, Harris DC: **T regulatory cells are markedly diminished in diseased salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome.**

J Rheumatol 2007, **34** : 2438-2445. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

138. Furuno K, Yuge T, Kusahara K, Takada H, Nishio H, Khajoev V, Ohno T, Hara T: **CD25+CD4+ regulatory T cells in patients with Kawasaki disease.**

J Pediatr 2004, **145** : 385-390. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

139. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, Kambouchner M, Valeyre D, Chapelon-Abrieu C, Debre P, Piette JC, Gorochoff G: **The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells.**

J Exp Med 2006, **203** : 359-370. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

140. Idali F, Wahlstrom J, Muller-Suur C, Eklund A, Grunewald J: **Analysis of regulatory T cell associated forkhead box P3 expression in the lungs of patients with sarcoidosis.**

Clin Exp Immunol 2008, **152** : 127-137. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

141. Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA: **Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities.**

Immunol Rev 2008, **223** : 371-390. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

142. Mudd PA, Teague BN, Farris AD: **Regulatory T cells and systemic lupus erythematosus.**

Scand J Immunol 2006, **64** : 211-218. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

143. O'Sullivan BJ, Thomas HE, Pai S, Santamaria P, Iwakura Y, Steptoe RJ, Kay TW, Thomas R: **IL-1 beta breaks tolerance through expansion of CD25+ effector T cells.**

J Immunol 2006, **176** : 7278-7287. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

144. Wan S, Xia C, Morel L: **IL-6 produced by dendritic cells from lupus-prone mice inhibits CD4+CD25+ T cell regulatory functions.**

J Immunol 2007, **178** : 271-279. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

145. Stoop JN, Woltman AM, Biesta PJ, Kusters JG, Kuipers EJ, Janssen HL, Molen RG: **Tumor necrosis factor alpha inhibits the suppressive effect of regulatory T cells on the hepatitis B virus-specific immune response.**

Hepatology 2007, **46** : 699-705. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

146. Hasegawa H, Inoue A, Muraoka M, Yamanouchi J, Miyazaki T, Yasukawa M: **Therapy for pneumonitis and sialadenitis by accumulation of CCR2-expressing CD4+CD25+ regulatory T cells in MRL/lpr mice.**
Arthritis Res Ther 2007, **9** : R15. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
147. Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, Hastings WD, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK, Hafler DA: **IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells.**
Nature 2008, **454** : 350-352. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
148. Liu H, Hu B, Xu D, Liew FY: **CD4+CD25+ regulatory T cells cure murine colitis: the role of IL-10, TGF-beta, and CTLA4.**
J Immunol 2003, **171** : 5012-5017. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
149. Kohm AP, Carpentier PA, Anger HA, Miller SD: **Cutting edge: CD4+CD25+ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis.**
J Immunol 2002, **169** : 4712-4716. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
150. Tarbell KV, Yamazaki S, Olson K, Toy P, Steinman RM: **CD25+ CD4+ T cells, expanded with dendritic cells presenting a single autoantigenic peptide, suppress autoimmune diabetes.**
J Exp Med 2004, **199** : 1467-1477. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
151. Nagahama K, Nishimura E, Sakaguchi S: **Induction of tolerance by adoptive transfer of Treg cells.**
Methods Mol Biol 2007, **380** : 431-442. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
152. Nishimura E, Sakihama T, Setoguchi R, Tanaka K, Sakaguchi S: **Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells.**
Int Immunol 2004, **16** : 1189-1201. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
153. Noris M, Casiraghi F, Todeschini M, Cravedi P, Cugini D, Monteferrante G, Aiello S, Cassis L, Gotti E, Gaspari F, Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G: **Regulatory T cells and T cell depletion: role of immunosuppressive drugs.**
J Am Soc Nephrol 2007, **18** : 1007-1018. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
154. Minamimura K, Gao W, Maki T: **CD4+ regulatory T cells are spared from deletion by antilymphocyte serum, a polyclonal anti-T cell antibody.**
J Immunol 2006, **176** : 4125-4132. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
155. Lopez M, Clarkson MR, Albin M, Sayegh MH, Najafian N: **A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells.**
J Am Soc Nephrol 2006, **17** : 2844-2853. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)

156. Yates J, Rovis F, Mitchell P, Afzali B, Tsang JY, Garin M, Lechler RI, Lombardi G, Garden OA: **The maintenance of human CD4+ CD25+ regulatory T cell function: IL-2, IL-4, IL-7 and IL-15 preserve optimal suppressive potency in vitro.**
Int Immunol 2007, **19** : 785-799. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
157. Imamichi H, Sereti I, Lane HC: **IL-15 acts as a potent inducer of CD4(+)CD25(hi) cells expressing FOXP3.**
Eur J Immunol 2008, **38** : 1621-1630. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
158. Niedbala W, Wei XQ, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, McInnes IB, Liew FY: **IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells.**
Eur J Immunol 2007, **37** : 3021-3029. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
159. Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jager A, Strom TB, Oukka M, Kuchroo VK: **IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells.**
Nature 2007, **448** : 484-487. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
160. Karandikar NJ, Vanderlugt CL, Walunas TL, Miller SD, Bluestone JA: **CTLA-4: a negative regulator of autoimmune disease.**
J Exp Med 1996, **184** : 783-788. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
161. Bluestone JA, Thomson AW, Shevach EM, Weiner HL: **What does the future hold for cell-based tolerogenic therapy?**
Nat Rev Immunol 2007, **7** : 650-654. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
162. Barrett AJ: **Manipulating regulatory T cells.**
Cytotherapy 2007, **9** : 109-110. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
163. Battaglia M, Stabilini A, Migliavacca B, Horejs-Hoeck J, Kaupper T, Roncarolo MG: **Rapamycin promotes expansion of functional CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells of both healthy subjects and type 1 diabetic patients.**
J Immunol 2006, **177** : 8338-8347. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
164. Horibe EK, Sacks J, Unadkat J, Raimondi G, Wang Z, Ikeguchi R, Marsteller D, Ferreira LM, Thomson AW, Lee WP, Feili-Hariri M: **Rapamycin-conditioned, alloantigen-pulsed dendritic cells promote indefinite survival of vascularized skin allografts in association with T regulatory cell expansion.**
Transpl Immunol 2008, **18** : 307-318. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)

Les tests de laboratoire en raison de soupçons de maladie rhumatismale

Résumé

One of the least-appreciated advances in pediatric rheumatology over the past 25 years has been the delineation of the many ways in which children with rheumatic disease differ from adults with the same illnesses. Un des moins apprécié les progrès de la rhumatologie pédiatrique au cours des 25 dernières années a été la délimitation de la manière dont de nombreux enfants avec des maladies rhumatismales diffèrent des adultes avec les mêmes maladies. Furthermore, we are now learning that paradigms that are useful in evaluating adults with musculoskeletal complaints have limited utility in children. En outre, nous avons maintenant appris que les paradigmes qui sont utiles dans l'évaluation des adultes ayant des troubles musculo-squelettiques ont une utilité limitée pour les enfants. Nowhere is that more true than in the use of commonly used laboratory tests, particularly antinuclear antibody (ANA) and rheumatoid factor (RF) assays. Nulle part est que plus vrai que dans l'utilisation des tests de laboratoire utilisés, notamment des anticorps antinucléaire (ANA) et de facteur rhumatoïde (RF) assays. This short review will provide the practitioner with the evidence base that supports a more limited use of ANA and RF testing in children. Ce bref examen fournira le praticien de la base de données qui prend en charge un nombre plus limité de l'utilisation de l'ANA et RF essais effectués sur des enfants.

Commentary Commentaire

You've probably heard this dozens of times before, "This might be a collagen vascular disease. Order an ANA and a rheumatoid factor." Vous avez sans doute entendu ce dizaines de fois avant, «Cela pourrait être une maladie du collagène vasculaire. Commander un ANA et d'un facteur rhumatoïde. It's common on adult wards, but it's used with disturbing frequency on pediatric wards as well. Il est courant sur les quartiers des adultes, mais il est utilisé à une fréquence inquiétante de services de pédiatrie ainsi. One of the least appreciated advances in pediatric rheumatology over the past 20 years has been the realization that models used to evaluate adults with musculoskeletal complaints do not serve children well Un des moins apprécié les progrès de la rhumatologie pédiatrique au cours des 20 dernières années a été la réalisation que les modèles utilisés pour évaluer les adultes ayant des troubles musculo-

squelettiques ne servent pas bien les enfants [1]. [1]. Thus, it is perhaps no surprise that children with even the most common form of juvenile idiopathic arthritis (JIA- the currently accepted designation for the forms of chronic arthritis that include what was previously termed juvenile *rheumatoid* arthritis, J R A) are routinely referred to other specialists before they see a pediatric rheumatologist. Ainsi, il est peut-être pas surprenant que même des enfants avec la forme la plus courante de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI-la désignation actuellement acceptées pour les formes de l'arthrite chronique qui comprennent ce qui était auparavant appelée arthrite *rhumatoïde* juvénile, J R) sont visées à d'autres spécialistes avant de voir un pédiatre rhumatologue [2], at the same time that pediatric rheumatology services are overwhelmed by referrals of children who do not have rheumatic disease [2], en même temps que les services de rhumatologie pédiatrique sont submergés par des renvois des enfants qui n'ont pas de maladie rhumatismale [3 , 4]. [3, 4]. This pattern of referral almost assuredly reflects, in part, the fact that joint pain is the most common reason for referrals to pediatric rheumatology clinics and the belief (based on adult models) that joint pain is a symptom of chronic arthritis in children. Ce type de renvoi presque assurément reflète, en partie, le fait que les douleurs articulaires est la cause la plus commune pour les renvois à des cliniques de rhumatologie pédiatrique et la conviction (basée sur des modèles adultes) que les douleurs articulaires est un symptôme de l'arthrite chronique chez les enfants. Work by McGhee and colleagues has shown unequivocally, however, that it is not Les travaux menés par McGhee et collègues ont démontré sans équivoque, toutefois, qu'il n'est pas [5]. [5]. In that same study, McGhee and colleagues reported that the second most common reason for referral for pediatric rheumatology consultation was "abnormal laboratory tests," most commonly ANA or rheumatoid factor assays. Dans cette même étude, McGhee et collègues ont indiqué que le deuxième motif de renvoi pour consultation de rhumatologie pédiatrique était «anormale des tests de laboratoire", plus communément ANA ou de facteur rhumatoïde assays. However, a growing body of evidence accumulated over more than twenty *years* has shown that these tests have limited or no utility in the primary care settings where they are most commonly used. Toutefois, un nombre croissant de données accumulées depuis plus de vingt *ans* a montré que ces tests n'ont que peu ou pas d'utilité dans les soins primaires, où ils sont le plus couramment utilisé.

This short report will summarize some of the evidence base that supports a more limited use of ANA and rheumatoid factor tests by primary care physicians evaluating children for musculoskeletal complaints and/or suspected rheumatic disease. Ce bref rapport résume

certaines des éléments de base qui prend en charge un nombre plus limité de l'utilisation de l'ANA et de facteur rhumatoïde tests les médecins de soins primaires par les enfants pour évaluer les troubles musculo-squelettiques et / ou suspects de maladies rhumatismales. It is intended as a review for primary care physicians who wish to better understand how to use and interpret these two commonly-ordered tests. Il est conçu comme un examen pour les médecins de première ligne qui souhaitent mieux comprendre comment utiliser et interpréter ces deux communément classés tests.

Rheumatoid factor (RF) tests remain a standard assay for screening adult patients with musculoskeletal complaints and, depending on the population studied, may be positive in as many as 85% of adults with rheumatoid arthritis and fewer than 10% of healthy adult individuals Facteur rhumatoïde (RF), les tests restent un standard de dosage pour le dépistage des patients adultes avec des troubles musculo-squelettiques et, en fonction de la population étudiée, être positif en mai plus que 85% des adultes avec la polyarthrite rhumatoïde et de moins de 10% des individus adultes en bonne santé [6]. [6]. This test, now performed using several different methods, detects IgM antibodies directed against the Fc portion of IgG molecules. Ce test, actuellement effectuées à l'aide de différentes méthodes de détection des anticorps IgM dirigés contre la portion Fc d'IgG molecules. However, in 1986, Eichenfield and colleagues Toutefois, en 1986, et ses collègues Eichenfield [7] demonstrated that: [1] most children with positive RF tests don't have JRA/JIA; [2] most children with JRA/JIA don't have positive RF tests; [3] children with JRA/JIA who *did* have positive RF tests could be easily identified on the basis of the history and physical examination; the test did nothing to establish the diagnosis. [7] a montré que: [1], la plupart des enfants avec des tests RF n'ont pas JRA / JIA; [2], la plupart des enfants avec JRA / JIA n'ont pas de tests RF positive [3]; enfants avec JRA / JIA qui *ne* RF tests positifs ont pu être facilement identifiés sur la base de l'histoire et l'examen physique, le test n'a rien fait pour établir le diagnostic. McGhee and colleagues McGhee et collègues [5] corroborated this same finding, as shown in Table [5] corroboré cette conclusion, comme le montre le tableau 1 . 1. In that study, 16 children were referred for evaluation of positive rheumatoid factor tests, three of whom (19%) had JRA/JIA. Dans cette étude, 16 enfants ont été soumis à l'évaluation de tests de facteur rhumatoïde positif, dont trois (19%) avaient JRA / JIA. Furthermore, as was reported in the Eichenfield paper, the test added nothing to the history and physical examination, which would have established the diagnosis even if the RF test had been negative. En outre, comme il est indiqué

dans le document Eichenfield, le test n'apporte rien à l'histoire et l'examen physique, qui ont établi le diagnostic, même si la RF test a été négatif.

Although the prevalence rate of RF-positive JRA/JIA is higher in certain populations (eg, American Indians Bien que le taux de prévalence du RF-positif JRA / JIA est plus élevé dans certaines populations (par exemple, les Indiens d'Amérique [8]), the diagnostic utility of this test is likely to be limited even in high-prevalence populations, owing to the fact that: [1] the prevalence of a positive test in healthy children from the same populations is unknown; and [2] the exuberant nature of the pathologic process in RF-positive children allows the diagnosis to be made on the basis of the history and physical alone, as demonstrated by both the McGhee and Eichenfield groups. [8], l'utilité diagnostique de ce test est susceptible d'être limitée, même dans les populations à forte prévalence, en raison du fait que: [1], la prévalence d'un test positif à la santé des enfants de la même population est inconnue, et [2], la nature exubérante du processus pathologique en RF-positif enfants permet le diagnostic à faire sur la base de l'histoire et de physique à elle seule, comme l'a démontré à la fois par l'McGhee et Eichenfield groupes. Indeed, Eichenfield and colleagues concluded that, "Testing for rheumatoid factor is a poor screening procedure for juvenile rheumatoid arthritis in the general situations in which it is more likely to be requested..." En effet, Eichenfield et ses collègues ont conclu que, «Test de facteur rhumatoïde est une mauvaise procédure de dépistage de l'arthrite rhumatoïde juvénile dans l'ensemble de situations dans lesquelles il est plus susceptible d'être demandé ..." [7]. [7]. Given that McGhee and colleagues have corroborated the findings from the 1986 study, it seems just as reasonable to state categorically that *there is never a reason to request a rheumatoid factor assay as a diagnostic test on a child* . Étant donné que McGhee et ses collègues ont corroboré les conclusions de l'étude de 1986, il semble tout aussi raisonnable d'affirmer catégoriquement qu'il *n'y a jamais une raison pour demander un dosage de facteur rhumatoïde comme un test de diagnostic sur un enfant*. Pediatric rheumatologists will, however, continue to use rheumatoid factor testing as a prognostic biomarker until better indicators of prognosis emerge. Pediatric rhumatologues, cependant, continuer à utiliser la polyarthrite rhumatoïde comme un facteur pronostique de test jusqu'à ce que de meilleurs indicateurs des biomarqueurs de pronostic émerger.

Antinuclear antibody (ANA) assays have the opposite shortcoming of RF assays: they are commonly positive in healthy children Anticorps antinucléaire (ANA), les essais ont opposé lacune de tests RF: ils sont généralement positifs dans la santé des enfants [9 , 10] and the

presence of ANA seems to carry no increase in risk for eventually developing rheumatic disease [9, 10]) et la présence d'ANA semble porter aucune augmentation du risque de maladie rhumatismale éventuellement en développement [11]. [11]. Furthermore, McGhee and colleagues En outre, McGhee et collègues [12] demonstrated that the titers of ANA seen in children with diverse rheumatic diseases such as JRA/JIA, ankylosing spondylitis, and dermatomyositis, so completely overlap those of healthy children as to make a positive test useless in distinguishing a healthy child from one with any of these diseases. [12] a montré que les titres de l'ANA chez les enfants avec les diverses maladies rhumatismales comme la JRA / JIA, la spondylarthrite ankylosante et la dermatomyosite, de manière totalement ceux de la santé des enfants à faire un test positif inutile de distinguer un enfant en bonne santé de l'un avec l'une de ces maladies. Indeed, ANA tests showed diagnostic utility only in identifying children with systemic lupus erythematosus (SLE), where titers of $\geq 1:1,080$ were common. En effet, ANA utilité diagnostique des tests ont montré que dans l'identification des enfants avec le lupus érythémateux disséminé (SLE), où les titres de $\geq 1:1080$ étaient communs. However, even in children with SLE, there remained considerable overlap in their ANA titers (1:360–1:640) with those of otherwise healthy children. Toutefois, même chez les enfants atteints de LED, il reste énormément de chevauchements dans leurs titres d'ANA (1:360-1:640) avec celles des enfants sains.

The limits of ANA in evaluating children with suspected JRA/JIA was corroborated in the earlier McGhee study Les limites de l'ANA dans l'évaluation des enfants suspectés de JRA / AJI a été corroborée dans la précédente étude McGhee [5], as shown in Table [5], comme indiqué dans le tableau 1 . 1. In that study, 90 children were referred to a university-based pediatric rheumatology service because of the results of ANA testing. Dans cette étude, 90 enfants ont été renvoyés à une université fondée sur le service de rhumatologie pédiatrique, car les résultats des tests ANA. Only 14 of these children (16%) had JRA/JIA, and, as was seen with rheumatoid factor testing, the ANA test did nothing to support the diagnosis; that is, the diagnosis was already apparent from the history and physical examination and could have been made even if the test were negative. Seuls 14 de ces enfants (16%) avaient JRA / JIA, et, comme on l'a vu avec facteur rhumatoïde, les essais, le test ANA n'a rien fait pour appuyer le diagnostic, c'est le diagnostic était déjà apparente de l'histoire et l'examen physique et pourrait ont été faites, même si le test étaient négatifs. Based on these data, it is reasonable to recommend that ANA be used as a screening test in children only to answer one diagnostic question: *Does this child have systemic lupus?* It would be reasonable to propose, therefore,

that a request for ANA testing in a child be accompanied by requests for a complete blood count and differential, urinalysis, and serum C3 and C4 levels, all of which have a high likelihood of being abnormal in childhood-onset systemic lupus. Sur la base de ces données, il est raisonnable de recommander que ANA être utilisé comme un test de dépistage chez les enfants que pour répondre à une question de *diagnostic*: Est-ce que cet enfant ont lupus? Il serait raisonnable de proposer, dès lors, que d'une demande d'essais en ANA un enfant accompagné par les demandes pour une formule sanguine complète et différentielle, analyse d'urine, le sérum et les niveaux C3 et C4, qui ont tous une forte probabilité d'être anormales dans l'enfance d'apparition lupus [13]. [13]. Not surprisingly, given the demographics of systemic lupus, the positive predictive value of an ANA test will be higher in adolescents (where the prevalence of systemic lupus is higher) and lower in pre-pubertal children, where systemic lupus is rare. Il n'est pas surprenant, compte tenu de la démographie de lupus, la valeur prédictive positive d'un test ANA seront plus élevés chez les adolescents (où la prévalence du lupus est plus élevé) et plus faible dans les pré-adolescents à la puberté des enfants, où le lupus systémique est rare. Indeed, we feel confident in telling the parent of a child 10 years of age or younger with an ANA test of $\leq 1:160$ that, "The ANA test was negative." En effet, nous sommes convaincus de dire au parent d'un enfant de 10 ans ou moins avec un test de ANA $\leq 1:160$ que "le test ANA a été négative."

It should be evident from the foregoing discussion that autoantibody testing has a much more limited utility in the evaluation of children with musculoskeletal complaints or suspected rheumatic disease than it does in adults. Il devrait être clair, à partir de l'analyse qui précède que les auto-essais est beaucoup plus limité l'utilité de l'évaluation des enfants ayant des troubles musculo-squelettiques ou suspects de maladies rhumatismales que dans les adultes. This is not to say that the laboratory is not helpful. Cela ne veut pas dire que le laboratoire n'est pas utile. A complete blood count and differential may, for example, provide the diagnosis in a child with severe musculoskeletal pain and refusal to walk, as musculoskeletal pain, and even frank arthritis, are common presentations of children with leukemia. Une formule sanguine complète et différentielle mai, par exemple, de fournir le diagnostic chez un enfant souffrant de graves douleurs musculo-squelettiques et le refus de marcher, comme des douleurs musculo-squelettiques, l'arthrite et même franchement, sont des présentations d'enfants atteints de leucémie [14 , 15]. [14, 15]. Similarly, in a child with an erythematous, hyperkeratotic rash across her MCP and PIP joints (Gottron's papules), serum levels of CPK and/or aldolase are very likely to reveal that the underlying diagnosis is dermatomyositis. De

même, dans un enfant avec un érythémateuse, éruption hyperkératosiques sur son MCP et PIP joints (Gottron de papules), les taux sériques de CPK et / ou aldolase sont très susceptibles de révéler que le sous-diagnostic est dermatomyosite [16]. [16].

The reader will note that, in each of the above examples, the utility of the laboratory derives from the ability of the clinician to formulate a differential diagnosis based on the history and physical examination. Le lecteur notera que, dans chacun des exemples ci-dessus, l'utilité de ce laboratoire résulte de la capacité du clinicien à formuler un diagnostic différentiel fondé sur l'histoire et l'examen physique. Having a mental category called "rheumatic disease" is not particularly helpful in assessing children, as the different rheumatic diseases display a broad spectrum of presentations, affect children of different ages, and are characterized by physical findings that show only limited overlap between the different disease entities. Avoir un mental catégorie appelée "maladie rhumatismale" n'est pas particulièrement utile dans l'évaluation des enfants, que les différentes maladies rhumatismales afficher un large éventail de présentations, de toucher les enfants d'âges différents, et sont caractérisées par des signes physiques qui montrent que peu de chevauchements entre les différentes maladies entités. This means, therefore, that the practitioner needs to be familiar with the *distinctive* clinical presentations of rheumatic disease in children, including the typical signs and symptoms, age range of the affected children, and diseases that mimic those under primary consideration. Cela signifie, par conséquent, que le praticien a besoin de se familiariser avec les présentations cliniques *distinctifs* de la maladie rhumatismale chez les enfants, y compris les signes et symptômes typiques, tranche d'âge des enfants concernés, et les maladies qui imitent ceux de l'examen primaire.

It is reasonable for clinicians to desire a simple "test" that will allow them to consider or exclude "rheumatic disease" as a broad category in children. Il est raisonnable pour les cliniciens à désirer un simple "test" qui leur permettront d'envisager ou d'exclure "affection rhumatismale" comme une vaste catégorie d'enfants. Unfortunately, such a test doesn't exist, any more than there's a "test" that excludes metabolic disease (aminoacidopathies present with a very different clinical picture from that of disorders of glucose metabolism) or endocrine disease (children with defects in steroid synthesis present at different ages and with different symptoms compared with children with type 1 diabetes). Malheureusement, un tel test n'existe pas, pas plus qu'il ya un "test" qui exclut les maladies métaboliques (aminoacidopathies présente avec un tableau clinique très différent de celui des troubles du métabolisme du glucose) ou de maladie endocrine (les enfants ayant des défauts de synthèse des stéroïdes

présente à des âges différents et avec des symptômes différents en comparaison avec les enfants du diabète de type 1). There is no reason to believe that such a test will ever emerge. Il n'y a aucune raison de croire que ce test sera jamais le jour. We are therefore left with what good primary care physicians have always relied on: a good history, focused physical examination, and broad knowledge base. Nous sommes donc bien à gauche avec ce que les médecins de première ligne ont toujours compté sur une bonne histoire, un examen physique ciblé, et d'une large base de connaissances. After all, *children aren't just adults* . Après tout, *les enfants ne sont pas seulement les adultes*.

References Références

1. Jarvis JN: **The unique clinical presentation of children with chronic arthritis: putting the *pediatrics* in pediatric rheumatology.** Jarvis JN: **L'unique clinique des enfants atteints de l'arthrite chronique: faire de la *pédiatrie* en rhumatologie pédiatrique.**
Curr Prob Pediatrics Adolesc Health Care 2006, **36** : 80-82. [Publisher Full Text](#) *Curr Prob Pediatrics Adolesc Health Care* 2006, **36**: 80-82. [Editeur Full Text](#)
[Return to text](#)
2. Cuesta I, Kerr KL, Jarvis JN: **Subspecialty referrals for pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis.** Cuesta I, Kerr KL, Jarvis JN: **surspécialité références pour pauciarticular arthrite rhumatoïde juvénile.**
Arch Pediatr Adolesc Med 2000, **154** (2) : 122-125. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, **154** (2): 122-125. [PubMed Abstract](#) | [Full Text Publisher](#)
[Return to text](#)
3. Rosenberg AM: **Analysis of a pediatric rheumatology clinic population.** Rosenberg AM: **Analyse d'une clinique de rhumatologie pédiatrique population.**
J Rheumatol 1990, **17** : 827-830. [PubMed Abstract](#) *J Rheumatol* 1990, **17**: 827-830. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
4. Bowyer S, Roettcher P, members of the pediatric rheumatology database research group: **Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results from a 3 year survey.** Bowyer S, P Roettcher, les membres de la rhumatologie pédiatrique de base de données groupe de recherche: **clinique de rhumatologie pédiatrique populations aux Etats-Unis: résultats de 3 années d'enquête.**
J Rheumatol 1996, **23** : 1968-1974. [PubMed Abstract](#) *J Rheumatol* 1996, **23**: 1968-1974. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
5. McGhee JL, Burks F, Sheckels J, Jarvis JN: **Identifying children with chronic arthritis based on chief complaints: absence of predictive value for musculoskeletal pain as an indicator of rheumatic disease in children.** McGhee JL, Burks F, Sheckels J, Jarvis JN: **Identifier les enfants à l'arthrite chronique fondée sur les plaintes en chef: absence de valeur prédictive pour les douleurs musculo-squelettiques comme indicateur de la maladie rhumatismale chez les enfants.**
Pediatrics 2002, **110** : 354-359. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) *Pediatrics* 2002, **110**: 354-359. [PubMed Abstract](#) | [Full Text Publisher](#)
[Return to text](#)

6. Lee AN, Beck CE, Hall M: **Rheumatoid factor and anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review.** Lee AN, Beck CE, Hall M: **facteur rhumatoïde et d'autoanticorps anti-CCP dans la polyarthrite rhumatoïde: un examen.**
Clin Lab Sci 2008, **21** : 15-18. [PubMed Abstract](#) *Clin Lab Sci* 2008, **21**: 15-18. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
7. Eichenfield AH, Athreya BH, Doughty RA, Cebul RD: **Utility of rheumatoid factor in the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis.** Eichenfield AH, Athreya BH, Doughty RA, RD Cebul: **Utilitaire de facteur rhumatoïde dans le diagnostic de l'arthrite rhumatoïde juvénile.**
Pediatrics 1986, **78** : 480-484. [PubMed Abstract](#) *Pediatrics* 1986, **78**: 480-484. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
8. Mauldin J, Cameron D, Jeanotte D, Solomon G, Jarvis JN: **Chronic arthritis in children and adolescents in two Indian Health Service user populations.** Mauldin J, Cameron D, D Jeanotte, Solomon G, Jarvis JN: **l'arthrite chronique chez les enfants et les adolescents dans deux Indian Health Service utilisateur populations.**
BMC Musculoskel Disorders 2004, **5** : 30. [BioMed Central Full Text](#) *BMC Musculoskel Disorders* 2004, **5**: 30.
[BioMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
9. Cabral DA, Petty RE, Fung M, Malleson P: **Persistent antinuclear antibodies in children without identifiable rheumatic or autoimmune disease.** Cabral DA, Petty RE, Fung M, Malleson P: **persistants d'anticorps antinucléaires chez les enfants sans identifiable rhumatismales ou les maladies auto-immunes.**
Pediatrics 1992, **89** : 441-444. [PubMed Abstract](#) *Pediatrics* 1992, **89**: 441-444. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
10. Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ: **Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases.** Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ: **Utilité des tests d'anticorps antinucléaire pour le dépistage de maladies rhumatismales.**
Arch Dis Child 1997, **77** : 299-304. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#) *Arch Dis Child* 1997, **77**: 299-304. [PubMed Abstract](#) | [Full Text Editeur](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
11. Deane PMG, Liard G, Siegel DM, Baum J: **The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease.** Deane PMG, Liard G, Siegel DM, Baum J: **Les résultats des enfants fait référence à une clinique de rhumatologie pédiatrique positive avec un test de détection des anticorps antinucléaire, mais sans une maladie auto-immune.**
Pediatrics 1995, **95** : 892-895. [PubMed Abstract](#) *Pediatrics* 1995, **95**: 892-895. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
12. McGhee JL, Kickingbird L, Jarvis JN: **Clinical utility of ANA tests in children.** McGhee JL, Kickingbird L, Jarvis JN: **utilité clinique de l'ANA tests chez les enfants.**
BMC Pediatrics 2004, **4** : 13. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#) *BMC Pediatrics* 2004, **4**: 13. [PubMed Abstract](#) | [Full Text BioMed Central](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
13. Benseler SM, Silverman ED: **Systemic lupus erythematosus.** Benseler SM, Silverman ED: **Systemic lupus erythematosus.**
Pediatr Clin N Am 2005, **52** : 443-467. [Publisher Full Text](#) *Pediatr Clin N Am.* 2005, **52**: 443-467. [Editeur Full Text](#)
[Return to text](#)

14. Saulsbury FT, Sabio H: **Acute leukemia presenting as arthritis in children.** Saulsbury FT, Sabio H: **Acute leukemia présentant comme l'arthrite chez les enfants.**
Clin Pediatr 1985, 625-628. [Publisher Full Text](#) *Clin Pediatr* 1985, 625-628. [Editeur Full Text](#)
[Return to text](#)
15. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE: **A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis.** Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, PB Dent, Gottlieb BS, Rabinovich CE: **A multicenter étude cas-témoins sur les facteurs prédictifs de la leucémie de l'enfant à distinguer la polyarthrite rhumatoïde juvénile.**
Pediatrics 2006, **117** : e840-844. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) *Pediatrics* 2006, **117**: E840-844.
[PubMed Abstract](#) | [Full Text Publisher](#)
[Return to text](#)
16. Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM: **Inflammatory myopathies in children.** Compeyrot S-Lacassagne, Feldman BM: **myopathies inflammatoires chez les enfants.**
Pediatr Clin N Am 2005, **52** : 493-520. [Publisher Full Text](#) *Pediatr Clin N Am.* 2005, **52**: 493-520. [Editeur Full Text](#)
[Return to text](#)

La fonction physique des outils d'évaluation en rhumatologie pédiatrique

Résumé

Pediatric rheumatic diseases with predominant musculoskeletal involvement such as juvenile idiopathic arthritis (JIA) and juvenile dermatomyositis (JDM) can cause considerable physical functional impairment and significantly affect the children's quality of life (QOL). Pediatric maladies rhumatismales avec prédominant musculo participation tels que l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et la dermatomyosite juvénile (JDM) peuvent entraîner une gêne fonctionnelle et physique sur les enfants de manière significative la qualité de vie (QDV). Physical function, QOL, health-related QOL (HRQOL) and health status are personal constructs used as outcomes to estimate the impact of these diseases and often used as proxies for each other. La fonction physique, qualité de vie, la santé liés à la qualité de vie (HRQOL) et l'état de santé personnels sont utilisés comme des résultats construit pour estimer l'impact de ces maladies, et souvent utilisés comme substituts les uns des autres. The chronic, fluctuating nature of these diseases differs within and between patients, and complicates the measurement of these outcomes. Les chroniques, les fluctuations de nature différente de ces maladies au sein et entre les patients, et complique la mesure de ces résultats. In children, their growing needs and expectations, limited use of age-specific questionnaires, and the use of proxy respondents further influences this evaluation. Chez les enfants, leurs besoins et les attentes de plus en plus, l'utilisation limitée de l'âge des questionnaires, et de l'utilisation de proxy répondants d'autres influences de cette évaluation. This article will briefly review the different constructs inclusive of and related to physical function, and the scales used for measuring them. Cet article passera brièvement en revue les différentes constructions et de l'inclusion de la fonction physique, et les échelles utilisées pour les mesurer. An understanding of these instruments will enable assessment of functional outcome in clinical studies of children with rheumatic diseases, measure the impact of the disease and treatments on their lives, and guide us in formulating appropriate interventions. La compréhension de ces instruments permettent l'évaluation des résultats fonctionnels dans les études cliniques des enfants atteints de maladies rhumatismales, de mesurer l'impact de la maladie et des traitements sur leur vie, et nous guider dans l'élaboration des interventions appropriées.

Introduction Introduction

Pediatric rheumatic diseases causing arthritis, fatigue, muscle weakness and blindness are associated with significant functional impairment. Pediatric maladies rhumatismales de l'arthrite, la fatigue, une faiblesse musculaire et la cécité sont associées à des troubles fonctionnels. For several children with rheumatic illness, physical functional ability is often the chief determinant of their well-being. Pour plusieurs enfants avec une maladie rhumatismale, la capacité fonctionnelle physique est souvent le principal facteur déterminant de leur bien-être. Quality of life (QOL), health-related QOL (HRQOL), physical function and health status scales are all used as outcome measures in children with significant musculoskeletal involvement, and account for varying degrees of patient-perceived state of physical ability/and or impact of physical disability on overall well being. Qualité de vie (QDV), de la santé liés à la qualité de vie (HRQOL), la fonction physique et l'état de santé toutes les échelles sont utilisées comme des mesures de résultats chez les enfants avec des troubles musculo-squelettiques participation, et représentent divers degrés de l'état du patient-perçu de la capacité physique et / ou l'impact de la déficience physique sur le bien-être.

The World Health Organization QOL group defined QOL as "individuals' perceptions of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and their relationships to salient features of their environment" L'Organisation mondiale de la Santé définit la qualité de vie qualité de vie de groupe comme «des individus perçoivent leur position dans la vie, dans le contexte de la culture et les systèmes de valeurs dans lesquelles ils vivent et par rapport à leurs objectifs, les attentes, les normes et les préoccupations. Il est un vaste concept affectés dans un complexe de la personne physique de la santé, l'état psychologique, le niveau d'indépendance, les relations sociales et leurs relations avec les principales caractéristiques de leur environnement " [1]. [1]. Calman et al has presented a "goal-oriented" model where QOL measures the difference between a person's expectations and current position at a certain time Calman et al, a présenté un "ciblée" modèle où les mesures de qualité de vie, la différence entre une personne et les attentes de la position actuelle à un certain moment [2]. [2]. Recent scientific advances have increased life span, often at the expense of increased medication use and commensurate drug-related complications, more frequent medical visits and evaluation, all of which can lead to significant emotional and lifestyle changes. Les progrès scientifiques récents ont accru l'espérance de vie, souvent au détriment de l'augmentation de l'utilisation

des médicaments et à la mesure de complications liées à la drogue, des visites médicales plus fréquentes et de l'évaluation, qui peut conduire à des changements de mode de vie et émotionnel. QOL emerges as a critical issue in this regard and becomes a primary consideration for the improvement in modern medicine. Qualité de vie apparaît comme une question cruciale à cet égard, et devient une considération primordiale pour l'amélioration de la médecine moderne.

Specifically for patients with chronic diseases, health primarily impacts the overall QOL. En particulier pour les patients atteints de maladies chroniques, la santé avant tout un impact sur la qualité de vie globale. HRQOL is defined as "optimum levels of mental, physical, role and social functioning, including relationships, and perceptions of health, fitness, life satisfaction and well-being" HRQOL est défini comme "un niveau optimal de mental, physique, le rôle et le fonctionnement social, y compris les relations et les perceptions de la santé, de fitness, satisfaction de la vie et le bien-être" [3]. [3]. Implicit in HRQOL is the "assessment of patient's satisfaction with treatment, outcome and health status and with future prospects" Implicite dans HRQOL est «l'évaluation de la satisfaction du patient au traitement, les résultats et l'état de santé et avec des perspectives d'avenir" [3]. [3]. Health status usually refers to general physical and mental health and is often weighted towards symptoms and physical function. L'état de santé général se réfère généralement à la santé physique et mentale est souvent axée sur les symptômes et la fonction physique. Sometimes, disease-specific measures of impact on organ systems are used to denote health status. Parfois, la maladie, des mesures spécifiques de l'impact sur les systèmes organiques sont utilisés pour désigner l'état de santé. In clinical studies, there is considerable overlap between QOL, HRQOL and health status. Dans les études cliniques, il ya un chevauchement considérable entre la qualité de vie, HRQOL et l'état de santé. Since QOL, HRQOL, and health status are distinct constructs measuring different patient-specific information, all three deserve appropriate consideration in clinical outcome studies Étant donné que la qualité de vie, HRQOL, et l'état de santé sont des constructions distinctes de mesurer différents patient des informations spécifiques, tous les trois méritent une considération dans les résultats des études cliniques [4]. [4]. Scales used for assessment of physical function and HRQOL in pediatric rheumatic diseases have been reviewed previously Balances utilisées pour l'évaluation de la fonction physique chez les enfants et HRQOL les maladies rhumatismales ont été examinées précédemment [5 - 11]. [5 - 11]. In the following sections, we will provide an updated review of tools used to assess physical function measures. Dans les sections suivantes, nous

fournirons une mise à jour de l'examen des outils utilisés pour évaluer les mesures de la fonction physique.

Pediatric rheumatic diseases comprise a heterogeneous group of diagnoses that have different clinical features, complications and prognosis such as juvenile idiopathic arthritis (JIA), dermatomyositis, systemic lupus erythematosus (SLE), vasculitis, and scleroderma. Pediatric maladies rhumatismales comprend un groupe hétérogène de diagnostics qui ont des caractéristiques cliniques, les complications et le pronostic telles que l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), la dermatomyosite, le lupus érythémateux disséminé (SLE), vascularite, et la sclérodermie. Physical ability is a very relevant outcome in children with predominantly musculoskeletal involvement such as JIA and dermatomyositis La capacité physique est un résultat très important chez les enfants présentant des troubles musculo-squelettiques principalement la participation tels que JIA et dermatomyosite [12 - 17]. [12 - 17]. We will briefly discuss the impairment of physical function in JIA and dermatomyositis and in all the other pediatric rheumatic diseases; problems encountered in measuring outcomes such as physical function and HRQOL; and the different scales used in practice. Nous allons examiner brièvement la dégradation de la fonction physique et de JIA dermatomyosite et dans tous les autres enfants les maladies rhumatismales, les problèmes rencontrés dans la mesure des résultats tels que la fonction physique et HRQOL et les différentes échelles utilisées dans la pratique.

Juvenile Idiopathic Arthritis Arthrite juvénile idiopathique

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is a term comprising subtypes of chronic inflammatory arthritides, causing erosive arthritis in children, often progressing to disability. Arthrite juvénile idiopathique (AJI) est un terme composé de sous-types de maladies chroniques inflammatoires arthritides, ce qui provoque l'érosion d'arthrite chez les enfants, souvent avancent à l'invalidité. These children experience functional impairment due to joint and back pain, heel pain, swelling of joints and morning stiffness, contractures, pain, and anterior uveitis leading to blindness. Ces enfants éprouvent des troubles fonctionnels dus à la conjointe et les maux de dos, douleurs au talon, l'enflure des articulations et la raideur matinale, contractures, douleurs, et l'uvéite antérieure conduisant à la cécité. Children with rapidly progressive destructive synovitis, early involvement of small joints of hands and feet, unrelenting inflammation, subcutaneous nodules, and rheumatoid factor positivity are at significant risk for long-term disability Les enfants ayant rapidement progressive destructive synovite, l'implication précoce des petites articulations des mains et des pieds, sans relâche

inflammation, nodules sous-cutanés, et de facteur rhumatoïde positif sont à risque important pour l'invalidité de longue durée [18]. [18]. Many children develop severe erosive hip disease along with other joint involvement, resulting in contractures, joint destruction and ankylosis, often necessitating joint replacements. Beaucoup d'enfants de développer la maladie grave d'érosion le long de la hanche avec la participation d'autres communes, entraînant des contractures, la destruction et ankylose, nécessitant souvent des articulations. Children with long-standing disease may have significant growth retardation including short stature and failure to thrive. Les enfants avec des maladies de longue date mai ont des retards de croissance, y compris une petite taille et de retard de croissance.

Severe erosive disease can cause significant loss of joint motion, an important determinant of functional disability in children Sévère érosion maladie peut causer des pertes importantes de la proposition, un déterminant important de l'incapacité fonctionnelle chez les enfants [19]. [19]. Depending upon the severity and extent of disease involvement, children often experience significant pain and disability, which impede the execution of ordinary activities. En fonction de la gravité et l'étendue de la maladie de la participation, les enfants ont souvent une expérience significative la douleur et l'invalidité, qui font obstacle à l'exécution des activités ordinaires. [20]. [20].

Oliveira et al conducted a multinational, multicenter, cross-sectional study of patients with JIA and assessed proxy-reported HRQOL with the Child Health Questionnaire (CHQ) and compared with that of age-matched healthy children from the same geographic area. Oliveira et al a procédé à une multinationale, multicentrique, étude transversale de patients atteints d'AJI et évalué proxy-HRQOL signalé à la santé de l'enfant Questionnaire (CHQ) et par rapport à celui de l'âge des enfants sains appariés de la même zone géographique. Over 6,000 participants were enrolled from 32 countries. Plus de 6000 participants étaient inscrits provenant de 32 pays. The physical and psychosocial summary scores of the CHQ were significantly lower in children with JIA compared to healthy children with greatest impairment in the physical well-being domain. La réadaptation physique et psychosociale de synthèse de la CHQ scores ont été significativement plus faible chez les enfants atteints de JIA par rapport à la santé des enfants avec la plus grande perte dans le bien-être physique de domaine. Patients with persistent oligoarthritis had better HRQOL compared with other subtypes, whereas HRQOL was similar across patients with systemic arthritis, polyarthritis, and extended oligoarthritis. Les patients avec persistance oligoarthritis mieux HRQOL par rapport à d'autres sous-types, tandis que HRQOL a été similaire dans tous les patients atteints

d'arthrite systémique, la polyarthrite, et étendu oligoarthritis. Physical wellbeing was influenced by the level of functional impairment, and psychosocial health by the intensity of pain Bien-être physique a été influencée par le niveau de déficience fonctionnelle et la santé psychosociale de l'intensité de la douleur [21]. [21].

Shaw et al examined HRQOL of 308 adolescents with juvenile idiopathic arthritis (JIA) using the Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ) in UK. Shaw et al examiné HRQOL de 308 adolescents de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) en utilisant la Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ) au Royaume-Uni. HRQOL of adolescents with JIA was less than optimal, particularly in the domains of gross motor and systemic functioning. HRQOL des adolescents atteints de JIA a été loin d'être optimal, en particulier dans les domaines de la motricité et du fonctionnement systémique. Items most frequently rated as adolescents' biggest psychological problems were "felt frustrated" and "felt depressed," thus confirming the widespread effects of JIA Les points le plus souvent comme des adolescents plus grands problèmes psychologiques ont été «se sentait frustrée" et "sentir déprimée», confirmant ainsi l'ampleur des effets de l'AJI [22]. [22].

Since JIA has such widespread impact on physical function, functional ability has been included as one of the core set of outcome variables for the assessment of children with JIA and these core response variables are also valuable in defining flare in them Depuis JIA a aussi large impact sur la fonction physique, la capacité fonctionnelle a été incluse comme l'une des principales variables de résultats pour l'évaluation des enfants avec AJI et ces variables de base sont également précieux dans la définition de torche dans les [23 , 24]. [23, 24]. Aggressive treatment along with physical and occupational therapy remain the keystones of managing severe disease. Aggressive traitement avec la thérapie physique et professionnelle restent les clés de voûte de la gestion des maladies graves.

Dermatomyositis Dermatomyosite

Dermatomyositis is a rare chronic inflammatory disease causing significant weakness of the proximal muscles associated with characteristic skin rash. Dermatomyosite est une maladie inflammatoire chronique rare causant de la faiblesse des muscles proximaux associés à une éruption cutanée caractéristique. Muscle involvement causing motor weakness hinders children from performing routine activities such as walking, getting up from bed, combing hair and eating food. Muscle participation à moteur causant la faiblesse empêche les enfants d'exercer des activités de routine telles que la marche, se lever du lit, se peigner les cheveux et

les aliments. Generalized fatigue, fever and muscle pain and weakness could worsen functional status. Generalized fatigue, la fièvre et la douleur musculaire et faiblesse pourrait aggraver l'état fonctionnel. Children with persistent inflammatory disease may exhibit diminished muscle mass due to atrophy, calcific nodules and flexion contractions that cause substantial functional impairment. Les enfants ayant une maladie inflammatoire persistante mai exposition diminué la masse musculaire en raison de l'atrophie, calcification des nodules et de flexion à l'origine des contractions fonctionnels. Physical function is a core set-outcome criterion for measuring clinical outcome and assessing clinical improvement in children with myositis La fonction physique est un ensemble de base, critère de mesure du résultat clinique et l'évaluation de l'amélioration clinique chez les enfants atteints de myosite [25]. [25]. Functional ability and muscle strength assessments were designated for both activity and damage core sets La capacité fonctionnelle et la force musculaire des évaluations ont été désignés à la fois pour l'activité et les dommages de base fixe [26]. [26].

Other rheumatic diseases and medication related morbidity Autres maladies rhumatismales et de la morbidité des médicaments

Other inflammatory vasculitic diseases cause functional impairment due to fatigue, arthritis, myositis, rash, and organ damage. D'autres maladies inflammatoires vascularite cause fonctionnelle due à la fatigue, l'arthrite, la myosite, des éruptions cutanées, et d'endommager les organes. In some instances these may be disfiguring and lead to blindness, paralysis or cognitive impairment. Dans certains cas, ces mai être défigurante et conduire à la cécité, paralysie ou troubles cognitifs. Children with scleroderma may experience skin tightening that is significant enough to cause contractures. Les enfants avec la sclérodemie mai expérience peau resserrement qui est suffisamment important pour provoquer des contractures. In cases of severe morphea, the involvement of the skin may be so profound that it may involve bony tissue, possibly leading to complete non-use of the affected limb. En cas de graves morpha, la participation de la peau mai être si profond qu'il mai impliquer le tissu osseux, conduisant éventuellement à compléter la non-utilisation du membre atteint.

In addition to the disease-related causes of functional limitation, many children with the systemic lupus erythematosus (SLE) suffer consequences of long-term steroid use, such as avascular necrosis of the joints, severe osteoporosis which makes bones prone to frequent fracturing, requiring surgical joint repair and/or replacement to improve function. Outre les causes liées à la maladie de limitation fonctionnelle, de nombreux enfants avec le lupus érythémateux systémique (SLE) souffrent des conséquences à long terme de stéroïdes, comme

la nécrose avasculaire des articulations, une ostéoporose sévère qui rend les os sujettes à de fréquentes fracturing, nécessitant commune de réparation chirurgicale et / ou de remplacement visant à améliorer la fonction. Moreover, children on steroids are prone to infection and experience delayed healing of wounds due to their compromised immune status thus complicating their post-operative course. En outre, les enfants sur les stéroïdes sont sujettes à l'infection et l'expérience retardé la guérison de blessures en raison de leur statut immunitaire ce qui complique leur parcours post-opératoire. Steroid-related side-effects include obesity, cushingoid features, acne and growth retardation leading to low self-esteem in children that in addition to the disease-related morbidity may reduce their motivation to participate in physical activities. Steroid liés à des effets secondaires comprennent l'obésité, cushingoid caractéristiques, de l'acné et le retard de croissance conduisant à une faible estime de soi chez les enfants qui en plus de la maladie, la morbidité mai réduire leur motivation à participer à des activités physiques.

For children with rheumatic disease, functional impairment encompasses physical, visual and cognitive limitation, and is complicated by the psychosocial impact of having a chronic disease. Pour les enfants ayant des maladies rhumatismales, déficience fonctionnelle englobe physique, visuel et cognitif de limitation, et il est compliqué par l'impact psychosocial d'une maladie chronique. As pain and fatigue significantly influence children's well being, these should be critical considerations in the measurement of physical ability. Comme la douleur et la fatigue de manière significative l'influence des enfants sur le bien-être, ils devraient être des considérations essentielles dans la mesure de la capacité physique.

Children with pain amplification syndrome can experience severe functional limitations requiring intensive physical therapy often combined with counseling. Les enfants avec le syndrome de la douleur peut amplification de graves limitations fonctionnelles nécessitant souvent une thérapie physique intense associée à des conseils.

Problems encountered while assessing outcomes in children Les problèmes rencontrés, tout en évaluant les résultats chez les enfants

The heterogeneity of rheumatic diseases causing functional impairment, children's changing cognitive skills, needs and expectations, limited availability of questionnaires during the transition from childhood to adulthood, overlap in the constructs measured by these scales, as well as the use of proxy respondents are all factors that complicate measurement of physical

function, health status, QOL and HRQOL in children L'hétérogénéité des maladies rhumatismales provoquant gêne fonctionnelle, les enfants de l'évolution des compétences cognitives, les besoins et les attentes, la disponibilité limitée des questionnaires au cours de la transition de l'enfance à l'âge adulte, se chevauchent dans le construit mesuré par ces échelles, ainsi que l'utilisation de proxy répondants sont tous des facteurs que compliquer la mesure de la fonction physique, l'état de santé, qualité de vie des enfants et HRQOL [27 - 31]. [27 - 31]. Many instruments modified from adult scales may not take into account a specific phase of children's development which impacts cognitive function, autonomy, body image, expectations, level of independence and recall De nombreux instruments de modification des adultes échelles mai de ne pas tenir compte d'une phase particulière du développement de l'enfant qui a un impact la fonction cognitive, l'autonomie, l'image corporelle, les attentes, le niveau d'indépendance et de rappel [32]. [32]. Age and language-adjusted formats with items relevant for each age group are ideal for the evaluation of physical function and related outcomes in children over a broad age-range. L'âge et la langue ajusté formats les points pertinents pour chaque groupe d'âge sont idéales pour l'évaluation de la fonction physique et les résultats des enfants sur une large tranche d'âge. As most rheumatic diseases are chronic, frequently progressing into adulthood, it is essential to address the lack of instruments to measure physical function, QOL, HRQOL and health status through this phase of growth. Comme la plupart des maladies rhumatismales chroniques, souvent progresse dans l'âge adulte, il est essentiel de remédier au manque d'instruments de mesure de la fonction physique, qualité de vie, HRQOL et l'état de santé par le biais de cette phase de croissance. Appropriate transitional measures can enable prospective follow-up from childhood to adulthood and facilitate the formulation of both clinically and methodologically accurate comparisons. Des mesures transitoires peuvent permettre suivi prospectif de l'enfance à l'âge adulte et de faciliter la formulation des deux cliniques méthodologiquement et comparaisons précises. The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Health Assessment Questionnaire (HAQ) can be used in child and adult populations to measure physical function and enable evaluation during the transition process. Le Health Assessment Questionnaire enfance (CHAQ) et le Health Assessment Questionnaire (HAQ) peut être utilisé dans des enfants et des adultes afin de mesurer la fonction physique et de permettre une évaluation au cours du processus de transition.

The level of parent-child agreement in children with arthritis and other conditions appears to vary for disability, pain, QOL, and HRQOL Le niveau de l'accord de parent-enfant chez les

enfants souffrant d'arthrite et d'autres conditions, semble varier en fonction de l'invalidité, la douleur, qualité de vie, et HRQOL [28 , 33 - 35]. [28, 33 - 35]. Waters et al examined parent and adolescent agreement on physical, emotional, mental and social health and well-being in a representative population using the Child Health Questionnaire. Waters et al examiné accord des parents et des adolescents sur les plans physique, émotionnel, mental et social, la santé et le bien-être dans un représentatif de la population à l'aide du Child Health Questionnaire. Authors reported that adolescents were much less positive about their health and well-being compared to their parents, and were only in close agreement on aspects of health and well-being they rated highly Les auteurs ont indiqué que les adolescents sont beaucoup moins positifs sur leur santé et leur bien-être par rapport à leurs parents, et seulement en accord sur les aspects de la santé et le bien-être qu'ils hautement [36]. [36]. Greater correlation between child and parent reports has been noted in the more objective domains such as physical function as compared to the social and emotional domains. Une plus grande corrélation entre l'enfant et le parent de rapports a été noté dans le plus objectif des domaines tels que la fonction physique par rapport aux domaines social et affectif. Brunner et al examined agreement 58 child-parent dyads from Rheumatology clinics and found good agreement for scores of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Juvenile Arthritis Quality of life Questionnaire (JAQQ) and moderate agreement for Pediatric Quality of Life inventory (PedsQL), visual analog scale of wellbeing, and the standard gamble utilities Brunner et al accord examiné 58 dyades mère-enfant de la rhumatologie cliniques et trouvé bon accord pour les évaluations de l'enfance Health Assessment Questionnaire (CHAQ), l'arthrite juvénile questionnaire de qualité de vie (JAQQ) et à un accord pour la qualité de la vie Pediatric inventaire (PedsQL) , l'échelle visuelle analogique de bien-être et la qualité des services publics jouent [37]. [37]. Wagner et al explored the function of children's illness-related cognitive assessments in the parent-child adjustment relationships specific to the context of juvenile arthritis, and found that increased parental distress and child illness intrusiveness were related to increased depressive symptoms in the child Wagner et al explorer la fonction des enfants de la maladie d'évaluations cognitives liées à la relation parent-enfant d'ajustement des relations spécifiques au contexte de l'arthrite juvénile, et a constaté que l'augmentation de la détresse des parents et l'enfant la maladie d'intrusion ont été liés à l'augmentation des symptômes dépressifs chez l'enfant [38]. [38].

Palmisani et al investigated concordance between physicians and parents in rating the degree of functional ability of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Palmisani et al enquête

concordance entre les médecins et les parents des avis dans le degré de capacité fonctionnelle des enfants avec l'arthrite juvénile idiopathique (AJI). Concordance, parent over-rating and physician over-rating were observed in 107 (69%), 29 (18.7%) and 19 (12.3%) evaluations, respectively. Concordance, sur avis des parents et le médecin sur des avis ont été observés dans 107 (69%), 29 (18,7%) et 19 (12,3%) des évaluations, respectivement. Parent over-rating was associated with greater intensity of pain ($p = 0.01$) and higher Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) score ($p = 0.004$), whereas physician over-rating was associated with more severe joint disease ($p = 0.04$ to <0.001), higher C-reactive protein ($p = 0.03$) higher frequency of Steinbrocker functional class = II ($p < 0.001$), and greater articular damage, as measured with the Juvenile Arthritis Damage Index ($p < 0.001$). Parent sur avis a été associée avec une plus grande intensité de la douleur ($p = 0,01$) et supérieur Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) score ($p = 0,004$), tandis que plus de médecin de notation a été associée à des maladies plus graves ($p = 0,04$ à $< 0,001$), plus la protéine C-réactive ($p = 0,03$), une fréquence plus élevée de la classe fonctionnelle = Steinbrocker II ($p < 0,001$), et plus les dommages articulaires, tels que mesurés à l'arthrite juvénile Damage Index ($p < 0,001$). Overall, the physicians and parents revealed fair concordance in rating functional ability of children with JIA Globalement, les médecins et les parents ont révélé juste concordance des avis en la capacité fonctionnelle des enfants avec JIA [39]. [39].

Shaw et al found acceptable agreement for pain, general well-being, functional disability, and HRQOL among 303 adolescents with JIA and parents Where discrepancies occurred, parents rated functional ability worse than did adolescents. Shaw et al trouvé un accord acceptable pour la douleur, le bien-être général, l'incapacité fonctionnelle, et HRQOL parmi les 303 adolescents et parents avec JIA Lorsque des divergences survenues, les parents évalué la capacité fonctionnelle pire que les adolescents. Although proxy report is likely to be valid for adolescents with JIA at either mild or severe end of the spectrum and/or for the visible manifestations of the disease, there was a wide variation in agreement between adolescents with JIA and their parents that is dependent on the type of health-related variable Bien que la procuration est susceptible d'être valide pour les adolescents avec JIA au léger ou grave, soit la fin du spectre et / ou pour les manifestations visibles de la maladie, il y avait une grande variation entre les adolescents, en accord avec les AJI et de leurs parents qui dépend de le type de variables liées à la santé [40]. [40].

These findings stress the need to explore the relationship between the child and parent factors in child adjustment. Ces résultats soulignent la nécessité d'explorer la relation entre l'enfant et

le parent de l'enfant facteurs d'ajustement. The level of child-parent agreement varies with child's physical and health status, parent's physical and emotional well being, domain assessed, instrument used, and the construct measured. Le niveau de l'enfant-parent varie d'accord avec l'enfant et l'état de santé physique, parent physique et psychologique du bien-être, le domaine évalué, instrument utilisé, et de la construction mesurée. Obtaining child-reports in conjunction with parent-reports and further exploratory studies will contribute to the constructive examination of the determinants of concordance. Obtention de l'enfant, en liaison avec les rapports parent-rapports et des études exploratoires contribuera à l'examen constructif des déterminants de la concordance.

Other potential limitations of the functional status measures include ceiling effect, score inflation by inflammatory pain, reversibility of functional limitations (when secondary to inflammation instead of true damage), non applicability in younger children, lack of clinical studies to establish all the psychometric properties, and increased length and problems with administering them (such as the need for skilled personnel). Les autres limitations de l'état fonctionnel des mesures plafond effet, le score de douleur inflammatoire de l'inflation, de la réversibilité des limitations fonctionnelles (lorsque l'inflammation secondaire à la place d'une véritable dommages), de la non applicabilité de jeunes enfants, le manque d'études cliniques pour établir toutes les propriétés psychométriques, et l'augmentation de la longueur et à la gestion de ces problèmes (comme la nécessité d'un personnel qualifié). Further, most of these physical function scales measure functional ability and in some cases general health status (such as the Short Form-36 and the Child Health Questionnaire) but cannot be used as proxies for HRQOL or QOL. En outre, la plupart de ces échelles de mesure de la fonction physique et la capacité fonctionnelle, dans certains cas, l'état de santé générale (tels que le Short Form-36 et de la santé de l'enfant Questionnaire), mais ne peuvent pas être utilisés comme substituts pour HRQOL ou la qualité de vie. Table Table 1 lists the different scales under categories of physical function, health status, HRQOL and QOL. 1 énumère les différentes échelles dans les catégories de la fonction physique, l'état de santé, HRQOL et qualité de vie.

Commonly used outcome measures in pediatric rheumatic diseases Communément utilisé les mesures des résultats dans les maladies rhumatismales pédiatriques

Pediatric studies typically use descriptive health status scales, which explore various domains and their relationship with each other, instead of utilities or preference-based measures, which quantitatively assess individual preferences. Pediatric utilisent généralement des études descriptives de l'état de santé des échelles, qui explorent différents domaines et leurs relations les uns avec les autres, au lieu de services publics ou préférence fondée sur des mesures, qui quantitativement évaluer les préférences individuelles. With utility scales, results have been variable in case of children with musculoskeletal diseases, and therefore the account will focus on descriptive measures Avec des échelles d'utilité, les résultats ont été variables dans le cas des enfants avec des maladies musculo-squelettiques et, par conséquent, le compte sera axé sur des mesures descriptives [41]. [41]. The choice of the instrument is dependent upon the extent of the impact and type of pediatric rheumatic disease, since there are some scales that focus on measuring the impact of physical function alone and others that assess physical function as a part of the assessment of a more global construct such as health status or QOL. Le choix de l'instrument dépend de l'ampleur de l'impact et le type de maladies rhumatismales pédiatriques, car il ya des échelles qui mettent l'accent sur la mesure de l'impact de la fonction physique et d'autres qui à lui seul d'évaluer la fonction physique comme une partie de l'évaluation d'un plus mondiaux tels que la construction de l'état de santé ou la qualité de vie. Although these scales are most often used in JIA, they have a role in characterizing physical function in children with lupus, scleroderma, and pain amplification syndromes. Bien que ces échelles sont le plus souvent utilisé dans les AJI, ils ont un rôle dans la caractérisation de la fonction physique chez les enfants atteints de lupus, la sclérodermie, syndrome d'amplification et de la douleur.

Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), a widely used valid and reliable measure of physical function in children with rheumatic diseases is adapted from the Health Assessment Questionnaire (HAQ) Le Health Assessment Questionnaire enfance (CHAQ), largement utilisé comme mesure valide et fiable de la fonction physique chez les enfants atteints de maladies rhumatismales est une adaptation de la Health Assessment Questionnaire (HAQ) [17 , 42 - 44]. [17, 42 - 44]. The HAQ, used widely in adults, takes into account drug side effects, death and dollar costs in addition to disability, discomfort and pain, although the

commonly used components for outcome studies are the disability index, discomfort and pain scales. Le HAQ, largement utilisé chez l'adulte, prend en compte les effets secondaires des médicaments, de mort et de coût en dollars, en plus de handicap, de l'inconfort et la douleur, bien que les composants utilisés pour les résultats des études sont les indices de l'incapacité, l'inconfort et la douleur échelles. The CHAQ consists of both child- (8–19 years) and parent-reports (2–19 years), takes less than 10 minutes to complete, is easy to administer, score and interpret, with main areas of focus being disability and discomfort. Le CHAQ se compose de deux enfants (8-19 ans) et les rapports parent-(2-19 ans), prend moins de 10 minutes à remplir, facile à administrer, d'évaluation et d'interpréter, avec les principaux domaines d'action sont d'invalidité et de l'inconfort . The CHAQ domains estimating disability index and the pain scales and scoring are analogous to those in the HAQ. L'estimation des domaines CHAQ indice de l'incapacité et la douleur et les échelles de notation sont analogues à ceux de l'HAQ. After 19 years of age, the HAQ can be used to assess physical function. Après 19 ans de l'âge, le HAQ peut être utilisé pour évaluer la fonction physique. The CHAQ does not take into account drug side effects, death and dollar costs. Le CHAQ ne prend pas en compte les effets secondaires des médicaments, la mort et des coûts en dollars. The 30 items relating to disability pertain to problems or limitations in the past week attributable to illness in the eight domains of dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities. Les 30 questions relatives au handicap se rapportent à des problèmes ou des limitations de la semaine écoulée imputable à la maladie dans les huit domaines de l'habillement et le toilettage, découplant, de manger, de marcher, de l'hygiène, la portée, l'adhérence, et des activités. The answers are in the form of a 4-point Likert scale with an additional option "not applicable." Les réponses sont sous la forme d'un 4-point l'échelle de Likert avec une option supplémentaire «sans objet». Disability index, estimated as the mean of the eight domain scores ranges from 0–3, where zero indicates no disability and three translates to severe disability. Index des personnes handicapées, a estimé que la moyenne des scores des huit domaine s'étend de 0-3, où zéro indique l'absence d'invalidité et de trois correspond à une invalidité grave. The score accounts for the aids or devices used, and assistance needed to perform the listed activities. Le score des comptes pour les aides ou dispositifs utilisés, et l'assistance nécessaires pour effectuer les activités énumérées. Doubly anchored visual analog scales evaluate Discomfort and Global assessment Doublement ancrée échelles visuelles analogiques d'évaluer l'inconfort et évaluation globale [17]. [17].

When originally developed in 1994, the CHAQ was found to have excellent psychometric properties including test-retest reliability, convergent validity, and good correlations with other scales measuring related constructs such as the Steinbrocker's functional class, active joint count, disease activity and degree of morning stiffness and subsequently has been found to be responsive. Lorsque l'origine développé en 1994, a été retrouvé à CHAQ ont d'excellentes propriétés psychométriques test-retest, y compris la fiabilité, la validité convergente, et une bonne corrélation avec d'autres échelles de mesure concernant les constructions telles que le Steinbrocker de la classe fonctionnelle, active conjointe compter, l'activité de la maladie et le degré de matinée la raideur et la suite a été trouvé à répondre [17 , 45]. [17, 45].

Ruperto et al compared the relative responsiveness of outcome measures in 26 children with oligoarticular juvenile chronic arthritis which included physician and parent global assessments, functional ability as assessed by the CHAQ, articular variables, and laboratory markers of systemic inflammation. Ruperto et al a comparé la réactivité relative des résultats des mesures dans 26 enfants avec l'arthrite chronique juvénile oligoarticular qui comprenait un médecin et les parents des évaluations globales, la capacité fonctionnelle évaluée par l'CHAQ, articulaires variables, de laboratoire et des marqueurs de l'inflammation systémique. These outcomes were assessed at admission and 3 months later. Ces résultats ont été évalués à l'admission et 3 mois plus tard. Standardized response median, the effect size, and the Guyatt methods were used to calculate responsiveness. Standardized réponse médiane, l'effet taille, Guyatt et les méthodes ont été utilisées pour calculer la réactivité. The most responsive measures were the physician global assessment of disease activity, and articular variables such as the active joint count, global articular severity score, and the number and score of swollen joints. Les mesures les plus sensibles ont été le médecin d'évaluation globale de l'activité de la maladie, et articulaires des variables telles que la commune compte active, globale articulaire score de gravité, le nombre et la note de gonflement des articulations. The parent global assessment of the child's well being, the scores of joints with pain/tenderness and limited range of motion, and the number of joints with limited range of motion displayed intermediate responsiveness. Le parent d'évaluation globale de l'enfant, le bien-être, les scores des joints avec de la douleur / la tendresse et l'amplitude de mouvement limitée, et le nombre de joints à faible amplitude de mouvement affichés intermédiaire réactivité. Among the least responsive measures were the CHAQ, morning stiffness, and laboratory indicators of systemic inflammation Parmi les mesures les moins sensibles sont les CHAQ, raideur matinale, de laboratoire et des indicateurs de l'inflammation systémique [46]. [46].

The minimal clinically important difference (MCID) has been calculated for the CHAQ scores to follow long-term outcomes in children with JIA. Le peu de différence cliniquement importants (MCID) a été calculé pour les scores CHAQ à suivre à long terme chez les enfants atteints de JIA [47]. [47]. Brunner et al calculated changes in CHAQ scores for patient ratings (n = 67) between clinic visits. Brunner et al calculé les changements dans les évaluations des patients CHAQ avis (n = 67) entre la clinique. Changes in patient well-being, disease activity and the occurrence of flare or important improvement between visits were used as standards for the MCID. Les changements dans le bien-être du patient, l'activité de la maladie et la survenue de poussées ou amélioration importante entre les visites ont été utilisées comme normes pour la MCID. MCIDs were defined as the median changes of the CHAQ scores of individual patients who had a minimal important improvement or worsening between visits. MCIDs ont été définis comme la moyenne des changements de CHAQ les scores des patients qui avaient un minimum d'amélioration ou d'aggravation importante entre les visites. The median change in CHAQ scores of patients who rated themselves or were rated by others as unchanged was often 0. La médiane CHAQ changement dans les évaluations des patients qui ont évalué eux-mêmes ou ont été notés par d'autres sous forme inchangée est souvent 0. Depending on the external standard used, the maximum MCID was -0.188 for improvement and +0.125 for worsening. Selon la norme externe utilisé, le maximum a été MCID d'amélioration et de -0,188 à 0,125 aggravation. Authors found that the minimal clinically important differences (MCID) of the CHAQ for both worsening and improvement are often close to the level of the smallest potential difference (0.125), suggesting that the CHAQ may be relatively insensitive to short term changes in children with JIA. Les auteurs ont constaté que le minimum cliniquement importantes différences (MCID) de la CHAQ à la fois pour l'aggravation et d'amélioration sont souvent proche du niveau de la plus petite différence de potentiel (0,125), suggérant que la mai CHAQ être relativement insensible aux changements à court terme chez les enfants atteints de JIA [48]. [48].

Rasch analysis was used to to compare the difficulty of each of the 30 items for children of 2 age groups (> or = 10 years old and <10 years old). Rasch analyse a été utilisée pour comparer la difficulté de chacun des 30 articles pour les enfants de 2 groupes d'âge (> ou = 10 ans et <10 ans). Although, 8 of the 30 items (27%) of the CHAQ were rated significantly different in the 2 age groups, the impact on the CHAQ disability index using its original scoring system remained low (about 0.25 points on a scale of 0–3). Bien que 8 des 30 points (27%) de la CHAQ différents ont été évalués de manière significative dans les 2 groupes

d'âge, l'impact sur l'indice de l'incapacité CHAQ utilisant son système de pointage est resté faible (environ 0,25 points sur une échelle de 0-3) . CHAQ's design and scoring system appeared to remove the bias due to difference in physical development CHAQ de la conception et de système de cotation est apparu pour éliminer les biais dus à des différences de développement physique [49]. [49].

The CHAQ has been extensively used in assessing functional outcome in children with arthritis and has been translated into several languages and cross-culturally adapted in a number of countries Le CHAQ a été largement utilisé dans l'évaluation des résultats fonctionnels chez les enfants atteints de l'arthrite et a été traduit en plusieurs langues et de cross-culturellement adapté dans un certain nombre de pays [50]. [50]. It has been used to measure physical function in children with SLE Il a été utilisé pour mesurer la fonction physique chez les enfants atteints de SLE [51]. [51]. CHAQ is also valid, internally reliable (inter-item correlation range 0.35–0.81, n = 115), and responsive (effect size = 1.05 and standardized response mean = 1.20) in assessing physical function in children with idiopathic inflammatory myositis and is used as an important measure of functional outcome in clinical trials CHAQ est également valable, à l'intérieur fiable (du point de corrélation inter-gamme 0.35-0.81, n = 115), et réactive (effet de taille = 1,05 et normalisé la réponse moyenne = 1,20) dans l'évaluation de la fonction physique chez les enfants atteints de myosite inflammatoire idiopathique et est utilisée comme une mesure importante de la fonction des résultats dans les essais cliniques [52]. [52].

Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS) and Juvenile Arthritis Functional Assessment Report (JAFAR) Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS) et Juvenile Arthritis Functional Assessment Report (JAFAR)

The Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS) assesses physical function in children aged 7–16 years in clinic settings. La Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS) évalue la fonction physique chez les enfants âgés de 7-16 ans en clinique. It is a comprehensive measure of physical function, which requires standardized equipment and entails administration by a trained health professional, physical or an occupational therapist, who times the child's performance on 10 tasks Il s'agit d'une mesure globale de la fonction physique, qui nécessite un équipement normalisé et implique l'administration par un professionnel de la santé, physique ou d'un ergothérapeute, qui fois l'enfant sur l'exécution des tâches 10 [15]. [15]. The JAFAS is reliable and valid, but its responsiveness has not been established. Le JAFAS est fiable et valide, mais sa réponse n'a pas été établie. It has been used

along with the CHAQ as a measure of functional ability in a study examining the relationship between joint impairment and physical function Il a été utilisé avec le CHAQ comme une mesure de la capacité fonctionnelle dans une étude sur la relation entre la commune et de déficience physique [19]. [19]. The JAFAS has been used as a standard measure of physical function in a study to evaluate the reliability and validity of a Spanish version of the CHAQ Le JAFAS a été utilisé comme une mesure standard de la fonction physique d'une étude visant à évaluer la fiabilité et la validité d'une version espagnole de la CHAQ [53]. [53].

Bekkering et al conducted a cross-sectional study in 28 children with JIA to compare the measurement properties JAFAS with CHAQ on the level of individual items. Bekkering et al effectué une étude transversale de 28 enfants avec JIA mesure de comparer les propriétés JAFAS avec CHAQ sur le niveau des différents articles. Cronbach's alpha was high for both the JAFAS (0.92) and the CHAQ (0.96). L'alpha de Cronbach a été élevé à la fois pour les JAFAS (0,92) et le CHAQ (0,96). The Spearman correlation coefficient between the JAFAS and the CHAQ was significant (0.55, $p < 0.01$). Le coefficient de corrélation de Spearman entre les JAFAS et la CHAQ a été importante (0,55, $p < 0,01$). With six out of ten items, the JAFAS classified the child as less disabled than with corresponding CHAQ activities. Avec six des dix points, le JAFAS classé les enfants comme moins que les personnes handicapées avec des activités correspondant CHAQ. Overall, associations with measures of disease activity and joint range of motion were higher for the CHAQ than for the JAFAS Globalement, les associations avec les mesures de l'activité de la maladie et l'amplitude du mouvement ont été plus élevés pour les CHAQ que pour les JAFAS [54]. [54].

The Juvenile Arthritis Functional Assessment Report (JAFAR), a reliable and valid 23-item scale evaluating physical functional ability has both child- and parent- reports La Juvenile Arthritis Functional Assessment Report (JAFAR), un moyen fiable et valide le point 23-échelle physique évaluer les capacités fonctionnelles à la fois les enfants et les rapports parent - [16]. [16]. The responses are in the form of 3-point scales, and total scores range from 0–46, where lower scores indicate better function. Les réponses sont sous forme de 3 points d'échelles, et le total des scores allant de 0-46, où des scores plus bas indiquent une meilleure fonction. Both these versions have good construct validity, reliability and responsiveness Ces deux versions ont une bonne validité, la fiabilité et la réactivité [16 , 55]. [16, 55]. The JAFAR has been used in multiple clinical studies to assess physical function in children with JIA Le JAFAR a été utilisé dans plusieurs études cliniques visant à évaluer la fonction physique chez les enfants atteints de JIA [38]. [38]. While measuring convergent validity of

the Childhood Myositis Assessment Scales (CMAS), JAFAR was one of the standard measures of physical function Bien que la mesure de la validité convergente enfance myositis évaluation Scales (CMAS), JAFAR a été l'une des mesures standard de la fonction physique [56]. [56]. The content for both scales JAFAS and the JAFAR was derived from the HAQ, AIMS, and the McMaster Health Index Questionnaire Le contenu des deux échelles JAFAS et le JAFAR est dérivé du HAQ, AIMS, et le McMaster Health Index Questionnaire [57]. [57]. The greatest limiting feature for both scales is that they cannot be used in children under 7 years of age. La plus grande limitation de fonctionnalité pour les deux échelles est qu'ils ne peuvent pas être utilisé chez les enfants de moins de 7 ans. Additionally, JAFAS requires a skilled trained professional for test administration. En outre, JAFAS a besoin d'un professionnel qualifié pour l'épreuve administration.

Juvenile Arthritis Functional Status Index (JASI) Juvenile Arthritis Functional Status Index (JASI)

Juvenile Arthritis Functional Status Index (JASI) evaluates activities of daily living and functional mobility in children with JIA between 8–18 years of age Juvenile Arthritis Functional Status Index (JASI) évalue les activités de la vie quotidienne et la mobilité fonctionnelle des enfants avec JIA entre 8-18 ans [12 , 13]. [12, 13]. Items for JASI were generated rigorously after interviews of children, parents, teachers, clinicians, and subsequently consolidated on priority basis. Points pour JASI ont été générées de manière rigoureuse, après des entretiens avec les enfants, les parents, les enseignants, cliniciens et ensuite consolidés sur base prioritaire. JASI part I is composed of 100 functional items divided into 5 groups that include self-care, domestic, mobility, school, and extracurricular. JASI la partie I est composé de 100 items fonctionnels répartis en 5 groupes qui comprennent les soins personnels, domestiques, de la mobilité, à l'école et en dehors. Responses are in the form of 7 point rating Likert scale. Les réponses sont sous la forme d'avis de 7 points, l'échelle de Likert. JASI Part II is more patient-specific, where the child delineates up to five tasks that are difficult to perform and these are assessed on subsequent follow-up on an individualized basis. JASI La deuxième partie est plus spécifique du patient, où l'enfant met en place à cinq tâches qui sont difficiles à réaliser et ceux-ci sont évalués sur leur suivi sur une base individuelle. The JASI has excellent reliability and construct validity, but its responsiveness has not been established. Le JASI a une excellente fiabilité et la validité, mais sa réponse n'a pas été établie. Despite good measurement properties, its use is limited because of the longer time taken to administer the test (over 40 minutes) and the lack of validity in

children less than 8 years of age. Malgré de bonnes propriétés de la mesure, son utilisation est limitée en raison de la longueur du temps nécessaire pour administrer le test (plus de 40 minutes) et l'absence de validité des enfants de moins de 8 ans d'âge.

Juvenile Arthritis Functionality Scale (JAFS) Fonctionnalités de l'arthrite juvénile Scale (JAFS)

The Juvenile Arthritis Functionality Scale (JAFS), a new short is a 15-item questionnaire of physical function in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA), explores physical function in 3 body areas (lower limbs, hand/wrist, and upper segment). L'arthrite juvénile Fonctionnalité Scale (JAFS), un nouveau court est un questionnaire de 15 point de la fonction physique chez les enfants atteints de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), explore les fonctions physiques en 3 corps (membres inférieurs, de la main / le poignet, et supérieure) . Validation of the Italian version of this scale was carried out by evaluating 211 children with JIA. Validation de la version italienne de cette échelle a été réalisée par l'évaluation de 211 enfants avec AJI. The JAFS was found to be reliable, internally consistent (Cronbach's alpha = 0.82), valid, responsive (standardized response mean = 0.42 to 0.56), and have discriminative ability Le JAFS a été jugée fiable, une cohérence interne (alpha de Cronbach = 0.82), valable, de répondre (réponse standardisée moyenne = 0,42 à 0,56), et ont la capacité de discrimination [58]. [58].

Juvenile Arthritis Foot disability Index (JAFI) Juvenile Arthritis Foot handicap Index (Agence Juive)

The juvenile arthritis foot disability index (JAFI) is a new scale derived from the International Classification of Functioning, Disability and Health that included 27 statements classified into the following dimensions: Impairment, Activity Limitation, and Participation Restriction L'arthrite juvénile pied indice d'incapacité (Agence Juive) est une nouvelle échelle provenant de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé qui comprend 27 états classées dans les dimensions suivantes: déficiences, les limitations d'activités, et la participation de restriction [59]. [59]. Thirty-six children/adolescents with JIA and 29 healthy subjects participated. Trente-six enfants et adolescents avec JIA et 29 sujets sains ont participé. Parents and adolescents were asked to comment on the content. Les parents et les adolescents ont été invités à commenter le contenu. Increasing JAFI scores was found along with increasing joint impairment scores, CHAQ scores, and self-rated foot-related participation restriction. L'augmentation de l'Agence Juive a été trouvé sur les évaluations de plus en plus commune de dépréciation scores, scores CHAQ, et auto-évaluation de pied liés à

la participation restriction. Children with JIA had more prominent foot-related disability as assessed by JAFI compared to healthy controls. Les enfants qui ont plus JIA pied des incapacités liées à l'Agence Juive évalué par rapport aux contrôles sains. Authors found no internal redundancy ($r_s > 0.90$) between items. Les auteurs n'ont trouvé aucune redondance interne ($r_s > 0,90$) entre les éléments. Internal consistency within each subscale was acceptable ($r_s > 0.50$) for all items but one. La cohérence interne au sein de chaque sous-est acceptable ($r_s > 0,50$) pour tous les points sauf un. They found good test-retest reliability (weighted kappa coefficients for the 3 JAFI dimensions were 0.90, 0.85, and 0.88). Ils ont trouvé une bonne fiabilité de test-retest (kappa coefficients de pondération pour les 3 dimensions l'Agence Juive sont 0,90, 0,85 et 0,88). One preliminary examination, authors reported JAFI to be valid and reliable Un examen préliminaire, les auteurs rapporté l'Agence Juive à être valables et fiables [59]. [59].

Child Activity Limitations Interview (CALI) L'activité des enfants Limitations Interview (CALI)

The Child Activity Limitations Interview (CALI) was developed in order to measure functional impairment secondary to recurrent pain in school-age children and adolescents, and to compare this measure to the Functional Disability Inventory. L'activité des enfants Limitations Interview (CALI) a été élaboré afin de mesurer l'altération fonctionnelle secondaire à une douleur récurrente à des enfants d'âge scolaire et des adolescents, et à comparer cette mesure à l'incapacité fonctionnelle Inventory. Subjects comprised 189 children with mean age 12.4 years, with diagnoses of headaches, juvenile idiopathic arthritis, and sickle cell disease. Sujets composé de 189 enfants, âgés en moyenne de 12,4 ans, avec des diagnostics de maux de tête, l'arthrite juvénile idiopathique et la drépanocytose. Internal consistency of the CALI was excellent ($\alpha = 0.88$, child version; $\alpha = 0.95$, parent version). La cohérence interne de la CALI est excellente ($\alpha = 0,88$, enfant version $\alpha = 0.95$, la version des parents). Results showed that CALI had good internal consistency and moderate test-retest reliability and cross-informant reliability. Les résultats ont montré que la bonne CALI a modéré la cohérence interne et la fiabilité de test-retest et les informateurs de fiabilité. CALI May be useful for assessing and following the subjective report of functional impairment in school-age children and adolescents with recurrent and chronic pain CALI Mai être utile pour la suite de l'évaluation et de rapport subjectif de l'altération fonctionnelle des enfants d'âge scolaire et des adolescents avec des douleurs chroniques et récurrentes [60]. [60].

Childhood Arthritis Impact Measurement Scales (CHAIS) Childhood Arthritis Impact Measurement Scales (CHAIS)

The Childhood Arthritis Impact Measurement Scales (CHAIS), adapted from Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS) used in adults, was the first disease-specific measure developed for children with JIA L'enfance Arthritis Impact Measurement Scales (CHAIS), adapté de l'Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS) utilisé chez les adultes, a été la première maladie spécifique développé pour les enfants avec AJI [14 , 61]. [14, 61]. Despite measuring physical function and discomfort in children, this scale is not widely used [11 , 14 , 62].

Functional Status Measure FSII (R)

The Functional Status measure FSII (R), evaluates health status of children aged 0–16 years with chronic diseases that predominantly affect physical function [63]. The FSII (R) is a validated general health status measure in children between ages of 0 to 16 with 47-item (long form) and 14-item (short form) parent-reports. The FSII (R) addresses the areas of eating, sleeping, play behavior and emotional health, and has been demonstrated to have good convergent validity and internal consistency.

Steinbrocker classification

Developed over 5 decades ago, the Steinbrocker classification divides patients into four functional classes based on their abilities to perform activities of daily living, and is used to evaluate short- and long-term functional outcome of patients with JIA [64]. There is a wide range of disability included in these classes and strict delineation between subgroups is often not possible. With the advent of newer instruments that integrate evaluation of physical, social and mental domains, this instrument is used less often.

Weighting of joint counts

A panel of pediatric rheumatologists designed a weighted joint score, where weights were assigned from 1 (not very important) to 10 (essential for key functional activities) to each joint [65]. Weighted counts of swollen and active and/or painful joints had greater correlation as compared to simple counts with the physician's global assessment, parent's assessment of overall well-being and intensity of pain than did simple counts. Weighting increased most of the correlations between joint counts and the CHAQ, score and the physical component of the Child Health Questionnaire (CHQ) [65].

Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS)

The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) has been designed as a 14-item quantitative functional assessment tool used for evaluating axial and proximal muscle function in the context of strength and endurance in children with idiopathic inflammatory myopathies [[56](#) , [66](#)]. Takken et al found that CMAS, CHAQ and CHQ correlated with muscle strength and maximal oxygen consumption [[67](#)].

Other scales that measure health status and QOL

The following scales do not solely assess physical function but measure health status and QOL. We have mentioned these scales briefly in this review because physical function is measured as an important domain of the health status, QOL and HRQOL.

Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ)

The Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ) was developed as a valid and responsive disease-specific measure of physical and psychosocial function in children afflicted with JIA, including spondyloarthropathies [[9](#) , [68](#) - [71](#)]. Children and their parents completed a questionnaire addressing physical and psychosocial function, and general symptoms and rated items based on the frequency of occurrence and importance. This method of item-generation ensured content relevance. Subsequently, the experts rated these items for their potential responsiveness and grouped them into four categories including gross motor function, fine motor function, psychosocial function and general symptoms. JAQQ was successfully used to measure HRQOL in adolescents with JIA in UK, but authors concluded that developmentally appropriate issues should be included [[22](#)].

Childhood Arthritis Health Profile (CAHP)

The Childhood Arthritis Health Profile (CAHP) was developed to evaluate the global physical and psychosocial health status of children over 13 years with JIA. It is a parent-report comprising the following domains: physical functional status, psychosocial functioning, behavior, general health perceptions, and family functioning and impact of disease [[72](#) , [73](#)]. This scale consists of the CHQ as the core general health status measure and additionally consists of a module focused on juvenile arthritis [[74](#) , [75](#)]. The domains of CAHP are relevant to children with arthritis, but due to lack of sufficient studies published using the CAHP, lack of parallel child-report, and inapplicability in children under 13 years of age limits its use.

Short-Form General Health Survey SF-36 and Short Form-20 (SF-20)

The Short-Form General Health Survey SF-36 and Short Form-20 (SF-20) are widely used health status measures used in clinical studies of healthy and diseased adults and older adolescents including those with SLE and other rheumatic diseases [76 - 86]. Being reliable, valid and responsive, the SF-36 consists of multi-item scales that measure eight domains: physical functioning, role limitations due to physical health and emotional problems, bodily pain, social functioning, general mental health covering psychological distress and well-being, vitality, energy or fatigue, and general health perceptions [77 , 78 , 87]. The major limitation of studies using SF-36 or SF-20 is that they claim to be measuring QOL when they are actually using an instrument derived to measure health status. Therefore a cautious review of studies using these instruments is critical.

Child Health Questionnaire (CHQ)

The Child Health Questionnaire (CHQ), adapted from the SF-36, evaluates the child's overall health status through following domains: general health perceptions, physical functioning, general behavior, mental health, emotional or time impact, on the parent, family cohesion, change in health, bodily pain, limitations in school, work, and activities with friends due to physical problems and due to emotional and behavioral difficulties, behavior, mental health, and self-esteem, and limitations in family activities [74]. There are both parent-(above 5 years) and child-reports (above 10 years), but the reports are not parallel. The CHQ has been found to be sensitive to clinical changes in children with JIA [88].

Pediatric QOL Inventory (PedsQL)

The Pediatric QOL Inventory (PedsQL) 4.0 generic module is a brief, valid and reliable measure of QOL in healthy and sick children between 2–18 years [27 , 89 - 91]. PedsQL4.0 has both parent- and child-reports with separate language-adjusted formats for the various age-groups [27]. Both versions comprise of 23 items that address the following four domains: physical, emotional, social, and school functioning. The total, physical and psychosocial summary scores (average of emotional, social and school functioning scores) are calculated on a 0–100 scale, with higher score indicating better QOL. Varni et al showed that the PedsQL appeared to influence clinical decision-making leading to increases in HRQOL in rheumatology clinic, and was sensitive to changes in clinical status over time in the orthopedic clinic [92]. The PedsQL Rheumatology module, designed similar to the generic module has 22 items grouped into five domains of pain and hurt, daily activities, treatment, worry, and communication. Together the generic and rheumatologic modules take about 10–

15 minutes to complete and have shown to be reliable, valid, and responsive in pediatric rheumatic diseases.

The Child Health and Illness Profile, largely used for adolescent research, is a valid and reliable general health status measure for children between ages 11 and 17 years [93 - 98]. The EuroQOL, a generic health utility index extensively used in adult studies, has been shown to have validity in assessing QOL in children with JIA [99]. The TNO AZL Children's Quality of Life questionnaire (TACQOL) is a generic parent- report of HRQOL in children aged 6–15 years [29]. The Quality of My Life Visual Analog Scale has been used for measuring the overall QOL and HRQOL in children [4]. The Simple Measure of Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters[®] (SMILEY[®]), a valid and reliable brief questionnaire with parallel child and parent versions was developed specifically to measure HRQOL in children with SLE [100].

Conclusion

Physical ability remains very important in children for the development of their motor skills, self-esteem and independence. Therefore, further refinement of existing instruments, and the examination of their relationship with cognitive skills, self-esteem and other markers of development would contribute to a greater understanding of the impact of physical disability in this population.

Competing interests

LNM: No financial/non-financial competing interests

MGEP: No financial/non-financial competing interests

MJH: Full-time employee of Wyeth Research. All work presented here was conducted prior to Dr. Harrison's current employment and was not supported by Wyeth.

KBO: No financial/non-financial competing interests

TJAL: Speakers Bureau- Abbott, Wyeth, Genentech and Genzyme

References

1. WHO: *Health Promotion Glossary*. World Health Organization, Geneva; 1998.
[Return to text](#)
2. Calman K: **Quality of life in cancer patients – an hypothesis**.
Journal of Medical Ethics 1984, **10** (3) : 124-7. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
3. Bowling A: **Health-Related Quality of Life: Conceptual Meaning, Use and Measurement**. In *Measuring disease: A review of disease-specific quality of life measurement scales* . 2nd edition. Buckingham, Philadelphia, PA: Open University Press; 2001:1-22.
[Return to text](#)
4. Feldman B, Grundland B, McCullough L, Wright V: **Distinction of quality of life, health related quality of life, and health status in children referred for rheumatologic care. [see comments.]**.
J Rheumatol 2000, **21** (1) : 226-33.
[Return to text](#)
5. Moorthy LN, Peterson MGE, Harrison MJ, Onel KB, Lehman TJ: **Physical Function Assessment in children with Rheumatic Diseases**. In *Arthritis Research: Treatment and Management* . Edited by: Columbus F. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers; 2005:127-145.
[Return to text](#)
6. Moorthy LN, Peterson MGE, Harrison M, Onel KB, Lehman TJ: **Review: Quality of life in children with systemic lupus erythematosus: a review**.
Lupus 2007, **16** (8) : 663-9. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
7. Moorthy LN, Peterson M, Onel KB, Harrison MJ, Lehman TJ: **Quality of life in children with systemic lupus erythematosus**.
Curr Rheumatol Rep 2005, **7** (6) : 447-52. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
8. Moorthy LN, Harrison MJ, Peterson MGE, Onel KB, Lehman TJA: **Quality of life in children with systemic lupus erythematosus: The search for appropriate measurement tools**.
Pediatric Rheumatology OnlineJournal 2004., **2** (2) :
[Return to text](#)
9. Duffy C, Lovell D: **Assessment of Health Status, Function, and Outcome**. In *Textbook of Pediatric Rheumatology* . 4th edition. Edited by: Cassidy JT, Petty RE. WB Saunders Company; 2001:178-187.
[Return to text](#)
10. Duffy CM: **Measurement of health status, functional status, and quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis: clinical science for the pediatrician**.
Pediatr Clin North Am 2005, **52** (2) : 359-72. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
v.
[Return to text](#)
11. Duffy C, Tucker L, Burgos-Vargas R: **Update on functional assessment tools. [Review] [31 refs]**.
J Rheumatol 2000, **27** (Suppl58) : 11-4.
[Return to text](#)

12. Wright F, Kimber J, Law M, Goldsmith C, Crombie V, Dent P: **The Juvenile Arthritis Functional Status Index (JASI): a validation study.**
J Rheumatol 1996, **23** (6) : 1066-79. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
13. Wright F, Law M, Crombie V, Goldsmith C, Dent P: **Development of a self-report functional status index for juvenile rheumatoid arthritis.**
J Rheumatol 1994, **21** (3) : 536-44. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
14. Coulton C, Zborowsky E, Lipton J, Newman A: **Assessment of the reliability and validity of the arthritis impact measurement scales for children with juvenile arthritis.**
Arthritis Rheum 1987, **30** (7) : 819-24. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
15. Lovell D, Howe S, Shear E, Hartner S, McGirr G, Schulte M, *et al.* : **Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis. The Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale.**
Arthritis & Rheumatism 1989, **32** (11) : 1390-5. [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
16. Howe S, Levinson J, Shear E, Hartner S, McGirr G, Schulte M, *et al.* : **Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis. The Juvenile Arthritis Functional Assessment Report for Children and their Parents.**
Arthritis Rheum 1991, **34** (7) : 873-80. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
17. Singh G, Athreya B, Fries J, Goldsmith D: **Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis.**
Arthritis Rheum 1994, **37** : 1761-1769. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
18. Lehman T: **Polyarticular onset juvenile rheumatoid arthritis.** In *UptoDate* . Edited by: Rose B. Wellesley; 2003.
[Return to text](#)
19. Bekkering W, ten Cate R, van Suijlekom-Smit L, Mul D, Velde E, Ende C: **The relationship between impairments in joint function and disabilities in independent function in children with systemic juvenile idiopathic arthritis.**
J Rheumatol 2001, **28** (5) : 1099-105. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
20. Schanberg L, Anthony K, Gil K, Maurin E: **Daily pain and symptoms in children with polyarticular arthritis.**
Arthritis Rheum 2003, **48** (5) : 1390-7. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
21. Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, Castell E, Malattia C, Prieur AM, *et al.* : **Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study.** Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, Castell E, Malattia C, Prieur AM, *et al.* : **Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study .**
Arthritis Rheum 2007, **57** (1) : 35-43. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

22. Shaw KL, Southwood TR, Duffy CM, McDonagh JE: **Health-related quality of life in adolescents with juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2006, **55** (2) : 199-207. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

23. Giannini E, Ruperto N, Ravelli A, Lovell D, Felson D, Martini A: **Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis.[comment].**

Arthritis Rheum 1997, **40** (7) : 1202-9. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

24. Brunner H, Lovell D, Finck B, Giannini E: **Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis.**

J Rheumatol 2002, **29** (5) : 1058-64. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

25. Rider L, Giannini E, Harris-Love M, Joe G, Isenberg D, Pilkington C, *et al* .: **Defining Clinical Improvement in Adult and Juvenile Myositis. [Review] [72 refs].**

J Rheumatol 2003, **30** (3) : 603-17. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

26. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovell DJ, Andersson-Gare B, Feldman BM, *et al* .: **Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis.**

Rheumatology (Oxford) 2003, **42** (12) : 1452-9. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

27. Varni J, Seid M, Kurtin P: **PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations.**

Med Care 2001, **39** (8) : 800-12. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

28. Theunissen NC, Vogels TG, Koopman HM, Verrips GH, Zwinderman KA, Verloove-Vanhorick SP, *et al* .: **The proxy problem: child report versus parent report in health-related quality of life research.**

Quality of Life Research 1998, **7** (5) : 387-97. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

29. Vogels T, Verrips G, Verloove-Vanhorick S, Fekkes M, Kamphuis R, Koopman H, *et al* .: **Measuring health-related quality of life in children: the development of the TACQOL parent form.**

Quality of Life Research 1998, **7** (5) : 457-65. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

30. Eiser C, Morse R: **Can Parents rate their child's health-related Quality of life? Results of a systematic review.**

Quality of Life Research 2001, **10** : 347-357. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

31. Eiser C, Cotter I, Oades P, Seamark D, Smith R: **Health-related quality-of-life measures for children.**

Int J Cancer 1999, **S12** : 87-90. [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

32. Eiser C, Morse R: *Quality-of-life Measures in Chronic Diseases of childhood* . Department of Psychology, University of Sheffield, Sheffield, UK; 2001.

[Return to text](#)

33. Loonen H, Derkx B, Koopman H, Heymans H: **Are parents able to rate the symptoms and quality of life of their offsprings with IBD?**
Inflammatory Bowel disease 2002, **8** (4) : 270-276. [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
34. Sawyer M, Antoniou G, Toogood I, Rice M: **A comparison of parent and adolescent reports describing the health-related quality of life of adolescents treated for cancer.**
International Journal of Cancer 1999, **12** : 39-45ss. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
35. Chambers C, Reid G, Craig K, McGrath P, Finley G: **Agreement between child and parent reports of pain.**
Clinical Journal of Pain 1998, **14** (4) : 336-42. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
36. Waters E, Stewart-Brown S, Fitzpatrick R: **Agreement between adolescent self-report and parent reports of health and well-being: results of an epidemiological study.**
Child Care, Health and Development 2003, **29** (6) : 501-509. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
37. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, Trombley M, Baldwin N, Kress A, *et al* .: **Health of children with chronic arthritis: relationship of different measures and the quality of parent proxy reporting.**
Arthritis Rheum 2004, **51** (5) : 763-73. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
38. Wagner J, Chaney J, Hommel K, Page M, Mullins L, White M, *et al* .: **The influence of parental distress on child depressive symptoms in juvenile rheumatic diseases: the moderating effect of illness intrusiveness.**
Journal of Pediatric Psychology 2003, **28** (7) : 453-62. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
39. Palmisani E, Solari N, Pistorio A, Ruperto N, Malattia C, Viola S, *et al* .: **Agreement between physicians and parents in rating functional ability of children with juvenile idiopathic arthritis.**
Pediatr Rheumatol Online J 2007, **5** : 23. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
40. Shaw KL, Southwood TR, McDonagh JE: **Growing up and moving on in rheumatology: parents as proxies of adolescents with juvenile idiopathic arthritis.**
Arthritis Rheum 2006, **55** (2) : 189-98. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
41. Brunner HI, Maker D, Grundland B, Young NL, Blanchette V, Stain AM, *et al* .: **Preference-based measurement of health-related quality of life (HRQL) in children with chronic musculoskeletal disorders (MSKDs).**
Med Decis Making 2003, **23** (4) : 314-22. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
42. Fries J: **The assessment of disability: from first to future principles.**
Br J Rheumatol 1983, **22** (Suppl) : 48-58.
[Return to text](#)
43. Fries J, Spitz P, Kraines R, Holman H: **Measurement of patient outcome in arthritis.**
Arthritis Rheum 1980, **23** : 137-145. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
44. Ramey D, Raynaud JP, Fries J: **The Health Assessment Questionnaire 1992: status and review.**

Arthritis Care Res 1992, **5** (3) : 119-129. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

45. Singh G, Bown B, Athreya B: **Functional status in juvenile rheumatoid arthritis: sensitivity to change of the Childhood Health Assessment Questionnaire.**

Arthritis Rheum 1991, **34** : S81.

[Return to text](#)

46. Ruperto N, Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Pistorio A, Duarte C, *et al* .: **Responsiveness of clinical measures in children with oligoarticular juvenile chronic arthritis.**

J Rheumatol 1999, **26** (8) : 1827-30. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

47. Dempster HPM, Young N, Feldman BM: **The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis.**

Arthritis Rheum 2001, **44** (8) : 1768-74. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

48. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, Barron A, Baldwin N, Trombley M, *et al* .: **Minimal clinically important differences of the childhood health assessment questionnaire.**

J Rheumatol 2005, **32** (1) : 150-61. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

49. Pouchot J, Ecosse E, Coste J, Guillemin F: **Validity of the childhood health assessment questionnaire is independent of age in juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2004, **51** (4) : 519-26. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

50. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, *et al* .: **Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology.**

Clin Exp Rheumatol 2001, **19** (4 Suppl 23) : S1-9. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

51. Moorthy LN, Harrison MJ, Peterson M, Onel KB, Lehman TJ: **Relationship of quality of life and physical function measures with disease activity in children with systemic lupus erythematosus.**

Lupus 2005, **14** (4) : 280-7. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

52. Huber AM, Hicks JE, Lachenbruch PA, Perez MD, Zemel LS, Rennebohm RM, *et al* .: **Validation of the Childhood Health Assessment Questionnaire in the juvenile idiopathic myopathies. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group.**

J Rheumatol 2001, **28** (5) : 1106-11. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

53. Goycochea-Robles M, Garduno-Espinosa J, Vilchis-Guizar E, Ortiz-Alvarez O, Burgos-Vargas R: **Validation of a Spanish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire.[Comment].**

Journal of Rheumatology 1997, **24** (11) : 2242-5. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

54. Bekkering WP, ten Cate R, van Rossum MA, Vliet Vlieland TP: **A comparison of the measurement properties of the Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale with the childhood health assessment questionnaire in daily practice.**

Clin Rheumatol 2007, **26** (11) : 1903-7. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

55. Giannini E, Lovell D, Silverman E, Sundel R, Tague B, Ruperto N: **Intravenous immunoglobulin in the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase I/II study. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.**[comment].

Journal of Rheumatology 1996, **23** (5) : 919-24. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

56. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH, *et al* .: **Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group.**

Arthritis Rheum 1999, **42** (10) : 2213-9. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

57. Chambers L, MacDonald L, Tugwell P, *et al* .: **The McMaster Health Index Questionnaire as a measure of the quality of life for patients with rheumatoid disease.**

Journal of Rheumatology 1982, **9** : 780. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

58. Filocamo G, Sztajnbock F, Cespedes-Cruz A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Viola S, *et al* .: **Development and validation of a new short and simple measure of physical function for juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2007, **57** (6) : 913-20. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

59. Andre M, Hagelberg S, Stenstrom CH: **The juvenile arthritis foot disability index: development and evaluation of measurement properties.**

J Rheumatol 2004, **31** (12) : 2488-93. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

60. Palermo TM, Witherspoon D, Valenzuela D, Drotar DD: **Development and validation of the Child Activity Limitations Interview: a measure of pain-related functional impairment in school-age children and adolescents.**

Pain 2004, **109** (3) : 461-70. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

61. Meenan R, Gertman P, Mason J: **Measuring health status in arthritis: the Arthritis Impact Measurement Scales.**

Arthritis Rheum 1980, **23** : 14. [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

62. Duffy C, Duffy K: **Health assessment in the rheumatic diseases of childhood. [Review] [49 refs].**

Current Opinion in Rheumatology 1997, **9** (5) : 440-7. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

63. Stein R, Jessop D: **Functional status II(R). A measure of child health status. [erratum appears in Med Care 1991 May; 29(5):following 489].**

Medical Care 1990, **28** (11) : 1041-55. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

64. Steinbrocker O, Traeger C, Batterman R: **Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis.**

JAMA 1949, **140** (8) : 659-662.

[Return to text](#)

65. Bandeira M, Falcone A, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Buoncompagni A, *et al.* : **Weighting improves the information provided by joint counts on the severity of arthritis and its impact on patients' well-being in juvenile idiopathic arthritis.** Bandeira M, Falcone A, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Buoncompagni A, *et al.* : **Weighting improves the information provided by joint counts on the severity of arthritis and its impact on patients' well-being in juvenile idiopathic arthritis .** *Rheumatology (Oxford)* 2006, **45** (3) : 343-7. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

66. Rider LG, Feldman BM, Perez MD, Rennebohm RM, Lindsley CB, Zemel LS, *et al.* : **Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent, and patient global assessments. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group.** *Arthritis Rheum* 1997, **40** (11) : 1976-83. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

67. Takken T, Elst E, Spermon N, Helders PJ, Prakken AB, Net J: **The physiological and physical determinants of functional ability measures in children with juvenile dermatomyositis.** *Rheumatology (Oxford)* 2003, **42** (4) : 591-5. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

68. Duffy C, Arsenault L, Duffy K, Paquin J, Strawczynski H: **The Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire – development of a new responsive index for juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis.** *Journal of Rheumatology* 1997, **24** (4) : 738-46. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

69. Duffy C, Arsenault L, Watanabe-Duffy K, *et al.* : **Validity and sensitivity to change of the Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ).** *Arthritis Rheum* 1993, **37** : S144.

[Return to text](#)

70. Duffy C, Arsenault L, Watanabe-Duffy K, *et al.* : **Relative sensitivity to change of the Juvenile Quality of Life Questionnaire following a new treatment.** *Arthritis Rheum* 1994, **37** : S196.

[Return to text](#)

71. Duffy C, Arsenault L, Watanabe-Duffy K, *et al.* : **Relative sensitivity to change of the Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaires on sequential followup.** *Arthritis Rheum* 1995, **38** : S178.

[Return to text](#)

72. Tucker L, DeNardo B, Abetz L, *et al.* : **The Childhood Arthritis Health Profile (CAHP): validity and reliability of the condition specific scales.** *Arthritis & Rheumatism* 1995, **38** : S178.

[Return to text](#)

73. Tucker L, DeNardo B, Schaller J: **The Childhood Arthritis Health Profile: Correlation of juvenile rheumatoid arthritis specific scales with disease severity and activity.** *Arthritis & Rheumatism* 1996, **39** : S57. [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

74. Landgraf J, Abetz L, Ware J: *The Childhood Health Questionnaire: A user manual*. Boston, New England Medical Center, The Health Institute; 1996.

[Return to text](#)

75. Tucker L: **Outcome measures in childhood rheumatic diseases. [Review] [32 refs].**

Current Rheumatology Reports 2000, **2** (4) : 349-54. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

76. Ware J, Sherbourne C: **The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection.**

Med Care 1992, **30** : 473-483. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

77. Rand Corporation, Ware JohnE: **General Health Status and Quality of life.** In *Measuring Health – A Guide To Rating Scales and Questionnaires* . Second edition. Edited by: Ian McDowell, Claire Newell. New York, Oxford University Press; 1996:446-456.

[Return to text](#)

78. Ware J, Snow K, Kosinski M, *et al* .: *SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide*. Boston, MA: The New England Medical Center; 1993.

[Return to text](#)

79. Thumboo JFK, Chan SP, Leong KH, Feng PH, Thio ST, Boey ML: **A prospective study of factors affecting quality of life in systemic lupus erythematosus.**

Journal of Rheumatology 2000, **27** (6) : 1414-20. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

80. Karlson EW, Daltroy LH, Lew RA, Wright EA, Partridge AJ, Fossel AH, *et al* .: **The relationship of socioeconomic status, race, and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus.**

Arthritis Rheum 1997, **40** (1) : 47-56. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

81. Perez-Cuevas JBFF, Garcia-Carrasco M, Ramos M, Lara C, Rojas-Rodriguez J: **A quality of life study in women with systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity[Spanish].**

Anales de Medicina Interna 1999, **16** (9) : 457-60. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

82. Sutcliffe NCA, Levinton C, Frost C, Gordon C, Isenberg DA: **Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus.**

Journal of Rheumatology 1999, **26** (11) : 2352-6. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

83. Fortin PR, Abrahamowicz M, Neville C, du Berger R, Fraenkel L, Clarke AE, *et al* .: **Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients.**

Lupus 1998, **7** (2) : 101-7. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

84. Gilboe IM, Kvien TK, Husby G: **Health status in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis and healthy controls.**

J Rheumatol 1999, **26** (8) : 1694-700. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

85. Vu T, Escalante A: **A comparison of the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus with and without endstage renal disease.**
J Rheumatol 1999, **26** (12) : 2595-601. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
86. Stoll T, Kauer Y, Buchi S, Klaghofer R, Sensky T, Villiger P: **Prediction of depression in systemic lupus erythematosus patients using SF-36 Mental Health scores.**
Rheumatology 2001, **40** (6) : 695-8. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
87. Beaton D, Bombardier C, Hogg-Johnson S: **Choose your tool: a comparison of the psychometric properties of five generic health status instruments in workers with soft tissue injuries.**
Qual Life Res 1994, **3** : 50-56. [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
88. Selvaag A, Flato B, Lien G, Sorskaar D, Vinje O, Forre O: **Measuring health status in early juvenile idiopathic arthritis: determinants and responsiveness of the child health questionnaire.**
J Rheumatol 2003, **30** (7) : 1602-10. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
89. Varni J, Seid M, Rode C: **The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory.**
Med Care 1999, **37** (2) : 126-39. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
90. Varni J, Burwinkle T, Katz E, Meeske K, Dickinson P: **The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module.**
Cancer 2002, **94** (7) : 2090-106. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
91. Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS: **The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module.**
Arthritis Rheum 2002, **46** (3) : 714-25. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
92. Varni J, Seid M, Knight T, Uzark K, Szer I: **The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making.**
Journal of Behavioral Medicine 2002, **25** (2) : 175-93. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
93. Starfield B, Bergner M, Ensminger M, Riley A, Ryan S, Green B, *et al* .: **Adolescent health status measurement: development of the Child Health and Illness Profile.**
Pediatrics 1993, **91** (2) : 430-5. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
94. Starfield B, Riley A, Green B, Ensminger M, Ryan S, Kelleher K, *et al* .: **The adolescent child health and illness profile. A population-based measure of health.**
Medical Care 1995, **33** (5) : 553-66. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
95. Starfield B, Forrest C, Ryan S, Riley A, Ensminger M, Green B: **Health status of well vs ill adolescents.**
Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 1996, **150** (12) : 1249-56. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

96. Feigelman S, Howard D, Li X, Cross S: **Psychosocial and environmental correlates of violence perpetration among African-American urban youth.**

Journal of Adolescent Health 2000, **27** (3) : 202-9. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

97. Forrest C, Tambor E, Riley A, Ensminger M, Starfield B: **The health profile of incarcerated male youths.**

Pediatrics 2000, **105** (1 Pt3) : 286-91. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

98. Altshuler S, Poertner J: **The child health and illness profile-adolescent edition: assessing well-being in group homes or institutions.**

Child Welfare 2002, **81** (3) : 495-513. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

99. Brooks R: **EuroQol: the current state of play. [Review] [32 refs].**

Health Policy 1996, **37** (1) : 53-72. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

100. Moorthy LNPG, Baratelli M, Harrison MJ, Onel KB, Chalom EC, Haines K, Hashkes P, Lehman TJA:

Multicenter Validation of a New Quality of Life Measure in Pediatric Lupus.

Arthritis Rheum. 2007, **57** (7) : 1165-1173. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

Un examen complet de la génétique de l'arthrite juvénile idiopathique

Résumé

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic arthropathy of childhood which is believed to be influenced by both genetic and environmental factors. L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la plus fréquente de l'enfance arthropathie chronique qui semble être influencé par des facteurs génétiques et environnementaux. The progress in identifying genes underlying JIA susceptibility using candidate gene association studies has been slow. Les progrès dans l'identification de gènes qui sous-tendent l'aide de la sensibilité JIA gène candidat association d'études a été lente. Several associations between JIA and variants in the genes encoding the human leukocyte antigens (HLA) have been confirmed and replicated in independent cohorts. Plusieurs associations entre JIA et variantes dans les gènes codant les antigènes des leucocytes humains (HLA) ont été confirmés et reproduits dans des cohortes indépendant. However it is clear that genetic variants outside the HLA also influence susceptibility to JIA. Toutefois, il est clair que les variantes génétiques à l'extérieur de l'HLA influence également la sensibilité à la JIA. While a large number of non-HLA candidate genes have been tested for associations, only a handful of reported associations such as *PTPN22* have been validated. Si un grand nombre de non-HLA gènes candidats ont été testés pour les associations, seule une poignée d'associations, telles que rapportées *PTPN22* ont été validées. In this review we discuss the principles behind genetic studies of complex traits like JIA, and comprehensively catalogue non- *HLA* candidate-gene association studies performed in JIA to date and review several validated associations. Dans cette revue, nous discutons des principes qui sous-tendent les études génétiques de caractères complexes comme JIA, et complète le catalogue *non-HLA* association de gènes candidats dans les études effectuées à ce jour JIA et examiner plusieurs associations validées. Most candidate gene studies are underpowered and do not detect associations, and those that do are often not replicated. La plupart des études de gènes candidats sont underpowered et ne détectent pas les associations, et celles qui ne sont souvent pas reproduites. We also discuss the principles behind genome-wide association studies and discuss possible implications for identifying genes underlying JIA. Nous discutons aussi les principes sous-jacents du génome entier des études d'association et de discuter des implications possibles pour l'identification des gènes qui sous-tendent JIA.

Finally we discuss several genetic variants underlying multiple clinically distinct autoimmune phenotypes. Enfin, nous discuterons de plusieurs variants génétiques qui sous-tendent plusieurs phénotypes cliniques distinctes auto.

Review Vérifier

Juvenile idiopathic arthritis refers to a group of chronic arthropathies of childhood L'arthrite juvénile idiopathique refers to a group of chronic arthropathies of childhood [1]. [1]. According to the International League of Associations for Rheumatology criteria, JIA comprises seven subtypes Selon la Ligue internationale des associations de professeurs de rhumatologie critères, se compose de sept sous-JIA [2]. [2]. These include systemic JIA (sJIA), oligoarticular JIA, rheumatoid factor (RF)-negative polyarticular JIA, RF-positive polyarticular JIA, enthesitis related arthritis (ERA), psoriatic arthritis and undifferentiated JIA. Il s'agit notamment systémiques JIA (sJIA), oligoarticulaire JIA, facteur rhumatoïde (RF) négatif polyarticulaire JIA, RF-positif polyarticulaire JIA, entésites liées arthrite (ERA), le rhumatisme psoriasique et indifférencié JIA. The relatively homogeneous subtypes of JIA share clinical features with other chronic autoimmune disorders such as rheumatoid arthritis (RA), psoriasis or spondyloarthropathies La relative homogénéité des sous-types de part JIA clinique avec d'autres maladies auto-immunes chroniques comme l'arthrite rhumatoïde (RA), le psoriasis ou spondyloarthropathies [3]. [3]. Autoimmune disorders are relatively common in the population, estimated to have a prevalence of about ~5% in the US. Maladies auto-immunes sont relativement fréquentes dans la population, estimé à une prévalence d'environ 5% aux États-Unis. While clinical and laboratory features distinguish many of these autoimmune disorders, there is accumulating evidence to support the hypothesis that clinically distinct autoimmune phenotypes share common genetic susceptibility factors. Tout caractéristiques cliniques et de laboratoire de distinguer plusieurs de ces maladies auto-immunes, il ya accumulation de preuves à l'appui de l'hypothèse que l'auto-phénotypes cliniques distinctes ont en commun des facteurs de susceptibilité génétique. In this review, we will examine the genetic factors that underlie JIA susceptibility, and discuss some of the genetic factors that underlie multiple autoimmune phenotypes. Dans cette revue, nous allons examiner les facteurs génétiques qui sous-tendent JIA sensibilité, et de discuter de certains des facteurs génétiques qui sous-tendent les multiples auto-phénotypes.

JIA is an autoimmune disorder AJI est une maladie auto-immune

All subtypes of JIA are characterized by persistent joint swelling caused by an accumulation of synovial fluid and thickening of the synovial lining. Tous les sous-types d'AJI sont caractérisées par la persistance de l'enflure des articulations causée par une accumulation de liquide synovial et l'épaississement de la muqueuse synovial. There is evidence to support the involvement of different components of the immune system in the etiopathogenesis of JIA. Il ya des preuves pour appuyer la participation des différentes composantes du système immunitaire dans le étiopathogénèse de l'AJI. The synovial tissue contains various inflammatory cells including neutrophils, plasma cells, dendritic cells and a high proportion of activated T-cells Le tissu synovial contient différentes cellules inflammatoires, y compris les neutrophiles, les cellules du plasma, des cellules dendritiques et une forte proportion de cellules T activées [4 - 6]. [4 - 6]. The recruitment of pro-inflammatory cells into the synovium of a child with JIA is believed to be mediated by chemokines that selectively attract Th1 T-cells Le recrutement des cellules pro-inflammatoires dans la membrane synoviale d'un enfant avec JIA semble être médiée par des chimiokines qui attirent sélectivement les cellules Th1 T - [7 - 9]. [7 - 9]. These T-cells are characterized by the production of interleukin (IL)-2, interferon- γ , and tumor necrosis factor (TNF)- β . Ces lymphocytes T sont caractérisées par la production d'interleukine (IL) -2, l'interféron- γ , and tumor necrosis factor (TNF) - β . Many other autoimmune disorders including RA, inflammatory bowel disease (IBD), psoriasis, and type 1 diabetes mellitus (T1DM) are also associated with Th1-dominant responses Beaucoup d'autres maladies auto-immunes, y compris RA, maladies inflammatoires de l'intestin (MII), le psoriasis, et de diabète de type 1 (T1DM) sont également associés à dominante Th1-réponses [10 , 11]. [10, 11]. Several studies have demonstrated that Th1 cytokines also predominate in the synovial tissue and synovial fluid samples from children with JIA Plusieurs études ont démontré que les cytokines Th1 dominant également dans le tissu synovial et le liquide synovial des échantillons d'enfants avec JIA [12 - 15]. [12 - 15]. Pro-inflammatory cytokines including sCD154 are significantly elevated in sera of children with JIA as well Cytokines pro-inflammatoires, y compris sCD154 sont significativement élevé dans les sérums des enfants atteints de JIA, ainsi [16]. [16]. Thus, there is compelling evidence that activated T-lymphocytes play a role in the pathogenesis of JIA. Ainsi, il est clairement démontré que les lymphocytes T activés jouent un rôle dans la pathogénèse de l'AJI.

Involvement of the other components of the immune system is also evident in JIA. La participation des autres composantes du système immunitaire est également évidente dans

JIA. For instance a significant proportion of children with JIA have antinuclear antibodies, and some children have rheumatoid factors, suggesting a role of the humoral component of the immune system. Par exemple, une proportion importante d'enfants avec AJI ont anticorps antinucléaires, et certains enfants ont facteurs rhumatoïdes, suggérant un rôle de la composante humorale du système immunitaire. The predominance of neutrophils in the synovial fluid of children with JIA, elevated levels of monocyte derived inflammatory cytokines, and complement activation have led to investigations of the involvement of innate immune system in JIA. La prédominance de polynucléaires neutrophiles dans le liquide synovial de l'enfant avec JIA, des niveaux élevés de cytokines inflammatoires dérivés des monocytes et l'activation du complément ont donné lieu à des enquêtes de la participation du système immunitaire inné dans JIA. Using gene expression analysis, Jarvis et al have found that neutrophils in children with polyarticular JIA show differences in levels of expression of over 700 genes compared to healthy controls Utilisation de l'analyse d'expression génique, Jarvis et al ont trouvé que les neutrophiles chez les enfants avec AJI polyarticulaire montrer les différences de niveaux d'expression de gènes de plus de 700 par rapport aux contrôles sains [17]. [17]. These differences persisted despite clinical responses to pharmacological therapy, suggesting that neutrophils might be intrinsically involved in the pathogenesis of polyarticular subtypes of JIA. Ces différences ont persisté malgré les réponses cliniques de thérapie pharmacologique, ce qui suggère que les neutrophiles peuvent être intimement impliqué dans la pathogénie de sous-types d'AJI polyarticulaire. Together, these data point to the role of aberrant immune/inflammatory responses in JIA. Ensemble, ces données soulignent le rôle du système immunitaire aberrante / réponses inflammatoires dans JIA.

Evidence that genetic factors underlie JIA susceptibility Preuve que les facteurs génétiques sous-tendent la vulnérabilité JIA

Twin and family studies have provided evidence for genetic contributions to susceptibility of JIA. Twin et d'études familiales ont fourni des éléments de preuve pour les contributions à la susceptibilité génétique de l'AJI. Twin studies have shown that the monozygotic twin concordance rates for JIA range between 25 to 40 %, a risk that is substantially greater than the population prevalence of 1 in 1000 Twin études ont montré que les jumeaux monozygotes concordance des taux de JIA gamme de 25 à 40%, un risque qui est sensiblement plus élevée que la population de prévalence de 1 sur 1000 [18]. [18]. An analysis of twin pairs in a national JIA registry showed that at least 80 % of the twin pairs in the registry were monozygotic, when one would expect only a third to be monozygotic Une analyse des paires

de jumeaux dans un registre national JIA a montré que 80% au moins des deux couples dans le registre ont été monozygotes, alors qu'on s'attendrait à un tiers seulement d'être monozygotes [19]. [19]. Similarly examination of affected sibling pairs with JIA reveals concordance for disease onset, and disease course De même, l'examen des paires avec les frères et sœurs touchés JIA révèle concordance de l'apparition de la maladie, et la maladie [20 , 21]. [20, 21]. Furthermore siblings were more likely to develop JIA at the same age of onset, rather than the same calendar year. En outre les frères et sœurs étaient plus susceptibles de développer JIA au même âge de début, plutôt que de la même année civile. The prevalence of JIA among siblings of probands is about 15–30 times that of the general population prevalence La prévalence de l'AJI entre frères et soeurs de probands est d'environ 15-30 fois supérieur à celui de l'ensemble de la population de prévalence [22 , 23]. [22, 23]. Finally a computerized probabilistic record-linking analysis identified several clusters of children with JIA sharing common ancestors Enfin, un dossier informatisé probabilistic-linking analyse a identifié plusieurs groupes d'enfants avec le partage des ancêtres communs JIA [23]. [23]. Together these studies provide compelling evidence for a substantial genetic component underlying JIA susceptibility. Ensemble, ces études fournissent des preuves pour une composante génétique sous-jacente JIA sensibilité.

JIA is a complex genetic trait JIA est un trait génétique complexe

Complex genetic traits are those phenotypes that do not exhibit classic Mendelian inheritance patterns which could be attributed to variants in a single gene locus Complex traits génétiques sont les phénotypes qui ne présentent pas de l'héritage classique Mendelian patterns qui pourrait être attribué à des variantes d'un seul locus du gène [24 , 25]. [24, 25]. Complex traits are often believed to be determined by a number of genetic and environmental factors. Traits complexes sont souvent considérées comme déterminé par un certain nombre de facteurs génétiques et environnementaux. While increased prevalence of JIA has been shown in twins or siblings of probands with JIA, parent-offspring pairs and extended multiplex JIA families are relatively uncommon in JIA. Si l'augmentation de la prévalence du JIA a été démontré dans des jumeaux ou des frères et sœurs de probands avec JIA, des paires parent-enfants et étendu multiplex JIA familles sont relativement rares dans JIA. Relatives of JIA probands have increased prevalence of other autoimmune disorders Les familles des AJI ont probands augmentation de la prévalence d'autres maladies auto-immunes [26 , 27]. [26, 27]. The best characterized genetic factors, ie, polymorphisms in the genes encoding human leukocyte antigen (HLA -DR) have been estimated to account for only 17 % of the proportion

of sibling recurrence risk in JIA Le mieux caractérisé des facteurs génétiques, c'est-à-dire, des polymorphismes dans les gènes codant pour l'antigène leucocytaire humain (HLA-DR) ont été estimés à seulement 17% de la proportion de risque de récurrence dans la fratrie JIA [28]. [28]. These factors support the notion that JIA is a complex phenotype Ces éléments étayent l'idée que l'AJI est un phénotype complexe [22]. [22].

Exploring the genetic basis of disease Exploration de la base génétique de la maladie

Linkage and association studies are analytical approaches used to dissect the genetic basis of common diseases. Linkage études et d'association sont des approches analytiques utilisées pour étudier la base génétique de maladies communes. Both studies rely on the same principles and assumptions, namely the co-inheritance of polymorphisms linked to a disease allele Les deux études s'appuient sur les mêmes principes et hypothèses, à savoir le co-héritage des polymorphismes d'une maladie liée à l'allèle [29 , 30]. [29, 30]. Linkage studies test whether a phenotype and a marker allele show correlated transmission within a pedigree Linkage études tester si un phénotype et un marqueur de l'allèle montrent une corrélation transmission au sein d'un pedigree [24]. [24]. Linkage analysis requires large collections of multiplex families, in which multiple family members have the phenotype of interest. Analyse de liaison nécessite de grandes collections de multiplex les familles, dans lequel plusieurs membres de la famille ont le phénotype d'intérêt. Association studies test whether a phenotype and a marker allele show correlated occurrence in a population Association d'études tester si un phénotype et un marqueur de l'allèle montrent une corrélation apparition dans une population [24]. [24]. Association studies compare unrelated affected and unaffected individuals within a population. Association d'études indépendants de comparer les individus affectés et non affectés au sein d'une population. An allele at a locus of interest is associated with a phenotype if it occurs at a significantly higher (or lower) frequency among cases compared to controls. Un allèle à un locus d'intérêt est associée à un phénotype si elle se produit à une beaucoup plus élevée (ou moins) entre la fréquence des cas par rapport aux contrôles. The selection of controls is very critical in case-control association studies, since results can be affected by population stratification. La sélection des contrôles est très critique en cas de contrôle de l'association des études, car les résultats peuvent être affectés par la population stratification. Family-based association studies, including the transmission disequilibrium test (TDT) are not affected by population stratification, since they use untransmitted alleles as controls within families. La famille fondée sur des études d'association, y compris la transmission disequilibrium test (TDT) ne sont pas affectés par

stratification de la population, car ils utilisent untransmitted allèles que des contrôles au sein des familles. When linkage or association between a marker and a disease is detected, it implies either that the marker is the disease allele, or that the marker is in linkage disequilibrium (LD) with the disease allele. Lorsque le lien ou association entre un marqueur et une maladie est détectée, cela implique soit que le marqueur de la maladie est l'allèle, ou que la marque est en déséquilibre de liaison (DL), l'allèle de la maladie. LD is a non-random association of alleles at two or more loci and is a measure of co-segregation of alleles in a population LD est une association non aléatoire d'allèles à deux ou plusieurs loci et est une mesure de la co-ségrégation des allèles dans une population [31 , 32]. [31, 32].

The search for genetic factors underlying susceptibility to complex traits can be classified as functional candidate gene studies or genome-wide studies. La recherche de facteurs génétiques sous-jacentes complexes de la sensibilité peut être classé en tant que gène candidat fonctionnelle du génome des études ou des études. Functional candidate-gene studies begin by selecting genes whose known functions suggest that they could be influencing the phenotype of interest. Fonctionnelle des gènes candidats de commencer par le choix des études des gènes dont les fonctions connues suggèrent qu'elles pourraient influencer sur le phénotype d'intérêt. In genome-wide studies, the genome is searched for susceptibility loci, and no assumptions are made about the candidacy of particular genes or genomic regions. Dans des études du génome, le génome est recherché loci de susceptibilité, et aucune des hypothèses sont faites à propos de la candidature de certains gènes ou régions génomiques. Until now most association studies could examine only a small fraction of the sequence variation in an affected individual. Jusqu'à présent, la plupart des études d'association pourrait examiner seulement une petite fraction de la variation de séquence d'une personne touchée. However, advances in genome technologies, and the availability of haplotype and LD information from the HapMap project now facilitate comprehensive genome-wide searches for genetic influences. Toutefois, les progrès des technologies du génome, et la disponibilité de l'information et LD haplotype du projet HapMap maintenant de faciliter le génome complet des recherches pour les influences génétiques [29]. [29].

Genes underlying JIA susceptibility Les gènes qui sous-tendent la vulnérabilité JIA

Genetic variants underlying JIA susceptibility have been reviewed extensively JIA variants génétiques qui sous-tendent la vulnérabilité ont été revus largement [18 , 33 - 37]. [18, 33 - 37]. The major histocompatibility complex (MHC) region on chromosome 6 is packed with

over 200 genes, many of which are essential to the immune system. Le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) région sur le chromosome 6 est compressé avec plus de 200 gènes, dont bon nombre sont essentiels pour le système immunitaire. Numerous associations between HLA polymorphisms and JIA subtypes have been reported in multiple populations (Table De nombreuses associations entre les polymorphismes HLA JIA et sous-types ont été rapportés dans plusieurs populations (Table 1). 1). Within the HLA complex there are genes encoding class I (HLA A, B and C), and class II (HLA-DR, DP and DQ) molecules. Dans le complexe HLA sont les gènes codant pour la classe I (HLA A, B et C), et la classe II (HLA-DR, DP et DQ) de molécules. The class I allele *HLA-A2* is associated with different JIA subtypes, especially in those with early onset La classe I allèle *HLA-A2* est associé à différents sous-types JIA, en particulier ceux avec début précoce [38 , 39]. *HLA-B27* is associated with enthesitis related JIA [38, 39]. *HLA-B27* est associé à enthesitis liées JIA [39 - 41]. [39 - 41]. Oligoarticular JIA is the subtype with the most HLA class II associations. JIA Oligoarticular est le sous-type avec les molécules HLA de classe II, la plupart des associations. Oligoarticular JIA is positively associated with *HLA DRB1*01*, *DRB1*08*, *DRB1*11*, *DRB1*13*, *DPB1*02* and *DQB1*04* JIA Oligoarticular est positivement associée à *HLA DRB1 * 01*, *DRB1 * 08*, *DRB1 * 11*, *DRB1 * 13*, *DPB1 * 02* et *DQB1 * 04* [38 , 39 , 41 - 44]. *HLA DRB1*04* and *DRB1*07* are seen less frequently in children with oligoarticular JIA than controls, suggesting that they are protective [38, 39, 41 - 44]. *HLA DRB1 * 04* et *DRB1 * 07* sont considérés moins fréquemment chez les enfants atteints de JIA oligoarticular que des contrôles, ce qui suggère que leur protection [38 , 39 , 41 , 44]. [38, 39, 41, 44]. Polyarticular RF negative JIA is associated with *DRB1*08* and *DPB1*03* Polyarticulaire RF JIA négative est associée à *DRB1 * 08 * 03* et *DPB1* [41 , 44]. [41, 44]. Polyarticular RF-positive JIA, which is phenotypically similar to adult RA, is associated with *DRB1*04*, *DQA1*03* , and *DQB1*03* Polyarticulaire RF-JIA positive, qui est phénotypiquement semblables à rhumatoïde chez l'adulte, est associée à *DRB1 * 04*, *DQA1 * 03* et *DQB1 * 03* [41 , 44]. [41, 44]. Psoriatic arthritis was found in the study by Thomson et al to be associated with *HLA DRB1*01* , and *DQA1*0101* L'arthrite psoriasique a été constaté dans l'étude réalisée par Thomson et al associés à *HLA DRB1 * 01* et *DQA1 * 0101* [41]. [41]. Associations between sJIA and *HLA DRB1*04* have also been reported Les associations entre sJIA et *HLA DRB1 * 04* ont également été signalés [45 , 46]. [45, 46]. A recent study reported an association between a polymorphism in the HLA-G region and JIA, with a pronounced association in female subjects Une étude récente a rapporté une association entre un polymorphisme dans la région HLA-G et JIA, avec une forte association de femmes

concernées [47]. [47]. While some associations appear to be secondary to LD (for instance HLA DR and DQ alleles), most associations are not explained by LD, suggesting that several HLA loci independently contribute to susceptibility of JIA or its subtypes. Bien que certaines associations semblent être secondaires à LD (par exemple HLA DR et DQ allèles), la plupart des associations ne sont pas expliqués par LD, ce qui suggère que plusieurs loci HLA, indépendamment de contribuer à la susceptibilité de JIA ou de ses sous-types. A study involving over 600 children with JIA and 254 ethnicity-matched healthy controls confirmed several previously reported HLA associations, and also identified age-specific windows of susceptibility for the different HLA alleles Une étude portant sur plus de 600 enfants avec l'appartenance ethnique et 254 JIA-matched healthy controls signalés précédemment, ont confirmé plusieurs HLA associations, et a également identifié l'âge des fenêtres de vulnérabilité pour les différents allèles HLA [39]. [39]. This study also demonstrated that the number of susceptibility alleles was inversely proportional to the age of onset of JIA. Cette étude a également démontré que le nombre d'allèles de sensibilité est inversement proportionnelle à l'âge de début de JIA. Among children who carried *HLA-A2, DPBI*0201* , and one susceptible -DR allele the median age of onset of oligoarticular JIA was just 2.4 years. Parmi les enfants qui ont *HLA-A2, DPBI * 0201*, et un allèle DR-sensibles, l'âge médian de survenue des oligoarticular JIA était de 2,4 ans.

Non HLA Associations Associations non HLA

A number of non-HLA genes have been tested for association with JIA. Un certain nombre de gènes non-HLA ont été testés pour l'association avec JIA. Only a few of these have been replicated in additional cohorts. Seuls quelques-uns d'entre eux ont été reproduits dans d'autres cohortes. Some of these are reviewed by Phelan et al Certaines d'entre elles sont examinées par Phelan et al [33]. [33]. A systematic review of the literature suggests that about 100 different non-HLA candidate loci have been investigated for associations with JIA, in over 150 tests for genetic association in different cohorts (Table Un examen systématique de la littérature suggèrent que près de 100 non-HLA loci candidats ont été étudiés pour les associations de JIA, dans plus de 150 tests de génétique d'association dans les différentes cohortes (tableau 2). 2). Although ~25 % of all tests reported finding an association, independent confirmations are found for only a handful of candidate genes including *PTPN22, MIF, SLC11A6, WISP3* , and *TNFA* (Table Bien que ~ 25% de l'ensemble des tests a signalé la découverte d'une association, on trouve des confirmations indépendantes que pour une poignée de gènes candidats, y compris *PTPN22, MIF, SLC11A6, WISP3* et *TNFA* (tableau

3). 3). Many studies analyze JIA as a single phenotype. De nombreuses études analysent JIA comme un seul phénotype. While combining clinically distinct entities such as systemic JIA and oligoarticular JIA might confound the results, stratification of subjects leads to further loss of power. Bien que la combinaison cliniquement distinctes des entités telles que les AJI systémique et oligoarticular JIA peut confondre les résultats, la stratification des sujets conduit à de nouvelles pertes de puissance. Finally most studies do not correct for multiple comparisons, which might result in false positive associations that cannot be ultimately confirmed. Enfin, la plupart des études ne sont pas corrects pour des comparaisons multiples, ce qui pourrait entraîner des faux positifs associations qui ne peuvent être finalement confirmée. The ranges of cases in these studies varied from 33 individuals to 950 individuals with JIA, and the number of controls ranged from 40 to 1952. Les gammes de cas dans ces études variait de 33 personnes à 950 personnes à l'JIA, et le nombre de contrôles variait de 40 à 1952. The median number of cases was 130, while the median number of controls was 276. Le nombre médian des cas était de 130, alors que la médiane du nombre de contrôles a été 276. Only a few studies used more than 800 cases of JIA. Seules quelques études ont utilisé plus de 800 cas d'AJI. These observations suggest that most of these studies are underpowered to detect associations with modest odds ratios (OR) (Table Ces observations suggèrent que la plupart de ces études sont underpowered afin de détecter les associations avec un modeste odds ratios (OR) (Tableau 4). 4). Results of studies in other complex genetic traits suggest that most associated variants have only a modest OR of about 1.5. Les résultats des études complexes dans d'autres traits génétiques suggèrent que la plupart des variantes n'ont qu'une modeste ou d'environ 1,5. These observations reinforce the importance of properly performed and reported studies including the capacity to replicate. Ces observations renforcent l'importance de la bonne exécution des études et signalés, y compris la capacité à reproduire.

Interpreting the different associations (or lack of associations) between genetic variants and phenotypes can be further complicated by differences in phenotype description. Interpréter les différentes associations (ou l'absence d'associations) entre les variations génétiques et le phénotype peut être encore compliquée par les différences dans le phénotype de description.

JIA comprises several sub-phenotypes with distinct clinical features and outcomes JIA comprend plusieurs sous-phénotypes avec des caractéristiques cliniques et les résultats [48].

[48]. Although the ILAR classification criteria, which are increasingly being used to describe juvenile arthritis attempts to define homogenous subtypes, there are still some challenges.

ILAR Bien que les critères de classification, qui sont de plus en plus utilisé pour décrire

l'arthrite juvénile des tentatives de définition des sous-types homogènes, il ya encore des défis à relever. For instance a child with four affected joints is classified as oligoarticular JIA, while a child with five affected joints is classified as polyarticular JIA, although clinically the difference is not significant. Par exemple, un enfant de quatre articulations touchées est classé comme oligoarticular JIA, alors qu'un enfant de cinq articulations touchées est classé comme polyarticulaire JIA, bien que cliniquement la différence n'est pas significative. Similarly, a child with five affected joints and another with over 20 joints are both classified as polyarticular, although clinically they appear distinct. De même, un enfant de cinq articulations touchées et un autre avec plus de 20 joints sont à la fois comme polyarticulaire, même si elles semblent cliniquement distinctes. While this can be addressed in part, by analyzing children with JIA as a group, and then performing analyses by subtypes, this results in multiple comparisons. Si cela peut être en partie, par l'analyse des enfants avec JIA en tant que groupe, et ensuite effectuer des analyses par sous-types, ce qui entraîne des comparaisons multiples. One approach to address this issue might be to use genetic information to stratify subjects into subtypes, and this might results in more homogenous subtypes. Une approche pour remédier à ce problème pourrait être d'utiliser l'information génétique de stratifier les sujets en sous-types, ce qui pourrait résultats plus homogènes dans les sous-types. For instance studies of adult RA subjects frequently stratify the subjects based on presence or absence of the shared *HLA-DR* epitope Par exemple, les études des adultes RA thèmes souvent stratifier les sujets basés sur la présence ou l'absence de partage épitope *HLA-DR* [49 , 50]. [49, 50]. Similarly, it might be reasonable to stratify JIA patients by HLA associations while conducting genetic studies. De même, il pourrait être raisonnable de stratifier les patients en JIA HLA associations tout en menant des études génétiques. It also would better facilitate comparisons of genetic studies performed in different populations. Il permettrait de mieux faciliter la comparaison des études génétiques réalisées dans différentes populations. Finally, this would also help to delineate associations due to LD. Enfin, ce serait également utile de délimiter les associations en raison de LD. For instance the MHC region has extensive LD, and associations described with variants in this region could be due to LD with HLA polymorphisms. Par exemple, la région possède une vaste MHC LD, et décrit des associations avec des variantes dans cette région pourrait être due à LD avec HLA polymorphisms. Together, these observations reinforce the need for meticulous attention to defining the phenotypes and caution with interpreting results of genetic association studies. Ensemble, ces observations confirment la nécessité d'une attention méticuleuse à la définition des phénotypes et de prudence en interprétant les résultats des études d'association génétique.

A recent critical review of several genes and polymorphisms tested as part of commercially available genomic profiles highlights the challenges of genetic association testing. Une récente étude critique de plusieurs des gènes et des polymorphismes de l'essai dans le cadre de profils génomiques disponibles dans le commerce met en lumière les défis de l'association tests génétiques [51]. [51]. The authors used individual gene-disease association studies as well as meta-analyses to examine polymorphisms in 56 genes. Les auteurs ont utilisé différents gènes de maladies association d'études, ainsi que des méta-analyses pour examiner les polymorphismes dans les gènes 56. Of these 32 genes had been examined in meta-analyses of 160 polymorphism-disease association comparisons. Sur ces 32 gènes ont été examinées dans la méta-analyse de 160 polymorphismes de la maladie de l'association des comparaisons. Only 38% were found to be statistically significant, with very modest associations. Seuls 38% ont été jugés statistiquement significatifs, avec de très modestes associations. Furthermore, often associations were found with phenotypes different from the original phenotype being tested for association. En outre, souvent les associations ont été trouvés avec des phénotypes différents de l'origine du phénotype à l'essai de l'association. For instance, genes tested in cardiogenomic profiles were more frequently associated with non-cardiac diseases. Par exemple, les gènes testés cardiogenomic dans les profils ont été plus fréquemment associé à la non-cardiaques. It is anticipated that most disease-phenotype associations of complex traits are likely to be of modest significance, with OR <1.5 Il est prévu que la plupart des maladies de phénotype associations traits complexes sont susceptibles d'être modeste, de l'importance, avec OU <1,5 [52]. [52]. Thus, the modest genetic effects necessitates collaboration, both by performing collaborative studies where samples are pooled, as well as by data-sharing by investigators in order to detect meaningful associations. Ainsi, les modestes effets génétiques nécessite la collaboration, tant en effectuant des études de collaboration où les échantillons sont mis en commun, ainsi que par le partage des données par les enquêteurs afin de détecter les associations significatives [53]. [53].

Non-replication of initial associations can be due to myriad factors including a false-positive result in the first cohort, population stratification in the first cohort, inadequate power in the replication cohort(s), genotyping errors, selection biases, and true population differences.

Non-répétition des premières associations professionnelles peuvent être dus à une myriade de facteurs, y compris un faux résultat positif dans la première cohorte, stratification de la population dans la première cohorte, le manque de puissance dans la réplique de cohorte (s), le génotypage des erreurs, les biais de sélection, et la population réelle des différences . It

should be noted that lack of an association in the first cohort often might discourage further studies of that gene by other investigators, even though the first cohort might not have had adequate power to truly detect a modest association. Il convient de noter que l'absence d'une association dans la première cohorte souvent pourrait décourager d'autres études de ce gène par d'autres chercheurs, même si le premier groupe pourrait ne pas avoir eu réellement suffisant pour pouvoir détecter une modeste association. The power to detect associations also depends on the minor allele frequency, and hence for rare variants much larger samples would be necessary. Le pouvoir de détecter les associations dépend aussi de la faible fréquence de l'allèle, et donc pour de rares variantes beaucoup de plus grands échantillons sont nécessaires. It is feasible to increase the power of genetic studies by using large numbers of appropriate controls, thereby increasing the control to case ratio. Il est possible d'augmenter la puissance de la génétique en utilisant un grand nombre de contrôles appropriés, d'accroître le ratio de contrôle de cas. The quality of genetic associations will be significantly enhanced by increasing sample sizes, and validating initial discoveries by collaborative studies. La qualité des associations génétiques sera considérablement améliorée en augmentant la taille des échantillons, et la validation de découvertes initiales par des études collaboratives. Following published guidelines for performing and reporting genetic association studies will improve the quality of studies and facilitate the discovery of true causal variants Suite publié des lignes directrices pour l'exécution et les rapports des études d'association génétique permettra d'améliorer la qualité des études et de faciliter la découverte de la véritable causalité variantes [54 , 55]. [54, 55]. For instance, providing power calculations, and if the variant under study has been investigated previously, performance of a meta-analysis would be beneficial. Par exemple, pour les calculs de puissance, et si la variante à l'étude a été étudié précédemment, la performance d'une méta-analyse serait bénéfique. Ultimately, associations that are reproducible, as well as demonstration of functional consequences of genetic variation are necessary to translate the results of these studies to the diagnosis, treatment and understanding of JIA. En fin de compte, les associations qui sont reproductibles, ainsi que de la démonstration des conséquences fonctionnelles des variations génétiques sont nécessaires pour traduire les résultats de ces études pour le diagnostic, le traitement et la compréhension de l'AJI.

Association studies between JIA and non-HLA variants have been reviewed previously Association d'études entre les AJI et de la non-HLA variantes ont été examinées précédemment [33 - 35]. [33 - 35]. The following are some genetic associations that have

been confirmed in more than one cohort. *TNFA*, the gene encoding the pro-inflammatory cytokine TNF- α has been the focus of several association studies of autoimmune diseases. Voici quelques associations génétiques qui ont été confirmés dans plus d'une cohorte. *TNFA*, le gène codant pour la cytokine pro-inflammatoire TNF- α a été l'objet de plusieurs études d'association de maladies auto-immunes. Associations between *TNFA* and different JIA subtypes have been previously reported. *TNFA* entre associations et les différents sous-types AJI ont été signalés précédemment. An association between early onset oligoarticular JIA and TNF variants were reported by Eppelen et al Une association entre le début de l'apparition oligoarticular JIA et TNF variantes ont été signalées par Eppelen et al [56]. [56]. Another study found associations between persistent oligoarticular JIA and *TNFA* variants Une autre étude a révélé des associations entre la persistance oligoarticular JIA et *TNFA* variantes [57]. [57]. An association between a SNP at position -857 of *TNFA* and sJIA was reported by Date et al Une association entre un SNP à la position -857 du *TNFA* et sJIA a été signalé par date et al [45]. [45]. Schmeling et al found an association between *TNFA* variants and psoriatic arthritis polyarticular JIA subtypes Schmeling et al trouvé une association entre les variantes et *TNFA* le rhumatisme psoriasique polyarticulaire sous-JIA [58]. [58]. In a case control study of children with JIA, Mitterski et al found no associations with *TNFA* SNPs, but found an association with a microsatellite in the *TNFA* gene Dans une étude cas-témoin d'enfants avec JIA, et al Mitterski n'a trouvé aucune association avec *TNFA* SNP, mais a trouvé une association avec un microsatellite dans le gène *TNFA* [59]. [59]. Thus, while variants in *TNFA* appear to be associated with JIA, there are clearly differences between various studies with regard to the associated variant(s) and/or associated subtype. Ainsi, alors que les variantes *TNFA* semble être associé à JIA, il existe clairement des différences entre les diverses études en ce qui concerne la variante associée (s) et / ou associés sous-type. It should be noted that some of the associations could be due to LD, as the *TNFA* and *HLA* loci are both contained in the MHC region. Il convient de noter que certaines de ces associations pourrait être due à LD, comme le *TNFA* et *HLA* loci sont contenues dans la région du CMH.

The gene encoding macrophage migration inhibitory factor (MIF) has also been investigated in several cohorts of patients with JIA. Le gène codant macrophage migration inhibitory factor (MIF) a également été étudié dans plusieurs cohortes de patients atteints d'AJI. A functional SNP at position -173 has been associated with JIA in the study by Donn et al, in 526 British children with JIA and 259 ethnicity-matched controls Fonctionnelle à la position -173 SNP a été associé à JIA dans l'étude de Donn et al, en 526 enfants britanniques de JIA-

ethnicité et 259 témoins appariés [60]. [60]. This finding was replicated using an independent cohort of JIA trios, using TDT Cette constatation a été reproduit en utilisant une cohorte de JIA trios, avec TDT [61]. [61]. However, this SNP did not show an association in the studies by Milterski et al, and Berdeli et al, although it should be noted that both of these cohorts had smaller number of subjects Toutefois, ce SNP n'a pas montré une association dans les études menées par Milterski et al, et Berdeli et al, mais il convient de noter que ces deux cohortes ont plus petit nombre de sujets [59 , 62]. [59, 62]. Of interest, the latter study did find that carriage of -173C allele was a strong predictor of poor outcome of JIA D'intérêt, cette dernière étude a trouvé que le transport de l'allèle 173C est un fort indice de mauvais résultats de l'AJI [62]. [62]. It has previously been shown that this allele is a predictor of poor outcome in sJIA Il a déjà été montré que cette allèle est un facteur prédictif de mauvais résultats dans sJIA [63]. [63]. A recent study of patients with oligoarticular JIA that had been followed for at least 5 years confirmed that -173C was a predictor of poor response to intra-articular corticosteroid treatment Une étude récente de patients atteints d'AJI oligoarticular qui a été suivie pendant au moins 5 ans a confirmé que-173C est un facteur prédictif de mauvaise réponse à la corticothérapie intra-articulaire de traitement [64]. [64]. Together, these studies imply that MIF variants may be associated with susceptibility to JIA, as well as the phenotype of JIA but should be noted that *MIF-173C* was not associated with adult RA in a replication study Ensemble, ces études impliquent que MIF variantes mai être associés à la sensibilité à la JIA, ainsi que le phénotype de la JIA, mais convient de noter que la *MIF-173C* n'a pas été associée à rhumatoïde chez l'adulte dans une étude de la réplication [65]. [65].

The *SLC11A1* gene (formerly called *NRAMP1*) is important in natural resistance to various intracellular infections mediated by macrophages. Le gène *SLC11A1* (anciennement appelé *NRAMP1*) est importante dans la résistance naturelle à différentes infections intracellulaires par des macrophages. Variants in this gene have also been found to be associated with JIA in at least two cohorts Les variantes dans ce gène ont également été trouvés associés à JIA dans au moins deux cohortes [66 , 67]. [66, 67]. In the first study of Latvian and Russian children with JIA, a functional promoter microsatellite polymorphism (allele 3) was found to be associated with susceptibility to JIA (OR 2.26) Dans la première étude du letton et en russe avec enfants JIA, un promoteur fonctionnel microsatellite polymorphism (allèle 3) a été trouvée d'être associé à la sensibilité à la JIA (OR 2,26) [66]. [66]. Conversely, another variant, allele 2, was associated with protection from JIA. Inversement, une autre variante, l'allèle 2, a été associé à la protection de l'AJI. Interestingly, these alleles demonstrate

opposite associations in infection and autoimmunity, with allele 3 conferring susceptibility to autoimmunity and protection from tuberculosis. Fait intéressant, ces allèles démontrent face à l'infection et les associations auto, avec 3 allèle conférant la sensibilité à l'auto-immunité et la protection de la tuberculose. Conversely, allele 2 confers protection from autoimmunity while increasing susceptibility to tuberculosis. Inversement, 2 allèle confère une protection de l'auto, tout en augmentant la sensibilité à la tuberculose. These suggest that balancing natural selection might be acting upon this locus. Ces suggèrent que l'équilibre entre la sélection naturelle peut agir sur ce locus. In a subsequent study, Runstadler et al studied both of these *SLC11A1* alleles as well as three SNPs and an insertion/deletion polymorphism in the region. Dans une étude subséquente, Runstadler et al ont étudié ces deux allèles *SLC11A1*, ainsi que trois SNP et d'insertion / délétion du polymorphisme dans la région [67]. [67]. A six-marker haplotype demonstrated a strong association with JIA as a group, as well as in oligoarticular and polyarticular subtypes. A six-marqueur haplotype démontré une forte association avec l'AJI en tant que groupe, ainsi que dans oligoarticular polyarticulaire et sous-types. Haplotypes that did not contain allele 3 identified in the study by Sanjeevi et al, were also found to show significant association suggesting that variants in this region might have independent associations with JIA. Haplotypes qui ne contiennent pas d'allèles 3 identifiées dans l'étude de Sanjeevi et al, ont également été trouvés à montrer significatif suggérant que les variantes de cette région pourrait avoir des associations indépendantes de JIA. These two studies support a role for *SLC11A1* variants in JIA susceptibility. Ces deux études ont un rôle à jouer *SLC11A1* variantes JIA sensibilité.

The gene encoding IL-1 α , a potent pro-inflammatory cytokine, has been investigated in several JIA cohorts for a genetic association. Le gène codant pour l'IL-1 α , un puissant des cytokines pro-inflammatoires, a été examiné dans plusieurs cohortes JIA pour une association génétique. Originally an association was described between a SNP in the promoter region of *IL1A* in Norwegian children with JIA. L'origine une association a été décrite entre un SNP dans le promoteur de la région en norvégien *IL1A* enfants avec JIA [68]. [68]. The association was most pronounced in those with early onset oligoarticular JIA. L'association a été plus prononcée chez ceux ayant précoce oligoarticular JIA. However this finding was not replicated in two cohorts from the UK in subsequent studies, although one study investigating a number of polymorphisms demonstrated an association that was not significant when corrected for multiple comparisons. Toutefois, cette conclusion n'a pas été reproduit dans deux cohortes du Royaume-Uni à des études ultérieures, même si une étude portant sur un certain

nombre de polymorphismes démontré une association qui n'a pas été significative après correction pour les comparaisons multiples [69 , 70]. [69, 70]. A recent two-staged association study identified several variants in the IL-1 gene cluster, and some in the IL-1 receptor cluster were associated with systemic JIA Une récente association en deux étapes étude a identifié plusieurs variantes dans le gène IL-1 groupe, et certains dans l'IL-1 receptor cluster systémiques ont été associés à JIA [71]. [71]. IL-6 is another potentially pro-inflammatory cytokine shown to be elevated in children with JIA IL-6 est une autre puissante cytokine pro-inflammatoire indiqué pour élever des enfants avec JIA [16 , 72 - 74]. [16, 72 - 74]. A functional SNP in the promoter of the *IL6* gene was shown to be associated with sJIA by Fishman et al. Fonctionnelle de SNP dans le promoteur du gène de l'*IL6* a été montré à être associé à sJIA par Fishman et al. The effect was pronounced in children under 5 years of age L'effet a été prononcée chez les enfants de moins de 5 ans [75]. [75]. This finding was not replicated in a smaller sJIA cohort by Donn et al Cette conclusion n'a pas été reproduit dans une plus petite cohorte sJIA par Donn et al [69]. [69]. However, using an international cohort of families of children with sJIA, Ogilvie et al did find a significant association between the IL6-174 SNP and sJIA, but in children with onset >5 years Cependant, en utilisant une cohorte de familles ayant des enfants sJIA, Ogilvie et al ont trouvé une association significative entre l'IL6-174 SNP et sJIA, mais avec l'apparition chez les enfants de 5 ans [76]. [76]. An association between a promoter variant in *IRF1* , the gene encoding interferon regulatory factor and JIA was reported by Donn et al in a cohort of 417 cases with JIA and 276 controls Une association entre une variante dans *IRF1* promoteur, le gène codant interferon regulatory factor JIA et a été signalée par Donn et al dans une cohorte de 417 cas et 276 contrôles JIA [69]. [69]. However, when they repeated the study using different controls and additional cases, no significant differences in allele or genotype frequencies of several *IRF1* variants were observed. Cependant, quand ils répété l'étude en utilisant les différents contrôles et d'autres cas, aucune différence significative dans les fréquences de l'allèle ou génotype *IRF1* de plusieurs variantes ont été observées. Together, these studies illustrate the difficulties of replicating significant positive findings from initial cohorts in subsequent larger replication studies. Ensemble, ces études illustrent les difficultés de la reproduction des résultats positifs de la formation initiale dans les cohortes plus importantes études de réplication.

An association between a SNP (G84A) in the gene encoding the Wnt-1 inducible signaling pathway protein 3 (*WISP3*) and polyarticular JIA was described by Lamb et al Une

association entre un SNP (G84A) dans le gène codant pour la Wnt-1 inducible signaling pathway protein 3 (*WISP3*) et polyarticulaire AJI a été décrit par Lamb et al [77]. [77]. After observing a positive association in the initial cohort of 159 cases and 263 controls, the finding was replicated in an independent cohort of 181 cases and 355 controls. Après avoir observé une association positive de la cohorte initiale de 159 cas et 263 contrôles, la conclusion a été reproduit dans une cohorte de 181 cas et 355 contrôles. In addition they used parent-child trios for TDT, which demonstrated a trend towards over-transmission of the 84A allele. En outre, ils ont utilisé des trios parents-enfant pour TDT, qui a démontré une tendance vers plus de transmission de l'allèle 84A. This finding has not been replicated in other cohorts to our knowledge. Cette conclusion n'a pas été reproduit dans d'autres cohortes, à notre connaissance.

JIA and RA are examples of autoimmune diseases mediated by Th1-immune responses. JIA et RA sont des exemples de maladies auto-immunes médiées par Th1-réponses immunitaires. Synovial T-cells express high levels of the Th1-chemokine receptor (CCR5). Synovial T-cellules expriment des niveaux élevés de la chemokine receptor-Th1 (CCR5). A 32 basepair deletion in the open reading frame of the gene encoding CCR5 (Δ 32) has been shown to be protective against RA in a meta-analysis of RA association studies A 32 basepair suppression dans le cadre de lecture du gène codant pour le CCR5 (Δ 32) a montré une protection contre la RA dans une méta-analyse des études d'association RA [78]. [78]. We have shown that a variant in the promoter region of *CCR5*, C-1835T is significantly under-transmitted to children with early onset JIA, and with oligoarticular JIA Nous avons montré que dans une variante de la région promoteur de *CCR5*, C-1835T est nettement sous-transmis aux enfants à début précoce JIA, et avec oligoarticular JIA [79]. *CCR5*- Δ 32 was also tested in ~700 simplex and multiplex JIA families and found to be under-transmitted to children with early onset JIA. [79]. *CCR5* Δ -32 a été également testé en ~ 700 simplex et multiplex JIA familles et a trouvé à être sous-transmis aux enfants à début précoce JIA. These two variants did not appear to be in LD, and the haplotype that did not contain either of the "protective" variants was significantly over-transmitted. Ces deux variantes, ne semble pas être dans le LD, et l'haplotype qui ne soit pas de la "protection" a été significativement plus de variantes à transmission. In a study of Norwegian adults with RA and children with JIA, Lindner et al tested *CCR5*- Δ 32 , and failed to replicate these results Dans une étude norvégienne des adultes et des enfants à l'AR avec JIA, Lindner et al testé *CCR5* Δ -32, et n'ont pas à reproduire ces résultats [80]. [80]. When they repeated the meta-analysis of RA association studies

including their results, the negative association between RA and *CCR5*-Δ32 was less pronounced, but still statistically significant (OR 0.8, $p < 0.007$). Quand ils ont répété la méta-analyse des études de RA association, y compris leurs résultats, l'association négative entre la RA et *CCR5* Δ-32 a été moins prononcée, mais statistiquement significatif (OR 0,8, $p < 0,007$). When they compared children with JIA and the controls, although there was a trend towards a negative association, it was not statistically significant (OR 0.82, $p < 0.15$). Quand ils ont comparé les enfants avec AJI et les contrôles, mais il y avait une tendance à une association négative, il n'était pas statistiquement significative (OR 0,82, $p < 0,15$). The authors in that study did not investigate other *CCR5* variants, including C-1835T. Les auteurs de cette étude n'a pas étudié d'autres variantes de *CCR5*, dont C-1835T.

The gene *PTPN22* encodes a lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) involved in inhibition of T-cell activation. *PTPN22* Le gène code pour une tyrosine phosphatase lymphoïdes (LYP) impliqués dans l'inhibition de l'activation des lymphocytes T. A SNP within the *PTPN22* gene (C1858T) has been shown to be associated with multiple autoimmune phenotypes including RA, T1DM, and SLE Un SNP dans le gène *PTPN22* (C1858T), a montré d'être associés à des phénotypes multiples, y compris auto-RA, T1DM et SLE [65 , 81 - 83]. [65, 81 - 83]. To date, there have been four studies of this polymorphism in JIA cohorts À ce jour, il ya eu quatre études de ce polymorphisme dans les cohortes JIA [84 - 86]. [84 - 86]. The study by Seldin et al did not find an association between 230 Finnish probands with JIA and this *PTPN22* variant L'étude de Seldin et al n'ont pas trouvé une association entre 230 finlandais probands avec JIA et cette variante *PTPN22* [85]. [85]. In contrast, Viken et al reported an association between JIA and *PTPN22* C1858T using 320 Norwegian cases En revanche, Viken et al ont signalé une association entre les AJI et *PTPN22* C1858T utilisant 320 cas norvégien [86]. [86]. Another study by Hinks et al also confirmed an association between *PTPN22* and JIA using 661 JIA cases from the UK Une autre étude de Hinks et al ont également confirmé l'association entre *PTPN22* et utilisant 661 JIA JIA cas du Royaume-Uni [84]. [84]. A fourth study using Czech JIA patients also confirmed the association between the C1858T variant and JIA Une quatrième étude utilisant tchèque JIA patients a également confirmé l'association entre la variante et C1858T JIA [87]. [87]. A pooled analysis of these four studies confirms that carriage of the T allele increases the susceptibility to JIA, although the magnitude of the association is only modest, with an OR of ~1.3. Une analyse groupée de ces quatre études confirme que le transport de l'allèle T augmente la sensibilité à la JIA, bien que l'ampleur de l'association est modeste, avec un OR de ~ 1.3. Thus, *PTPN22* has been

shown to have an association with JIA. Ainsi, il a été démontré *PTPN22* d'avoir une association avec JIA.

Strategies to select candidate genes Les stratégies visant à sélectionner les gènes candidats

Selection of candidate genes to be tested for association with JIA might be aided by careful definition of the phenotype, and by testing variants predisposing to monogenic diseases that share phenotypic features with JIA subtypes. Sélection des gènes candidats à tester d'association avec JIA pourrait être facilité par la définition minutieuse du phénotype, et en testant des variantes de prédisposition à des maladies monogéniques qui partagent avec JIA phénotypiques caractéristiques des sous-types. For instance, macrophage activation syndrome (MAS), a potentially life-threatening complication, can occur in children with sJIA Par exemple, syndrome d'activation macrophagique (MAS), est potentiellement en danger la vie de complications peuvent survenir chez les enfants avec sJIA [88]. [88]. MAS is characterized by an overwhelming inflammatory reaction, and is phenotypically similar to hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). MAS se caractérise par une immense réaction inflammatoire, et est phénotypiquement semblables à hémophagocytaire lymphohistiocytosis (HLH). Both familial and acquired forms of HLH are observed. Les deux formes familiales et l'acquisition de HLH sont observées. Four autosomal recessive forms of familial HLH have been described, and three of these have been linked to mutations in the genes encoding perforin (*PRF1*), Munc13-14 (*UNC13D*), and syntaxin 11 (*STX11*) Quatre formes de transmission autosomique récessive HLH familiaux ont été décrits, et trois d'entre eux ont été liés à des mutations dans les gènes codant perforin (*PRF1*), Munc13-14 (*UNC13D*), et syntaxin 11 (*STX11*) [89]. [89]. The products encoded by these genes are involved in controlling granule exocytosis in cytotoxic lymphocytes, which are necessary for the physiologic termination of certain immune responses. Les produits codés par ces gènes sont impliqués dans le contrôle de l'exocytose des granules cytotoxiques dans les lymphocytes, qui sont nécessaires à la résiliation de certains physiologique des réponses immunitaires.

Investigations of natural killer (NK) and cytotoxic functions in children with sJIA and MAS have revealed evidence of decreased NK cell activity similar to that seen in familial HLH Enquêtes de tueuses naturelles (NK) et les fonctions cytotoxiques des enfants avec sJIA et MAS ont révélé des preuves de la baisse de l'activité des cellules NK similaire à celle observée dans la famille HLH [90]. [90]. In an investigation of NK cell dysfunction, children

with sJIA demonstrated significantly decreased NK cell activity compared to pediatric controls, while decreased NK cell activity was rare in children with other JIA subtypes. Dans une enquête de la dysfonction des cellules NK, les enfants ayant sJIA démontré de manière significative l'activité des cellules NK a diminué par rapport aux enfants contrôles, alors que diminué l'activité des cellules NK est rare chez les enfants avec d'autres sous-types JIA [91]. [91]. Grom et al, described three children with sJIA and MAS who demonstrated low levels of perforin expression in all cytotoxic cell populations indistinguishable from that in carriers of perforin-deficient familial HLH. Grom et al, décrit trois enfants avec MAS sJIA et qui ont montré de faibles niveaux d'expression dans tous les perforin populations de cellules cytotoxiques indiscernable de celle des porteurs de perforin-HLH familiale déficiente [90]. [90]. These children did not have *PRF1* mutations. Ces enfants n'ont pas *PRF1* mutations. In a larger study, 62 children with sJIA (some with MAS) were screened for *PRF1* mutations. Dans une étude plus vaste, 62 enfants avec sJIA (certains avec MAS) ont été projetés pour *PRF1* mutations [92]. [92]. Four mutations were identified, out of which, one (Ala91Val) was significantly higher in children who had MAS and sJIA. In a recent study, Zhang et al investigated whether variants in *UNC13D* contribute to MAS in 18 subjects with MAS and sJIA [93]. None of the 18 had mutations in *PRF1* . Two had mutations consistent with a diagnosis of familial HLH. Nine of the remaining 16 had a unique haplotype of 12 SNPs, which was significantly greater than that in controls, (57% vs. 12 %, $P < 0.000001$), suggesting that this *UNC13D* haplotype is associated with MAS. The frequency of this haplotype in 73 children with sJIA who did not have MAS was not significantly different compared to controls.

Recently, Hazen et al reported on an 8 year old girl with sJIA without clinical evidence of MAS, who carried compound heterozygote mutations in the *UNC13D* gene, and reduced NK cell cytotoxic function [89]. This suggests that some children with sJIA without clinical evidence of MAS have abnormal NK cell function. To estimate the frequency of occult MAS, Behrens et al studied 15 children with sJIA that underwent bone marrow aspirations [94]. Occult MAS was found in 8 subjects, although only 2 had clinical evidence of MAS, suggesting that the immune dysregulation seen in MAS might be integral to the pathogenesis of sJIA. Thus, MAS/HLH could be a part of the spectrum of sJIA, and therefore, it is plausible that genetic variants predisposing to familial HLH might also play a role in susceptibility to MAS, and/or sJIA. Recently, variants in *PRF1*, *GZMB*, *UNC13D* and *Rab27a* genes were tested for association with sJIA using 133 cases and 384 controls [95].

None of the variants demonstrated an association with sJIA. Together, these illustrate that careful genotype-phenotype correlations, and extending associations from related phenotypes, will improve the odds of detecting variants predisposing to susceptibility to JIA and its subtypes.

Genome-wide studies

Another approach to finding genes underlying complex traits is to search the entire genome to find genetic markers that are present more often in affected individuals. Large extended multiplex pedigrees are relatively rare precluding conventional parametric linkage studies, in which parameters such as genetic model, mode of inheritance, penetrance of each genotype etc need to be specified. These parameters are often not available for many complex diseases. An alternative approach is to use non-parametric methods of linkage such as allele-sharing methods in affected sibling pairs. Thompson et al performed a genome wide linkage study using ~400 microsatellite polymorphisms in 121 JIA affected sibling pair families [96]. Although this study confirmed the role of HLA and identified several other regions of interest, the study had limited power and a replication cohort was not available. The heterogeneity of JIA further results in lower power when subjects are stratified by different JIA subtypes. The strongest evidence of linkage to JIA was near the HLA-DRB1 locus. When subjects were stratified by JIA subtype evidence for linkage was found at different chromosomal locations for early onset oligoarticular JIA and polyarticular JIA. This suggests that while some loci such as HLA contribute to JIA susceptibility in general, there are likely other loci that influence the different JIA subtypes. This familiar linkage approach is now being superseded by association studies that involve the entire genome.

An attractive alternative approach to linkage studies is to perform a genome-wide association study (GWAS), which does not require multiplex families, but can be performed with large number of cases and controls. A GWAS examines tens of thousands of genetic variants in a large number of unrelated cases and controls. GWAS have led to the successful identification of several genetic variants that underlie complex autoimmune phenotypes including T1DM, RA, IBD, AS [97 - 101]. A large collaborative GWAS utilized 3000 shared controls and 2000 cases of 7 different common complex traits which included IBD, RA and T1DM [99]. In all, 17000 individuals were genotyped for >500,000 SNPs. This study confirmed previously reported associations such as *IL23R* , and *NOD2* for IBD, *HLA-DRB1* and *PTPN22* for RA and T1DM as well as several other loci for T1DM [99]. In addition this study

identified several new loci that showed strong evidence of association with IBD, RA and T1DM. Some SNPs appear to be associated with more than one autoimmune disease. Other investigators have used GWAS to identify other loci underlying RA such as TRAF1/C5 [[102](#)]. Interestingly another group using a candidate gene approach also reported an association between RA and TRAF1/C5 locus [[103](#)]. GWAS have also been successful in identifying other RA associated loci. Two groups reported associations between individuals with RA and variants located on 6q23, near which are some possible candidate genes [[102](#) , [104](#)]. Together these studies demonstrate the feasibility of performing GWAS to identify genes underlying predisposition to well defined phenotypes.

To date there are no published studies of GWAS in JIA cohorts although several groups are undertaking such studies. Several GWAS studies are in progress in JIA using high density SNP platforms. Data published in abstract forms suggest that this approach might be successful in identifying JIA associated variants. In a GWAS utilizing individuals with JIA and RA using a SNP platform with 115,075 SNPs, John et al were able to detect known susceptibility loci such as *PTPN22* and *HLA* [[105](#)]. Using a high density SNP GWAS, Thompson et al were able to identify specific polymorphisms potentially involved in JIA at large, as well as other SNPs that appear to influence specific JIA subtypes [[106](#)]. Confirmation of initial discoveries from these studies in independent cohorts is necessary. The consolidation of available cohorts is an active need to improve power, as well as to enable replication studies.

Genetic variables underlying autoimmunity in general

It has increasingly become clear that autoimmune diseases can cluster both in individuals, as well as in families [[107](#)]. We have shown previously, using a case-control design that relatives of patients with JIA have increased prevalence of several autoimmune diseases, especially autoimmune thyroid disease [[26](#)]. Others have found increased prevalence of autoimmune thyroid disease or celiac disease in patients with JIA [[108](#) - [110](#)]. Prevalence of T1DM is also increased in children with JIA [[23](#) , [111](#)]. Together these studies suggest that clinically distinct autoimmune phenotypes cluster in individuals and families. This supports the hypothesis that common genetic factors might predispose to clinically distinct autoimmune phenotypes.

There are now several concrete examples of genetic variants that influence susceptibility to multiple clinically distinct autoimmune disorders. For instance, a SNP in the *CTLA4* gene, CT60, has been found to be associated with autoimmune thyroiditis, and T1DM [112]. The same variant has been found to be associated with RA in a meta-analysis [65]. However, this SNP does not appear to play a major role in susceptibility to RF-negative RA or JIA [65 , 113]. A *PTPN22* variant has also been associated with multiple autoimmune diseases including RA, SLE, T1DM and JIA. Similarly there are other genetic variants that are associated with multiple autoimmune diseases (Table 5). For instance variants in *TNFA* appear to be associated with RA, JIA, and SLE. Variants in *CCR5* appear to be protective against both RA and JIA [78 , 79 , 114]. Similarly, *IL23R* variants seem to be associated with IBD, Psoriasis and AS, but not with RA [97 , 101 , 115 - 117]. Together, these examples suggest that genetic variants which underlie susceptibility to other autoimmune phenotypes could also potentially be involved in JIA susceptibility. This hypothesis was tested by Thomson et al, who tested *IL2RA* variants associated with both RA and T1DM in children with JIA [118]. *IL2RA* variants were also associated with JIA. These results suggest that investigating genetic variants demonstrating association with multiple autoimmune phenotypes in JIA cohorts might be an attractive approach to find JIA susceptibility genes.

Table 5. Examples of genes associated with multiple autoimmune diseases:

In summary, JIA appears to be influenced by genetic factors, both within and outside the HLA region. While many of the HLA associations have been replicated in independent cohorts, only a few of the non-HLA associations have been replicated. The major reason for non-replication appears to be insufficient power. Advances such as genome-wide association studies and collaborative efforts are likely to result in the discovery of new genetic associations, as well as validate (or refute) some of the previously described associations. Finally understanding how a genetic variant associated with JIA and/or other autoimmune diseases influences disease susceptibility is essential to translating findings from the lab to the care of children with JIA.

References

1. Ravelli A, Martini A: **Juvenile idiopathic arthritis.**
Lancet 2007, **369** (9563) : 767-778. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P: **International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001.**
J Rheumatol 2004, **31** (2) : 390-392. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
3. Prahalad S, Glass DN: **Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis?**
Arthritis Res 2002, **4** : 303-310. [BioMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
4. Silverman ED, Isacovics B, Petsche D, Laxer RM: **Synovial fluid cells in juvenile arthritis: evidence of selective T cell migration to inflamed tissue.**
Clin Exp Immunol 1993, **91** (1) : 90-95. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
5. Kontinen YT, Bergroth V, Kunnamo I, Haapasaari J: **The value of biopsy in patients with monoarticular juvenile rheumatoid arthritis of recent onset.**
Arthritis Rheum 1986, **29** (1) : 47-53. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
6. Forre O, Dobloug JH, Natvig JB: **Augmented numbers of HLA-DR-positive T lymphocytes in the synovial fluid and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis: in vivo-activated T lymphocytes are potent stimulators in the mixed lymphocyte reaction.** Forre O, Dobloug JH, Natvig JB: **Augmented numbers of HLA-DR-positive T lymphocytes in the synovial fluid and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis: in vivo-activated T lymphocytes are potent stimulators in the mixed lymphocyte reaction .**
Scand J Immunol 1982, **15** (2) : 227-231. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
7. Wedderburn LR, Robinson N, Patel A, Varsani H, Woo P: **Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis.**
Arthritis Rheum 2000, **43** (4) : 765-774. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
8. Wedderburn LR, Woo P: **Type 1 and type 2 immune responses in children: their relevance in juvenile arthritis.**
Springer Semin Immunopathol 1999, **21** (3) : 361-374. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
9. Thompson SD, Luyrink LK, Graham TB, Tsoras M, Ryan M, Passo MH, Glass DN: **Chemokine receptor CCR4 on CD4+ T cells in juvenile rheumatoid arthritis synovial fluid defines a subset of cells with increased IL-4:IFN-gamma mRNA ratios.** Thompson SD, Luyrink LK, Graham TB, Tsoras M, Ryan M, Passo MH, Glass DN: **Chemokine receptor CCR4 on CD4+ T cells in juvenile rheumatoid arthritis synovial fluid defines a subset of cells with increased IL-4:IFN-gamma mRNA ratios .**

J Immunol 2001, **166** (11) : 6899-6906. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

10. Romagnani S: **Th1 and Th2 in human diseases.**

Clin Immunol Immunopathol 1996, **80** (3 Pt 1) : 225-235. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

11. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B: **T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset.**

The Journal of investigative dermatology 1994, **102** (2) : 145-149. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

12. Eberhard BA, Laxer RM, Andersson U, Silverman ED: **Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis.**

Clin Exp Immunol 1994, **96** (2) : 260-266. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

13. Murray KJ, Grom AA, Thompson SD, Lieuwen D, Passo MH, Glass DN: **Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy: prominence of interleukin 4 in restricted disease.**

J Rheumatol 1998, **25** (7) : 1388-1398. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

14. Ozen S, Tucker LB, Miller LC: **Identification of Th subsets in juvenile rheumatoid arthritis confirmed by intracellular cytokine staining.**

J Rheumatol 1998, **25** (8) : 1651-1653. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

15. Gattorno M, Facchetti P, Ghiotto F, Vignola S, Buoncompagni A, Prigione I, Picco P, Pistoia V: **Synovial fluid T cell clones from oligoarticular juvenile arthritis patients display a prevalent Th1/Th0-type pattern of cytokine secretion irrespective of immunophenotype.**

Clin Exp Immunol 1997, **109** (1) : 4-11. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

16. Prahalad S, Martins TB, Tebo AE, Whiting A, Clifford B, Zeft AS, McNally B, Bohnsack JF, Hill HR: **Elevated serum levels of soluble CD154 in children with juvenile idiopathic arthritis.**

Pediatric rheumatology online journal 2008, **6** (1) : 8. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

17. Jarvis JN, Petty HR, Tang Y, Frank MB, Tessier PA, Dozmorov I, Jiang K, Kindzelski A, Chen Y, Cadwell C, Turner M, Szodoray P, McGhee JL, Centola M: **Evidence for chronic, peripheral activation of neutrophils in polyarticular juvenile rheumatoid arthritis.**

Arthritis Res Ther 2006, **8** (5) : R154. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

18. Prahalad S: **Genetic analysis of juvenile rheumatoid arthritis: approaches to complex traits.**

Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2006, **36** (3) : 83-90. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

19. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH: **Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis.**

Arthritis Rheum 2000, **43** (11) : 2611-2612. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

20. Moroldo MB, Chaudhari M, Shear E, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH: **Juvenile rheumatoid arthritis affected sibpairs: extent of clinical phenotype concordance.**

Arthritis Rheum 2004, **50** (6) : 1928-1934. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

21. Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, Glass DN, Giannini EH: **Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs.**

Arthritis Rheum 1997, **40** (11) : 1962-1966. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

22. Glass DN, Giannini EH: **Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait.**

Arthritis Rheum 1999, **42** (11) : 2261-2268. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

23. Prahalad S, O'Brien E, Fraser AM, Kerber RA, Mineau GP, Pratt D, Donaldson D, Bamshad MJ, Bohnsack J: **Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2004, **50** (12) : 4022-4027. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

24. Lander ES, Schork NJ: **Genetic dissection of complex traits [published erratum appears in Science 1994 Oct 21;266(5184):353].**

Science 1994, **265** (5181) : 2037-2048. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

25. Schork NJ: **Genetics of complex disease: approaches, problems, and solutions.**

Am J Respir Crit Care Med 1997, **156** (4 Pt 2) : S103-9. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

26. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN: **Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis.**

Arthritis Rheum 2002, **46** (7) : 1851-1856. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

27. Zeff A, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Prahalad S: **Familial autoimmunity: maternal parent-of-origin effect in juvenile idiopathic arthritis.**

Clin Rheumatol 2007. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

28. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN: **Juvenile rheumatoid arthritis: linkage to HLA demonstrated by allele sharing in affected sibpairs.**

Arthritis Rheum 2000, **43** (10) : 2335-2338. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

29. **A haplotype map of the human genome**

Nature 2005, **437** (7063) : 1299-1320. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

30. Cardon LR, Bell JI: **Association study designs for complex diseases.**

Nat Rev Genet 2001, **2** (2) : 91-99. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

31. Tabor HK, Risch NJ, Myers RM: **Opinion: Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations.**

Nat Rev Genet 2002, **3** (5) : 391-397. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

32. Jorde LB: **Linkage disequilibrium and the search for complex disease genes.**

Genome Res 2000, **10** (10) : 1435-1444. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

33. Phelan JD, Thompson SD, Glass DN: **Susceptibility to JRA/JIA: complementing general autoimmune and arthritis traits.**

Genes Immun 2006, **7** (1) : 1-10. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

34. Prahalad S: **Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update.**

Curr Opin Rheumatol 2004, **16** (5) : 588-594. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

35. Rosen P, Thompson S, Glass D: **Non-HLA gene polymorphisms in juvenile rheumatoid arthritis.**

Clin Exp Rheumatol 2003, **21** (5) : 650-656. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

36. Forre O, Smerdel A: **Genetic epidemiology of juvenile idiopathic arthritis.**

Scand J Rheumatol 2002, **31** (3) : 123-128. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

37. Thomson W, Donn R: **Juvenile idiopathic arthritis genetics - what's new? What's next?**

Arthritis Res 2002, **4** (5) : 302-306. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

38. Brunner HI, Ivaskova E, Haas JP, Andreas A, Keller E, Hoza J, Havelka S, Scholz S, Sierp G, Albert ED: **Class I associations and frequencies of class II HLA-DRB alleles by RFLP analysis in children with rheumatoid-factor-negative juvenile chronic arthritis.**

Rheumatol Int 1993, **13** (2) : 83-88. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

39. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, Prahalad S, Passo MH, Giannini EH, Glass DN: **Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles.**

Arthritis Rheum 1999, **42** (9) : 1843-1853. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

40. Rachelefsky GS, Terasaki PI, Katz R, Stiehm ER: **Increased prevalence of W27 in juvenile rheumatoid arthritis.**

N Engl J Med 1974, **290** (16) : 892-893. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

41. Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE, Silman AJ, Woo P, Southwood T: **Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients.**

Rheumatology (Oxford) 2002, **41** (10) : 1183-1189. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

42. Forre O, Dobloug JH, Hoyeraal HM, Thorsby E: **HLA antigens in juvenile arthritis. Genetic basis for the different subtypes.**

Arthritis Rheum 1983, **26** (1) : 35-38. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

43. Moroldo MB, Donnelly P, Saunders J, Glass DN, Giannini EH: **Transmission disequilibrium as a test of linkage and association between HLA alleles and pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis.**

Arthritis Rheum 1998, **41** (9) : 1620-1624. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

44. Ploski R, Vinje O, Ronningen KS, Spurkland A, Sorskaar D, Vartdal F, Forre O: **HLA class II alleles and heterogeneity of juvenile rheumatoid arthritis. DRB1*0101 may define a novel subset of the disease.**

Arthritis Rheum 1993, **36** (4) : 465-472. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

45. Date Y, Seki N, Kamizono S, Higuchi T, Hirata T, Miyata K, Ohkuni M, Tatsuzawa O, Yokota S, Joo K, Ueda K, Sasazuki T, Kimura A, Itoh K, Kato H: **Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNFalpha gene and HLA genes.**

Arthritis Rheum 1999, **42** (12) : 2577-2582. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

46. Murray K, Thompson SD, Glass DN: **Pathogenesis of juvenile chronic arthritis: genetic and environmental factors.**

Archives of disease in childhood 1997, **77** (6) : 530-534. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

47. Veit TD, Vianna P, Scheibel I, Brenol C, Brenol JC, Xavier RM, Delgado-Canedo A, Gutierrez JE, Brandalize AP, Schuler-Faccini L, Chies JA: **Association of the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism with juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis.**

Tissue Antigens 2008, **71** (5) : 440-446. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

48. Prahalad S: **Subtype-specific outcomes in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review.**

Current Medical Literature: Rheumatology 2006, **25** (1) : 1-9.

[Return to text](#)

49. Potter C, Eyre S, Cope A, Worthington J, Barton A: **Investigation of association between the TRAF family genes and RA susceptibility.**

Ann Rheum Dis 2007, **66** (10) : 1322-1326. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

50. Malysheva O, Pierer M, Wagner U, Wahle M, Wagner U, Baerwald C: **Association between ss2-adrenergic receptor polymorphisms and rheumatoid arthritis in conjunction with HLA-DRB1 shared epitope.**

Ann Rheum Dis 2008. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

51. Janssens AC, Gwinn M, Bradley LA, Oostra BA, van Duijn CM, Khoury MJ: **A critical appraisal of the scientific basis of commercial genomic profiles used to assess health risks and personalize health interventions.**

Am J Hum Genet 2008, **82** (3) : 593-599. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

52. Khoury MJ, Little J, Gwinn M, Ioannidis JP: **On the synthesis and interpretation of consistent but weak gene-disease associations in the era of genome-wide association studies.**

International journal of epidemiology 2007, **36** (2) : 439-445. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

53. Campbell H, Manolio T: **Commentary: rare alleles, modest genetic effects and the need for collaboration.**

International journal of epidemiology 2007, **36** (2) : 445-448. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

54. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, Boerwinkle E, Hunter DJ, Thomas G, Hirschhorn JN, Abecasis G, Altshuler D, Bailey-Wilson JE, Brooks LD, Cardon LR, Daly M, Donnelly P, Fraumeni JF Jr., Freimer NB, Gerhard DS, Gunter C, Guttmacher AE, Guyer MS, Harris EL, Hoh J, Hoover R, Kong CA, Merikangas KR, Morton CC, Palmer LJ, Phimister EG, Rice JP, Roberts J, Rotimi C, Tucker MA, Vogan KJ, Wacholder S, Wijsman EM, Winn DM, Collins FS: **Replicating genotype-phenotype associations.**
Nature 2007, **447** (7145) : 655-660. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
55. Little J, Bradley L, Bray MS, Clyne M, Dorman J, Ellsworth DL, Hanson J, Khoury M, Lau J, O'Brien TR, Rothman N, Stroup D, Taioli E, Thomas D, Vainio H, Wacholder S, Weinberg C: **Reporting, appraising, and integrating data on genotype prevalence and gene-disease associations.**
Am J Epidemiol 2002, **156** (4) : 300-310. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
56. Epplen C, Rumpf H, Albert E, Haas P, Truckenbrodt H, Epplen JT: **Immunoprinting excludes many potential susceptibility genes as predisposing to early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis except HLA class II and TNF.**
Eur J Immunogenet 1995, **22** (4) : 311-322. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
57. Zeggini E, Thomson W, Kwiatkowski D, Richardson A, Ollier W, Donn R: **Linkage and association studies of single-nucleotide polymorphism-tagged tumor necrosis factor haplotypes in juvenile oligoarthritis.**
Arthritis Rheum 2002, **46** (12) : 3304-3311. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
58. Schmeling H, Wagner U, Peterson A, Horneff G: **Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms in patients with juvenile idiopathic arthritis.**
Clin Exp Rheumatol 2006, **24** (1) : 103-108. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
59. Mitterski B, Drynda S, Boschow G, Klein W, Oppermann J, Kekow J, Epplen JT: **Complex genetic predisposition in adult and juvenile rheumatoid arthritis.**
BMC genetics 2004, **5** (1) : 2. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
60. Donn R, Alourfi Z, De Benedetti F, Meazza C, Zeggini E, Lunt M, Stevens A, Shelley E, Lamb R, Ollier WE, Thomson W, Ray D: **Mutation screening of the macrophage migration inhibitory factor gene: positive association of a functional polymorphism of macrophage migration inhibitory factor with juvenile idiopathic arthritis.**
Arthritis Rheum 2002, **46** (9) : 2402-2409. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
61. Donn R, Alourfi Z, Zeggini E, Lamb R, Jury F, Lunt M, Meazza C, De Benedetti F, Thomson W, Ray D: **A functional promoter haplotype of macrophage migration inhibitory factor is linked and associated with juvenile idiopathic arthritis.**
Arthritis Rheum 2004, **50** (5) : 1604-1610. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
62. Berdeli A, Ozyurek AR, Ulger Z, Gurses D, Levent E, Salar K, Gurpinar AR: **Association of macrophage migration inhibitory factor gene -173 G/C polymorphism with prognosis in Turkish children with juvenile rheumatoid arthritis.**

Rheumatol Int 2006, **26** (8) : 726-731. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

63. De Benedetti F, Meazza C, Vivarelli M, Rossi F, Pistorio A, Lamb R, Lunt M, Thomson W, Ravelli A, Donn R, Martini A: **Functional and prognostic relevance of the -173 polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2003, **48** (5) : 1398-1407. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

64. Vivarelli M, D'Urbano LE, Insalaco A, Lunt M, Jury F, Tozzi AE, Ravelli A, Martini A, Donn R, De Benedetti F: **Macrophage migration inhibitory factor (MIF) and oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (o-JIA): association of MIF promoter polymorphisms with response to intra-articular glucocorticoids.**

Clin Exp Rheumatol 2007, **25** (5) : 775-781. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

65. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, Purcell S, Lee AT, Karlson EW, Wolfe F, Kastner DL, Alfredsson L, Altshuler D, Gregersen PK, Klareskog L, Rioux JD: **Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4.**

Am J Hum Genet 2005, **77** (6) : 1044-1060. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

66. Sanjeevi CB, Miller EN, Dabadghao P, Rumba I, Shtauvere A, Denisova A, Clayton D, Blackwell JM: **Polymorphism at NRAMP1 and D2S1471 loci associated with juvenile rheumatoid arthritis.**

Arthritis Rheum 2000, **43** (6) : 1397-1404. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

67. Runstadler JA, Saila H, Savolainen A, Leirisalo-Repo M, Aho K, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Seldin MF: **Association of SLC11A1 (NRAMP1) with persistent oligoarticular and polyarticular rheumatoid factor-negative juvenile idiopathic arthritis in Finnish patients: haplotype analysis in Finnish families.**

Arthritis Rheum 2005, **52** (1) : 247-256. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

68. McDowell TL, Symons JA, Ploski R, Forre O, Duff GW: **A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1 alpha polymorphism.**

Arthritis Rheum 1995, **38** (2) : 221-228. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

69. Donn RP, Barrett JH, Farhan A, Stopford A, Pepper L, Shelley E, Davies N, Ollier WE, Thomson W: **Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. British Paediatric Rheumatology Study Group.**

Arthritis Rheum 2001, **44** (4) : 802-810. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

70. Donn RP, Farhan AJ, Barrett JH, Thomson W, Worthington J, Ollier WE: **Absence of association between interleukin 1 alpha and oligoarticular juvenile chronic arthritis in UK patients.**

Rheumatology (Oxford) 1999, **38** (2) : 171-175. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

71. Stock CJ, Ogilvie EM, Samuel JM, Fife M, Lewis CM, Woo P: **Comprehensive association study of genetic variants in the IL-1 gene family in systemic juvenile idiopathic arthritis.**

Genes Immun 2008, **9** (4) : 349-357. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

72. Lepore L, Pennesi M, Saletta S, Perticarari S, Presani G, Prodan M: **Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis.**

Clin Exp Rheumatol 1994, **12** (5) : 561-565. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

73. Madson KL, Moore TL, Lawrence JM 3rd, Osborn TG: **Cytokine levels in serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis.**

J Rheumatol 1994, **21** (12) : 2359-2363. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

74. De Benedetti F, Robbioni P, Massa M, Viola S, Albani S, Martini A: **Serum interleukin-6 levels and joint involvement in polyarticular and pauciarticular juvenile chronic arthritis.**

Clin Exp Rheumatol 1992, **10** (5) : 493-498. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

75. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P: **The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis.**

J Clin Invest 1998, **102** (7) : 1369-1376. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

76. Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, Twine N, Tsoras M, Moroldo M, Fisher SA, Lewis CM, Prieur AM, Glass DN, Woo P: **The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families.**

Arthritis Rheum 2003, **48** (11) : 3202-3206. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

77. Lamb R, Thomson W, Ogilvie E, Donn R: **Wnt-1-inducible signaling pathway protein 3 and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2005, **52** (11) : 3548-3553. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

78. Prahalad S: **Negative association between the chemokine receptor CCR5-Delta32 polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis.**

Genes Immun 2006, **7** (3) : 264-268. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

79. Prahalad S, Bohnsack JF, Jorde LB, Whiting A, Clifford B, Dunn D, Weiss R, Moroldo M, Thompson SD, Glass DN, Bamshad MJ: **Association of two functional polymorphisms in the CCR5 gene with juvenile rheumatoid arthritis.**

Genes Immun 2006, **7** (6) : 468-475. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

80. Lindner E, Nordang GB, Melum E, Flato B, Selvaag AM, Thorsby E, Kvien TK, Forre OT, Lie BA: **Lack of association between the chemokine receptor 5 polymorphism CCR5delta32 in rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis.**

BMC Med Genet 2007, **8** : 33. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

81. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG, Nath SK, Harley JB: **The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases--a meta-analysis.**

Rheumatology (Oxford) 2007, **46** : 49-56. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

82. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, Huang Q, Smith AM, Spoerke JM, Conn MT, Chang M, Chang SY, Saiki RK, Catanese JJ, Leong DU, Garcia VE, McAllister LB, Jeffery DA, Lee AT, Batliwalla F, Remmers E, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Amos CI, Sninsky JJ, Gregersen PK: **A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis.**

Am J Hum Genet 2004, **75** (2) : 330-337. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

83. Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T: **Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases.**
Semin Immunol 2006. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

84. Hinks A, Barton A, John S, Bruce I, Hawkins C, Griffiths CE, Donn R, Thomson W, Silman A, Worthington J: **Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene.**

Arthritis Rheum 2005, **52** (6) : 1694-1699. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

85. Seldin MF, Shigeta R, Laiho K, Li H, Saila H, Savolainen A, Leirisalo-Repo M, Aho K, Tuomilehto-Wolf E, Kaarela K, Kauppi M, Alexander HC, Begovich AB, Tuomilehto J: **Finnish case-control and family studies support PTPN22 R620W polymorphism as a risk factor in rheumatoid arthritis, but suggest only minimal or no effect in juvenile idiopathic arthritis.**

Genes Immun 2005, **6** (8) : 720-722. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

86. Viken MK, Amundsen SS, Kvien TK, Boberg KM, Gilboe IM, Lilleby V, Sollid LM, Forre OT, Thorsby E, Smerdel A, Lie BA: **Association analysis of the 1858C>T polymorphism in the PTPN22 gene in juvenile idiopathic arthritis and other autoimmune diseases.**

Genes Immun 2005, **6** (3) : 271-273. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

87. Cinek O, Hradsky O, Ahmedov G, Slavcev A, Kolouskova S, Kulich M, Sumnik Z: **No independent role of the -1123 G>C and +2740 A>G variants in the association of PTPN22 with type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis in two Caucasian populations.**

Diabetes research and clinical practice 2007, **76** (2) : 297-303. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

88. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C: **Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection.**

J Pediatr 1985, **106** (4) : 561-566. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

89. Hazen MM, Woodward AL, Hofmann I, Degar BA, Grom A, Filipovich AH, Binstadt BA: **Mutations of the hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated gene UNC13D in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2008, **58** (2) : 567-570. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

90. Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A: **Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome.**
J Pediatr 2003, **142** (3) : 292-296. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
91. Villanueva J, Lee S, Giannini EH, Graham TB, Passo MH, Filipovich A, Grom AA: **Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome.**
Arthritis Res Ther 2005, **7** (1) : R30-7. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
92. Vastert B, Van Wijk R, D'Urbano LE, De Vooght K, Ravelli A, Cortis E, Hoppenreijns EP, Van Solinge W, Prakken B, Wulffraat N, De Benedetti F, Kuis W: **Mutations in the perforin gene may be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis.**
Turkish Journal of Pediatrics 2008., **50** (Suppl) (2) :
[Return to text](#)
93. Zhang K, Biroshak J, Glass D, Thompson SD, Finkel T, Passo M, Binstadt BA, Filipovich A, Grom A: **Macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-14 gene polymorphisms.**
Arthritis Rheum 2008., **In press** :
[Return to text](#)
94. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ: **Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis.**
J Rheumatol 2007, **34** (5) : 1133-1138. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
95. Donn R, Ellison S, Lamb R, Day T, Baildam E, Ramanan AV: **Genetic loci contributing to hemophagocytic lymphohistiocytosis do not confer susceptibility to systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.**
Arthritis Rheum 2008, **58** (3) : 869-874. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
96. Thompson SD, Moroldo MB, Guyer L, Ryan M, Tombragel EM, Shear ES, Prahalad S, Sudman M, Keddache MA, Brown WM, Giannini EH, Langefeld CD, Rich SS, Nichols WC, Glass DN: **A genome-wide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage.**
Arthritis Rheum 2004, **50** (9) : 2920-2930. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
97. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH: **A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene.**
Science 2006, **314** (5804) : 1461-1463. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
98. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Widmer B, Dunger DB, Savage DA, Walker NM, Clayton DG, Todd JA: **A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region.**
Nat Genet 2006, **38** (6) : 617-619. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)

99. **Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls**

Nature 2007, **447** (7145) : 661-678. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

100. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhart AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, Brant SR: **Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis.**

Nat Genet 2007, **39** (5) : 596-604. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

101. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, Kwiatkowski DP, McCarthy MI, Ouwehand WH, Samani NJ, Todd JA, Donnelly P, Barrett JC, Davison D, Easton D, Evans DM, Leung HT, Marchini JL, Morris AP, Spencer CC, Tobin MD, Attwood AP, Boorman JP, Cant B, Everson U, Hussey JM, Jolley JD, Knight AS, Koch K, Meech E, Nutland S, Prowse CV, Stevens HE, Taylor NC, Walters GR, Walker NM, Watkins NA, Winzer T, Jones RW, McArdle WL, Ring SM, Strachan DP, Pembrey M, Breen G, St Clair D, Caesar S, Gordon-Smith K, Jones L, Fraser C, Green EK, Grozeva D, Hamshere ML, Holmans PA, Jones IR, Kirov G, Moskvina V, Nikolov I, O'Donovan MC, Owen MJ, Collier DA, Elkin A, Farmer A, Williamson R, McGuffin P, Young AH, Ferrier IN, Ball SG, Balmforth AJ, Barrett JH, Bishop TD, Iles MM, Maqbool A, Yuldasheva N, Hall AS, Braund PS, Dixon RJ, Mangino M, Stevens S, Thompson JR, Bredin F, Tremelling M, Parkes M, Drummond H, Lees CW, Nimmo ER, Satsangi J, Fisher SA, Forbes A, Lewis CM, Onnie CM, Prescott NJ, Sanderson J, Matthew CG, Barbour J, Mohiuddin MK, Todhunter CE, Mansfield JC, Ahmad T, Cummings FR, Jewell DP, Webster J, Brown MJ, Lathrop MG, Connell J, Dominiczak A, Marcano CA, Burke B, Dobson R, Gungadoo J, Lee KL, Munroe PB, Newhouse SJ, Onipinla A, Wallace C, Xue M, Caulfield M, Farrall M, Barton A, Bruce IN, Donovan H, Eyre S, Gilbert PD, Hilder SL, Hinks AM, John SL, Potter C, Silman AJ, Symmons DP, Thomson W, Worthington J, Dunger DB, Widmer B, Frayling TM, Freathy RM, Lango H, Perry JR, Shields BM, Weedon MN, Hattersley AT, Hitman GA, Walker M, Elliott KS, Groves CJ, Lindgren CM, Rayner NW, Timpson NJ, Zeggini E, Newport M, Sirugo G, Lyons E, Vannberg F, Hill AV, Bradbury LA, Farrar C, Pointon JJ, Wordsworth P, Brown MA, Franklyn JA, Heward JM, Simmonds MJ, Gough SC, Seal S, Stratton MR, Rahman N, Ban M, Goris A, Sawcer SJ, Compston A, Conway D, Jallow M, Newport M, Sirugo G, Rockett KA, Bumpstead SJ, Chaney A, Downes K, Ghorri MJ, Gwilliam R, Hunt SE, Inouye M, Keniry A, King E, McGinnis R, Potter S, Ravindrarajah R, Whittaker P, Widdon C, Withers D, Cardin NJ, Davison D, Ferreira T, Pereira-Gale J, Hallgrimsdottir IB, Howie BN, Su Z, Teo YY, Vukcevic D, Bentley D, Brown MA, Compston A, Farrall M, Hall AS, Hattersley AT, Hill AV, Parkes M, Pembrey M, Stratton MR, Mitchell SL, Newby PR, Brand OJ, Carr-Smith J, Pearce SH, McGinnis R, Keniry A, Deloukas P, Reveille JD, Zhou X, Sims AM, Dowling A, Taylor J, Doan T, Davis JC, Savage L, Ward MM, Learch TL, Weisman MH, Brown M: **Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants.**

Nat Genet 2007, **39** (11) : 1329-1337. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

102. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, Price AL, de Bakker PI, Maller J, Pe'er I, Burt NP, Blumenstiel B, Defelice M, Parkin M, Barry R, Winslow W, Healy C, Graham RR, Neale BM, Izmailova E, Roubenoff R, Parker AN, Glass R, Karlson EW, Maher N, Hafler DA, Lee DM, Seldin MF, Remmers EF, Lee AT, Padyukov L, Alfredsson L, Coby J, Weinblatt ME, Gabriel SB, Purcell S, Klareskog L, Gregersen PK, Shadick NA, Daly MJ, Altshuler D: **Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis.**

Nat Genet 2007. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

103. Kurreeman FA, Padyukov L, Marques RB, Schrodi SJ, Seddighzadeh M, Stoeken-Rijsbergen G, van der Helm-van Mil AH, Allaart CF, Verduyn W, Houwing-Duistermaat J, Alfredsson L, Begovich AB, Klareskog L, Huizinga TW, Toes RE: **A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis.**
PLoS medicine 2007, **4** (9) : e278. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
104. Thomson W, Barton A, Ke X, Eyre S, Hinks A, Bowes J, Donn R, Symmons D, Hider S, Bruce IN, Wilson AG, Marinou I, Morgan A, Emery P, Carter A, Steer S, Hocking L, Reid DM, Wordsworth P, Harrison P, Strachan D, Worthington J: **Rheumatoid arthritis association at 6q23.**
Nat Genet 2007.
[Return to text](#)
105. John S, Hinks A, Shephard N, Turpaz Y, Cargill M, Wang E, Barton A, Eyre S, Thomson W, Kennedy G, Worthington J: **A Whole Genome by Association of Chronic Inflammatory Arthritis.**
Arthritis Rheum 2006, **54** (9 (Suppl)) : S131.
[Return to text](#)
106. Thompson SD, Sudman M, Marion MC, Srivastava S, Keddache MA, Langefeld CD, Glass D: **High Density SNP Genome-wide Association Study in Juvenile Idiopathic Arthritis.**
Arthritis Rheum 2007, **56** (9 (Suppl)) : S791.
[Return to text](#)
107. Ginn LR, Lin JP, Plotz PH, Bale SJ, Wilder RL, Mbauya A, Miller FW: **Familial autoimmunity in pedigrees of idiopathic inflammatory myopathy patients suggests common genetic risk factors for many autoimmune diseases.**
Arthritis Rheum 1998, **41** (3) : 400-405. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
108. Mihailova D, Grigorova R, Vassileva B, Mladenova G, Ivanova N, Stephanov S, Lissitchky K, Dimova E: **Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus.**
Adv Exp Med Biol 1999, **455** : 55-60. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
109. Alpigliani MG, Cerboni M, Bertini I, d'Annunzio G, Haupt R, Iester A, Lorini R: **Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis.**
Clin Exp Rheumatol 2002, **20** (4) : 565-568. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
110. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F: **Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis.**
Rheumatology (Oxford) 2005, **44** (4) : 517-520. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
111. Rudolf MC, Genel M, Tamborlane WV Jr., Dwyer JM: **Juvenile rheumatoid arthritis in children with diabetes mellitus.**
J Pediatr 1981, **99** (4) : 519-524. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
112. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, Rainbow DB, Hunter KM, Smith AN, Di Genova G, Herr MH, Dahlman I, Payne F, Smyth D, Lowe C, Twells RC, Howlett S, Healy B, Nutland S, Rance HE, Everett V, Smink LJ, Lam AC, Cordell HJ, Walker NM, Bordin C, Hulme J, Motzo C, Cucca F, Hess JF,

Metzker ML, Rogers J, Gregory S, Allahabadia A, Nithiyananthan R, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Bingley P, Gillespie KM, Undlien DE, Ronningen KS, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Savage DA, Maxwell AP, Carson DJ, Patterson CC, Franklyn JA, Clayton DG, Peterson LB, Wicker LS, Todd JA, Gough SC: **Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease.**

Nature 2003, **423** (6939) : 506-511. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

113. Prahalad S, Bohnsack JF, Whiting A, Clifford B, Jorde LB, Guthery SL, Thompson SD, Glass DN, Bamshad MJ: **Lack of association of functional CTLA4 polymorphisms with juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2008, **58** (7) : 2147-2152. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

114. Pokorny V, McQueen F, Yeoman S, Merriman M, Merriman A, Harrison A, Highton J, McLean L: **Evidence for negative association of the chemokine receptor CCR5 d32 polymorphism with rheumatoid arthritis.**

Ann Rheum Dis 2005, **64** (3) : 487-490. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

115. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, Matsunami N, Ardlie KG, Civello D, Catanese JJ, Leong DU, Panko JM, McAllister LB, Hansen CB, Papenfuss J, Prescott SM, White TJ, Leppert MF, Krueger GG, Begovich AB: **A Large-Scale Genetic Association Study Confirms IL12B and Leads to the Identification of IL23R as Psoriasis-Risk Genes.**

Am J Hum Genet 2007, **80** (2) : 273-390. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

116. Chang M, Saiki RK, Cantanese JJ, Lew D, van der Helm-van Mil AH, Toes RE, Huizinga TW, Ardlie KG, Criswell LA, Seldin MF, Amos CI, Kastner DL, Gregersen PK, Schrodi SJ, Begovich AB: **The inflammatory disease-associated variants in IL12B and IL23R are not associated with rheumatoid arthritis.**

Arthritis Rheum 2008, **58** (6) : 1877-1881. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

117. Orozco G, Rueda B, Robledo G, Garcia A, Martin J: **Investigation of the IL23R gene in a Spanish rheumatoid arthritis cohort.**

Hum Immunol 2007, **68** (8) : 681-684. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

118. Thomson W, Hinks A, Barton A, Ke X, Eyre S, Bowes J, Donn R, Hider S, Bruce I, Wilson AG, Morgan A, Emery P, YEAR Consortium, BSPAR group, Carter A, Steer S, Hocking L, Reid DM, Strachan D, Worthington J: **Investigation in JIA of RA susceptibility SNPs Identified in the WTCCC WGAS reveals Association with IL2RA/CD25.**

Arthritis Rheum 2007, **56** (9 (Suppl)) : S808.

[Return to text](#)

119. Alsaied K, Haider MZ, Ayoub EM: **Angiotensin converting enzyme gene insertion-deletion polymorphism is associated with juvenile rheumatoid arthritis.**

J Rheumatol 2003, **30** (12) : 2705-2709. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

120. Schubert K, von Bonnsdorf H, Burke M, Ahlert I, Braun S, Berner R, Deichmann KA, Heinzmann A: **A comprehensive candidate gene study on bronchial asthma and juvenile idiopathic arthritis.**

Dis Markers 2006, **22** (3) : 127-132. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

121. Pont-Kingdon G, Lyon E: **Direct molecular haplotyping by melting curve analysis of hybridization probes: beta 2-adrenergic receptor haplotypes as an example.**
Nucleic Acids Res 2005, **33** (10) : e89. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
122. Arnaud P, Galbraith RM, Faulk WP: **Increased frequency of the MZ phenotype of alpha-1-protease inhibitor in juvenile chronic polyarthritis.**
J Clin Invest 1977, **60** (6) : 1442-1444. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
123. Donn RP, Farhan A, Stevans A, Ramanan A, Ollier WE, Thomson W: **Neuroendocrine gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis.**
Rheumatology (Oxford) 2002, **41** (8) : 930-936. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
124. Scheibel I, Veit T, Neves AG, Souza L, Prezzi S, Machado S, Kohem C, Icarelli M, Xavier R, Brenol JC, Chies JA: **Differential CCR5Delta32 allelic frequencies in juvenile idiopathic arthritis subtypes: evidence for different regulatory roles of CCR5 in rheumatological diseases.**
Scand J Rheumatol 2008, **37** (1) : 13-17. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
125. Suppiah V, O'Doherty C, Heggarty S, Patterson CC, Rooney M, Vandenbroeck K: **The CTLA4+49A/G and CT60 polymorphisms and chronic inflammatory arthropathies in Northern Ireland.**
Exp Mol Pathol 2006, **80** (2) : 141-146. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
126. Viken MK, Sollid HD, Joner G, Dahl-Jorgensen K, Ronningen KS, Undlien DE, Flato B, Selvaag AM, Forre O, Kvien TK, Thorsby E, Melms A, Tolosa E, Lie BA: **Polymorphisms in the cathepsin L2 (CTSL2) gene show association with type 1 diabetes and early-onset myasthenia gravis.**
Hum Immunol 2007, **68** (9) : 748-755. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
127. Zeggini E, Reginato AM, Prais A, Thomson W, McLean W, Donn R: **Linkage and association studies of discoidin domain receptor 1 (DDR1) single nucleotide polymorphisms (SNPs) in juvenile oligoarthritis.**
Rheumatology (Oxford) 2004, **43** (9) : 1138-1141. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
128. Donn R, Zeggini E, Shelley E, Ollier W, Thomson W: **Lack of association between juvenile idiopathic arthritis and fas gene polymorphism.**
J Rheumatol 2002, **29** (1) : 166-168. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
129. Eike MC, Nordang GB, Karlsen TH, Boberg KM, Vatn MHATI, Dahl-Jorgensen K, Ronningen KS, Joner G, Flato B, Bergquist A, Thorsby E, Forre O, Kvien TK, Undlien DE, Lie BA: **The FCRL3 -169T>C polymorphism is associated with rheumatoid arthritis and shows suggestive evidence of involvement with juvenile idiopathic arthritis in a Scandinavian panel of autoimmune diseases.**
Ann Rheum Dis 2007. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
130. Eastell T, Hinks A, Thomson W: **SNPs in the FOXP3 gene region show no association with Juvenile Idiopathic Arthritis in a UK Caucasian population.**

Rheumatology (Oxford) 2007, **46** (8) : 1263-1265. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

131. Rohr P, Veit TD, Scheibel I, Xavier RM, Brenol JC, Chies JA, Kvitko K: **GSTT1, GSTM1 and GSTP1 polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis.**

Clin Exp Rheumatol 2008, **26** (1) : 151-155. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

132. Cinek O, Vavrincova P, Striz I, Drevinek P, Sedlakova P, Vavrinec J, Slavcev A: **Association of single nucleotide polymorphisms within cytokine genes with juvenile idiopathic arthritis in the Czech population.**

J Rheumatol 2004, **31** (6) : 1206-1210. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

133. Cassidy J, Petty RE, Laxer RM, Lindsley C: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th edition. Philadelphia , WB Saunders Company; 2005.

[Return to text](#)

134. Cimaz R, Cazalis MA, Reynaud C, Gerloni V, Zulian F, Biggioggero M, Martini G, Pontikaki I, Fantini F, Mougin B, Miossec P: **IL1 and TNF gene polymorphisms in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with TNF inhibitors.**

Ann Rheum Dis 2007, **66** (7) : 900-904. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

135. Vencovsky J, Jarosova K, Ruzickova S, Nemcova D, Niederlova J, Ozen S, Alikasifoglu M, Bakkaloglu A, Ollier WE, Mageed RA: **Higher frequency of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in patients with juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2001, **44** (10) : 2387-2391. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

136. Suppiah V, Rooney M, Vandebroek K: **Polymorphisms in the interleukin-4 and IL-4 receptor genes modify risk for chronic inflammatory arthropathies in women.**

Exp Mol Pathol 2006, **81** (3) : 239-244. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

137. Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, Stock CJ, Samuel JM, Thomson W, Mack LF, Lewis CM, Woo P: **Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Res Ther 2006, **8** (5) : R148. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

138. Bierbaum S, Sengler C, Gerhold K, Berner R, Heinzmann A: **Polymorphisms within interleukin 15 are associated with juvenile idiopathic arthritis.**

Clin Exp Rheumatol 2006, **24** (2) : 219. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

139. Sugiura T, Maeno N, Kawaguchi Y, Takei S, Imanaka H, Kawano Y, Terajima-Ichida H, Hara M, Kamatani N: **A promoter haplotype of the interleukin-18 gene is associated with juvenile idiopathic arthritis in the Japanese population.**

Arthritis Res Ther 2006, **8** (3) : R60. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

140. Fife MS, Gathercole L, Ogilvie EM, Stock CJ, Mack LF, Donn RP, Thomson W, Woo P: **No evidence for genetic association of interferon regulatory factor 1 in juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2007, **56** (3) : 972-976. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

141. Prahalad S, Kingsbury DJ, Griffin TA, Cooper BL, Glass DN, Maksymowych WP, Colbert RA: **Polymorphism in the MHC-encoded LMP7 gene: association with JRA without functional significance for immunoproteasome assembly.**

J Rheumatol 2001, **28** (10) : 2320-2325. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

142. Kang M, Wang HW, Cheng PX, Yin ZD, Li XO, Shi H, Hu XF: **Lack of association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and juvenile idiopathic arthritis in a Han population from the Hubei province of China.**

Arthritis Res Ther 2006, **8** (4) : R85. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

143. Ozyurek AR, Gurses D, Ulger Z, Levent E, Bakiler AR, Berdeli A: **Allelic frequency of the MCP-1 promoter -2518 polymorphism in the Turkish population and in Turkish patients with juvenile rheumatoid arthritis.**

Clin Rheumatol 2007, **26** (4) : 546-550. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

144. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R, Besbas N: **Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation?**

J Rheumatol 2003, **30** (9) : 2014-2018. [PubMed Abstract](#)

[Return to text](#)

145. Day TG, Ramanan AV, Hinks A, Lamb R, Packham J, Wise C, Punaro M, Donn RP: **Autoinflammatory genes and susceptibility to psoriatic juvenile idiopathic arthritis.**

Arthritis Rheum 2008, **58** (7) : 2142-2146. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

146. O'Doherty C, Hawkins S, Rooney M, Vandenbroeck K: **The MHC2TA-168A/G and +1614G/C polymorphisms and risk for multiple sclerosis or chronic inflammatory arthropathies.**

Tissue Antigens 2007, **70** (3) : 247-251. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

147. Nikitina Zake L, Cimdirina I, Rumba I, Dabadghao P, Sanjeevi CB: **Major histocompatibility complex class I chain related (MIC) A gene, TNFa microsatellite alleles and TNFB alleles in juvenile idiopathic arthritis patients from Latvia.**

Hum Immunol 2002, **63** (5) : 418-423. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

148. Huemer M, Huemer C, Ulmer H, Crone J, Fodinger M, Falger J, Sailer-Hock M: **No evidence for hyperhomocysteinemia or increased prevalence of genetic polymorphisms in the homocysteine pathway in patients with moderate juvenile idiopathic arthritis.**

J Rheumatol 2005, **32** (1) : 170-174. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

149. Marciano R, Giacomelli F, Divizia MT, Gattorno M, Felici E, Pistorio A, Martini A, Ravazzolo R, Picco P: **A polymorphic variant inside the osteopontin gene shows association with disease course in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis.**

Ann Rheum Dis 2006, **65** (5) : 662-665. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

150. Smerdel A, Dai KZ, Lorentzen AR, Flato B, Maslinski S, Thorsby E, Forre O, Spurkland A: **Genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and polymorphism in the SH2D2A gene.**
Genes Immun 2004, **5** (4) : 310-312. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
151. Lamb R, Thomson W, Ogilvie EM, Donn R: **Positive association of SLC26A2 gene polymorphisms with susceptibility to systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.**
Arthritis Rheum 2007, **56** (4) : 1286-1291. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
152. Gibbons LJ, Thomson W, Zeggini E, Worthington J, Barton A, Eyre S, Donn R, Hinks A: **The type 1 diabetes susceptibility gene SUMO4 at IDDM5 is not associated with susceptibility to rheumatoid arthritis or juvenile idiopathic arthritis.**
Rheumatology (Oxford) 2005, **44** (11) : 1390-1393. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
153. Ploski R, Undlien DE, Vinje O, Forre O, Thorsby E, Ronningen KS: **Polymorphism of human major histocompatibility complex-encoded transporter associated with antigen processing (TAP) genes and susceptibility to juvenile rheumatoid arthritis.**
Hum Immunol 1994, **39** (1) : 54-60. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
154. Bukulmez H, Fife M, Tsoras M, Thompson SD, Twine NA, Woo P, Olson JM, Elston RC, Glass DN, Colbert RA: **Tapasin gene polymorphism in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a family-based case-control study.**
Arthritis Res Ther 2005, **7** (2) : R285-90. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
155. Maksymowych WP, Gabriel CA, Luyrink L, Melin-Aldana H, Elma M, Giannini EH, Lovell DJ, Van Kerckhove C, Leiden J, Choi E, *et al.* : **Polymorphism in a T-cell receptor variable gene is associated with susceptibility to a juvenile rheumatoid arthritis subset.**
Immunogenetics 1992, **35** (4) : 257-262. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
156. Ploski R, Hansen T, Forre O: **Lack of association with T-cell receptor TCRBV6S1*2 allele in HLA-DQA1*0101-positive Norwegian juvenile chronic arthritis patients.**
Immunogenetics 1993, **38** (6) : 444-445. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
157. Lamb R, Zeggini E, Thomson W, Donn R: **Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis.**
Ann Rheum Dis 2005, **64** (5) : 767-769. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
158. Modesto C, Patino-Garcia A, Sotillo-Pineiro E, Merino J, Garcia-Consuegra J, Merino R, Rua MJ, Sierrasesumaga L, Arnal C: **TNF-alpha promoter gene polymorphisms in Spanish children with persistent oligoarticular and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.**
Scand J Rheumatol 2005, **34** (6) : 451-454. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)

159. Zeggini E, Thomson W, Alansari A, Ollier W, Donn R: **Tumour necrosis factor receptor II polymorphism and juvenile idiopathic arthritis.**
Rheumatology (Oxford) 2002, **41** (4) : 462-465. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
160. Behrens EM, Finkel TH, Bradfield JP, Kim CE, Linton L, Casalunovo T, Frackelton EC, Santa E, George Otieno F, Glessner JT, Chiavacci RM, Grant SF, Hakonarson H: **Association of the TRAF1-C5 locus on chromosome 9 with juvenile idiopathic arthritis.**
Arthritis Rheum 2008, **58** (7) : 2206-2207. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

Cellules T régulatrices et leur rôle dans les maladies rhumatismales: une cible potentielle pour le développement de nouvelles thérapeutiques

Résumé

Regulatory T cells have an important role in limiting immune reactions and are essential regulators of self-tolerance. Cellules T régulatrices, ont un rôle important dans la limitation des réactions immunitaires et est essentiel d'auto-régulateurs de la tolérance. Among them, CD4+CD25^{high} regulatory T cells are the best-described subset. Parmi eux, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont les meilleurs sous-décrit. In this article, we summarize current knowledge on the phenotype, function, and development of CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Dans cet article, nous résumons les connaissances actuelles sur le phénotype, la fonction, et le développement de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices. We also review the literature on the role of these T cells in rheumatic diseases and discuss the potential for their use in immunotherapy. Nous sommes également en revue la littérature sur le rôle de ces cellules T dans les maladies rhumatismales et de discuter de la possibilité de leur utilisation dans l'immunothérapie.

Introduction Introduction

Tolerance to "self" is a major immune regulatory mechanism that protects the body's own tissues from immune-mediated damages and restricts active immune responses to those against microbial invaders (Figure 1). La tolérance à l' "autorégulation" est un mécanisme de régulation immunitaire qui protège le corps lui-même les tissus de dommages-intérêts à médiation immunitaire et limite active la réponse immunitaire à l'encontre de ces microbes envahisseurs (Figure 1). A classical type of tolerance, called central tolerance, is the mechanism by which "forbidden clones" of lymphocytes that recognize self antigens are eliminated in the thymus during normal lymphocyte development. Un type classique de la tolérance, de centrales de tolérance, est le mécanisme par lequel «interdit clones» de lymphocytes qui reconnaissent l'autonomie des antigènes sont éliminées dans le thymus au cours du développement normal des lymphocytes [1 - 3]. [1 - 3]. However, some lymphocyte clones with specificities for self antigens are found in animals and humans without autoimmunity. Toutefois, certains clones de lymphocytes avec les spécificités de l'auto antigènes se trouvent dans les animaux et les humains, sans l'auto-immunité [4 - 8]. [4 - 8]. In addition, autoimmunity can develop in the absence of defects in central tolerance. En outre, l'auto-immunité peut se développer en l'absence de défauts dans le centre de la tolérance. These findings initially led to the hypothesis that peripheral tolerance must prevent auto-aggression by self-reactive T cells that escape thymic deletion. Ces constatations ont conduit d'abord à l'hypothèse que la tolérance doit prévenir les périphériques auto-agression de l'auto-réactive les cellules T qui échappent thymic suppression. In the 1970s and 1980s, work on peripheral tolerance focused on characterization of specific suppressor T cells, the presumed regulators of immune responses in the periphery. Dans les années 1970 et 1980, les travaux sur les périphériques de tolérance porté sur la caractérisation des cellules T suppressives spécifiques, la présomption de régulation des réponses immunitaires à la périphérie [9]. [9]. However, attempts to define and isolate suppressor T cells led to conflicting results, disappointment, and near abandonment of the field. Cependant, les tentatives de définir et d'isoler les cellules T suppressives ont conduit à des résultats, la déception, et proche de

l'abandon du terrain. With the development of new technologies in the 1990s, compelling evidence was put forward to support the existence of cellular subsets that possess immunosuppressive activities, this time under the name regulatory T cells. Avec le développement de nouvelles technologies dans les années 1990, la preuve a été présentée à l'appui de l'existence de cellules qui possèdent des sous immunosuppressives activités, cette fois sous le nom de cellules T régulatrices [10]. [10].



Figure 1. Mechanisms of immune tolerance. Figure 1. Mécanismes de tolérance immunitaire.

Types of regulatory T cells Types de cellules T régulatrices

There are various types of regulatory T cells, including TCR $\alpha\beta$ +CD4+, TCR $\alpha\beta$ +CD8+, TCR $\alpha\beta$ +CD4-CD8-, and TCR $\gamma\delta$ + T cells. Il existe différents types de cellules T régulatrices, y compris TCR $\alpha\beta$ +CD4+, TCR $\alpha\beta$ +CD8+, TCR $\alpha\beta$ +CD4-CD8-, TCR et $\gamma\delta$ + T cells. The majority of recent research has focused on TCR $\alpha\beta$ +CD4+ regulatory T cells, of which there are several subtypes with distinct surface phenotypes, cytokine production profiles and mechanisms of immune suppression. La majorité des recherches récentes ont porté sur TCR $\alpha\beta$ +CD4+ des cellules T régulatrices, dont il existe plusieurs sous-types distincts avec les phénotypes de surface, la production de cytokines des profils et des mécanismes de défenses immunitaires. Among the subtypes, T cells produced in the thymus and delivered to the periphery as a long-lived lineage of self-antigen-specific lymphocytes are called natural CD4+CD25^{high} regulatory T cells (nTreg). Parmi les sous-types, les cellules T dans le thymus produit et livré à la périphérie comme une vie longue lignée de l'auto-antigène spécifique sont appelées lymphocytes CD4 + CD25 naturel^{élevé} de cellules T régulatrices (nTreg). In contrast+, CD4+ T cells that are recruited from circulating lymphocytes and acquire regulatory properties under particular conditions of stimulation are called adaptive T cells + En revanche, les cellules T CD4 + qui sont recrutés à partir de lymphocytes circulants de réglementation et d'acquérir des propriétés dans des conditions particulières de la stimulation sont appelés adaptative T cells (Figure (Figure 2). 2). Two types of adaptive CD4+ regulatory T cells are type 1 regulatory T cells (Tr1) and T helper 3 regulatory cells (Th3). Deux types de mesures d'adaptation réglementaire T CD4 + de type 1 les cellules sont des cellules T régulatrices (TR1) et 3 T helper réglementaire cellules (Th3). Suppressive effects of Tr1 and Th3 cells are dependent on the production of inhibitory cytokines, IL-10 and TGF- β , respectively. Suppressive effets de tr1 et Th3 cellules sont tributaires de la production de cytokines inhibitrices, IL-10 et TGF- β , respectivement [11 - 18]. [11 - 18]. A third type of adaptive regulatory T cell is the CD4+CD25^{high} T cell induced in the periphery; these are termed induced regulatory T cells (iTreg). Un troisième type d'adaptation de la réglementation est la cellule T CD4 + CD25^{élevée} des lymphocytes T induite dans la périphérie, qui sont appelés cellules T régulatrices induites (iTreg). iTreg have similar properties to thymus-generated nTreg. iTreg ont des propriétés similaires à nTreg thymus généré. Both cell types are anergic and do not proliferate upon TCR stimulation. Les deux types de cellules sont anergiques et ne prolifèrent sur TCR stimulation. Both cell types can inhibit proliferation of CD4+CD25- T cells in a dose dependent manner. Les deux types de cellules peuvent inhiber la prolifération des CD4 + CD25-T dans les cellules de manière dose-dépendante. Despite their characteristic anergy, CD4+CD25^{high} regulatory T cells cultured with anti-CD3 antibodies (for TCR stimulation) and excess IL-2 (a T cell growth factor), can proliferate and still retain their suppressive activities. Malgré leur caractère anergie, CD4 +

CD25^{élevé} de cellules T régulatrices de culture avec des anticorps anti-CD3 (TCR de stimulation) et l'excès d'IL-2 (a T cell growth factor), peuvent proliférer et conservent leurs activités de répression. CD4+CD25^{high} regulatory T cells (nTreg and iTreg) are the subject of this review. CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices (nTreg et iTreg) font l'objet de cet examen.



Figure 2. Different subsets of regulatory T cells. Figure 2. Les différents sous-ensembles de cellules T régulatrices.

Development of CD4+CD25^{high} regulatory T cells Développement de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices

nTreg arise during normal lymphocyte ontogeny in the thymus nTreg survenir au cours normal de lymphocytes dans le thymus ontogeny [18 , 19], and this is thought to be the exclusive site of nTreg development in children [18, 19], ce qui semble être le seul lieu de développement des enfants nTreg [20]. [20]. nTreg represent 5–10% of CD4+CD8-thymocytes in humans, mice, and rats. nTreg représentent 5.10% des CD4 + CD8-thymocytes humains, souris et rats. It seems likely that nTreg are positively selected through high-affinity recognition of self peptides presented by thymic stromal cells. Il semble probable que nTreg sont positivement sélectionnés par le biais de haute affinité reconnaissance de soi, des peptides présentés par les cellules stromales thymiques. This event, possibly together with signals from thymic dendritic cells, stimulates production of anti-apoptotic molecules to protect against negative selection. Cette manifestation, éventuellement avec les signaux des cellules dendritiques du thymus, stimule la production de molécules anti-apoptotiques de protéger contre tout effet négatif de sélection. Recent data also indicate that CD4+CD25^{high} regulatory T cells have a reciprocal developmental relationship in with Th17 cells, inflammatory T helper cells that produce IL-17 Des données récentes indiquent également que les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices du développement ont une relation réciproque avec Th17 cellules inflammatoires T helper cellules qui produisent de l'IL-17 [21]. [21].

Many aspects of nTreg development in the thymus, such as their site of development, their interaction with thymic epithelial cells, and their selection are still poorly understood nTreg nombreux aspects de développement dans le thymus, comme leur site de développement, de leur interaction avec les cellules épithéliales du thymus, et leur sélection sont encore mal compris [22 , 23]. [22, 23]. Despite these uncertainties, it is clear that the transcription factor forkhead box P3 (Foxp3) plays a major role in the ontogeny and function of nTreg Malgré ces incertitudes, il est clair que le facteur de transcription Forkhead boîte P3 (Foxp3) joue un rôle majeur dans l'ontogenèse et la fonction de nTreg [23 - 29]. [23 - 29]. FoxP3 is preferentially and stably expressed in peripheral nTreg, even after proliferation FOXP3 est stable et de préférence en périphérie nTreg, même après la prolifération [23 , 27]. [23, 27]. However, the signals that induce the stable up-regulation of Foxp3 and committed regulatory function in nTreg are not known. Toutefois, les signaux qui induisent la stabilité de la réglementation des Foxp3 et engagés dans nTreg fonction de réglementation ne sont pas connus. Furthermore, recent research shows that much of the nTreg transcriptional signature is not ascribable to Foxp3. En outre, des recherches récentes montrent que la plupart des nTreg signature transcriptionnelle n'est pas imputable à Foxp3. It seems that a complex regulatory mechanism upstream of Foxp3 determines nTreg lineage and is distinct from elements downstream of

Foxp3 that are essential for the cell's regulatory properties Il semble que le complexe mécanisme de régulation en amont de Foxp3 détermine nTreg lignée et est distinct de l'aval de Foxp3 éléments qui sont essentiels à la cellule de régulation des propriétés [30]. [30]. After their thymic selection, nTreg populate peripheral tissues. Après leur sélection thymique, nTreg peupler les tissus périphériques. They are believed to be long-lived and may repeatedly proliferate in the periphery upon encountering specific self antigens Ils sont soupçonnés d'être de longue durée de vie et de mai à maintes reprises se multiplient dans la périphérie à la rencontre d'antigènes spécifiques d'auto [31 - 33]. [31 - 33]. However, their potential for continuous cell division is limited, which is thought to be associated with their diminished telomerase activity compared to CD4+CD25- T cells Toutefois, leur potentiel de la division cellulaire continue est limité, ce qui semble être associé à leur activité de la télomérase a diminué par rapport à CD4 + CD25-T cells [34 , 35]. [34, 35].

The total number of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in human peripheral blood increases with age, despite thymic involution Le nombre total de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans le sang périphérique augmente avec l'âge, en dépit de l'involution du thymus [36]. [36]. The likely explanation is the thymus-independent generation of CD4+CD25^{high} iTreg. L'explication est probablement le thymus indépendante de production de CD4 + CD25^{élevé} iTreg. Several lines of evidences have suggested that induction of iTreg requires FoxP3. Plusieurs lignes de témoignages ont suggéré que l'induction de l'iTreg exige FOXP3. When a Foxp3 gene is transduced into CD4+CD25- T cells, these cells acquire CD25 surface expression and other phenotypic characteristics of nTreg. Quand un gène est Foxp3 transduites en CD4 + CD25-cellules T, ces cellules acquièrent CD25 expression de surface et autres caractéristiques phénotypiques de nTreg. These transduced CD4+CD25^{high} iTreg are able to inhibit proliferation and cytokine production in the effector T cells and the development of some experimental autoimmune diseases in animals Ces transduites CD4 + CD25^{élevé} iTreg sont capables d'inhiber la prolifération et la production de cytokines dans les lymphocytes T effecteurs et le développement de certaines maladies auto-immunes expérimentales chez l'animal [37]. [37]. Murine and human studies show that several cytokines are also required for generation of extra-thymic CD4+CD25^{high} iTreg. Murin et humain des études montrent que plusieurs cytokines sont également nécessaires pour la production d'extra-thymic CD4 + CD25^{élevé} iTreg. Essential stimuli include TGF-β Essential stimuli des TGF-β [17 , 38 - 41], IFN-γ [17, 38 - 41], l'IFN-γ [42], anti-CD3/CD28 antibodies or antigen specific stimulation [42], anti-CD3/CD28 des anticorps ou antigènes spécifiques de stimulation [43 , 44], IL-4/IL-13 [43, 44], IL-4/IL-13 [45 , 46], and thrombospondin-CD47 interaction [45, 46], et l'interaction CD47-thrombospondin [46]. [46]. Murine studies also show that tolerogenic conditions and homeostatic proliferation during lymphopenia induce the development of CD4+CD25^{high} Foxp3+ iTreg *in vivo* Murine études montrent également que les conditions et homéostatiques TOLEROGENIQUES prolifération au cours de lymphopénie induire le développement de CD4 + CD25 + iTreg^{élevé} Foxp3 *in vivo* [47 - 51]. [47 - 51].

Phenotype of CD4+CD25^{high} regulatory T cells Phenotype de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices

No specific marker for CD4+CD25^{high} regulatory T cells is yet known (Figure Aucun marqueur de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices n'est pas encore connu (Figure 3). 3). Foxp3 has been considered the most reliable marker Foxp3 a été considéré comme le marqueur le plus fiable [23], but is intracellular and cannot be used for isolation or *in vivo* tracking of CD4+CD25^{high} regulatory T cells. [23], mais il est intracellulaires et ne peuvent pas être utilisés pour l'isolation ou le suivi *in vivo* de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices. In addition, activation of CD4+CD25- T cells can transiently up-regulate FoxP3

expression in human cells, although this is not the case in mice. En outre, l'activation des CD4 + CD25-T cellules transitoirement jusqu'à régler l'expression de FOXP3 dans les cellules humaines, même si ce n'est pas le cas chez la souris [41 , 52 , 53]. [41, 52, 53]. Hence, FoxP3 alone may not be a specific marker for human CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Par conséquent, seul FOXP3 ne peut pas être un marqueur spécifique de l'homme CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [53]. [53].



Figure 3. Surface markers associated with CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Figure 3. Marqueurs de surface associés à CD4 + CD25^{high} cellules T régulatrices.

Another molecule associated with CD4+CD25^{high} regulatory T cells is CD25, the α chain of the IL-2 receptor. Both nTreg and iTreg constitutively express CD25 and suppressive activity is optimal in CD4+ T cells expressing the highest levels of CD25 (approximately 2–4% of human peripheral blood CD4+ T cells). Une autre molécule de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices CD25, la chaîne α du récepteur de l'IL-2, est exprimée constitutivement par nTreg et iTreg. L'activité suppressive est optimale dans les cellules T CD4 + exprimant le plus haut niveau de CD25 (environ 2 -- 4% de l'homme du sang périphérique de cellules T CD4 +). However, CD25 by itself has limitations as a marker for CD4+CD25^{high} regulatory T cells, as it is also up-regulated in activated effector T cells. Toutefois, CD25 par lui-même a ses limites comme un marqueur de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices, comme il l'est également régulé dans les lymphocytes T effecteurs activés. The recent discovery of low expression of CD127 (IL-7 receptor α) on CD4+CD25^{high} regulatory T cells provides further delineation of this population. La découverte récente de la faible expression de CD127 (IL-7 receptor α) sur les cellules T régulatrices^{haut} donne plus de la délimitation de cette population [54 - 56]. [54 - 56]. However, some regulatory CD4+ T cells that are Foxp3+CD127^{low} express little-to-no CD25. Toutefois, certains de régulation des cellules T CD4 + qui sont Foxp3 + CD127^{faible} expriment peu-à-peu de CD25 [56]. [56].

Several other molecules associated with CD4+CD25^{high} regulatory T cells have been described. Plusieurs autres molécules associées à CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices ont été décrites. In humans, these cells constitutively express intracellular cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and glucocorticoid-induced tumor-necrosis-factor-receptor-related protein (GITR). Chez l'homme, ces cellules expriment constitutivement intracellulaire des lymphocytes T cytotoxiques antigène 4 (CTLA-4) et glucocorticoid-induced tumor-necrosis-factor-receptor-related protein (GITR). Upon activation, they also express membrane-bound TGF- β and HLA-DR. Après activation, elles expriment également membrane-bound TGF- β et HLA-DR [57]. [57]. Other surface markers reportedly expressed on human CD4+CD25^{high} regulatory T cells include CD69, CD45RA/CD45RO, CD134 (OX40), CD95, and programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). Autres marqueurs de surface auraient été exprimés sur les CD4 + CD25^{élevé} des cellules T régulatrices CD69, CD45RA/CD45RO, CD134 (OX40), CD95, et la mort cellulaire programmée ligand-1 (PD-L1). CD4+CD25^{high} regulatory T cells also express chemokine receptors to direct their migration to different tissues. CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices également expriment des récepteurs de chimiokines pour diriger leur migration vers différents tissus. Current data suggest that signals from various chemokines and integrin ligands determine which membrane chemokine receptors and integrins are expressed on CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Les données actuelles suggèrent que les signaux des différents ligands de chimiokines et de déterminer les récepteurs de chimiokines qui sont exprimés sur les CD4 + CD25^{élevé} de

cellules T régulatrices. Similar to effector T cells, CD62L (also known as L-selectin) and CCR7 are important lymph node homing molecules for CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Semblables à des cellules T effectrices, CD62L (également connu sous le nom de L-sélectine) et CCR7 sont importants ganglion homing molécules CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [58]. [58]. The majority of CD4+CD25^{high} regulatory T cells express CCR4 and CCR8 La majorité des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices exprimer CCR4 et CCR8 [59], but other chemokine receptors and integrin molecules, such CD103, are also present. [59], mais d'autres récepteurs de chimiokines et de molécules d'intégrines, tels CD103, sont également présents. The expression level of integrins dictates the direction of cell migration. Le niveau d'expression des intégrines dicte le sens de la migration cellulaire. For example, CD4+CD25^{high} CD103- regulatory T cells preferentially migrate to lymph nodes, whereas CD4+CD25^{high} CD103+ regulatory T cells efficiently migrate into inflammatory sites Par exemple, CD4 + CD25-CD103^{haute} cellules T régulatrices de préférence migrer vers les ganglions lymphatiques, alors que les CD4 + CD25 + CD103^{haute} cellules T régulatrices efficacement migrer dans les sites inflammatoires [58]. [58]. Most human CD4+CD25^{high} regulatory T cells are believed to be in a late stage of differentiation. La plupart des humains CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont soupçonnés d'être dans un stade de différenciation. This notion is supported by their expression of activation/memory markers, as indicated above Cette notion est soutenue par l'expression de l'activation / la mémoire des marqueurs, comme indiqué ci-dessus [60]. [60].

The absence of specific markers makes it difficult to isolate pure populations of CD4+CD25^{high} regulatory T cells, to further characterize their phenotype. L'absence de marqueurs spécifiques, il est difficile d'isoler des populations pures de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices, à caractériser leur phénotype. At least a small number of non-regulatory activated effector T cells usually contaminate isolated CD4+CD25^{high} regulatory T cells, due to the overlapping expression of CD25. Au moins un petit nombre de non-régulation des cellules T effectrices activées contaminent généralement isolés CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices, en raison du chevauchement expression de CD25. Thus, strategies to expand CD4+CD25^{high} regulatory T cells for higher yield and purity have been sought. Ainsi, les stratégies d'expansion^{élevé} de CD4 + CD25 des cellules T régulatrices pour un rendement supérieur et de la pureté, ont été recherchées. Use of IL-2, a T cell growth factor that induces proliferation of CD4+CD25^{high} regulatory T cells *in vitro*, was considered. L'utilisation de l'IL-2, un facteur de croissance des cellules T qui induit la prolifération des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices *in vitro*, a été examiné. However, IL-2 also favors the expansion of non-regulatory effector T cells. Cependant, l'IL-2 favorise aussi l'expansion de la non-régulation des cellules T effectrices. Another candidate is the immunosuppressive drug rapamycin (sirolimus), used for the prevention of organ transplant rejection as well as resistant graft versus host disease (GVHD) Un autre candidat est le médicament immunosuppresseur rapamycine (sirolimus), utilisé pour la prévention du rejet de greffes d'organes ainsi que résistant à la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) [61 - 63]. [61 - 63]. Human peripheral blood CD4+CD25^{high} regulatory T cells cultured in the presence of rapamycin survive and vigorously expand for at least 3 weeks, while effector T cells are inhibited from proliferation. Humaines du sang périphérique CD25 + CD4^{élevé} de culture de cellules T régulatrices, en présence de rapamycine survivre et développer vigoureusement pendant au moins 3 semaines, alors que les lymphocytes T effecteurs sont inhibées de la prolifération. This phenomenon is thought to result from differential intracellular signaling in CD4+CD25^{high} regulatory T cells compared to CD4+CD25- effector T cells in response to rapamycin, which blocks progression from G1 into S phase in activated effectors Ce phénomène est à la suite de la pensée différentielle de signalisation intracellulaire dans les

CD4 + CD25^{réglementaires} par rapport aux cellules T CD4 + CD25-T effecteurs des cellules en réponse à la rapamycine, qui bloque la progression du G1 en phase S dans effecteurs activés [64]. [64]. The rapamycin-expanded CD4+CD25^{high} regulatory T cells are suppressive and have the same phenotype as freshly isolated blood CD4+CD25^{high} regulatory T cells. La rapamycine élargi CD4 + CD25^{réglementaires} sont les cellules T suppressives et ont le même phénotype que fraîchement isolés du sang CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices. Thus, *in vitro* rapamycin may allow the generation of highly efficient CD4+CD25^{high} regulatory T cells and better characterization of their functions for potential clinical use Ainsi, *in vitro*, la rapamycine mai permettre la génération de travailleurs hautement efficace CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et une meilleure caractérisation de leurs fonctions pour l'utilisation clinique potentielle [65 , 66]. [65, 66].

CD4+CD25^{high} regulatory T cell function CD4 + CD25^{haute} fonction des cellules T régulatrices

A key characteristic of CD4+CD25^{high} regulatory T cells is their *in vitro* anergy. Une caractéristique clé de CD4 + CD25^{réglementaires} de leurs cellules T *in vitro* est anergie. In contrast to CD4+CD25- T cells, which proliferate upon receiving T cell receptor (TCR) stimulation, CD4+CD25^{high} regulatory T cells are unresponsive to this proliferative signal and do not produce IL-2. Contrairement à CD4 + CD25-T cells, qui prolifèrent lors de la réception de T cell receptor (TCR) stimulation, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont insensibles à ce signal de prolifération et ne produisent pas d'IL-2. However, CD4+CD25^{high} regulatory T cells cultured with anti-CD3 antibodies for TCR stimulation and excess exogenous IL-2 overcome anergy and proliferate; blocking IL-2 inhibits this phenomemon Toutefois, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices de culture avec des anticorps anti-CD3 pour TCR et l'excès de stimulation exogène IL-2 et de surmonter anergie proliférer; blocage de l'IL-2 inhibe cette phenomemon [67]. [67]. The anergic state of CD4+CD25^{high} regulatory T cells can also be overcome by anti-CD28 costimulation or interaction with mature dendritic cells Le anergiques état de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices peuvent également être résolus par des anti-CD28 costimulation ou de l'interaction avec les cellules dendritiques matures [68 - 70]. [68 - 70]. Interestingly, recent studies suggest that CD4+CD25^{high} regulatory T cells are not anergic *in vivo* , but have a high turnover rate Fait intéressant, des études récentes suggèrent que CD4 + CD25^{réglementaires} ne sont pas des cellules T *in vivo* anergiques, mais ont un taux de rotation élevé [71 , 72]. [71, 72].

The second cardinal feature of CD4+CD25^{high} regulatory T cells is their ability to suppress immune responses Le deuxième élément cardinal de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices est leur capacité à inhiber la réaction immunitaire [72 , 73]. [72, 73]. Suppression occurs when CD4+CD25^{high} regulatory T cells are activated with antigens recognized by their specific TCR, but can be maintained without further TCR stimulation Répression se produit lorsque les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont activés avec les antigènes reconnus par leurs TCR, mais peut être maintenu sans autre TCR stimulation [74]. [74]. Thus, suppressive activity is antigen-nonspecific. Ainsi, l'activité suppressive est un antigène non spécifique. However, CD4+CD25^{high} regulatory T cells that share the same antigenic specificity with effector cells are more suppressive. Toutefois, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices qui partagent la même spécificité antigénique avec des cellules effectrices sont plus répressives. Similarly, allogeneic CD4+CD25^{high} regulatory T cells are suppressive, but autologous CD4+CD25^{high} regulatory T cells are more potent suppressors. De même, allogéniques CD4 + CD25^{réglementaires} sont les cellules T suppressives, mais autologues CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont plus puissants supresseurs. Some studies suggest that CD4+CD25^{high} regulatory T cells inhibit proliferation of effector CD4+CD25- T cells and CD8+ T cells by arresting the proliferation of these cells at G1-S

interphase of the cell cycle Certaines études suggèrent que les CD4 + CD25^{réglementaires} inhiber la prolifération des cellules T CD4 + d'effecteur-CD25 des cellules T CD8 + et les cellules T par l'arrêt de la prolifération de ces cellules à l'interphase G1-S du cycle cellulaire [75]. [75]. Interestingly, the addition of exogenous IL-2 does not overcome the suppression, suggesting unresponsiveness at the level of the IL-2 receptor Fait intéressant, l'ajout d'IL-2 exogène ne permet pas de surmonter la répression, ce qui suggère l'absence de réaction au niveau de l'IL-2 receptor [72] [72]

Contact-dependent suppression by CD4+CD25^{high} regulatory T cells has been reported to occur via CTLA-4 signaling: CTLA-4 blockade leads to diminished suppression of effector T cell proliferation by CD4+CD25^{high} regulatory T cells Contact-dependent suppression de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices a été signalé de se produire par CTLA-4 signaling: CTLA-4 blocus entraîne une diminution de la suppression de la prolifération des cellules T effecteurs de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [76 , 77]. [76, 77]. Recent studies have suggested that multiple CTLA-4 associated pathways could mediate suppression by CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Des études récentes ont suggéré que plusieurs associés CTLA-4 voies pourraient médiation répression par CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices. Preferential engagement of CTLA-4, instead of CD28, with CD80/CD86 may provide a negative proliferative signal Préférentiels engagement de CTLA-4, au lieu de CD28, avec CD80/CD86 mai fournir un signal négatif proliférative [78]. [78]. Alternatively, CTLA-4 on CD4+CD25^{high} regulatory T cells may signal dendritic cells to produce the immunosuppressive cytokines, IL-10 and TGF-β Sinon, CTLA-4 sur les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai signal des cellules dendritiques pour produire les immunosuppresseurs cytokines, IL-10 et TGF-β [79]. [79]. In a novel mechanism, suggested by results of Fallarino et al., CTLA-4 signals dendritic cells to produce high levels of the enzyme indoleamine, which in turn breaks down tryptophan, an amino acid important for T cell proliferation Dans un nouveau mécanisme, proposé par les résultats de Fallarino et al., CTLA-4 signaux des cellules dendritiques à produire des niveaux élevés de l'enzyme indoleamine, qui se décompose à son tour, le tryptophane, un acide aminé important pour la prolifération des cellules T [80], and consequentially inhibits the proliferation of effector T cells. [80], et par conséquent inhibe la prolifération des cellules T effectrices.

While the main targets of suppression by CD4+CD25^{high} regulatory T cells are innate and adaptive immune cells Alors que les principales cibles de la répression par les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont innée et adaptative des cellules immunitaires [81], these regulatory T cells also participate in immune responses against infectious agents [81], ces cellules T régulatrices, participent également aux réponses immunitaires contre les agents infectieux [82], malignant cells [82], des cellules malignes [83], and allogeneic organ and stem-cell grafts [83], et l'allogreffe d'organes et greffes de cellules souches [84]. [84]. Although CD4+CD25^{high} regulatory T cells regulate both Th1 and Th2 immune responses, Th2 cells may partially escape this suppressive activity via their ability to respond to growth factors other than IL-2, such as IL-4, IL-7, and IL-9 Bien que les CD4 + CD25^{réglementaires} régissent les cellules T Th1 et Th2 la réponse immunitaire, les cellules Th2 mai partiellement échapper à cette activité suppressive par leur capacité à répondre à la croissance des facteurs autres que l'IL-2, tels que IL-4, IL-7, et IL -9 [85]. [85]. In contrast, the proliferation of Th1 cells is only restored by the administration of IL-15 En revanche, la prolifération des cellules Th1 est seulement restaurée par l'administration d'IL-15 [85]. [85]. In mice, the depletion of CD4+CD25^{high} regulatory T cells prevents antigen-induced Th2 differentiation by increasing the differentiation of Th1 cells Chez la souris, la diminution des CD4 + CD25^{réglementaires} empêche l'antigène des cellules T induite par la différenciation Th2 en augmentant la différenciation des cellules Th1 [86 , 87]. [86, 87]. Under appropriate conditions,

CD4+CD25^{high} regulatory T cells are able to confer suppressive capacity on CD4+CD25- T cells, converting them to either Th3 or Tr1 cells Dans des conditions appropriées, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont capables de conférer la capacité de répression sur les CD4 + CD25-T cells, soit de les convertir en Th3 ou cellules tr1 [88 , 89]. [88, 89].

CD4+CD25^{high} regulatory T cells and autoimmunity CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et auto-immunité

Several autoimmune disorders have been linked to physical and genetic alterations in thymus that disrupt the development of nTreg. Plusieurs troubles auto-immuns ont été liés à la physique et des altérations génétiques dans le thymus qui perturbent le développement de nTreg. Thymectomized neonatal mice are deficient in CD4+CD25^{high} regulatory T cells and develop multi-organ autoimmune disease, which can be overcome by the adoptive transfer of CD25+ thymocytes from normal mice Thymectomized néonatale souris sont déficientes en CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et de développer plusieurs organes maladie auto-immune, qui peut être surmonté par le transfert adoptif de thymocytes CD25 + à partir de souris normales [90 , 91]. [90, 91]. Children with thymic hypoplasia as a result of the 22.q2 deletion syndrome display impaired CD4+CD25^{high} regulatory T cell generation and have an increased risk of developing an autoimmune disorder Les enfants avec une hypoplasie du thymus à la suite de la suppression du syndrome 22.q2 affichage facultés CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices génération et ont un risque accru de développer une maladie auto-immune [92]. [92]. Mutations in Foxp3 result in the scurfy phenotype in mice. Mutations in Foxp3 résultat scurfy dans le phénotype des souris. Foxp3 mutant "scurfy" mice and Foxp3-null mice lack CD4+CD25^{high} regulatory T cells and die of a lymphoproliferative-wasting disease, likely due to uncontrolled expansion of effector T lymphocytes. Foxp3 mutant "scurfy" des souris et Foxp3-null mice manque CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et de mourir d'une maladie lymphoproliférative perdre, probablement due à l'expansion incontrôlée de lymphocytes T effecteurs. Adoptive transfer of CD4+CD25^{high} regulatory T cells into neonatal Foxp3-null or scurfy mice protects them temporarily from disease Adoptive transfert de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans néonatale Foxp3-nul ou scurfy souris protège temporairement de la maladie [92 , 93]. [92, 93].

Human patients with Foxp3 gene mutations develop IPEX syndrome, a potentially fatal disorder, characterized by immune dysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy (Table Humaines avec les patients les mutations génétiques Foxp3 développer IPEX syndrome, un trouble potentiellement mortelle, caractérisée par le dérèglement immunitaire, polyendocrinopathy et enteropathy (tableau 1) 1) [94 - 96]. [94 - 96]. IPEX CD4+CD25^{high} regulatory T cells are less suppressive, although their surface phenotype and levels in peripheral blood remain normal IPEX CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont moins répressive, même si leur phénotype de surface et les niveaux dans le sang périphérique reste normale [97]. [97]. Consequently, it is suggested that functional insufficiency rather than defective differentiation of CD4+CD25^{high} regulatory T cells may occur in these patients. Par conséquent, il est suggéré que plutôt que de l'insuffisance fonctionnelle défectueux différenciation de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai survenir chez ces patients. Allogeneic bone marrow transplantation in IPEX subjects is effective in correcting Foxp3 associated dysfunctions Transplantation de moelle osseuse allogénique dans IPEX sujets est efficace dans la correction des dysfonctionnements Foxp3 [98], and clinical recovery accompanies regeneration of functionally competent CD4+CD25^{high} regulatory T cells [98], et la guérison clinique accompagne la régénération de fonctionnellement compétentes CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [99]. [99].

Table 1. Characteristics of IPEX Syndrome #§ . **Tableau 1.** Caractéristiques du Syndrome IPEX #§.

In addition to IPEX, many more common polygenic autoimmune disorders, including multiple sclerosis, type 1 diabetes, are hypothesized to have abnormalities in CD4+CD25^{high} regulatory T cell function. En plus de l'IPEX, beaucoup d'autres maladies auto-immunes polygénique commune, y compris la sclérose en plaques, le diabète de type 1, ont émis l'hypothèse que les anomalies de CD4 + CD25^{haute} fonction des cellules T régulatrices [100 - 105]. [100 - 105]. Below, we consider this hypothesis and discuss findings from studies of these cells in rheumatic diseases. Ci-dessous, nous considérons cette hypothèse et examiner les résultats de l'étude de ces cellules dans les maladies rhumatismales. Across the spectrum of autoimmune diseases, it is not yet clear whether changes in these cells are primary or secondary to disease. Dans l'ensemble du spectre des maladies auto-immunes, il n'est pas encore clair si ces changements dans les cellules primaires ou secondaires à la maladie.

CD4+CD25^{high} regulatory T cells in rheumatic diseases CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans les maladies rhumatismales

In rheumatic diseases, most studies have focused on CD4+CD25^{high} regulatory T cells, while the roles of other regulatory T cell types remain unclear (Table Dans les maladies rhumatismales, la plupart des études ont porté sur CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices, tandis que les rôles des autres types de cellules T régulatrices restent flous (tableau 2). 2). Early attempts to characterize CD4+CD25^{high} regulatory T cells were flawed due to use of high surface expression of CD25 as the single cell marker and the resulting inclusion of variable numbers of activated T effector cells over the course of disease. Les premières tentatives pour caractériser CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices étaient erronées en raison de l'utilisation de surface de haute expression de CD25 comme l'unique marqueur de la cellule et de l'inclusion de la variable nombre de cellules effectrices T activés au cours de la maladie. In addition, levels and/or activity of CD4+CD25^{high} regulatory T cells are influenced by different immunosuppressive treatments. En outre, les niveaux et / ou de l'activité de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices sont influencés par les différents traitements immunosuppresseurs. Therefore, future studies that employ a better combination of markers (eg CD4, CD25, and CD127) and consider medication status and disease severity in the analysis will be important. Par conséquent, les études futures qui emploient une meilleure combinaison de marqueurs (par exemple, CD4, CD25 et CD127) et examiner le statut des médicaments et la gravité de la maladie dans l'analyse sera importante. Nonetheless, current studies of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in rheumatic diseases provide the scientific foundation for further research. Néanmoins, les études actuelles de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans les maladies rhumatismales fournir les bases scientifiques pour une recherche plus poussée.

Table 2. CD4+CD25^{high} regulatory T cells in rheumatic diseases. **Tableau 2.** CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans les maladies rhumatismales.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) L'arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Research on CD4+CD25^{high} regulatory T cells in juvenile idiopathic arthritis (JIA) has revealed distinct abnormalities in function and distribution in various disease subtypes. Recherche sur les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a révélé des anomalies distinctes en fonction et de la distribution dans les différents sous-types de la maladie. De Kleer et al. De Kleer et al. found reduced numbers of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells in extended oligoarticular JIA, compared to persistent oligoarticular JIA a réduit le nombre de CD4 + CD25 circulant^{élevé} de cellules T régulatrices dans de longues oligoarticular JIA, par rapport à la persistance de oligoarticular

JIA [106]. [106]. The numbers of CD4+CD25^{high} Foxp3+ regulatory T cells in the synovial fluid of inflamed joints were comparable, but more CD4+CD25^{intermediate} Foxp3+ regulatory T cells were present in persistent vs. extended oligoarticular JIA. Le nombre de CD4 + CD25 + haut Foxp3 cellules T régulatrices dans le liquide synovial des articulations enflammées étaient comparables, mais plus de CD4 + CD25 + intermédiaire Foxp3 cellules T régulatrices étaient présents dans la persistance prolongée oligoarticulaire c. JIA. Synovial fluid CD4+CD25^{high} regulatory T cells had more potent *in vitro* suppressive effects compared to their peripheral blood counterparts, suggesting possible functional enhancement of these cells in the joints. Synovial fluid CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices a plus puissants *in vitro* suppressive effets par rapport à leurs homologues du sang périphérique, suggérant possible amélioration fonctionnelle de ces cellules dans les joints. In addition, CD4+CD25^{high} regulatory T cells more easily suppress peripheral blood CD4+CD25⁻ T effector cells than T effectors from synovial fluid, consistent with *in vitro* findings on the effects of IL-1 and IL-6 on susceptibility to suppression. En outre, CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices réprimer plus facilement du sang périphérique CD25 + CD4-T des cellules effectrices que T effecteurs de liquide synovial, en accord avec les résultats *in vitro* sur les effets de l'IL-1 et IL-6 sur la sensibilité à la suppression [107]. [107]. The authors conclude that CD4+CD25^{high} regulatory T cells cannot prevent disease development, but synovial CD4+CD25^{high} regulatory T cells may contribute to reversal of ongoing inflammation in persistent oligoarticular JIA. Les auteurs concluent que les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices ne peuvent pas empêcher le développement de la maladie, mais synovial CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices peut contribuer à l'inversion du cours de l'inflammation persistante oligoarticulaire JIA [106 , 108]. [106, 108].

In another study of synovial CD4+CD25^{high} regulatory T cells in persistent and extended oligoarticular JIA, Massa et al. Dans une autre étude de synovial CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans la persistance et l'étendue oligoarticulaire JIA, Massa et al. demonstrated that certain epitopes of human HSP increase the frequency of CD4+CD25^{high} regulatory T cells and induce Foxp3 expression démontré que certains épitopes de l'homme HSP augmenter la fréquence de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et d'induire l'expression Foxp3 [109]. [109]. Reactivity of CD4+CD25^{high} regulatory T cells to these human HSP epitopes appears to influence regulation of inflammation in oligoarticular JIA. Réactivité des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices à ces épitopes PSH semble avoir une influence sur la réglementation de l'inflammation dans oligoarticulaire JIA [109]. [109].

In systemic JIA, circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cell frequency was reported to be lower than healthy controls. En systémique JIA, CD4 + CD25 circulant à haute fréquence de cellules T régulatrices a été signalé à être plus faible que les contrôles en bonne santé [110]. [110]. Studies from our laboratory showed that circulating CD4+CD25^{high} CD127^{lo/-} regulatory T cell numbers are normal, but their *in vitro* suppressive function is lower than that of healthy controls (unpublished data). Les études de notre laboratoire ont montré que les CD4 + CD25 circulant^{élevé} CD127^{lo/-} le nombre de cellules T régulatrices sont normales, mais leur fonction suppressive *in vitro* est inférieure à celui des contrôles sains (données non publiées). This defect in CD4+CD25^{high} regulatory T cell-mediated suppression does not appear to result from a deficiency of CD45RA+ naïve cells, the more suppressive subset of CD4+CD25^{high} CD127^{lo/-} regulatory T cells (unpublished data). Ce défaut de CD4 + CD25 réglementaires T cell-mediated suppression ne semble pas résulter d'une déficience de CD45RA + cellules naïves, les plus sous-suppressives de CD4 + CD25^{élevé} CD127^{lo/-} cellules T régulatrices (données non publiées). In contrast, we find reduced levels of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells in polyarticular JIA (unpublished data). En revanche, nous

trouvons la réduction des niveaux de circulation de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans polyarticulaire JIA (données non publiées).

Ruprecht et al. Ruprecht et al. [111] also investigated CD4+CD25^{high} regulatory T cells in synovial fluid of patients with JIA. [111] a également enquêté sur les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans le liquide synovial de patients atteints d'AJI. They found that CD4+CD25^{high} regulatory T cells expressing surface CD27 exhibit a higher level of Foxp3 and have stronger suppressive activity. Ils ont constaté que les CD4 + CD25^{réglementaires} surface des cellules T exprimant CD27 présentent un niveau plus élevé de Foxp3 et ont renforcé l'activité suppressive. They concluded that, used in conjunction with CD25, CD27 is a useful marker to distinguish regulatory from effector T cells in inflamed tissues. Ils ont conclu que, utilisée en combinaison avec CD25, CD27 est un marqueur utile de distinguer les effets de la régulation des cellules T dans les tissus enflammés. However, others have disputed the specificity of CD27 as a CD4+CD25^{high} regulatory T cell marker Toutefois, d'autres ont contesté la spécificité de CD27 en tant que CD4 + CD25^{élevé} marqueur des cellules T régulatrices [112]. [112].

Another important issue is how various JIA treatments affect CD4+CD25^{high} regulatory T cell distribution and function. Une autre question importante est de savoir comment affecter les divers traitements JIA CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et la fonction de distribution. It was reported that methotrexate and corticosteroids do not influence the frequency or activity of these cells in JIA Il a été signalé que le méthotrexate et les corticoïdes n'ont pas d'influence sur la fréquence ou de l'activité de ces cellules dans JIA [106 , 110]. [106, 110]. De Kleer et al. De Kleer et al. observed normalization of levels of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cell after autologous stem cell transplantation (ASCT), perhaps from the preferential homeostatic expansion of CD4+CD25^{high} regulatory T cells during the lymphopenic phase of immune reconstitution. observé la normalisation des niveaux de diffusion des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT), peut-être de la préférentiel homéostatique expansion de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices lymphopenic au cours de la phase de reconstitution immunitaire. They postulated that ASCT reprograms auto-reactive T cells and restores the immune regulatory network of CD4+CD25^{high} regulatory T cells Ils ont émis l'hypothèse que ASCT reprograms T auto-réactifs et restaure les cellules immunitaires de réglementation réseau de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [110]. [110].

Rheumatoid arthritis (RA) La polyarthrite rhumatoïde (RA)

Reported data on frequency and activity of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in rheumatoid arthritis (RA) are conflicting. Les données sur la fréquence et de l'activité de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans la polyarthrite rhumatoïde (RA) sont contradictoires. Liu et al. Liu et al. found the quantities and functional properties of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in peripheral blood of RA patients to be comparable to healthy control subjects trouvé les quantités et les propriétés fonctionnelles de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans le sang périphérique des patients atteints de RA être comparables à des sujets contrôles sains [113 , 114], while Cao et al. [113, 114], tandis que Cao et al. reported a decreased frequency of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in peripheral blood of RA subjects a fait état d'une diminution de la fréquence des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans le sang périphérique de sujets RA [114]. [114]. Some studies found that treatment with methotrexate, hydroxychloroquine, anti-TNF- α , and systemic/intra-articular steroids does not influence the abundance or suppressive function of CD4+CD25^{high} regulatory T cells Certaines études ont trouvé que le traitement avec le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, anti-TNF- α , et systémiques et intra-articulaire de stéroïdes n'a pas d'influence sur l'abondance

ou de la fonction suppressive de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [115 - 118], while others reported increased levels and suppressive function with TNF- α blockade [115 - 118], tandis que d'autres ont signalé une augmentation des niveaux de répression et de fonctionner avec le TNF- α blocus [117 , 118]. [117, 118].

Nevertheless, there is a consensus that synovial fluid in inflamed joints is enriched in CD4+CD25^{high} regulatory T cells Néanmoins, il existe un consensus sur le fait que le liquide synovial dans l'inflammation des articulations est enrichie en CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [113 , 114 , 119]. [113, 114, 119]. These synovial CD4+CD25^{high} regulatory T cells express increased levels of inflammation-related chemokine receptors, such as CCR4, CCR5, and CXCR4 Ces synovial CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices exprimer une augmentation de l'inflammation liée à des récepteurs de chimiokine, comme CCR4, CCR5 et CXCR4 [120]. [120]. Like findings in JIA, evidence for the increased resistance of RA synovial T effector cells to suppression by CD4+CD25^{high} regulatory T cells has been reported Comme les conclusions de JIA, preuve de la résistance accrue des T RA synovial à la suppression des cellules effectrices CD4 + CD25 par les cellules T régulatrices^{élevé} a été rapporté [116]. [116]. Behrens et al. Behrens et al. linked CD4+CD25^{high} regulatory T cell dysfunction in RA to a disturbance in the homeostatic relationship between CD4+CD25^{high} regulatory T cells and Th1 cells in the synovium. CD4 + CD25^{réglementaires} dysfonction des cellules T dans la PR à une perturbation dans les relations homéostatiques entre CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices et des cellules Th1 dans la synoviale. CD4+CD25^{high} regulatory T cells from RA subjects are capable of suppressing the production of IFN- γ by synovial membrane Th1 lymphocytes CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices RA sujets sont capables de supprimer la production d'IFN- γ par la membrane synoviale lymphocytes Th1 [121]. [121]. However, the ratio of CD4+CD25^{high} regulatory T cells to IFN- γ producing cells is lower in the synovial membrane than in synovial fluid or blood. Toutefois, le taux de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices à l'IFN- γ production de cellules est plus faible dans la membrane synoviale que dans le liquide synovial ou le sang. The authors suggest that the local imbalance between Th1 and CD4+CD25^{high} regulatory T cells may be responsible for repeated rheumatic flares and could be a target for future treatments Les auteurs suggèrent que le déséquilibre entre les locaux Th1 et CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai chargé de rhumatismes éruptions répétées et pourraient être une cible pour de futurs traitements [121]. [121].

Systemic lupus erythematosus (SLE) Systemic lupus erythematosus (SLE)

Findings that central tolerance remains intact in murine models of SLE suggest a critical breakdown of peripheral tolerance in this disease Appréciation que le centre de la tolérance demeure intacte dans des modèles murins de la SLE proposent une critique de la ventilation périphérique de tolérance dans cette maladie [122 - 124]. [122 - 124]. Consistent with this possibility, most studies in human SLE indicate that CD4+CD25^{high} regulatory T cell distribution is altered in association with active disease. En accord avec cette possibilité, la plupart des études chez l'homme indiquent que SLE CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices de distribution est modifié, en association avec la maladie active. Numbers of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells decrease in patients with active SLE Numéros de diffusion des CD4 + CD25^{élevé} diminution des cellules T régulatrices chez les patients atteints d'actifs SLE [125 - 127] while clinical remission is associated with elevated or normal CD4+CD25^{high} regulatory T cell frequency [125 - 127], tout en rémission clinique est associé à élevé ou normal de CD4 + CD25^{haute} fréquence de cellules T régulatrices [128 - 131]. [128 - 131]. A single study reported that disease activity in SLE correlates positively with the numbers of CD4+CD25^{high} regulatory T cells Une seule étude a indiqué que l'activité

de la maladie dans SLE corrélation positive avec le nombre de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [131]. [131].

In a study of CD4+CD25^{high} regulatory T cell function, Vallencia et al. Dans une étude de CD4 + CD25^{haute} fonction des cellules T régulatrices, Vallencia et al. claimed that a reversible defect occurs in patients with SLE. a fait valoir qu'un défaut réversible chez les patients avec LED. CD4+CD25^{high} regulatory T cells from active but not inactive SLE patients were deficient in *in vitro* suppressive activity and had decreased Foxp3 mRNA and protein CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices active, mais pas inactive SLE patients étaient déficientes dans l'activité suppressive *in vitro* et a diminué Foxp3 ARNm et de protéines [132 , 133]. [132, 133]. Opposite findings of increased Foxp3 expression in active disease were reported in one study of pediatric SLE En face de l'augmentation des résultats Foxp3 expression active de la maladie ont été signalés dans une étude pédiatrique de SLE [133]. [133]. Yan et al. Yan et al. found no difference in Foxp3 expression in CD4+CD25^{high} regulatory T cells of SLE patients n'a trouvé aucune différence dans Foxp3 expression CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices SLE patients [134]. [134]. However, decreased suppressive function of CD4+CD25^{high} regulatory T cells appeared to be a consequence of inhibition by IFN-activated autologous antigen presenting cells. Toutefois, une diminution de la fonction suppressive de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices semblent être une conséquence de l'inhibition par l'IFN-activated autologue de cellules présentatrices d'antigène. These cells could also inhibit the function of CD4+CD25^{high} regulatory T cells from healthy control subjects Ces cellules pourraient également inhiber la fonction de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices de sujets sains [135]. [135].

Other rheumatic diseases D'autres maladies rhumatismales

The work on CD4+CD25^{high} regulatory T cells in other rheumatic diseases is limited to date. Les travaux sur les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans d'autres maladies rhumatismales est limité à ce jour. In primary Sjogren syndrome, Gottenberg et al. Dans le primaire, syndrome de Sjogren, Gottenberg et al. reported an increase in circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells, and no change in levels with methotrexate or corticosteroid treatment signalé une augmentation des CD4 + CD25 circulant^{élevé} de cellules T régulatrices, et aucun changement dans les niveaux avec le méthotrexate ou de corticoïdes [136]. [136]. However, a more recent report argues that the numbers of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells in patients with Sjogren syndrome decrease Toutefois, un rapport plus récent fait valoir que le nombre de CD4 + CD25 circulant^{élevé} de cellules T régulatrices chez les patients atteints de syndrome de Sjogren baisse [137]. [137].

In Kawasaki disease, Furuno et al. Dans la maladie de Kawasaki, Furuno et al. found that during the active phase of the disease, the number of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells is reduced compared to patients with infectious causes of febrile illness, whose CD4+CD25^{high} regulatory T cell numbers are higher than in healthy subjects. constaté que, pendant la phase active de la maladie, le nombre de CD4 + CD25 circulant^{élevé} de cellules T régulatrices est réduit par rapport aux patients avec les causes infectieuses de la maladie fébrile, dont les CD4 + CD25^{élevé} le nombre de cellules T régulatrices sont plus élevés que chez les sujets sains. In defervesce phase of the disease, the number of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in patients with Kawasaki disease increases to/or above normal levels, while CD4+CD25^{high} regulatory T cells in patients with infectious febrile disease decrease to normal levels En defervesce phase de la maladie, le nombre de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices chez les patients atteints de la maladie de Kawasaki à l'augmentation ou au-dessus des niveaux normaux, tandis que les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices chez

les patients atteints de maladies infectieuses fébriles diminution à un niveau normal [138]. [138].

In spondyloarthritis, a single study by Cao et al. En spondyloarthritis, une seule étude réalisée par Cao et al. found normal levels of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells, but a higher proportion of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in synovial fluid of inflamed joints than in peripheral blood trouvé des niveaux normaux de la diffusion de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices, mais une proportion plus élevée de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans le liquide synovial des articulations enflammées que dans le sang périphérique [114]. [114].

In sarcoidosis, Miyara et al. Dans la sarcoïdose, Miyara et al. showed an increase in frequency of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in sarcoid granulomas, bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and peripheral blood of patients with active disease. montré une augmentation de la fréquence des CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans sarcoid granulomes, lavage broncho-alvéolaire fluide (Balf), et du sang périphérique des patients atteints de la maladie active. The cells reportedly exhibit powerful anti-proliferative activity, but cannot completely inhibit TNF- α production. Les cellules auraient exposition puissante activité anti-proliférative, mais ne peut pas empêcher la production de TNF- α . The authors conclude that although sarcoidosis is associated with global CD4+CD25^{high} regulatory T cell amplification, the cells are functionally insufficient to control local inflammation Les auteurs concluent que, bien que la sarcoïdose est associée avec des CD4 + CD25^{réglementaires} amplification des cellules T, les cellules sont fonctionnellement insuffisante pour contrôler l'inflammation locale [139]. [139]. In contrast, Idali et al. En revanche, Idali et al. [140] found decreased frequency of Foxp3+ cells among BALF and blood CD4+ cells in sarcoidosis patients. [140] a diminué la fréquence des Foxp3 + Balf cellules et de sang entre les cellules CD4 + dans la sarcoïdose patients.

Mechanistic issues Mechanistic questions

Current data indicate that reduced numbers of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells is not a general finding in rheumatic diseases, while reduced function is more commonly found. Les données actuelles indiquent que la réduction du nombre de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices n'est pas une conclusion générale dans les maladies rhumatismales, la diminution des fonctions est plus communément trouvés. Several hypothetical defects in CD4+CD25^{high} regulatory T cell function that could lead to autoimmunity have been proposed Plusieurs hypothétiques défauts de CD4 + CD25^{haute} fonction des cellules T régulatrices qui pourrait conduire à l'auto-immunité ont été proposées [141]. [141]. However, data pointing to a secondary effect on CD4+CD25^{high} regulatory T cells in autoimmune disorders have also emerged. Toutefois, les données indiquant un effet secondaire sur les CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans les troubles auto-immuns ont également vu le jour. The example of SLE is illustrative. L'exemple de la SLE est illustratif. Compromised function could result from direct interaction between SLE-associated auto-antigens and their cognate ligands on CD4+CD25^{high} regulatory T cells Fonction de compromis pourrait résulter de l'interaction directe entre SLE-associated auto-antigènes et de leurs ligands apparentés sur CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices [142]. [142]. Alternatively, endogenous stimulants in SLE may activate antigen presenting cells to produce alpha-interferon and related factors that inhibit CD4+CD25^{high} regulatory T cell activity Sinon, endogène stimulants SLE mai à activer les cellules présentatrices d'antigènes pour produire l'interféron alpha et d'autres facteurs qui empêchent les CD4 + CD25^{haute} activité des cellules T régulatrices [134]. [134]. Pro-inflammatory factors associated with autoimmunity, such as IL-1, IL-6, and TNF- α , also can inhibit CD4+CD25^{high} regulatory T cell function

Pro-inflammatoires les facteurs associés à l'auto-immunité, telles que IL-1, IL-6 et TNF- α , peut également inhiber CD4 + CD25^{haute} fonction des cellules T régulatrices [143 - 145]. [143 - 145]. The resolution of this issue is central to a full understanding of autoimmunity. La résolution de cette question est au centre d'une pleine compréhension de l'auto-immunité.

Increased suppressive potency of CD4+CD25^{high} regulatory T cells at sites of inflammation has been reported in several diseases. Augmentation de l'activité suppressive de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans les sites de l'inflammation a été signalée dans plusieurs maladies. The relative importance of circulating versus tissue CD4+CD25^{high} regulatory T cells requires more study. L'importance relative de la diffusion par des tissus^{de haute} CD4 + CD25 des cellules T régulatrices exige une étude plus approfondie. One attractive possibility is that tissue CD4+CD25^{high} regulatory T cells may be more antigen-specific, and consequentially more suppressive. Une possibilité attrayante est que les tissus^{de haute} CD4 + CD25 des cellules T régulatrices mai antigène-être plus spécifiques, et par conséquent plus de répression [106 , 116] while circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells may be recruited to different tissues in response to inflammatory conditions [106, 116], tout en circulant CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai être recrutés pour les différents tissus en réponse à des conditions inflammatoires [146], and non-specifically augment suppression. [146], et non spécifiquement d'augmenter la répression. The occasionally reported reduction in numbers of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in the circulation may result from their recruitment to sites of inflammation. L'occasion a signalé la réduction du nombre de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices dans la circulation mai résulter de leur recrutement à des sites de l'inflammation. However, expansion of tissue localized and circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells may occur during autoimmune-associated inflammation. Toutefois, l'expansion du tissu local et la diffusion de CD4 + CD25^{élevé} de cellules T régulatrices mai se produire au cours des auto-inflammation [116]. [116]. Thus, CD4+CD25^{high} regulatory T cells may be actively recruited or be generated de novo at sites of inflammation (or both). It is anticipated that the development of new technologies that allow in vivo tracking of circulating CD4+CD25^{high} regulatory T cells will advance our current understanding of migratory and suppressive potentials of different subsets of CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Finally, the potent suppressive activity of CD4+CD25^{high} regulatory T cells at inflammatory sites is usually insufficient to control inflammation. One probable explanation is that the presence of inflammatory cytokines at these sites makes effector T cells more resistant to suppression. In addition, the recently reported induction of highly inflammatory Th17 cells from CD4+CD25^{high} regulatory T cells that are not terminally differentiated [147] suggests that the latter may, under certain conditions, potentiate rather than suppress inflammation.

CD4+CD25^{high} regulatory T cells as a treatment in autoimmune and rheumatic diseases

There is a need to carefully control the size of the CD4+CD25^{high} regulatory T cell population *in vivo* to achieve a balance between the necessity to suppress auto-reactivity and the ability to allow appropriate responses to foreign and tumor antigens. Little is known of the mechanisms of this control; however, the alterations in distribution and function of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in autoimmune and rheumatic diseases suggest a role for the therapeutic use of these cells. In mice with collagen-induced arthritis, depletion of CD4+CD25^{high} regulatory T cells causes rapid progression, and the transfer of isolated and *ex vivo* -proliferated CD4+CD25^{high} regulatory T cells can reverse early joint damage [148]. Administration of CD4+CD25^{high} regulatory T cell also yields improvement in murine models of colitis, autoimmune encephalomyelitis, diabetes, and allogeneic transplantation [149 - 152].

Human research has shown that some established therapies may promote CD4+CD25^{high} regulatory T cell development and survival *in vivo* . For instance, monoclonal antibody to

CD20 (rituximab), which depletes B cells, leads to a selective increase in CD4+CD25^{high} regulatory T cells [153]. Polyclonal antibody therapies, such as anti-lymphocyte serum (ALS) and anti-thymocyte globulin (ATG), have been shown to preferentially deplete T effector cells, and induce CD4+CD25^{high} regulatory T cells [154 , 155]. As described above, rapamycin preferentially expands CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Therefore, a major therapeutic effect of rapamycin may be the induction of tolerogenic CD4+CD25^{high} regulatory T cells *in vivo* .

Besides these established therapies, recent research has focused on cytokine related therapies to modulate CD4+CD25^{high} regulatory T cell function. Among candidate cytokines are growth factors in the IL-2 family. These cytokines signal via STAT5, the homeostatic pathway that regulates CD4+CD25^{high} regulatory T cell function. Several studies have reported that these cytokines enhance immune regulation by CD4+CD25^{high} regulatory T cells. For instance, IL-7 and IL-15 are involved in the preservation of optimal suppressive function by CD4+CD25^{high} regulatory T cells [156]. In addition, IL-15 administration alone induces *de novo* generation of CD4+CD25^{high} regulatory T cells [157]. The newly identified IL-35 has been shown to trigger CD4+CD25^{high} regulatory T cell expansion and subsequent immune suppression [158]. However, the specificity of these cytokines for CD4+CD25^{high} regulatory T cells needs to be further examined to avoid undesirable expansion of effector T cells.

In contrast to T cell growth factors, pro-inflammatory cytokines have been shown to inhibit function of CD4+CD25^{high} regulatory T cells, possibly via promotion of Th17 development [159]. Therefore, anti-TNF- α , anti-IL1, anti-IL6, and anti-IL-21 therapies may affect inflammation not only by direct inhibition of the pro-inflammatory cytokines but also by reestablishment of immune regulation by CD4+CD25^{high} regulatory T cells. On the other hand, short term treatment with high dose CTLA-4Ig (abatacept), which has been shown to have anti-inflammatory properties in arthritis, leads to a precipitous loss of CD4+CD25^{high} regulatory T cells and, in some animal models, exacerbation of autoimmunity [160].

Direct transfusion of CD4+CD25^{high} regulatory T cell in humans is starting to be explored as a therapy. We are aware of two early trials in patients post stem cell transplantation (SCT). In patients with allogeneic SCT, Matthias Edinger and his team from the Department of Hematology and Oncology at the University Hospital of Regensburg, Germany are conducting a phase I clinical trial (safety and feasibility) using CD4+CD25^{high} regulatory T cells-enriched lymphocyte products (personal communication). Patients with a high risk of relapse after allogeneic SCT are preemptively treated with donor T cells enriched with 50–60% of CD4+CD25^{high} regulatory T cells, in order to reduce GVHD. Eight patients have been treated so far without complications. A trial using third party cord blood CD4+CD25^{high} regulatory T cell in patients with SCT has been recently initiated at the University of Minnesota (Dr. B. Balazar, personal communication). We are not aware of any established clinical trials in autoimmune diseases, although CD4+CD25^{high} regulatory T cell therapy will possibly be initiated in type 1 diabetes in the near future.

Despite encouraging data from animal models and early human trials, a number of issues must be resolved for optimal use of CD4+CD25^{high} regulatory T cells as a therapy [161 , 162]. Firstly, there are likely to be differences in the specific role of CD4+CD25^{high} regulatory T cells in particular diseases, and these must be elucidated. Secondly, CD4+CD25^{high} regulatory T cell-specific surface markers remain elusive, which hampers the isolation of pure populations of CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Third, the use of autologous CD4+CD25^{high} regulatory T cell clones for particular auto-antigens would increase the effectiveness and

decrease potential side effects of "bystander" suppression. This will require techniques for identifying and expanding antigen specific clones of CD4+CD25^{high} regulatory T cells. Recent successes with CD4+CD25^{high} regulatory T cell expansion using rapamycin are promising in this regard [163 , 164]. Lastly, the fate of transfused CD4+CD25^{high} regulatory T cells *in vivo* is not fully known. In the unlikely event that CD4+CD25^{high} regulatory T cells expand into tumor/effector cells or simply become broadly immunosuppressive, there needs to be a way to eliminate them from the body. Future therapies may require the use of "designer" CD4+CD25^{high} regulatory T cells that have been modified by gene transfer to selectively express preferred proteins including antigen specific TCR, homing receptors, cytokines, and "suicide" genes [161 , 162]. Nevertheless, the manipulation of CD4+CD25^{high} regulatory T cell function shows great promise as a novel therapeutic option in autoimmune and rheumatic diseases.

References Références

1. Kappler JW, Roehm N, Marrack P: **T cell tolerance by clonal elimination in the thymus.**
Cell 1987, **49** : 273-280. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
2. Kisielow P, Bluthmann H, Staerz UD, Steinmetz M, von Boehmer H: **Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of nonmature CD4+8+ thymocytes.**
Nature 1988, **333** : 742-746. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
3. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, von Boehmer H, Bronson R, Dierich A, Benoist C, Mathis D: **Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein.**
Science 2002, **298** : 1395-1401. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
4. Villoslada P, Abel K, Heald N, Goertsches R, Hauser SL, Genain CP: **Frequency, heterogeneity and encephalitogenicity of T cells specific for myelin oligodendrocyte glycoprotein in naive outbred primates.**
Eur J Immunol 2001, **31** : 2942-2950. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
5. Tiller T, Tsuiji M, Yurasov S, Velinzon K, Nussenzweig MC, Wardemann H: **Autoreactivity in human IgG+ memory B cells.**
Immunity 2007, **26** : 205-213. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
6. Koelsch K, Zheng NY, Zhang Q, Duty A, Helms C, Mathias MD, Jared M, Smith K, Capra JD, Wilson PC: **Mature B cells class switched to IgD are autoreactive in healthy individuals.**
J Clin Invest 2007, **117** : 1558-1565. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
7. Lohse AW, Dinkelmann M, Kimmig M, Herkel J, Meyer zum Buschenfelde KH: **Estimation of the frequency of self-reactive T cells in health and inflammatory diseases by limiting dilution analysis and single cell cloning.**
J Autoimmun 1996, **9** : 667-675. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)

8. Fredrikson S, Soderstrom M, Hillert J, Sun JB, Kall TB, Link H: **Multiple sclerosis: occurrence of myelin basic protein peptide-reactive T cells in healthy family members.**
Acta Neurol Scand 1994, **89** : 184-189. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
9. Tada T, Takemori T: **Selective roles of thymus-derived lymphocytes in the antibody response. I. Differential suppressive effect of carrier-primed T cells on hapten-specific IgM and IgG antibody responses.**
J Exp Med 1974, **140** : 239-252. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
10. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M: **Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases.**
J Immunol 1995, **155** : 1151-1164. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
11. Roncarolo MG, Bacchetta R, Bordignon C, Narula S, Levings MK: **Type 1 T regulatory cells.**
Immunol Rev 2001, **182** : 68-79. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
12. Levings MK, Gregori S, Tresoldi E, Cazzaniga S, Bonini C, Roncarolo MG: **Differentiation of Tr1 cells by immature dendritic cells requires IL-10 but not CD25+CD4+ Tr cells.**
Blood 2005, **105** : 1162-1169. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
13. Cottrez F, Groux H: **Specialization in tolerance: innate CD(4+)CD(25+) versus acquired TR1 and TH3 regulatory T cells.**
Transplantation 2004, **77** : S12-15. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
14. Weiner HL: **Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells.**
Microbes Infect 2001, **3** : 947-954. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
15. Lan RY, Ansari AA, Lian ZX, Gershwin ME: **Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity.**
Autoimmun Rev 2005, **4** : 351-363. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
16. Weiner HL: **Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells.**
Immunol Rev 2001, **182** : 207-214. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
17. Zheng SG, Gray JD, Ohtsuka K, Yamagiwa S, Horwitz DA: **Generation ex vivo of TGF-beta-producing regulatory T cells from CD4+CD25- precursors.**
J Immunol 2002, **169** : 4183-4189. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
18. Seddon B, Mason D: **The third function of the thymus.**
Immunol Today 2000, **21** : 95-99. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
19. Cupedo T, Nagasawa M, Weijer K, Blom B, Spits H: **Development and activation of regulatory T cells in the human fetus.**

- Eur J Immunol* 2005, **35** : 383-390. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
20. Yagi H, Nomura T, Nakamura K, Yamazaki S, Kitawaki T, Hori S, Maeda M, Onodera M, Uchiyama T, Fujii S, Sakaguchi S: **Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells.** Yagi H, Nomura T, Nakamura K, Yamazaki S, Kitawaki T, Hori S, Maeda M, Onodera M, Uchiyama T, Fujii S, Sakaguchi S: **Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells .**
Int Immunol 2004, **16** : 1643-1656. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
21. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B: **TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells.**
Immunity 2006, **24** : 179-189. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
22. Bensinger SJ, Bandeira A, Jordan MS, Caton AJ, Laufer TM: **Major histocompatibility complex class II-positive cortical epithelium mediates the selection of CD4(+)+25(+) immunoregulatory T cells.**
J Exp Med 2001, **194** : 427-438. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
23. Wing K, Larsson P, Sandstrom K, Lundin SB, Suri-Payer E, Rudin A: **CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells from human thymus and cord blood suppress antigen-specific T cell responses.**
Immunology 2005, **115** : 516-525. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
24. Sakaguchi S: **Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self.**
Nat Immunol 2005, **6** : 345-352. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
25. von Boehmer H: **Mechanisms of suppression by suppressor T cells.**
Nat Immunol 2005, **6** : 338-344. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
26. Picca CC, Caton AJ: **The role of self-peptides in the development of CD4+ CD25+ regulatory T cells.**
Curr Opin Immunol 2005, **17** : 131-136. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
27. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY: **Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells.**
Nat Immunol 2003, **4** : 330-336. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
28. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S: **Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3.**
Science 2003, **299** : 1057-1061. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
29. Khattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F: **An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells.**
Nat Immunol 2003, **4** : 337-342. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)

30. Hill JA, Feuerer M, Tash K, Haxhinasto S, Perez J, Melamed R, Mathis D, Benoist C: **Foxp3 transcription-factor-dependent and -independent regulation of the regulatory T cell transcriptional signature.**
Immunity 2007, **27** : 786-800. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
31. Hsieh CS, Liang Y, Tyznik AJ, Self SG, Liggitt D, Rudensky AY: **Recognition of the peripheral self by naturally arising CD25+ CD4+ T cell receptors.**
Immunity 2004, **21** : 267-277. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
32. Gavin MA, Clarke SR, Negrou E, Gallegos A, Rudensky A: **Homeostasis and anergy of CD4(+)CD25(+) suppressor T cells in vivo.**
Nat Immunol 2002, **3** : 33-41. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
33. Fisson S, Darrasse-Jeze G, Litvinova E, Septier F, Klatzmann D, Liblau R, Salomon BL: **Continuous activation of autoreactive CD4+ CD25+ regulatory T cells in the steady state.**
J Exp Med 2003, **198** : 737-746. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
34. Allsopp RC, Chang E, Kashefi-Aazam M, Rogaev EI, Piatyszek MA, Shay JW, Harley CB: **Telomere shortening is associated with cell division in vitro and in vivo.**
Exp Cell Res 1995, **220** : 194-200. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
35. Pan C, Xue BH, Ellis TM, Peace DJ, Diaz MO: **Changes in telomerase activity and telomere length during human T lymphocyte senescence.**
Exp Cell Res 1997, **231** : 346-353. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
36. Gregg R, Smith CM, Clark FJ, Dunnion D, Khan N, Chakraverty R, Nayak L, Moss PA: **The number of human peripheral blood CD4+ CD25high regulatory T cells increases with age.**
Clin Exp Immunol 2005, **140** : 540-546. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
37. Mays LE, Chen YH: **Maintaining immunological tolerance with Foxp3.**
Cell Res 2007, **17** : 904-918. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
38. Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, McGrady G, Wahl SM: **Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3.** Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, McGrady G, Wahl SM: **Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3 .**
J Exp Med 2003, **198** : 1875-1886. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
39. Fantini MC, Becker C, Monteleone G, Pallone F, Galle PR, Neurath MF: **Cutting edge: TGF-beta induces a regulatory phenotype in CD4+CD25- T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7.**
J Immunol 2004, **172** : 5149-5153. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

40. Peng Y, Laouar Y, Li MO, Green EA, Flavell RA: **TGF-beta regulates in vivo expansion of Foxp3-expressing CD4+CD25+ regulatory T cells responsible for protection against diabetes.**

Proc Natl Acad Sci USA 2004, **101** : 4572-4577. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

41. Selvaraj RK, Geiger TL: **A kinetic and dynamic analysis of Foxp3 induced in T cells by TGF-beta.**

J Immunol 2007, **179** : 11. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
following 1390

[Return to text](#)

42. Wang Z, Hong J, Sun W, Xu G, Li N, Chen X, Liu A, Xu L, Sun B, Zhang JZ: **Role of IFN-gamma in induction of Foxp3 and conversion of CD4+ CD25- T cells to CD4+ Tregs.** Wang Z, Hong J, Sun W, Xu G, Li N, Chen X, Liu A, Xu L, Sun B, Zhang JZ: **Role of IFN-gamma in induction of Foxp3 and conversion of CD4+ CD25- T cells to CD4+ Tregs .**

J Clin Invest 2006, **116** : 2434-2441. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

43. Walker MR, Carson BD, Nepom GT, Ziegler SF, Buckner JH: **De novo generation of antigen-specific CD4+CD25+ regulatory T cells from human CD4+CD25- cells.**

Proc Natl Acad Sci USA 2005, **102** : 4103-4108. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

44. Walker MR, Kasprovicz DJ, Gersuk VH, Benard A, Van Landeghen M, Buckner JH, Ziegler SF: **Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells.**

J Clin Invest 2003, **112** : 1437-1443. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

45. Skapenko A, Kalden JR, Lipsky PE, Schulze-Koops H: **The IL-4 receptor alpha-chain-binding cytokines, IL-4 and IL-13, induce forkhead box P3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells from CD25-CD4+ precursors.**

J Immunol 2005, **175** : 6107-6116. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

46. Grimbert P, Bouguermouh S, Baba N, Nakajima T, Allakhverdi Z, Braun D, Saito H, Rubio M, Delespesse G, Sarfati M: **Thrombospondin/CD47 interaction: a pathway to generate regulatory T cells from human CD4+ CD25- T cells in response to inflammation.**

J Immunol 2006, **177** : 3534-3541. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

47. Apostolou I, von Boehmer H: **In vivo instruction of suppressor commitment in naive T cells.**

J Exp Med 2004, **199** : 1401-1408. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

48. Knoechel B, Lohr J, Kahn E, Bluestone JA, Abbas AK: **Sequential development of interleukin 2-dependent effector and regulatory T cells in response to endogenous systemic antigen.**
J Exp Med 2005, **202** : 1375-1386. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
49. Kretschmer K, Apostolou I, Hawiger D, Khazaie K, Nussenzweig MC, von Boehmer H: **Inducing and expanding regulatory T cell populations by foreign antigen.**
Nat Immunol 2005, **6** : 1219-1227. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
50. Curotto de Lafaille MA, Lino AC, Kutchukhidze N, Lafaille JJ: **CD25- T cells generate CD25+Foxp3+ regulatory T cells by peripheral expansion.**
J Immunol 2004, **173** : 7259-7268. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
51. Thorstenson KM, Khoruts A: **Generation of anergic and potentially immunoregulatory CD25+CD4 T cells in vivo after induction of peripheral tolerance with intravenous or oral antigen.**
J Immunol 2001, **167** : 188-195. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
52. Allan SE, Passerini L, Bacchetta R, Crellin N, Dai M, Orban PC, Ziegler SF, Roncarolo MG, Levings MK: **The role of 2 FOXP3 isoforms in the generation of human CD4+ Tregs.**
J Clin Invest 2005, **115** : 3276-3284. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
53. Gavin MA, Torgerson TR, Houston E, DeRoos P, Ho WY, Stray-Pedersen A, Ocheltree EL, Greenberg PD, Ochs HD, Rudensky AY: **Single-cell analysis of normal and FOXP3-mutant human T cells: FOXP3 expression without regulatory T cell development.**
Proc Natl Acad Sci USA 2006, **103** : 6659-6664. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
54. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, Gottlieb PA, Kapranov P, Gingeras TR, Fazekas de St Groth B, Clayberger C, Soper DM, Ziegler SF, Bluestone JA: **CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells.**
J Exp Med 2006, **203** : 1701-1711. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
55. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, Solomon M, Selby W, Alexander SI, Nanan R, Kelleher A, Fazekas de St Groth B: **Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells.**
J Exp Med 2006, **203** : 1693-1700. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
56. Zhang B, Zhang X, Tang FL, Zhu LP, Liu Y, Lipsky PE: **Clinical significance of increased CD4+CD25-Foxp3+ T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus.**
Ann Rheum Dis 2008, **67** : 1037-1040. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

57. Yi H, Zhen Y, Jiang L, Zheng J, Zhao Y: **The phenotypic characterization of naturally occurring regulatory CD4+CD25+ T cells.**
Cell Mol Immunol 2006, **3** : 189-195. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
58. Wei S, Kryczek I, Zou W: **Regulatory T-cell compartmentalization and trafficking.**
Blood 2006, **108** : 426-431. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
59. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, Evdemon-Hogan M, Conejo-Garcia JR, Zhang L, Burow M, Zhu Y, Wei S, Kryczek I, Daniel B, Gordon A, Myers L, Lackner A, Disis ML, Knutson KL, Chen L, Zou W: **Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival.**
Nat Med 2004, **10** : 942-949. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
60. Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA: **CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood.**
J Immunol 2001, **167** : 1245-1253. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
61. Hamdy AF, Bakr MA, Ghoneim MA: **Long-term efficacy and safety of a calcineurin inhibitor-free regimen in live-donor renal transplant recipients.**
J Am Soc Nephrol 2008, **19** : 1225-1232. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
62. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, Kam I: **Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma.**
Liver Transpl 2008, **14** : 633-638. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
63. Perez-Simon JA, Sanchez-Abarca I, Diez-Campelo M, Caballero D, San Miguel J: **Chronic graft-versus-host disease: Pathogenesis and clinical management.**
Drugs 2006, **66** : 1041-1057. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
64. Abraham RT, Wiederrecht GJ: **Immunopharmacology of rapamycin.**
Annu Rev Immunol 1996, **14** : 483-510. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
65. Strauss L, Whiteside TL, Knights A, Bergmann C, Knuth A, Zippelius A: **Selective survival of naturally occurring human CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells cultured with rapamycin.**
J Immunol 2007, **178** : 320-329. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
66. Keever-Taylor CA, Browning MB, Johnson BD, Truitt RL, Bredeson CN, Behn B, Tsao A: **Rapamycin enriches for CD4(+) CD25(+) CD27(+) Foxp3(+) regulatory T cells in ex vivo-expanded CD25-enriched products from healthy donors and patients with multiple sclerosis.**
Cytotherapy 2007, **9** : 144-157. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
67. Turka LA, Walsh PT: **IL-2 signaling and CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells.**
Front Biosci 2008, **13** : 1440-1446. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

68. Hombach AA, Kofler D, Hombach A, Rappl G, Abken H: **Effective proliferation of human regulatory T cells requires a strong costimulatory CD28 signal that cannot be substituted by IL-2.**

J Immunol 2007, **179** : 7924-7931. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

69. Oberg HH, Wesch D, Lenke J, Kabelitz D: **An optimized method for the functional analysis of human regulatory T cells.**

Scand J Immunol 2006, **64** : 353-360. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

70. Ahn JS, Krishnadas DK, Agrawal B: **Dendritic cells partially abrogate the regulatory activity of CD4+CD25+ T cells present in the human peripheral blood.**

Int Immunol 2007, **19** : 227-237. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

71. Fehervari Z, Sakaguchi S: **CD4+ Tregs and immune control.**

J Clin Invest 2004, **114** : 1209-1217. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) |

[PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

72. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Lazzeri E, Manetti R, Vanini V, Romagnani P, Maggi E, Romagnani S: **Phenotype, localization, and mechanism of suppression of CD4(+)CD25(+) human thymocytes.**

J Exp Med 2002, **196** : 379-387. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed](#)

[Central Full Text](#)

[Return to text](#)

73. Jonuleit H, Schmitt E, Kakirman H, Stassen M, Knop J, Enk AH: **Infectious tolerance: human CD25(+) regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4(+) T helper cells.**

J Exp Med 2002, **196** : 255-260. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed](#)

[Central Full Text](#)

[Return to text](#)

74. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, Sakaguchi N, Itoh M, Iwata M, Shimizu J, Sakaguchi S: **Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state.**

Int Immunol 1998, **10** : 1969-1980. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

75. de la Rosa M, Rutz S, Dorninger H, Scheffold A: **Interleukin-2 is essential for CD4+CD25+ regulatory T cell function.**

Eur J Immunol 2004, **34** : 2480-2488. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

76. Tang Q, Boden EK, Henriksen KJ, Bour-Jordan H, Bi M, Bluestone JA: **Distinct roles of CTLA-4 and TGF-beta in CD4+CD25+ regulatory T cell function.**

Eur J Immunol 2004, **34** : 2996-3005. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

77. Read S, Greenwald R, Izcue A, Robinson N, Mandelbrot D, Francisco L, Sharpe AH, Powrie F: **Blockade of CTLA-4 on CD4+CD25+ regulatory T cells abrogates their function in vivo.**

J Immunol 2006, **177** : 4376-4383. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

78. Paust S, Lu L, McCarty N, Cantor H: **Engagement of B7 on effector T cells by regulatory T cells prevents autoimmune disease.**
Proc Natl Acad Sci USA 2004, **101** : 10398-10403. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
79. Chen W, Jin W, Wahl SM: **Engagement of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) induces transforming growth factor beta (TGF-beta) production by murine CD4(+) T cells.**
J Exp Med 1998, **188** : 1849-1857. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
80. Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, Orabona C, Vacca C, Bianchi R, Belladonna ML, Fioretti MC, Alegre ML, Puccetti P: **Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells.**
Nat Immunol 2003, **4** : 1206-1212. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
81. Stassen M, Fondel S, Bopp T, Richter C, Muller C, Kubach J, Becker C, Knop J, Enk AH, Schmitt S, Schmitt E, Jonuleit H: **Human CD25+ regulatory T cells: two subsets defined by the integrins alpha 4 beta 7 or alpha 4 beta 1 confer distinct suppressive properties upon CD4+ T helper cells.**
Eur J Immunol 2004, **34** : 1303-1311. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
82. Raghavan S, Suri-Payer E, Holmgren J: **Antigen-specific in vitro suppression of murine Helicobacter pylori-reactive immunopathological T cells by CD4CD25 regulatory T cells.**
Scand J Immunol 2004, **60** : 82-88. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
83. Johnson BD, Jing W, Orentas RJ: **CD25+ regulatory T cell inhibition enhances vaccine-induced immunity to neuroblastoma.**
J Immunother 2007, **30** : 203-214. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
84. Xia G, He J, Zhang Z, Leventhal JR: **Targeting acute allograft rejection by immunotherapy with ex vivo-expanded natural CD4+ CD25+ regulatory T cells.**
Transplantation 2006, **82** : 1749-1755. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
85. Cosmi L, Liotta F, Angeli R, Mazzinghi B, Santarlasci V, Manetti R, Lasagni L, Vanini V, Romagnani P, Maggi E, Annunziato F, Romagnani S: **Th2 cells are less susceptible than Th1 cells to the suppressive activity of CD25+ regulatory thymocytes because of their responsiveness to different cytokines.**
Blood 2004, **103** : 3117-3121. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
86. Bopp T, Palmetshofer A, Serfling E, Heib V, Schmitt S, Richter C, Klein M, Schild H, Schmitt E, Stassen M: **NFATc2 and NFATc3 transcription factors play a crucial role in suppression of CD4+ T lymphocytes by CD4+ CD25+ regulatory T cells.**
J Exp Med 2005, **201** : 181-187. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)

87. Suto A, Nakajima H, Kagami SI, Suzuki K, Saito Y, Iwamoto I: **Role of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in T helper 2 cell-mediated allergic inflammation in the airways.**
Am J Respir Crit Care Med 2001, **164** : 680-687. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
88. Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, Lutz MB, Schuler G: **Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells [corrected].**
 Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, Lutz MB, Schuler G: **Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells [corrected].**
J Exp Med 2002, **196** : 247-253. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
89. Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S, Berger T, Schuler G: **Ex vivo isolation and characterization of CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties from human blood.**
J Exp Med 2001, **193** : 1303-1310. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
90. Godfrey VL, Wilkinson JE, Russell LB: **X-linked lymphoreticular disease in the scurfy (sf) mutant mouse.**
Am J Pathol 1991, **138** : 1379-1387. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
91. Smyk-Pearson SK, Bakke AC, Held PK, Wildin RS: **Rescue of the autoimmune scurfy mouse by partial bone marrow transplantation or by injection with T-enriched splenocytes.**
Clin Exp Immunol 2003, **133** : 193-199. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
92. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH: **CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia.**
Clin Diagn Lab Immunol 2002, **9** : 1129-1131. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
93. Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, Kuniyasu Y, Shimizu J, Otsuka F, Sakaguchi S: **Thymus and autoimmunity: production of CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance.**
J Immunol 1999, **162** : 5317-5326. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
94. Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S: **Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation.**
J Exp Med 1996, **184** : 387-396. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
95. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD: **Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis.**

- Curr Opin Rheumatol* 2003, **15** : 430-435. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
96. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD: **The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3.**
Nat Genet 2001, **27** : 20-21. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
97. Bacchetta R, Passerini L, Gambineri E, Dai M, Allan SE, Perroni L, Dagna-Bricarelli F, Sartirana C, Matthes-Martin S, Lawitschka A, Azzari C, Ziegler SF, Levings MK, Roncarolo MG: **Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations.**
J Clin Invest 2006, **116** : 1713-1722. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
98. Zhan H, Sinclair J, Adams S, Cale CM, Murch S, Perroni L, Davies G, Amrolia P, Qasim W: **Immune reconstitution and recovery of FOXP3 (forkhead box P3)-expressing T cells after transplantation for IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome.**
Pediatrics 2008, **121** : e998-1002. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
99. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH: **Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome.**
J Med Genet 2002, **39** : 537-545. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
100. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA: **Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis.**
J Exp Med 2004, **199** : 971-979. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
101. Putnam AL, Vendrame F, Dotta F, Gottlieb PA: **CD4+CD25high regulatory T cells in human autoimmune diabetes.**
J Autoimmun 2005, **24** : 55-62. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
102. Brusko T, Atkinson M: **Treg in type 1 diabetes.**
Cell Biochem Biophys 2007, **48** : 165-175. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
103. Brusko T, Wasserfall C, McGrail K, Schatz R, Viener HL, Schatz D, Haller M, Rockell J, Gottlieb P, Clare-Salzler M, Atkinson M: **No alterations in the frequency of FOXP3+ regulatory T-cells in type 1 diabetes.** Brusko T, Wasserfall C, McGrail K, Schatz R, Viener HL, Schatz D, Haller M, Rockell J, Gottlieb P, Clare-Salzler M, Atkinson M: **No alterations in the frequency of FOXP3+ regulatory T-cells in type 1 diabetes .**
Diabetes 2007, **56** : 604-612. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)

104. Brusko TM, Wasserfall CH, Clare-Salzler MJ, Schatz DA, Atkinson MA: **Functional defects and the influence of age on the frequency of CD4+ CD25+ T-cells in type 1 diabetes.** *Diabetes* 2005, **54** : 1407-1414. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
105. Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-Su K, Ten S, Sanz M, Exley M, Wilson B, Porcelli S, Maclaren N: **Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes.** *J Clin Invest* 2002, **109** : 131-140. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
106. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, Patel A, Varsani H, Klein M, de Jager W, Pugayung G, Giannoni F, Rijkers G, Albani S, Kuis W, Prakken B: **CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis.** *J Immunol* 2004, **172** : 6435-6443. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
107. Pasare C, Medzhitov R: **Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells.** *Science* 2003, **299** : 1033-1036. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
108. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, Hafler D, Klareskog L, Trollmo C: **Isolation and functional characterization of regulatory CD25brightCD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis.** *Eur J Immunol* 2003, **33** : 215-223. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
109. Massa M, Passalia M, Manzoni SM, Campanelli R, Ciardelli L, Yung GP, Kamphuis S, Pistorio A, Meli V, Sette A, Prakken B, Martini A, Albani S: **Differential recognition of heat-shock protein dnaJ-derived epitopes by effector and Treg cells leads to modulation of inflammation in juvenile idiopathic arthritis.** *Arthritis Rheum* 2007, **56** : 1648-1657. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
110. de Kleer I, Vastert B, Klein M, Teklenburg G, Arkesteijn G, Yung GP, Albani S, Kuis W, Wulffraat N, Prakken B: **Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network.** *Blood* 2006, **107** : 1696-1702. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
111. Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F, Gregorio A, Martini A, Lanzavecchia A, Sallusto F: **Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia.** *J Exp Med* 2005, **201** : 1793-1803. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
112. Duggleby RC, Shaw TN, Jarvis LB, Kaur G, Gaston JS: **CD27 expression discriminates between regulatory and non-regulatory cells after expansion of human peripheral blood CD4+ CD25+ cells.** *Immunology* 2007, **121** : 129-139. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

113. Liu MF, Wang CR, Fung LL, Lin LH, Tsai CN: **The presence of cytokine-suppressive CD4+CD25+ T cells in the peripheral blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis.**
Scand J Immunol 2005, **62** : 312-317. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
114. Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, Trollmo C, Malmstrom V: **CD25brightCD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease.**
Arthritis Res Ther 2004, **6** : R335-346. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
115. Dombrecht EJ, Aerts NE, Schuerwegh AJ, Hagendorens MM, Ebo DG, Van Offel JF, Bridts CH, Stevens WJ, De Clerck LS: **Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (Adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis.** Dombrecht EJ, Aerts NE, Schuerwegh AJ, Hagendorens MM, Ebo DG, Van Offel JF, Bridts CH, Stevens WJ, De Clerck LS: **Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (Adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis .**
Clin Exp Rheumatol 2006, **24** : 31-37. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
116. van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, Lafeber FP, Taams LS: **CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid.**
Arthritis Rheum 2004, **50** : 2775-2785. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
117. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, Mauri C: **Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy.**
J Exp Med 2004, **200** : 277-285. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
118. Vigna-Perez M, Abud-Mendoza C, Portillo-Salazar H, Alvarado-Sanchez B, Cuevas-Orta E, Moreno-Valdes R, Baranda L, Paredes-Saharopulos O, Gonzalez-Amaro R: **Immune effects of therapy with Adalimumab in patients with rheumatoid arthritis.**
Clin Exp Immunol 2005, **141** : 372-380. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
119. Mottonen M, Heikkinen J, Mustonen L, Isomaki P, Luukkainen R, Lassila O: **CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis.**
Clin Exp Immunol 2005, **140** : 360-367. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
120. Jiao Z, Wang W, Jia R, Li J, You H, Chen L, Wang Y: **Accumulation of FoxP3-expressing CD4+CD25+ T cells with distinct chemokine receptors in synovial fluid of patients with active rheumatoid arthritis.**
Scand J Rheumatol 2007, **36** : 428-433. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

121. Behrens F, Himsel A, Rehart S, Stanczyk J, Beutel B, Zimmermann SY, Koehl U, Moller B, Gay S, Kaltwasser JP, Pfeilschifter JM, Radeke HH: **Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis.** *Ann Rheum Dis* 2007, **66** : 1151-1156. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
122. Wu HY, Staines NA: **A deficiency of CD4+CD25+ T cells permits the development of spontaneous lupus-like disease in mice, and can be reversed by induction of mucosal tolerance to histone peptide autoantigen.** *Lupus* 2004, **13** : 192-200. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
123. Rubio CF, Kench J, Russell DM, Yawger R, Nemazee D: **Analysis of central B cell tolerance in autoimmune-prone MRL/lpr mice bearing autoantibody transgenes.** *J Immunol* 1996, **157** : 65-71. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
124. Fatenejad S, Peng SL, Disorbo O, Craft J: **Central T cell tolerance in lupus-prone mice: influence of autoimmune background and the lpr mutation.** *J Immunol* 1998, **161** : 6427-6432. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
125. Crispin JC, Martinez A, Alcocer-Varela J: **Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus.** *J Autoimmun* 2003, **21** : 273-276. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
126. Liu MF, Wang CR, Fung LL, Wu CR: **Decreased CD4+CD25+ T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus.** *Scand J Immunol* 2004, **59** : 198-202. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
127. Mellor-Pita S, Citores MJ, Castejon R, Tutor-Ureta P, Yebra-Bango M, Andreu JL, Vargas JA: **Decrease of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus.** *Ann Rheum Dis* 2006, **65** : 553-554. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
128. Crispin JC, Vargas MI, Alcocer-Varela J: **Immunoregulatory T cells in autoimmunity.** *Autoimmun Rev* 2004, **3** : 45-51. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
129. Azab NA, Bassyouni IH, Emad Y, Abd El-Wahab GA, Hamdy G, Mashahit MA: **CD4+CD25+ regulatory T cells (TREG) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: the possible influence of treatment with corticosteroids.** *Clin Immunol* 2008, **127** : 151-157. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
130. Lin SC, Chen KH, Lin CH, Kuo CC, Ling QD, Chan CH: **The quantitative analysis of peripheral blood FOXP3-expressing T cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients.** *Eur J Clin Invest* 2007, **37** : 987-996. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
131. Cepika AM, Marinic I, Morovic-Vergles J, Soldo-Juresa D, Gagro A: **Effect of steroids on the frequency of regulatory T cells and expression of FOXP3 in a patient with systemic lupus erythematosus: a two-year follow-up.**

Lupus 2007, **16** : 374-377. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

[Return to text](#)

132. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE: **Deficient CD4+CD25high T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus.** *J Immunol* 2007, **178** : 2579-2588. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
133. Lee JH, Wang LC, Lin YT, Yang YH, Lin DT, Chiang BL: **Inverse correlation between CD4+ regulatory T-cell population and autoantibody levels in paediatric patients with systemic lupus erythematosus.** *Immunology* 2006, **117** : 280-286. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
134. Yan B, Ye S, Chen G, Kuang M, Shen N, Chen S: **Dysfunctional CD4+, CD25+ regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon-alpha-producing antigen-presenting cells.** *Arthritis Rheum* 2008, **58** : 801-812. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
135. Barath S, Soltesz P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, Sipka S: **The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4+CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of patients.** Barath S, Soltesz P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, Sipka S: **The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4+CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of patients .** *Autoimmunity* 2007, **40** : 521-528. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
136. Gottenberg JE, Lavie F, Abbed K, Gasnault J, Le Nevot E, Delfraissy JF, Taoufik Y, Mariette X: **CD4 CD25high regulatory T cells are not impaired in patients with primary Sjogren's syndrome.** *J Autoimmun* 2005, **24** : 235-242. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
137. Li X, Li X, Qian L, Wang G, Zhang H, Wang X, Chen K, Zhai Z, Li Q, Wang Y, Harris DC: **T regulatory cells are markedly diminished in diseased salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome.** *J Rheumatol* 2007, **34** : 2438-2445. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
138. Furuno K, Yuge T, Kusuhara K, Takada H, Nishio H, Khajoev V, Ohno T, Hara T: **CD25+CD4+ regulatory T cells in patients with Kawasaki disease.** *J Pediatr* 2004, **145** : 385-390. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
139. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, Kambouchner M, Valeyre D, Chapelon-Abric C, Debre P, Piette JC, Gorochov G: **The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells.** *J Exp Med* 2006, **203** : 359-370. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
140. Idali F, Wahlstrom J, Muller-Suur C, Eklund A, Grunewald J: **Analysis of regulatory T cell associated forkhead box P3 expression in the lungs of patients with sarcoidosis.**

- Clin Exp Immunol* 2008, **152** : 127-137. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
141. Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA: **Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities.**
Immunol Rev 2008, **223** : 371-390. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
142. Mudd PA, Teague BN, Farris AD: **Regulatory T cells and systemic lupus erythematosus.**
Scand J Immunol 2006, **64** : 211-218. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
143. O'Sullivan BJ, Thomas HE, Pai S, Santamaria P, Iwakura Y, Steptoe RJ, Kay TW, Thomas R: **IL-1 beta breaks tolerance through expansion of CD25+ effector T cells.**
J Immunol 2006, **176** : 7278-7287. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
144. Wan S, Xia C, Morel L: **IL-6 produced by dendritic cells from lupus-prone mice inhibits CD4+CD25+ T cell regulatory functions.**
J Immunol 2007, **178** : 271-279. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
145. Stoop JN, Woltman AM, Biesta PJ, Kusters JG, Kuipers EJ, Janssen HL, Molen RG: **Tumor necrosis factor alpha inhibits the suppressive effect of regulatory T cells on the hepatitis B virus-specific immune response.**
Hepatology 2007, **46** : 699-705. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
146. Hasegawa H, Inoue A, Muraoka M, Yamanouchi J, Miyazaki T, Yasukawa M: **Therapy for pneumonitis and sialadenitis by accumulation of CCR2-expressing CD4+CD25+ regulatory T cells in MRL/lpr mice.**
Arthritis Res Ther 2007, **9** : R15. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)
147. Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, Hastings WD, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK, Hafler DA: **IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells.**
Nature 2008, **454** : 350-352. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
148. Liu H, Hu B, Xu D, Liew FY: **CD4+CD25+ regulatory T cells cure murine colitis: the role of IL-10, TGF-beta, and CTLA4.**
J Immunol 2003, **171** : 5012-5017. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
149. Kohm AP, Carpentier PA, Anger HA, Miller SD: **Cutting edge: CD4+CD25+ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis.**
J Immunol 2002, **169** : 4712-4716. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
150. Tarbell KV, Yamazaki S, Olson K, Toy P, Steinman RM: **CD25+ CD4+ T cells, expanded with dendritic cells presenting a single autoantigenic peptide, suppress autoimmune diabetes.**
J Exp Med 2004, **199** : 1467-1477. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

151. Nagahama K, Nishimura E, Sakaguchi S: **Induction of tolerance by adoptive transfer of Treg cells.**
Methods Mol Biol 2007, **380** : 431-442. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
152. Nishimura E, Sakihama T, Setoguchi R, Tanaka K, Sakaguchi S: **Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells.**
Int Immunol 2004, **16** : 1189-1201. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
153. Noris M, Casiraghi F, Todeschini M, Cravedi P, Cugini D, Monteferrante G, Aiello S, Cassis L, Gotti E, Gaspari F, Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G: **Regulatory T cells and T cell depletion: role of immunosuppressive drugs.**
J Am Soc Nephrol 2007, **18** : 1007-1018. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
154. Minamimura K, Gao W, Maki T: **CD4+ regulatory T cells are spared from deletion by antilymphocyte serum, a polyclonal anti-T cell antibody.**
J Immunol 2006, **176** : 4125-4132. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
155. Lopez M, Clarkson MR, Albin M, Sayegh MH, Najafian N: **A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells.**
J Am Soc Nephrol 2006, **17** : 2844-2853. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
156. Yates J, Rovis F, Mitchell P, Afzali B, Tsang JY, Garin M, Lechler RI, Lombardi G, Garden OA: **The maintenance of human CD4+ CD25+ regulatory T cell function: IL-2, IL-4, IL-7 and IL-15 preserve optimal suppressive potency in vitro.**
Int Immunol 2007, **19** : 785-799. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
157. Imamichi H, Sereti I, Lane HC: **IL-15 acts as a potent inducer of CD4(+)/CD25(hi) cells expressing FOXP3.**
Eur J Immunol 2008, **38** : 1621-1630. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
158. Niedbala W, Wei XQ, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, McInnes IB, Liew FY: **IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells.**
Eur J Immunol 2007, **37** : 3021-3029. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
159. Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jager A, Strom TB, Oukka M, Kuchroo VK: **IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells.**
Nature 2007, **448** : 484-487. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
160. Karandikar NJ, Vanderlugt CL, Walunas TL, Miller SD, Bluestone JA: **CTLA-4: a negative regulator of autoimmune disease.**
J Exp Med 1996, **184** : 783-788. [PubMed Abstract](#) | [PubMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)

161. Bluestone JA, Thomson AW, Shevach EM, Weiner HL: **What does the future hold for cell-based tolerogenic therapy?**
Nat Rev Immunol 2007, **7** : 650-654. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
162. Barrett AJ: **Manipulating regulatory T cells.**
Cytotherapy 2007, **9** : 109-110. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
163. Battaglia M, Stabilini A, Migliavacca B, Horejs-Hoeck J, Kaupper T, Roncarolo MG: **Rapamycin promotes expansion of functional CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells of both healthy subjects and type 1 diabetic patients.**
J Immunol 2006, **177** : 8338-8347. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
164. Horibe EK, Sacks J, Unadkat J, Raimondi G, Wang Z, Ikeguchi R, Marsteller D, Ferreira LM, Thomson AW, Lee WP, Feili-Hariri M: **Rapamycin-conditioned, alloantigen-pulsed dendritic cells promote indefinite survival**

Intra-articulaire contre l'administration systémique de l'éta nercept dans l'arthrite induite par l'antigène dans le temporo mandibulaire point. Part I: histological effects

Partie I: effets histologiques

Résumé

Background Arrière-plan

Temporomandibular joint (TMJ) arthritis in children causes alterations in craniomandibular growth. L'articulation temporo (ATM) d'arthrite chez les enfants dans les causes des altérations craniomandibular croissance. This abnormal growth may be prevented by an early anti-inflammatory intervention. Cette croissance anormale mai être empêchée par un des premiers anti-inflammatoires intervention. We have previously shown that intra-articular (IA) corticosteroid reduces TMJ inflammation, but causes concurrent mandibular growth inhibition in young rabbits. Nous avons déjà montré que intra-articulaire (IA) TMJ corticostéroïde réduit l'inflammation, mais les causes concomitantes mandibulaire d'inhibition de la croissance chez les jeunes lapins. Blockage of TNF- α has already proven its efficacy in children with juvenile idiopathic arthritis not responding to standard therapy. Le blocage du TNF- α a déjà prouvé son efficacité chez les enfants atteints de l'arthrite juvénile idiopathique ne répondant pas à la thérapie standard. In this paper we evaluate the effect of IA etanercept compared to subcutaneous etanercept in antigen-induced TMJ-arthritis in rabbits on histological changes using histomorphometry and stereology. Dans ce papier, nous évaluons l'effet de l'IA etanercept par rapport à l'éta nercept dans la sous-antigène-ATM-arthrite induite chez les lapins à l'aide de modifications histologiques et stéréologie histomorphométrie. This article presents the data and discussion on the anti-inflammatory effects of systemic and IA etanercept. Cet article présente les données et la discussion sur les effets anti-inflammatoires systémiques et IA etanercept. In Part II the data on the effects of systemic and IA etanercept on facial growth are presented. Dans la partie II, les données sur les effets de la systémique et IA etanercept sur la croissance faciale sont présentés.

Methods Méthodes

Forty-two rabbits (10 weeks old) pre-sensitized with ovalbumin and locally induced inflammation in the temporomandibular joints were divided into three groups: a placebo group receiving IA saline injections in both joints one week after arthritis induction (n = 14), an IA etanercept group receiving 0.1 mg/kg etanercept per joint one week after arthritis induction (n = 14) and a systemic etanercept group receiving 0.8 mg/kg etanercept weekly throughout the 12-week study (n = 14). Quarante-deux lapins (10 semaines) de pré-sensibilisés à l'ovalbumine et induit une inflammation locale dans les articulations temporo ont été divisés en trois groupes: un groupe recevant un placebo IA saline injections dans les articulations une semaine après l'induction de l'arthrite (n = 14), une IA etanercept groupe recevant 0,1 mg / kg par etanercept commun une semaine après induction de l'arthrite (n = 14) et un groupe recevant l'éta nercept systémique de 0,8 mg / kg dans l'ensemble de l'etanercept hebdomadaire de 12 semaines d'étude (n = 14). Arthritis was maintained by giving four inductions three weeks apart. L'arthrite a été maintenu en donnant quatre intronisations trois semaines. Additional IA saline or etanercept injections were also given one week after the re-inductions. IA supplémentaire injections de solution saline ou de l'éta nercept ont également reçu une semaine après la ré-induction. Histomorphometric and unbiased stereological methods (optical fractionator) were used to assess and estimate the inflammation in

the joints. Histomorphométrique et impartiale stereological méthodes (optique de fractionnement) sont utilisées pour évaluer et d'estimer l'inflammation dans les articulations.

Results Résultats

The histomorphometry showed synovial proliferation in all groups. La prolifération synoviale histomorphométrique montré dans tous les groupes. The plasma cell count obtained by the optical fractionator was significantly reduced when treating with systemic etanercept but not with IA etanercept. Le plasma de cellules optiques obtenus par le fractionnement a été considérablement réduit lors du traitement avec etanercept systémique, mais pas avec IA etanercept. Semi-quantitative assessments of synovial proliferation and subsynovial inflammation also showed reduced inflammation in the systemic etanercept group. Semi-quantitative des évaluations de la prolifération et subsynovial synovial inflammation également montré une réduction dans l'inflammation systémique etanercept groupe. However, the thickness of the synovial lining and volume of the subsynovial connective tissue showed no differences between the groups. Toutefois, l'épaisseur de la paroi synovial et le volume du tissu conjonctif subsynovial montre pas de différences entre les groupes.

Conclusion Conclusion

An anti-inflammatory effect of systemic etanercept on the synovial tissues in the temporomandibular joint was shown. Un effet anti-inflammatoire systémique de l'etanercept sur la synovial tissu de l'articulation temporo-a été présenté. However, IA etanercept at the given dose had no significant effect on the severity of chronic inflammation on the parameters here tested in ovalbumin antigen-induced arthritis. Toutefois, IA etanercept donné à la dose n'a eu aucun effet significatif sur la sévérité de l'inflammation chronique sur les paramètres testés ici l'ovalbumine antigen-induced arthritis.

Background Arrière-plan

In juvenile idiopathic arthritis (JIA) the temporomandibular joints (TMJs) are affected in more than 60% of the patients, depending on the examination method used Dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) articulations temporo (TMJs) sont affectés dans plus de 60% des patients, en fonction de la méthode d'examen [1 - 3]. [1 - 3]. TMJ involvement can lead to serious mandibular growth alterations TMJ participation peut conduire à de graves altérations de croissance mandibulaire [4 - 6] because of a unique intracapsular localization of the mandibular growth zone in the condylar cartilage [4 - 6] en raison d'une localisation unique intracapsulaires de la mâchoire dans la zone de croissance condylar cartilage [7]. [7]. The use of intra-articular (IA) corticosteroids in the TMJ shows a favourable response in more than 50% by improving jaw movement and reducing pain L'utilisation de l'intra-articulaire (IA) de corticostéroïdes dans les ATM montre une réponse favorable dans plus de 50% par l'amélioration de la mâchoire de circulation et de réduire la douleur [8]. [8]. However, the clinical long-term effects on growth of IA corticosteroid therapy in juvenile TMJs are unknown. Toutefois, la clinique des effets à long terme sur la croissance de l'IA à la corticothérapie TMJs pour mineurs ne sont pas connus. In experimental TMJ arthritis we demonstrated that IA corticosteroid reduced inflammation but accentuated mandibular growth disturbances Dans expérimental ATM nous avons montré que l'arthrite IA corticostéroïde réduit l'inflammation, mais la croissance mandibulaire accentué les perturbations [9 - 11]. [9 - 11]. Therefore a search for alternative local anti-inflammatory treatment is warranted. Par conséquent, une recherche d'autres anti-inflammatoires locaux de traitement est justifiée.

The efficacy and safety of etanercept, a soluble tumor necrosis factor (TNF)- α receptor fusion protein, has been proven in a randomized controlled withdrawal-study in children with severe polyarticular JIA L'efficacité et l'innocuité de l'éetanercept, soluble tumor necrosis factor (TNF) - α

récepteur protéine de fusion, a été contrôlé et randomisé dans un retrait d'étude chez les enfants ayant de graves polyarticulaire JIA [12 , 13]. [12, 13]. In a small clinical trial, administration of IA etanercept and IA corticosteroid shows comparable results in knee joints of rheumatoid arthritis patients Dans un petit essai clinique, l'administration de l'IA et IA etanercept corticostéroïde montre des résultats comparables dans les articulations du genou de patients atteints d'arthrite rhumatoïde [14]. [14]. The effects in this study were measured using questionnaires and ultrasonography. Les effets de cette étude ont été mesurés à l'aide de questionnaires et d'échographie. To our knowledge no data exist on histology in IA etanercept. À notre connaissance, pas de données existent sur l'histologie en IA etanercept. The use of IA etanercept is a promising candidate of local inflammation control in the TMJs, since no side effects are expected in reducing the mandibular growth. L'utilisation de l'IA etanercept est un candidat prometteur local de contrôle de l'inflammation dans le TMJs, puisque aucun des effets secondaires sont attendus dans la réduction de la croissance mandibulaire.

In this study we investigated the effect of IA and systemic administration of etanercept in ovalbumin antigen-induced arthritis in the TMJ in young growing rabbits. Dans cette étude, nous avons étudié les effets de l'IA et de l'administration systémique de l'étaanercept dans l'ovalbumine arthrite induite par l'antigène dans l'ATM chez les jeunes de plus en plus les lapins. The effects on inflammation control will be discussed in the present article and the aspects on mandibular growth will be discussed in Part II: Mandibular growth Les effets sur le contrôle de l'inflammation seront examinées dans le présent article et les aspects sur la croissance mandibulaire sera discuté dans la Partie II: Mandibular croissance [15]. [15].

Materials and methods Matériels et méthodes

Forty-two female 10-week-old New Zealand white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) were used. Quarante-deux femmes de 10 semaines, âgé de lapins blancs de Nouvelle-Zélande (*Oryctolagus cuniculus*) ont été utilisés. The rabbits were housed at the animal facilities at Aarhus University, Denmark, and had constant access to food and water. Les lapins étaient logés à l'animalerie à l'Université d'Aarhus, au Danemark, et a un accès constant à la nourriture et l'eau. The animal-welfare was supervised daily by the staff at the housing-facilities. Le bien-être des animaux est contrôlé quotidiennement par le personnel du logement installations. All procedures in this study were approved by the Danish ethical committee for experimental animal research. Toutes les procédures dans cette étude ont été approuvés par le comité d'éthique danois de recherche sur les animaux à des fins expérimentales.

The study design is shown in figure L'étude est illustrée à la figure 1 . 1. All rabbits were sensitized to ovalbumin using the method described by Kapila Tous les lapins ont été sensibilisés à l'ovalbumine en utilisant la méthode décrite par Kapila [16], using 1 ml of ovalbumin (1 mg/ml) (Sigma Chemicals, Steinheim, Germany) dissolved in physiological saline and Freund's complete adjuvant[®] (IFA; Sigma Chemicals, St. Louis, MO, USA). [16], en utilisant 1 ml d'ovalbumine (1 mg / ml) (Sigma Chemicals, Steinheim, Allemagne), dissous dans du sérum physiologique et l'adjuvant complet de Freund[®] (IFA, Sigma Chemicals, St. Louis, MO, USA). The procedure was repeated two weeks later using Freund's incomplete adjuvant[®] . La procédure a été répétée à deux semaines plus tard, en utilisant un adjuvant de Freund incomplet[®] . All animals were tested for sensitivity one week after by subcutaneous injection of 1 ml (1 mg/ml) ovalbumin on a shaved spot (3 × 3 cm) on the back. Tous les animaux ont été testés pour la sensibilité par une semaine après l'injection sous-cutanée de 1 ml (1 mg / ml) ovalbumine sur une place rasée (3 × 3 cm) sur le dos. Injection-site inspection was done twelve hours later for signs of local inflammation. Injection-site inspection a été effectuée douze heures plus tard, des signes d'inflammation locale. An animal was considered sensitized if the erythema was more than 1 × 1 cm, and the induration was more than

0.5 × 0.5 cm. Un animal a été considéré comme sensible si l'érythème est plus que 1 × 1 cm, et l'induration est supérieure à 0,5 × 0,5 cm.



Figure 1. Flow chart of the study design . Figure 1. Diagramme de la

conception de l'étude. Induction of arthritis was performed four times with three weeks intervals in all three groups. Induction de l'arthrite a été réalisée à quatre reprises avec trois semaines d'intervalle dans les trois groupes. Number of animals lost during the study is shown with a †. Nombre d'animaux perdus au cours de l'étude est présentée avec une †.

Arthritis was induced in both TMJs one week after sensitisation by an IA injection with sterile filtered 0.1 ml ovalbumin (10 mg/ml) dissolved in physiological saline. L'arthrite a été induite dans les deux TMJs une semaine après sensibilisation par une IA injection stérile filtré 0,1 ml ovalbumine (10 mg / ml) dissous dans du sérum physiologique. Arthritis was induced a total of four times, with 3-week intervals in all animals. L'arthrite a été induite par un total de quatre fois, avec 3 semaines d'intervalle chez tous les animaux. At the fourth arthritis induction the ovalbumin dosage was reduced to 5 mg/ml because of anaphylactic reactions at the 10 mg/ml dose. Lors de la quatrième arthrite induction ovalbumine la posologie a été réduite à 5 mg / ml en raison des réactions anaphylactiques à 10 mg / ml. All IA injections in this study were done under anesthesia with 16 mg ketamine, 0.8 mg xylazine and 0.17 mg acepromazine given subcutaneously. Tous les IA injections dans cette étude ont été fait sous anesthésie avec 16 mg de kétamine, 0,8 mg et 0,17 mg de xylazine acépromazine donnée sous-cutanée. The IA injections were done as described by Kapila L'IA des injections ont été réalisées telles que décrites par Kapila [16]. [16]. The mandible was manipulated under general anesthesia and the condylar head was easily palpated. La mandibule a été manipulé sous anesthésie générale et de la tête était facilement condylar palpation. When inside the lower joint chamber the injection is done slowly. Quand à l'intérieur de la chambre inférieure de la commune d'injection se fait lentement.

Animals were randomly assigned to receive either IA saline (2 × 0.1 ml), IA etanercept (Enbrel[®], Wyeth Pharmaceuticals Inc., Collegeville, PA, USA) bilaterally (2 × 0.1 mg/kg) or systemic etanercept (0.8 mg/kg) treatment. Les animaux ont été répartis au hasard pour recevoir soit IA saline (2 × 0,1 ml), IA étanercept (Enbrel[®], Wyeth Pharmaceuticals Inc, Collegeville, PA, USA) au niveau bilatéral (2 × 0,1 mg / kg) ou systémique étanercept (0,8 mg / kg) de traitement.

The etanercept dose is calculated as follows: L'étanercept dose est calculée comme suit:

$$\text{Desired concentration}(mg / kg) = \frac{\text{Amount of injected fluid}(ml) \cdot \text{Injected etanercept concentration}(mg / ml)}{\text{Average weight of animals}(kg)}$$

IA saline or IA etanercept were administered one week after every arthritis induction. IA ou IA saline etanercept ont été administrés une semaine après chaque arthrite induction. We administered etanercept systemically in the last group once weekly beginning one week after the first arthritis induction. Nous étanercept administré systématiquement dans le dernier groupe une fois par semaine à une semaine après la première induction de l'arthrite. A total of ten animals died before study completion because of anaphylactic shock against the ovalbumin at the 10 mg/ml dose, which prompted dose reduction as mentioned. Un total de dix animaux morts avant l'achèvement d'études à cause de choc anaphylactique contre l'ovalbumine à 10 mg / ml, ce qui a amené une réduction de la dose, comme indiqué.

Four days after the last treatment, the animals were euthanized for retrieval of histological samples using intravenous pentobarbital (200 mg/ml). Quatre jours après le dernier traitement, les animaux ont été euthanasiés pour la récupération des échantillons histologiques en utilisant pentobarbital par voie intraveineuse (200 mg / ml).

Histological samples Histological échantillons

One randomly chosen TMJ from each animal was retrieved en bloc and placed in 70% ethanol. Un hasard ATM de chaque animal a été retrouvé et mis en bloc dans 70% d'éthanol. Dehydration was done in 96% ethanol, 99% ethanol and equal amounts of ethanol and acetone for four days. La déshydratation a été réalisée dans 96% d'éthanol, 99% d'éthanol et des quantités égales de l'éthanol et l'acétone, pendant quatre jours.

A vertical axis perpendicular to the condylar cartilage was defined. Un axe vertical perpendiculaire à la condylar cartilage a été définie. The joints were embedded in methylmethacrylate (MMA, Merck KgaA, Darmstadt, Germany) with the condylar cartilage parallel to the table. Les joints ont été intégrés dans méthacrylate de méthyle (MMA, Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne) avec le condylar cartilage parallèle à la table. Before sectioning, the joints were given a systematic randomly rotation around the vertical axis. Avant de sectionnement, les joints ont bénéficié d'une rotation systématique de façon aléatoire autour de l'axe vertical. The sectioning was performed on a microtome (Reichert-Jung Polycut E, Heidelberg, Germany) parallel to the vertical axis using heavy-duty knives (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany), and sectioning of the entire condyle was initiated when condylar cartilage was recognized and continued throughout the condyle resulting in five to eleven sampling levels. La section a été réalisée sur un microtome (Reichert-Jung Polycut E, Heidelberg, Allemagne), parallèlement à l'axe vertical en utilisant des moteurs de poids lourds couteaux (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Allemagne), et la section de l'ensemble du condyle a été lancé lors de condylar cartilage a été reconnu et poursuivi tout au long du condyle résultant de cinq à onze niveaux de prélèvement. Sections were sampled in a systematic and uniformly random manner in cycles of four consecutive 25 μ m sections followed by four consecutive 6.5 μ m sections separated by 751 μ m ($25 \times 4 + 6.5 \times 4 + 25 \times 25 \mu$ m). Les articles ont été échantillonnés de façon systématique et uniforme de façon aléatoire dans les cycles de quatre heures consécutives, 25 μ m, suivie de quatre sections consécutives de 6,5 μ m sections séparées par 751 μ m ($25 \times 4 + 6,5 \times 4 + 25 \times 25 \mu$ m). The 6.5 μ m sections were placed on gelatine-coated slides and stained with Goldner-Trichrome. Les 6,5 μ m sections ont été placées sur la gélatine enduits transparents et colorés à-Trichrome Goldner. The 25 μ m sections were stained floating with toluidin-blue and mounted on slides. Les 25 μ m sections étaient tachés flottant avec toluidin-bleu et montés sur glissières.

The microtome was calibrated to verify the exact distance between the sections. Le microtome a été calibré pour vérifier la distance exacte entre les sections. The microtome advance was 23.9 μ m when the microtome was set to cut 25 μ m thick sections Le microtome avance était de 23,9 μ m lorsque le microtome a été de couper 25 μ m d'épaisseur sections [17]. [17]. All sections were evaluated by a blinded observer. Toutes les sections ont été évaluées en aveugle par un observateur.

Conventional histomorphometry Conventional histomorphométrie

A central section from each joint was evaluated by conventional histomorphometry. Une section centrale de chaque commune a été évalué par histomorphométrie conventionnel. The parameters of interest were: fractional surface, synovial lining thickness, semi-quantitative (SQ) scoring of inflammation in the sub-synovial connective tissue (SSCT), and synovial proliferation. Les paramètres d'intérêt sont: fractionnel surface, épaisseur de revêtement synovial, semi-quantitative (SQ) de pointage de l'inflammation dans la sous-synovial du tissu conjonctif (SSCT), et la prolifération synoviale. The SSCT is defined as the connective tissue between the synovial lining

and the mandibular bone in the lower joint chamber in the TMJ. Le SSCT est défini comme le tissu conjonctif entre les garnitures et les synovial os mandibulaire dans la partie inférieure de la chambre commune ATM. The lower border is an artificial line perpendicular from the lower synovial fold to the condylar bone and the upper border is the condylar cartilage. Le bord inférieur est artificielle ligne perpendiculaire de la partie inférieure de synovial condylar fois à l'os et le bord supérieur est le condylar cartilage. This area is easily recognized in the microscope (Figure Cette zone est facilement reconnaissable dans le microscope (Figure 2). 2).



Figure 2. a : The subsynovial connective tissue (SSCT), b : upper limit of SSCT, c : lower limit of SSCT, d : lower joint chamber, e : condylar bone, f : condylar cartilage, g : discus articularis (Goldner-trichrome) . Figure 2. A: L'subsynovial tissu conjonctif (SSCT), b: limite supérieure de SSCT, c: la limite inférieure de la SSCT, d: inférieur chambre commune, e: condylar os, f: condylar cartilage, g: discus articularis (Goldner - trichrome). From À partir de [9]. [9].

The fractional surface is the percentage of normal synovial lining. Les fractions de surface est le pourcentage de la normale synovial doublure. The fractional surface measurements were done in an Olympus BX 51 microscope (magnification 200×) by a single observer and an Olympus standard line-grid (Olympus Denmark, Ballerup, Denmark). Les fractions de la surface des mesures ont été réalisées dans un microscope Olympus BX 51 (grossissement × 200) par un seul observateur et d'une ligne standard Olympus réseau (Olympus Danemark, Ballerup, au Danemark). We counted the intersections with normal synovial lining, hyperplastic synovial lining and villous hyperplasia in the lower joint-chamber. Nous avons compté les intersections avec revêtement synovial normal, hyperplasique synovial villous hyperplasie muqueuse et dans la basse-chambre commune. A mean of 138 intersections were counted in each joint. Une moyenne de 138 intersections ont été comptées dans chaque commune. Both hyperplastic synovial lining and villous hyperplasia are considered pathological features, and the statistical evaluation was therefore done on the fraction of normal synovial lining. Les deux synovial hyperplasique villous hyperplasie muqueuse et sont considérés comme pathologiques caractéristiques et l'évaluation statistique a donc été fait sur la fraction de la normale synovial doublure.

Synovial thickness was measured by orthogonal intersections using the computer program SigmaScan Pro (SigmaScan Pro 4.03, Image Analysis, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Synovial épaisseur a été mesurée en utilisant les intersections orthogonales programme informatique SigmaScan Pro (SigmaScan Pro 4.03, l'analyse d'images, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). An attached digitizer and the Olympus standard line grid was randomly rotated over the synovial lining (magnification 200×). Un joint de numérisation et de la ligne de la grille standard Olympus a été tourné de manière aléatoire sur la doublure synovial (grossissement × 200). For each section 90–200 distances were measured on one section. Pour chaque section 90-200 distances ont été mesurées sur une section. A mean value per section (ie joint) was calculated, and this was multiplied by $\pi/4$ for correction of the oblique cutting phenomenon Une valeur moyenne par section (c'est-à-dire commune) a été calculé, ce qui a été multiplié par $\pi/4$ pour la correction du phénomène de coupe oblique [18]. [18].

An experienced histologist scored the inflammation degree in the SSCT by plasma cell presence blindly. Une expérience histologiste marqué l'inflammation SSCT degré dans le plasma par la

présence de cellules blindly. The degree of inflammation was given a score from 0 to 4. Le degré de l'inflammation a été donné un score de 0 à 4. Scoring criteria: 0 = no plasma cells; 1 = few, scattered; 2 = clearly present; 3 = multiple plasma cells organized in bands; 4 = massive presence of plasma cells. Score: 0 = pas de cellules de plasma, 1 = quelques-uns, éparpillés, 2 = bien présents; 3 = plasma multiples cellules organisées en bandes 4 = présence massive des cellules plasmatisques. Synovial proliferation was scored accordingly from 0 to 4. Synovial prolifération a été marqué en conséquence de 0 à 4. Scoring criteria: 0 = none; 1 = small areas with synovial proliferation; 2 = large areas with synovial proliferation; 3 = invasion into the joint cavity by synovial proliferation; 4 = joint cavity totally occupied by synovial proliferation. Score: 0 = aucun 1 = petites zones de prolifération synovial; 2 = de grandes zones avec synovial prolifération; 3 = invasion de la cavité articulaire synovial par la prolifération; 4 = cavité totalement occupé par synovial prolifération. A score was made of both the inner and outer synovial linings and the combined score was divided by two. Un score a été faite à la fois intérieure et extérieure synovial garnitures et le score combiné a été divisé par deux.

Stereological method application Stereological méthode d'application

We used Cavalieri's unbiased volume estimator Nous avons utilisé Cavalieri volume estimateur sans biais de la [19] on the 6.5 μ m sections to estimate the volume of the SSCT. [19] sur les 6,5 μ m sections d'estimer le volume de la SSCT. Point counting was only done in sections where synovial cells could be defined. Point de comptage a été fait uniquement dans les sections où les cellules synoviales pourrait être définie. The area was calculated using stereology software (CAST version 2, Visiopharm, Horsholm, Denmark) that projected an unbiased counting grid on the microscope image. La zone a été calculé en utilisant le logiciel stéréologie (CAST version 2, Visiopharm, Horsholm, Danemark) qui ont projeté une grille de comptage impartial sur le microscope image. A total magnification of 102 \times was used and the area per point was 7500 μ m². Un total de 102 \times grossissement a été utilisée et la superficie par point a été μ 7500 m².

By applying stereological methods 3D information can be obtained from correctly sampled 2D sections. En appliquant stereological méthodes 3D peut être obtenue à partir de l'échantillon correctement 2D sections. This enables an accurate, unbiased quantification. Cela permet une précision, la quantification objective. The optical fractionator was used for plasma cell counting in the SSCT on the 25 μ m sections L'optique de fractionnement du plasma a été utilisé pour la cellule de comptage dans les SSCT le 25 μ m sections [17 , 20]. [17, 20]. By using the optical fractionator, an unbiased estimate of the exact number of plasma cells in the SSCT can be calculated, producing an estimate of the severity of the chronic inflammation En utilisant l'optique de fractionnement, une estimation non biaisée du nombre exact de cellules plasmatisques dans la SSCT peut être calculé, en produisant une estimation de la gravité de l'inflammation chronique [21]. [21]. When using the optical fractionator with varying height sampling fraction the local changes in height (shrinkage) of the sections is taken into consideration Lors de l'utilisation de l'optique avec fractionnement varier la hauteur de la fraction d'échantillonnage des changements locaux de hauteur (rétrécissement) de la section est prise en considération [17]. [17].

The sections were viewed in an Olympus BX 50 microscope equipped with a Heindenhein VRZ 401 microcater. Les sections ont été considérées dans un microscope Olympus BX 50 équipé d'un Heindenhein VRZ 401 microcater. The microscope was mounted with a microscope stage and a 3 CCD video camera connected to a computer. Le microscope a été monté avec un microscope et d'un stade 3 CCD caméra vidéo connectée à un ordinateur. The stereology software superimposed a 2D-unbiased counting frame on the microscope image using a frame grabber (Flashpoint 3D PRO, Image Processing Solution Inc., North Reading, MA, USA). Le logiciel stéréologie superposées 2D-cadre impartial comptage au microscope image en utilisant un capteur d'image (Flashpoint 3D PRO, Image Processing Solution Inc, North Reading, MA, USA). Sections were studied in a total magnification of 1540. Les articles ont été étudiés dans un grossissement total de 1540. Fields of

view were sampled in a systematic and uniformly random manner with X- and Y-steps of 100 μ m. Champs de vue ont été échantillonnés de façon systématique et uniforme de manière aléatoire avec X et Y-pas de 100 μ m. The section height was measured uniformly in each section. La hauteur a été mesurée de manière uniforme dans chaque section. A disector height of 15 μ m was used with an upper and lower exclusion level of 5 μ m each. A disector hauteur de 15 μ m a été utilisé avec des limites supérieure et inférieure exclusion de 5 μ m chacune. In each field of view an unbiased counting frame with the area of 3440 μ m² was superimposed on the screen (Figure 3). Dans chaque domaine de l'affichage d'une image non biaisée compter avec la zone de 3.440 μ m² a été superposée à l'écran (Figure 3).

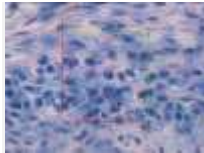


Figure 3. Typical band of plasma cells seen in the SSCT . Figure 3. Typiques de

la bande de cellules plasmatiques dans la SSCT. An unbiased counting frame is projected on the section in the CAST 2 computer program; counting is done inside this frame. Un cadre neutre comptage est projetée sur la section dans le programme informatique CAST 2; comptage se fait dans ce cadre. The criteria for identification of plasma cells were: a round nucleus, typical chromatin staining, and sparse cytoplasmic staining. Les critères pour l'identification des cellules plasmatiques sont les suivantes: un tour de noyau, la coloration typique de chromatine, et rares cytoplasmique staining. (*Toluidin Blue*, magnification: $\times 1540$) (*Toluidin Bleu*, magnification: $\times 1540$)

Statistics Statistiques

To compare inter-group differences on continuing data one-way analyses of variance tests were applied. Pour comparer les différences inter-groupe sur la poursuite d'un chemin de données des analyses de variance des tests ont été appliqués. Because of a value of zero in the plasma cell counting, the data were transformed to $\log(x+2)$, which also makes the data normally distributed. En raison d'une valeur de zéro dans le plasma des cellules de comptage, les données ont été transformées en $\log(x+2)$, qui rend les données distribuées normalement.

In the volume and number estimates, the variance of the method was calculated as the coefficient of error (CE). Dans le volume et le nombre des estimations, la variance de la méthode a été calculé comme le coefficient d'erreur (CE). [21]. [21]. The coefficient of variation was calculated for the histomorphometric measurements. Le coefficient de variation a été calculé pour l'histomorphométrique mesures.

Differences between the groups were tested using Kruskal-Wallis test and the two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test for intergroup differences the semi-quantitative scoring. Les différences entre les groupes ont été testés en utilisant Kruskal-Wallis test et les deux échantillons Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) pour tester les différences intergroupes semi-quantitative scores.

The statistics program Stata (Intercooled Stata 8.2, StataCorp, College Station, TX, USA) was used. Le programme statistique Stata (Stata intermédiaire 8.2, StataCorp, College Station, TX, USA) a été utilisé. In all calculations a $p < 0.05$ was considered significant. Dans tous les calculs, une $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Results Résultats

Thirty-two animals were available for histological investigation after completion of the study. Trente-deux animaux sont disponibles pour examen histologique, après l'achèvement de l'étude. Ten animals were lost due to the antigen-induced anaphylactic reaction. Dix animaux ont été perdus en raison de l'antigène induit une réaction anaphylactique. Additionally, one animal from

the systemic etanercept group was excluded from the calculations as an outlier because of a very high number of plasma cells in the SSCT of more than 3 standard deviations above the second highest. En outre, un animal de la systémique etanercept groupe a été exclu des calculs comme une valeur aberrante en raison d'un nombre très élevé de cellules plasmatiques dans la SSCT de plus de 3 écarts types au-dessus de la deuxième. The high cellular count may be explained by an intra-articular infection. La haute cellulaire count mai s'expliquer par une infection intra-articulaire. However, neither neutrophils nor bacteria were observed in the SSCT. Cependant, ni les bactéries ni les neutrophiles ont été observées dans les SSCT. Only animals completing the entire study were used in the statistical evaluation. Seuls les animaux de remplir l'ensemble de l'étude ont été utilisés dans l'évaluation statistique.

Data from the histomorphometry are shown in Figure Les données de l'histomorphométrie sont présentés dans la figure 4 . 4. Neither the fractional surface nor the thickness of the synovial lining changed after treatment with either IA or subcutaneous etanercept. Ni la fraction de surface, ni l'épaisseur de la paroi synovial changé après traitement par etanercept IA ou sous-cutanée.

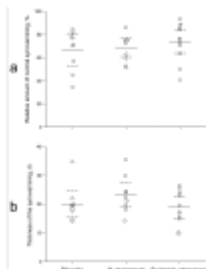


Figure 4. Histomorphometric results . Figure 4. Histomorphométrie

résultats. The dotted lines are the 95% confidence intervals. **A:** Fractional surface measurements. Les lignes pointillées sont les intervalles de confiance de 95%. **A:** Fractional surface measurements. No statistical differences are seen between the groups. **B:** Synovial lining thickness. Il n'existe pas de statistiques les différences sont observées entre les groupes. **B:** Synovial revêtement d'épaisseur. No statistical differences are seen between the groups. Il n'existe pas de statistiques les différences sont observées entre les groupes.

The semi-quantitative scoring of inflammation in the joint revealed that the systemic etanercept group had significantly lower scores ($p = 0.009$) using an ANOVA test. Le semi-quantitative de l'inflammation dans la notation de la commune a révélé que le groupe avait systémique etanercept scores significativement plus faible ($p = 0,009$) en utilisant un test ANOVA. When t-tests were done they showed significant differences to the saline ($p = 0.013$) and the IA etanercept group ($p = 0.0017$), respectively (Figure Quand t-tests ont été réalisés, ils ont montré des différences significatives de la saline ($p = 0,013$) et de l'IA étanercept ($p = 0,0017$), respectivement (Figure 5a). 5a). Figure Figure 5b shows the synovial proliferation scores. 5b montre la prolifération synovial scores. The systemic etanercept group scores lowest with $ap = 0.0025$ against the saline group and $p = 0.0061$ against the IA etanercept group. La systémique etanercept scores les plus bas du groupe avec $AP = 0,0025$ contre le groupe saline et $p = 0,0061$ contre l'IA groupe étanercept.

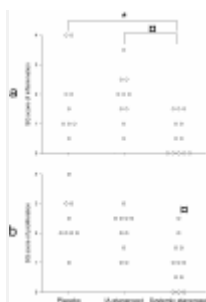


Figure 5. Semi-quantitative scores . Figure 5. Semi-quantitative scores.

a: SQ scores of inflammation. a: SQ évaluations de l'inflammation. Scoring criteria: 0 = no plasma cells; 1 = few, scattered; 2 = clearly present; 3 = multiple plasma cells organized in bands; 4 = massive presence of plasma cells. Score: 0 = pas de cellules de plasma, 1 = quelques-uns, éparpillés, 2 = bien présents; 3

= plasma multiples cellules organisées en bandes 4 = présence massive des cellules plasmatiques. b: SQ scores of synovial proliferation. b: SQ évaluations synovial prolifération. Scoring criteria: 0 = none; 1 = small areas with synovial proliferation; 2 = large areas with synovial proliferation; 3 = invasion into the joint cavity by synovial proliferation; 4 = joint cavity totally occupied by synovial proliferation. Score: 0 = aucun 1 = petites zones de prolifération synovial; 2 = de grandes zones avec synovial prolifération; 3 = invasion de la cavité articulaire synovial par la prolifération; 4 = cavité totalement occupé par synovial prolifération. A score was made of both the inner and outer synovial linings and the combined score was divided by two. Un score a été faite à la fois intérieure et extérieure synovial garnitures et le score combiné a été divisé par deux. α : $p < 0.01$, *: $p < 0.05$. α : $p < 0.01$, *: $p < 0,05$.

No differences in volume of the SSCT were seen between the groups (Figure Pas de différences dans le volume de la SSCT ont été observées entre les groupes (Figure [6a](#)). [6a](#)). The number of plasma cells in the SSCT was significantly lower in the systemic etanercept group compared to both the placebo and IA etanercept groups with an ANOVA test result of $p = 0.03$ and t-tests of $p = 0.04$ between the groups, respectively (Figure Le nombre de cellules plasmatiques dans la SSCT a été significativement inférieure dans le groupe étanercept systémique par rapport à un placebo et à la fois les groupes IA etanercept ANOVA avec un résultat de test de $p = 0,03$ et t-tests de $p = 0,04$ entre les groupes, respectivement (figure [6b](#)). [6b](#)).

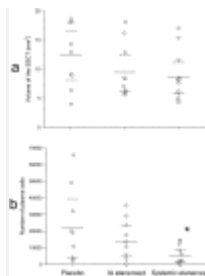


Figure 6. Stereological estimates . a: The volume of the SSCT. **Figure 6.**

Stereological estimations. A: Le volume de la SSCT. Dotted lines indicate the 95% confidence intervals. Les lignes en pointillé indiquent les intervalles de confiance de 95%. No significant differences are seen between the groups. **b:** The number of plasma cells in the SSCT estimated by the optical fractionator. Pas de différences significatives sont observées entre les groupes. **B:** Le nombre de cellules plasmatiques dans la SSCT estimé par l'optique de fractionnement. Dotted lines indicate the 95% confidence intervals. Les lignes en pointillé indiquent les intervalles de confiance de 95%. *: $p < 0.05$. *: $P < 0,05$.

Intra-observer variance Variance intra-observateur

Conventional histological measurements: The coefficient of variation was 0.042. Histologique des mesures classiques: Le coefficient de variation a été 0.042. Cell counting: The coefficient of variation was 0.12. Comptage des cellules: Le coefficient de variation était de 0,12. This is an acceptable value because of the relatively few and scattered cells in the sections Ceci est une valeur acceptable en raison de la relativement peu nombreuses et dispersées dans les sections des cellules [[22](#)]. [[22](#)].

Stereology: The $CE(N)$ value was 0.053. Stéréologie: Le marquage " CE " (N) est la valeur 0,053. The coefficient of error for cell counting was only calculated when the number of cells $> 10,000$ due to the low number and scattered positions of the cells in the sections Le coefficient d'erreur de comptage des cellules a été calculé uniquement lorsque le nombre de cellules > 10000 en raison du faible nombre et la dispersion des positions des cellules dans les sections [[23](#)]. $CE(Pi)$ value of the Cavalieri estimator was 0.03. [[23](#)]. CE (Pi) de l'estimateur Cavalieri était de 0,03.

Discussion Discussion

Inflammation in the TMJs in young rabbits was induced and maintained for 12 weeks by a modified method originally described by Kapila et al. Inflammation de la TMJs dans les jeunes lapins a été induite et maintenue pendant 12 semaines par une méthode modifiée initialement décrite par

Kapila et al. [16]. [16]. The model causes inflammatory changes in the TMJ and contains both an acute and a chronic stage predominated by mononuclear cells Le modèle causes inflammatoires dans les ATM et contient à la fois aiguë et chronique stade dominé par les cellules mononucléées [24 , 25], which is characteristic of the chronic inflammation in patients with JIA [24, 25], qui est caractéristique de l'inflammation chronique chez les patients atteints d'AJI [26] or rheumatoid arthritis [26] ou la polyarthrite rhumatoïde [27]. [27]. Thus, the histological features of this model resemble the conditions seen in both rheumatoid arthritis and JIA. Ainsi, les caractéristiques histologiques de ce modèle, vu les conditions ressemblent à la fois dans la polyarthrite rhumatoïde et la JIA. The ovalbumin-induced arthritis has been thoroughly tested and used for more than 40 years, but as with other experimental models they rarely each reflect the full extent of the complex, multi-faceted inflammatory process seen in human autoimmune disease L'arthrite induite par l'ovalbumine a été soigneusement testé et utilisé depuis plus de 40 ans, mais comme avec d'autres modèles expérimentaux rarement chaque refléter l'ampleur du complexe, à facettes multiples processus inflammatoire dans la maladie auto-immune [28 , 29]. [28, 29]. One must therefore always be careful when extrapolating data from animal studies to human studies. On doit donc toujours être prudent lors de l'extrapolation de données provenant d'études animales pour des études sur l'homme.

TNF- α contributes to joint damage by its diverse actions on proinflammatory cells and cytokines including the receptor activator for nuclear factor- κ B ligand (RANKL) pathway TNF- α contribue à l'atteinte par la diversité de ses actions sur des cellules et des cytokines proinflammatoires, y compris pour le récepteur activateur du facteur nucléaire- κ B ligand (RANKL) parcours [30]. [30]. TNF- α is elevated in both serum and synovial fluid of children with juvenile idiopathic arthritis TNF- α est élevée dans le sérum et les deux liquide synovial de l'enfant avec l'arthrite juvénile idiopathique [31]. [31]. Also, high levels of TNF- α present in synovial fluid from the TMJ are related to increased TMJ pain experience in rheumatoid arthritis patients Aussi, des niveaux élevés de TNF- α dans le liquide synovial de l'ATM sont liés à l'augmentation des ATM douleur des patients dans la polyarthrite rhumatoïde [32]. [32]. Blocking TNF- α by using subcutaneous etanercept has proven its efficacy and safety for the treatment of polyarticular JIA Blocage de TNF- α à l'aide de sous-etanercept a prouvé son efficacité et de sécurité pour le traitement de l'AJI polyarticulaire [12 , 13]. [12, 13]. Therefore, intra-articular blockade of TNF- α could be a possible therapy for patients with arthritis in the TMJ. Par conséquent, le commerce intra-articulaire blocus de TNF- α pourrait être une éventuelle thérapie pour les patients atteints d'arthrite à l'ATM.

Intra-articular corticosteroids improves jaw movement and reduces symptoms in arthritic temporomandibular joints in children with juvenile idiopathic arthritis Intra-articulaires de corticostéroïdes améliore mâchoire mouvement et réduit les symptômes de l'arthrite dans les articulations temporo-enfants avec l'arthrite juvénile idiopathique [8 , 33]. [8, 33]. However, the long-term effects of repeated IA corticosteroids on the mandibular growth are still unknown. Toutefois, les effets à long terme des corticostéroïdes IA répétées sur la croissance mandibulaire sont encore inconnues. In previous studies we have examined IA corticosteroids in antigen-induced TMJ arthritis in rabbits. Dans les études précédentes, nous avons examiné les corticostéroïdes en IA antigen-ATM arthrite induite chez le lapin. Although reducing TMJ inflammation, IA corticosteroids aggravates the arthritis-induced inhibition of the mandibular growth Bien que la réduction de l'inflammation ATM, IA corticoïdes aggrave l'arthrite induite par l'inhibition de la croissance mandibulaire [9 - 11]. [9 - 11].

The systemically administered etanercept was given once weekly (0.8 mg/kg), which is equivalent to the human dose per week given for the treatment of JIA L'étaanercept a été systématiquement administré une fois par semaine (0,8 mg / kg), ce qui équivaut à la dose humaine par semaine dans le traitement de la JIA [34 , 35]. [34, 35]. The etanercept dose given intra-articularly (0.1 mg/kg per joint) was adjusted from a human study L'étaanercept dose intra-articulaire (0,1 mg / kg

par commune) a été adapté à partir d'une étude de l'homme [36]. [36]. However, no strict regimen for IA etanercept treatment exists. Toutefois, aucun régime strict de traitement existe IA etanercept [37], and it can be argued that a higher dose should be given. [37], et on peut faire valoir qu'une dose plus élevée devrait être donnée. There are currently no studies describing the dose/response of etanercept in rabbits. Il n'y a actuellement aucune étude décrivant la dose-réponse de l'éta-nercept chez le lapin. However, one study reports that even high doses of etanercept is well tolerated in healthy rabbit eyes where a dose of 1 mg/kg was administered. Toutefois, une étude rapporte que même de fortes doses d'etanercept est bien toléré chez des yeux de lapin où une dose de 1 mg / kg a été administrée [38]. [38]. This implies that higher doses also can be given IA without toxic effects. Cela signifie que des doses plus élevées peuvent aussi être donné IA sans effets toxiques.

The model is essentially based on antigenic stimulation by ovalbumin, which causes a systemic activation of the immune system, proliferation of B-cells which are transformed to plasma cells releasing antibodies in the synovial tissues. Le modèle est fondé essentiellement sur la stimulation antigénique par l'ovalbumine, qui provoque une activation systémique du système immunitaire, la prolifération des cellules B, qui sont transformées en plasma des cellules qui en libérant des anticorps dans le tissu synovial. Therefore, because systemic administration with the highest accumulated dose has the greatest potential of suppressing the number of plasma cells systemically. Par conséquent, parce que l'administration systémique de la plus haute dose a accumulé le plus grand potentiel de la suppression du nombre de cellules plasmatiques systémique. Herein lays a bias in this model when comparing systemic and local drug administration when evaluating the number plasma cells. Herein établit un biais dans ce modèle lors de la comparaison systémique et locale lors de l'évaluation de l'administration du médicament, le nombre de cellules plasmatiques. But what we can see is that local administration of etanercept does not lower the number of plasma cells compared to saline injections, meaning that the IA etanercept does not lower the migration of plasma cells to the inflamed joint. Mais ce que nous pouvons voir, c'est que l'administration locale de l'etanercept ne réduit pas le nombre de cellules plasmatiques par rapport aux injections de solution saline, ce qui signifie que l'IA etanercept ne réduit pas la migration des cellules plasmatiques de l'inflammation de l'articulation. Using this model on rabbit knees Idogawa and co-workers showed that the TNF-production is high in the joint initially after ovalbumin injection and suggested that the inflammation is TNF-driven. L'utilisation de ce modèle sur les genoux de lapin Idogawa et les collègues de travail ont montré que le TNF-production est élevé dans la commune d'abord après l'injection et l'ovalbumine a suggéré que l'inflammation est TNF-conduit. However, our IA etanercept injections were performed seven days after ovalbumin injection where the inflammation is chronic. Cependant, notre IA etanercept injections ont été effectuées les sept jours suivant l'ovalbumine injection où l'inflammation est chronique. This may explain why the effects of the IA etanercept are low; we speculate that the effect on initial inflammation can be higher than in chronic antigen-induced arthritis. Cette mai expliquer pourquoi les effets de l'etanercept IA sont faibles, on spécule que l'effet sur l'inflammation initiale peut être plus élevé que dans les chroniques antigène-induced arthritis.

The lack of effect of IA etanercept could also be explained by its pharmacokinetics. L'absence d'effet de l'IA etanercept pourrait aussi être expliquée par sa pharmacocinétique. The distribution of etanercept is rapid, and it will therefore quickly diffuse out of the joint. La distribution de l'éta-nercept est rapide, et il va donc rapidement diffuse de la commune. With a half-life between 70.8 and 96.4 hours in the organism it is possible that the IA concentration is rather low after injection. Avec une demi-vie entre 70,8 et 96,4 heures dans l'organisme, il est possible que l'IA est plutôt faible concentration après l'injection [35]. [35]. The time the etanercept stays within the joint is not known. Le temps de séjour au sein de l'etanercept commune n'est pas connue. Also, the accumulated total dose given is twelve times higher in the systemic group and in combination with the rapid distribution of etanercept this could be the reason for the lack of effect of IA

etanercept. Aussi, l'accumulation de la dose totale administrée est douze fois plus élevée dans le groupe et systémiques en combinaison avec la diffusion rapide de l'éetanercept ce qui pourrait être la raison de l'absence d'effet de l'éetanercept IA. Applying the etanercept intra-articularly too often could result in scar-tissue formation and is not advised. Application de l'etanercept intra-articulaire, trop souvent peut entraîner la formation de tissu cicatriciel, et n'est pas conseillée.

The results of the fractional surface measurements did not reveal differences between the groups (Figure Les résultats de la fraction de surface mesures n'ont pas révélé des différences entre les groupes (Figure 4a). 4a). A large percentage of the synovial lining is normal in all groups, and a fractional surface measurement does not categorize the villous hyperplasia or the hyperplastic synovium according to degree, but merely as being present or not. Un grand pourcentage de la doublure synovial est normal dans tous les groupes, et une fraction de surface de mesure ne doit pas classer les villous hyperplasie ou de la synoviale hyperplasique selon le degré, mais simplement comme la présence ou non. However, when given scores, clear statistical evidence of lower scores in the systemic etanercept group compared to the other groups was seen (Figure Toutefois, lors d'évaluations, de préciser les preuves statistiques des scores plus bas dans le groupe éetanercept systémique par rapport aux autres groupes a été observée (Figure 5b). 5b). Therefore, systemic etanercept has favorable immunomodulatory effects on the synovial lining in this model. Par conséquent, l'etanercept a systémique favorable immunomodulatrice des effets sur le revêtement synovial dans ce modèle.

The thickness of the synovial lining was no different between the groups (Figure L'épaisseur de la paroi synovial n'était pas différente entre les groupes (Figure 4b). 4b). This result was also found in our previous study using IA corticosteroid Ce résultat a également été trouvé dans notre précédente étude sur l'utilisation de corticoïdes IA [9]. 9].

Semi-quantitative scoring of the inflammation in the SSCT revealed reduced inflammation in the systemic etanercept group. Semi-quantitative la notation de l'inflammation dans les SSCT révélé réduit l'inflammation systémique dans le groupe éetanercept. SQ scores (Figure SQ évaluations (Figure 5a) and estimation of the number of plasma cells in the SSCT (Figure 5a) et l'estimation du nombre de cellules plasmatisques dans la SSCT (Figure 6b) both indicate that the chronic inflammation is effectively reduced in the rabbit. 6b) indiquent que l'inflammation chronique est effectivement réduite chez le lapin.

No difference between the saline and IA etanercept groups was present, neither in scoring of the synovial lining nor the SSCT. Pas de différence entre la solution saline et groupes IA etanercept était présent, ni dans la notation de la synovial doublure ni le SSCT. Previously, we have found that IA saline injections did not cause inflammation nor accumulation of plasma cells in the non-pathological SSCT Auparavant, nous avons constaté que les IA saline injections n'ont pas causé l'inflammation, ni de l'accumulation des cellules plasmatisques dans la non-pathologique SSCT [9]. 9]. Therefore, because the SQ scores and synovial lining measurements were similar for the IA saline and IA etanercept groups, we conclude that IA etanercept has no significant effect on the parameters studied in this study of chronic inflammation. Par conséquent, parce que la SQ et les évaluations synovial doublure mesures sont similaires pour l'IA et IA saline etanercept groupes, nous pouvons conclure que l'éetanercept IA n'a pas d'effet significatif sur les paramètres étudiés dans cette étude de l'inflammation chronique.

Conclusion Conclusion

Although numerous cytokines are involved in the pathogenesis of JIA Bien que de nombreuses cytokines sont impliqués dans la pathogenèse de l'AJI [31], TNF- α -blockade by the use of etanercept alone had significant anti-inflammatory effects on experimentally ovalbumin-induced

TMJ arthritis. [31]. le TNF- α -blocus par l'utilisation de l'étanercept seul a eu des effets anti-inflammatoires sur l'ovalbumine expérimentalement induite TMJ arthrite. However, in the parameters used in this study IA etanercept (0.1 mg/kg) had no significant effects on the severity of inflammation in ovalbumin antigen-induced arthritis and was inferior to systemic administration of etanercept in management of chronic inflammation. Toutefois, dans les paramètres utilisés dans cette étude IA etanercept (0,1 mg / kg) n'a pas eu d'effets significatifs sur la sévérité de l'inflammation dans l'ovalbumine arthrite induite par l'antigène et a été inférieure à l'administration systémique de l'étanercept dans la gestion de l'inflammation chronique.

Abbreviations Abréviations

JIA: Juvenile Idiopathic Arthritis; TMJ: Temporomandibular Joint; IA: Intra-articular; TNF: Tumor Necrosis Factor; SQ: Semi-quantitative; SSCT: Sub-synovial Connective Tissue; CE: Coefficient of Error; RANKL: Receptor Activator for Nuclear Factor- κ B Ligand. AJI: Arthrite juvénile idiopathique; ATM: articulation temporo; IA: intra-articulaire; TNF: Tumor Necrosis Factor; SQ: semi-quantitative; SSCT: Sub-synovial du tissu conjonctif; CE: Coefficient d'erreur; RANKL: Receptor Activator for Nuclear Factor - κ B Ligand.

Competing interests Des groupes d'intérêt

The authors declare that they have no competing interests. Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas des intérêts concurrents.

Authors' contributions Auteurs des contributions

KDK, PS, AK, TKP and TH designed and conducted the experiment. CdC, PS, AK, TKP et TH conçu et réalisé l'expérience. KDK, EH, AK and JRN decided upon the histological methods to be used. KDK, EH, AK et JRN décidé d'histologiques méthodes à utiliser. KDK did the histomorphometric, stereological data collection and statistics under supervision by AK and JRN. KDK le histomorphométrique, stereological la collecte de données et de statistiques sous la supervision d'AK et JRN. EH conducted the semi-quantitative assessments. EH mené l'évaluation semi-quantitative. KDK drafted the initial manuscript. KDK rédigé le manuscrit initial. All authors have made significant contributions to the manuscript regarding content and interpretation and read and approved the final manuscript. Tous les auteurs ont fait des contributions importantes au manuscrit en matière de contenu et de l'interprétation et lu et approuvé le manuscrit final.

Acknowledgements Remerciements

The authors would like to thank laboratory technicians Sussi Madsen and Jette Barlach for skilful technical assistance. Les auteurs tiennent à remercier les techniciens de laboratoire Sussi Barlach Jette Madsen et habile de l'assistance technique. We thank Morten Frydenberg from the Department of Biostatistics, Faculty of Health Science, Aarhus University, Denmark for statistical consultation. Nous remercions Morten Frydenberg du Département de biostatistique, Faculté des sciences de la santé, Université d'Aarhus, au Danemark pour les statistiques de consultation. Furthermore, the authors thank the financial supporters; The Research Foundation of Aarhus University, the Danish Council for Strategic Research, the Lundbeck Foundation and the Danish Medical Research Council. En outre, les auteurs remercient les supporters; La Fondation pour la recherche de l'Université d'Aarhus, le Conseil danois pour la recherche stratégique, la Fondation Lundbeck et de la Danish Medical Research Council.

References Références

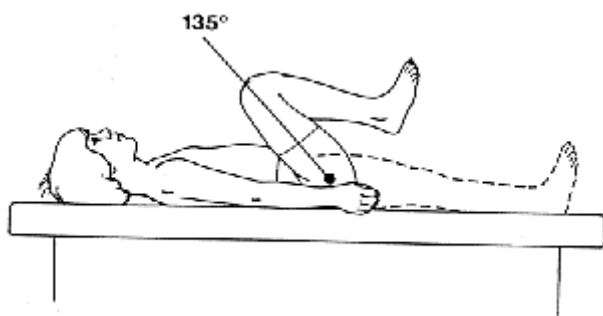
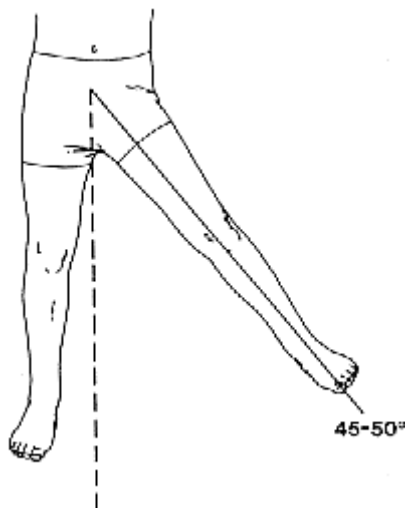
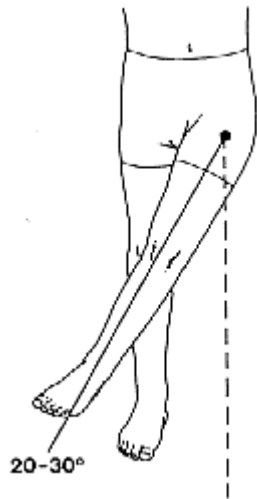
1. Kuseler A, Pedersen TK, Herlin T, Gelineck J: **Contrast enhanced magnetic resonance imaging as a method to diagnose early inflammatory changes in the temporomandibular joint in children with juvenile chronic arthritis.** Kuseler A, Pedersen savoirs traditionnels, Herlin T, J Gelineck: **Contraste amélioré l'imagerie par résonance magnétique en tant que méthode de diagnostic précoce de l'inflammation dans l'articulation temporo-enfants avec l'arthrite chronique juvénile.**
J Rheumatol 1998, **25** : 1406-1412. [PubMed Abstract](#) *J Rheumatol* 1998, **25**: 1406-1412.
[PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
2. Twilt M, Arends LR, Cate RT, Suijlekom-Smit LW: **Incidence of temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis.** Twilt M, Arends LR, Cate RT, Suijlekom-Smit LW: **Incidence de l'articulation temporo-implication dans l'arthrite juvénile idiopathique.**
Scand J Rheumatol 2007, **36** : 184-188. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) *Scand J Rheumatol* 2007, **36**: 184-188. [PubMed Abstract](#) | [Full Text Publisher](#)
[Return to text](#)
3. Pedersen TK, Jensen JJ, Melsen B, Herlin T: **Resorption of the temporomandibular condylar bone according to subtypes of juvenile chronic arthritis.** TK Pedersen, Jensen JJ, Melsen B, Herlin T: **résorption de l'os temporo condylar selon les sous-types de l'arthrite chronique juvénile.**
J Rheumatol 2001, **28** : 2109-2115. [PubMed Abstract](#) *J Rheumatol* 2001, **28**: 2109-2115.
[PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
4. Stabrun AE: **Impaired mandibular growth and micrognathic development in children with juvenile rheumatoid arthritis.** Stabrun AE: **diminution de la croissance mandibulaire et micrognathic développement chez les enfants avec arthrite rhumatoïde juvénile. A longitudinal study of lateral cephalographs. Une étude longitudinale de cephalographs latérale.**
Eur J Orthod 1991, **13** : 423-434. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) *Eur J Orthod* 1991, **13**: 423-434. [PubMed Abstract](#) | [Full Text Publisher](#)
[Return to text](#)
5. Sidiropoulou-Chatzigianni S, Papadopoulos MA, Kolokithas G: **Dentoskeletal morphology in children with juvenile idiopathic arthritis compared with healthy children.** Sidiropoulou-Chatzigianni S, Papadopoulos, MA, Kolokithas G: **Dentoskeletal la morphologie de l'enfant avec l'arthrite juvénile idiopathique par rapport à des enfants sains.**
J Orthod 2001, **28** : 53-58. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) *J Orthod* 2001, **28**: 53-58. [PubMed Abstract](#) | [Full Text Publisher](#)
[Return to text](#)
6. Kjellberg H: **Juvenile chronic arthritis.** Kjellberg H: **l'arthrite chronique juvénile. Dentofacial morphology, growth, mandibular function and orthodontic treatment. Dento-morphologie, de la croissance, la mandibule et de la fonction de traitement orthodontique.**
Swed Dent J Suppl 1995, **109** : 1-56. [PubMed Abstract](#) *Swed Dent J Suppl* 1995, **109**: 1-56. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
7. Ranly DM: **Craniofacial growth.** Ranly DM: **craniofaciales croissance.**
Dent Clin North Am 2000, **44** : 457-70. [PubMed Abstract](#) *Dent Clin North Am* 2000, **44**: 457-70. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)

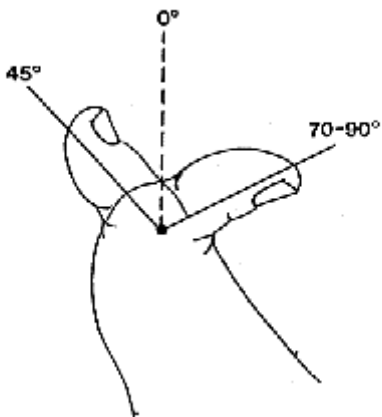
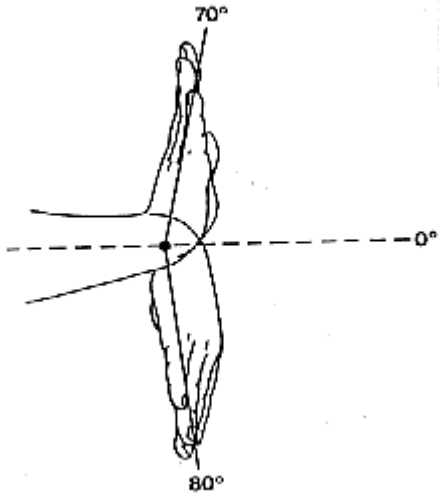
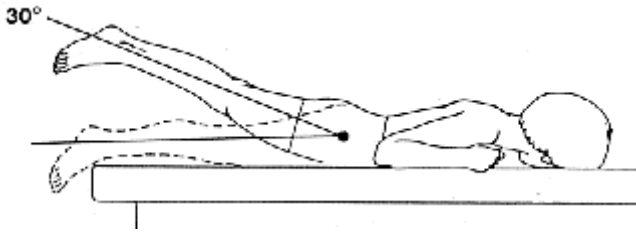
8. Arabshahi B, Dewitt EM, Cahill AM, Kaye RD, Baskin KM, Towbin RB, Cron RQ: **Utility of corticosteroid injection for temporomandibular arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis.** ARABSHAH B, Dewitt EM, Cahill AM, Kaye RD, Baskin KM, Towbin RB, Cron RQ: **Utilitaire pour l'injection de corticostéroïdes temporomandibulaire l'arthrite chez les enfants atteints de l'arthrite juvénile idiopathique.**
Arthritis Rheum 2005, **52** : 3563-3569. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) *Arthritis Rheum* 2005, **52**: 3563-3569. [PubMed Abstract](#) | [Full Text Publisher](#)
[Return to text](#)
9. Kristensen KD, Stoustrup P, Kùseler A, Pedersen TK, Nyengaard JR, Hauge EM, Herlin T: **Quantitative histological changes of repeated antigen-induced arthritis in the temporomandibular joints of rabbits treated with intra-articular corticosteroid.** Kristensen, KD, Stoustrup P, Kùseler A, Pedersen savoirs traditionnels, Nyengaard JR, Hauge EM, Herlin T: **Quantitative modifications histologiques rùpétés de l'arthrite induite par l'antigène dans les articulations temporo des lapins traités avec des intra-articulaires de corticostéroïdes.**
J Oral Pathol Med 2008, **37** : 437-444. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) *J Oral Pathol Med* 2008, **37**: 437-444. [PubMed Abstract](#) | [Full Text Publisher](#)
[Return to text](#)
10. Stoustrup P, Kristensen KD, Kùseler A, Gelineck J, Cattaneo PM, Pedersen TK, Herlin T: **Reduced mandibular growth in experimental arthritis in the temporomandibular joint treated with intra-articular corticosteroid.**
Eur J Orthod 2008, **30** : 111-119. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
11. Stoustrup P, Kristensen KD, Pedersen TK, Kùseler A, Cattaneo PM, Gelineck J, *et al* .: **Antigen induced arthritis in the temporomandibular joint in growing rabbits treated with repeated intraarticular corticosteroid.**
Ann Rheum Dis 2007, **66** (Suppl II) : 111.
[Return to text](#)
12. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK: **Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.**
N Engl J Med 2000, **342** : 763-9. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
13. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore JB, White B, Giannini EH, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group: **Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis.**
Arthritis Rheum 2006, **54** : 1987-1994. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
14. Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, Konig M, Holm CC, Rogind H, Boesen M, Danneskiold-Samsøe B, Torp-Pedersen S: **A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis.**
Scand J Rheumatol 2006, **35** : 341-345. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
15. Stoustrup P, Kristensen K, Kùseler A, Pedersen T, Gelineck J, Herlin T: **Intra-articular vs. systemic administration of etanercept in antigen-induced arthritis in the temporomandibular joint. Part II: mandibular growth.**
Pediatric Rheumatology 2009, **7** : 6. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#)
[Return to text](#)

16. Kapila S, Lee C, Tavakkoli Jou MR, Miller AJ, Richards DW: **Development and histologic characterizations of an animal model of antigen-induced arthritis of the juvenile rabbit temporomandibular joint.**
J Dent Res 1995, **74** : 1870-1879. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
17. Dorph-Petersen KA, Nyengaard JR, Gundersen HJ: **Tissue shrinkage and unbiased stereological estimation of particle number and size.**
J Microsc 2001, **204** : 232-46. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
18. Jensen EB, Gundersen HJ, Osterby R: **Determination of membrane thickness distribution from orthogonal intercepts.**
J Microscopy 1979, **115** : 19-33. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
19. Gundersen HJ, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Møller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sørensen FB, Vesterby A, *et al* .: **Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis.**
APMIS 1988, **96** : 379-394. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
20. Gundersen HJ: **Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones, in memory of William R. Thompson.**
J Microsc 1986, **143** : 3-45. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
21. Gundersen HJ, Jensen EB, Kieu K, Nielsen J: **The efficiency of systematic sampling in stereology – reconsidered.**
J Microscopy 1999, **193** : 199-211. [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
22. Dorph-Petersen KA, Nyengaard JR, Gundersen HJ: **Tissue shrinkage and unbiased stereological estimation of particle number and size.**
J Microsc 2001, **204** : 232-46. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
23. Gundersen HJ, Jensen EB, Kieu K, Nielsen J: **The efficiency of systematic sampling in stereology – reconsidered.**
J Microscopy 1999, **193** : 199-211. [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
24. Hirota Y, Habu M, Tominaga K, Sukedai M, Matsukawa A, Nishihara T, Fukuda J: **Relationship between TNF-alpha and TUNEL-positive chondrocytes in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint.**
J Oral Pathol Med 2006, **35** : 91-98. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
25. Habu M, Tominaga K, Sukedai M, Alstergren P, Ohkawara S, Kopp S, Fukuda J: **Immunohistochemical study of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist in an antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint.**
J Oral Pathol Med 2002, **31** : 45-54. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
26. Cassidy JT, Petty RE: **Chronic Arthritis in Childhood.** In *Textbook of pediatric rheumatology* . Edited by: Cassidy JT, Petty RE. Elsevier Saunders; 2005:222.
[Return to text](#)
27. Kim HJ, Berek C: **B cells in rheumatoid arthritis.**
Arthritis Res 2000, **2** : 126-31. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

[Return to text](#)

28. Dumonde DC, Glynn LE: **The production of arthritis in rabbits by an immunological reaction to fibrin.**
Br J Exp Pathol 1962, **43** : 373-383. [PubMed Abstract](#)
[Return to text](#)
29. Arnett HA, Viney JL: **Considerations for the sensible use of rodent models of inflammatory disease in predicting efficacy of new biological therapeutics in the clinic.**
Adv Drug Deliv Rev 2007, **59** : 1084-1092. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
30. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM: **RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution.**
Annu Rev Immunol 2002, **20** : 795-823. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
31. Woo P: **Cytokines and juvenile idiopathic arthritis.**
Curr Rheumatol Rep 2002, **4** : 452-457. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
32. Nordahl S, Alstergren P, Kopp S: **Tumor necrosis factor-alpha in synovial fluid and plasma from patients with chronic connective tissue disease and its relation to temporomandibular joint pain.**
J Oral Maxillofac Surg 2000, **58** : 525-530. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
33. Weiss PF, Arabshahi B, Johnson A, Bilaniuk LT, Zarnow D, Cahill AM, *et al* .: **High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound.**
Arthritis Rheum 2008, **58** : 1189-1196. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
34. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, Burge DJ: **Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.**
Arthritis Rheum 2004, **50** : 353-363. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
35. Yim DS, Zhou H, Buckwalter M, Nestorov I, Peck CC, Lee H: **Population pharmacokinetic analysis and simulation of the time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis.**
J Clin Pharmacol 2005, **45** : 246-256. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
36. Bliddal H, Qvistgaard E, Terslev L, Savnik A, Holm CC, Kristoffersen H: **Injection of etanercept into arthritic joints. II: Dose-response and efficacy.**
Proceedings of the 2002 Annual European Congress of Rheumatology; 2002 Jun 15-20, Stockholm, Sweden 2002.
[Return to text](#)
37. Fisher BA, Keat A: **Should we be using intraarticular tumor necrosis factor blockade in inflammatory monoarthritis?**
J Rheumatol 2006, **33** : 1934-1935. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)
38. Kivilcim M, Peyman GA, Kazi AA, Dellacroce J, Ghobrial RN, Monzano R: **Intravitreal toxicity of high-dose etanercept.**
J Ocul Pharmacol Ther 2007, **23** : 57-62. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
[Return to text](#)







**IRM montrant une sacro-iliite
ou sacro-iléite**

Il y a 16 CIRCONSTANCES devant lesquelles il faut rechercher attentivement une luxation congénitale de hanche.

TORTICOLIS



1 TORTICOLIS sur 5 présente une L.C.H.



ANTÉCÉDENTS
trop souvent
ignorés

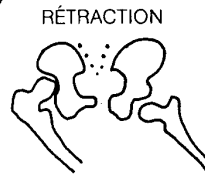
- 1 Antécédents familiaux
- 2 SIÈGE
- 3 CÉSARIENNE
- 4 Oligohydramnios
- 5 HTA maternelle
- 6 Retard de croissance intra-utérin
- 7 Primiparité + gémellité
- 8 GROS POIDS DE NAISSANCE
- 9 Pied TALUS
- 10 TORTICOLIS
- 11 Trouble postural
- 12 Limitation du volant d'abduction
- 13 Trouble du tonus
- 14 FILLE
- 15 Ethnie géographique
- 16 TOUTE MALFORMATION quelle qu'elle soit.



HÉMYSYNDROME
hypo ou hypertonie
du TRONC



PIED TALUS
« tout pied bot »



RÉTRACTION

« toute asymétrie
du bassin »

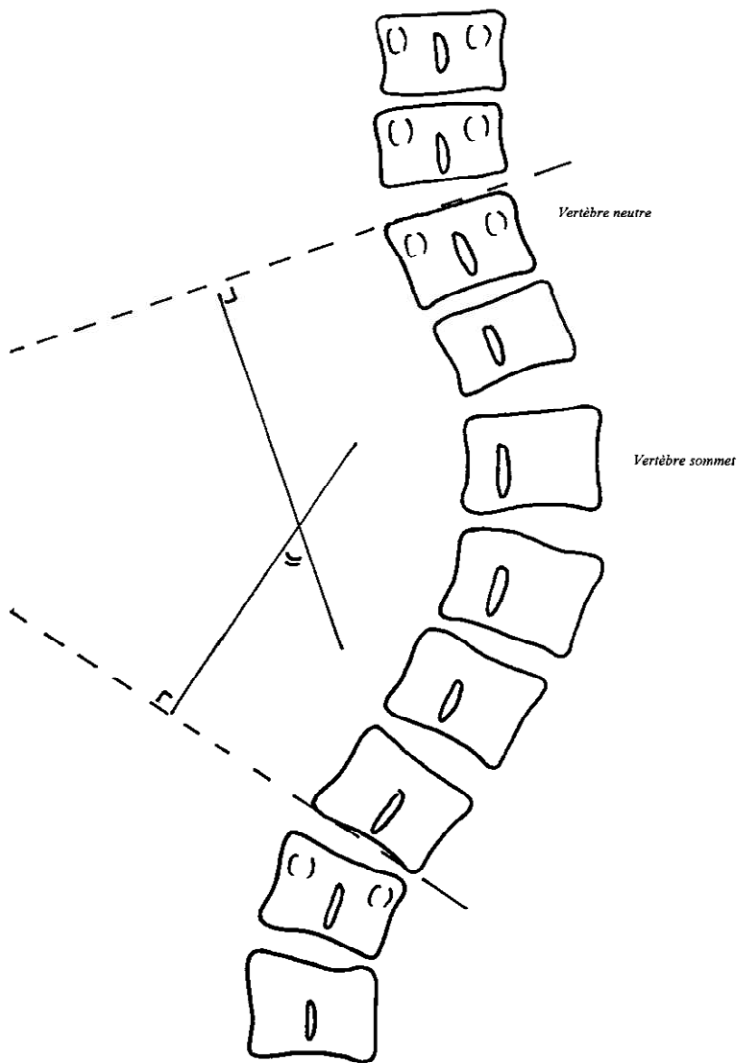


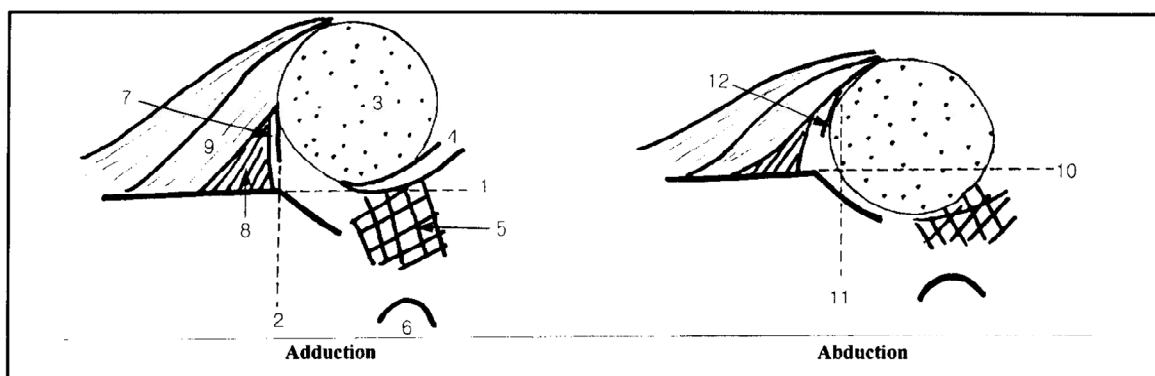
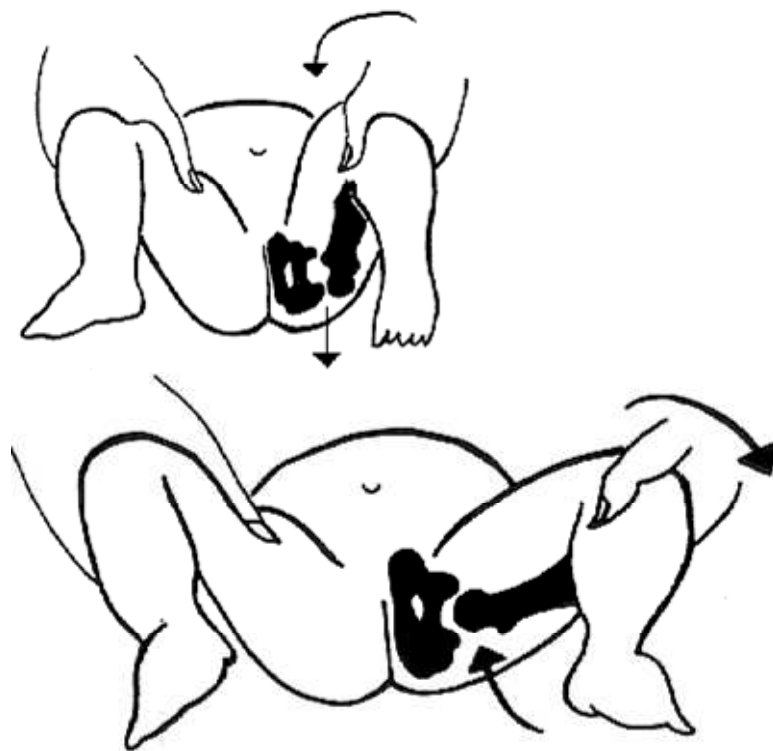
PRÉSENTATION
DU
SIÈGE

« surtout si césarienne »

L'ASSOCIATION DE 2 SIGNES MULTIPLIE LE RISQUE PAR 4



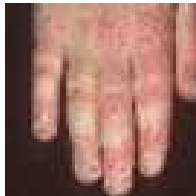
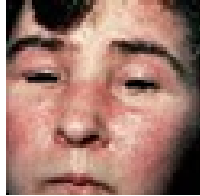




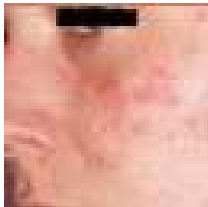
1. Le pourcentage de couverture osseuse est nul.
2. En adduction, l'horizontale tracée à partir de l'extrémité distale du limbus coupe le toit osseux du cotyle à sa partie la plus externe.
3. Tête fémorale.
4. Ligament rond
5. Pulvinar
6. Pubis


7. Limbus et cartilage cotyloïdien dont la couverture est d'environ la moitié de la tête.
8. Attaches capsulaires épaissies.
9. Muscle petite fessier.
10. En abduction, le pourcentage de couverture osseuse est de 30%
11. En abduction, l'horizontale tracée à partir de l'extrémité distale du limbus coupe le toit osseux du cotyle à sa partie moyenne.
12. Bonne visualisation du limbus.

Lésions de dermatomyosite



Lésions du LED





âge	Avec douleur	Sans douleur
1-3 ans	-Arthrite septique,ostéomyélite -Synovite transitoire	-Luxation congénitale hanche ou LCH -IMC
	-traumatisme	-Inégalité de L du membre -Arthrite juvénile chronique ou AJC
3-10 ans	-synovite transitoire - arthrite infectieuse -Traumatisme -AJC -Maladie de Perthes aiguë -Affection maligne	-Maladie de Perthes chronique -LCH -Maladie de Duchenne -AJC
11-16 ans	-Épiphysiolyse aiguë de la hanche -AJC -Traumatisme -Arthrite infectieuse -Tumeur osseuse	-Épiphysiolyse chronique de la hanche -AJC -Hanche dysplasique

Causes de boîterie chez l'enfant