



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉDECIN - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Arthrite juvénile idiopathique

Protocole national de diagnostic et de soins

Juillet 2009

Ce guide médecin est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2, avenue du Stade-de-France - F 93218 Saint-Denis-la-Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Liste des abréviations	4
1. Introduction.....	5
1.1 Épidémiologie	5
1.2 Objectifs.....	5
1.3 Méthode de travail	5
2. Forme systémique d’AJI.....	6
2.1 Diagnostic et bilan initial	6
2.2 Prise en charge thérapeutique	10
3. Formes polyarticulaires sans facteurs rhumatoïdes et formes oligoarticulaires	21
3.1 Diagnostic et bilan initial	21
3.2 Prise en charge thérapeutique des formes polyarticulaires sans facteurs rhumatoïdes et des formes oligoarticulaires	24
ANNEXE 1. Tableau des principaux traitements généraux disponibles utilisés dans la forme systémique et dans les formes oligo- et polyarticulaires de l’AJI	32
ANNEXE 2. RÉFÉRENCES	34
ANNEXE 3. Liste des centres de références et compétences pédiatriques du groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares	44
ANNEXE 4. LISTE DES PARTICIPANTS À L’ÉLABORATION DU PNDS....	46

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la Haute Autorité de Santé édite le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour l’arthrite juvénile. Ce PNDS a été élaboré en partenariat avec le centre de référence labellisé, en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008. Ce PNDS est révisé tous les 3 ans. Dans l’intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

ACPA	Anticorps antipeptides citrullinés
AJI	Arthrite juvénile idiopathique
AINS	Anti-Inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ASCA	Anticorps antisaccharomyces cerevisiae
CINCA	Syndrome chronique inflammatoire neurologique cutané et articulaire
CMV	Cytomégalovirus
CRP	C réactive protéine
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
EBM	Evidence based medicine
EBV	Epstein Barr virus
EVA	Échelle visuelle analogique
FAN	Facteurs antinucléaires
FS-AJI	Forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique
HAS	Haute Autorité de Santé
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MPR	Médecin de médecine physique et réadaptation
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SAM	Syndrome d'activation macrophagique
TRAPS	TNF Receptor associated periodic syndrome

1. Introduction

1.1 Épidémiologie

Selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR), l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) comporte sept entités cliniques.

Celles-ci comprennent la forme systémique d'AJI (FS-AJI), dite maladie de Still (environ 4-17 % des cas), la forme oligoarticulaire (environ 27-56 % des cas), la forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde dite séronégative (11-28 %), l'AJI associée aux enthésopathies (3-11 %), l'AJI associée au psoriasis (2-11 %), la rare polyarthrite rhumatoïde (forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde) (2-7 %), et les arthrites indifférenciées. La prévalence de l'AJI en Europe et en Amérique du Nord varie de 16 à 150/100 000. En France, on estime que la prévalence de l'AJI se situe entre 2 000 et 4 000 patients. En 2008, 3641 patients ont bénéficié de l'ALD hors liste à ce titre.

1.2 Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle d'un patient atteint d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) dans sa forme systémique (maladie de Still), oligoarticulaire ou polyarticulaire sans facteur rhumatoïde. Ces trois formes représentent environ deux tiers des cas.

Pour les autres formes d'AJI, compte tenu de la faiblesse des données spécifiquement pédiatriques, il a semblé préférable de se référer aux recommandations récentes des experts rhumatologues français concernant la prise en charge de la spondylarthropathie, de l'arthrite associée au psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte.

Le médecin peut se référer au PNDS pour établir le protocole de soins. Si le PNDS décrit les principaux aspects de la prise en charge d'un enfant atteint de l'une de ces différentes formes d'AJI, il ne peut cependant envisager tous les cas particuliers.

Dans le cadre de ce PNDS, la FS-AJI et les formes oligo- et polyarticulaires qui posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques différents sont envisagées séparément.

1.3 Méthode de travail

Le groupe de travail a consulté les principales références de la littérature (méta-analyses, essais cliniques et études de cohortes) et les principaux ouvrages de rhumatologie pédiatrique publiés en langue anglaise et française indexés dans Pubmed de 1998 à août 2008, à partir des mots-clés « systemic juvenile arthritis, Still disease, juvenile arthritis, oligoarticular juvenile arthritis, polyarticular juvenile arthritis, juvenile oligoarthritis, juvenile polyarthritis ». Seuls les articles concernant les manifestations cliniques et la prise en charge ont été retenus.

2. **Forme systémique d’AJI**

2.1 **Diagnostic et bilan initial**

2.1.1 **Objectifs principaux**

- Établir le diagnostic de forme systémique d’AJI (FS-AJI).
- Annoncer le diagnostic et présenter les différents aspects de la prise en charge.
- Poser les indications thérapeutiques.

2.1.2 **Professionnels impliqués**

Le diagnostic initial d’AJI doit être fait en lien avec un centre de référence ou de compétence en rhumatologie pédiatrique (cf. liste en annexe 3). Il est confirmé dans les formes qui ne paraissent pas typiques par le pédiatre spécialiste de l’un de ces centres.

2.1.3 **Diagnostic**

► **Clinique**

- La FS-AJI survient préférentiellement entre l’âge de 1 et 5 ans ; elle s’observe rarement avant l’âge de 1 an et à l’adolescence.
- Le diagnostic de forme systémique d’arthrite juvénile idiopathique (maladie de Still) est un diagnostic d’élimination. Il nécessite la présence :
 - D’une fièvre quotidienne pendant au moins 15 jours. Typiquement, la courbe thermique prise et notée toutes les 4 heures comporte un à deux pics ≥ 39 °C quotidiens, avec retour rapide à une température normale ou basse (typiquement < 37 °C entre les pics).
 - D’une ou plusieurs arthrites (qui peuvent cependant parfois n’apparaître qu’après plusieurs mois ou années). Souvent des arthralgies/myalgies sévères sont associées.
 - Et au moins de l’un des éléments suivants :
 - Éruption cutanée : typiquement macules transitoires survenant lors des pics fébriles. Sa présence associée à celle d’arthrite (s) est particulièrement évocatrice du diagnostic. Un dermatographisme ou un aspect urticarien sont plus rares.
 - Hépatomégalie, splénomégalie et/ou adénopathie.
 - Sérite (péricardite, épanchement pleural, épanchement péritonéal).

- Formes atypiques et/ou révélées par une complication
 - Certaines formes sont incomplètes ou atypiques : courbe thermique non typique, absence d'arthrite pendant plusieurs mois ou années, absence d'éruption maculeuse typique, éruption urticarienne.
Ces formes doivent bénéficier d'une prise en charge similaire. Le diagnostic de FS-AJI ne pourra être affirmé que lors de l'apparition d'une véritable arthrite. En l'absence d'arthrite documentée, le diagnostic de FS-AJI sera considéré comme probable, mais non certain.
 - Certaines formes sont révélées par une complication : insuffisance cardiaque secondaire à une myocardite (rare), syndrome d'activation macrophagique (SAM). Ce syndrome résulte d'une réponse immune exagérée et mal contrôlée en particulier des lymphocytes T et des macrophages, engendrant une sécrétion accrue de cytokines. Il peut être primitif, ou secondaire, notamment au cours de certaines pathologies inflammatoires. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et cytologiques. Il nécessite une hospitalisation et un traitement urgent.
- Le SAM est la première cause de mortalité aiguë au cours de la FS-AJI, résultant essentiellement d'hémorragies sévères. Il représente donc une urgence vitale nécessitant une corticothérapie immédiate (cf. 2.2.4.2). Le diagnostic doit être évoqué particulièrement devant l'association de signes cliniques, biologiques et/ou cytologiques :
 - Fièvre continue avec altération de l'état général pouvant être accompagnée d'hémorragies cutanéomuqueuses, d'une atteinte neurologique (troubles de conscience, convulsions), d'une hépatosplénomégalie, d'adénopathies, d'une éruption fixe.
 - Présence d'anomalies sur l'hémogramme (leucopénie, thrombopénie et/ou anémie), fibrinopénie ou absence d'augmentation du fibrinogène malgré un syndrome inflammatoire important, élévation du taux de triglycérides sanguins et de la ferritinémie.
 - Présence d'images d'hémophagocytose sur le myélogramme. Ces images ne sont cependant pas constantes et peuvent faire défaut surtout au début de la poussée du SAM. En fonction du contexte clinique, l'hémophagocytose peut être recherchée dans le LCR ou la biopsie hépatique dont l'indication est cependant très limitée du fait des troubles de l'hémostase.

► Examens paracliniques

- Aucun n'est spécifique, ils ont une valeur d'orientation.
- Dans les formes typiques on observe :
 - Une hyperleucocytose avec élévation des polynucléaires neutrophiles, une hyperplaquettose, une anémie inflammatoire, une élévation du fibrinogène, une vitesse de sédimentation accélérée et une CRP augmentée.
 - L'échographie cardiaque peut montrer une péricardite et plus rarement une myocardite.
- Dans une forme compliquée de SAM, on observe :
 - Une thrombopénie, une leucopénie et une fibrinopénie. Peuvent également être observées une élévation des triglycérides sanguins, des transaminases, de la ferritinémie, une hyponatrémie et une hypoprotidémie.
 - Typiquement, le myélogramme montre la présence d'hémophagocytose.

2.1.4 Diagnostic différentiel

- Dans les formes incomplètes ou atypiques, les diagnostics différentiels à éliminer sont nombreux et dépendent de l'âge, de l'anamnèse personnelle et familiale et des signes cliniques et biologiques. Les principaux diagnostics différentiels sont les suivants :
 - Une infection bactérienne, virale ou parasitaire.
 - Une arthrite réactionnelle, un rhumatisme articulaire aigu.
 - Une affection maligne : leucémie aiguë, lymphome, neuroblastome.
 - Une maladie systémique : maladie de Kawasaki dans une forme incomplète (surtout avant l'âge de 2 ans), maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) en particulier une maladie de Crohn, plus rarement lupus érythémateux disséminé (surtout chez une fille âgée de plus de 8 ans), dermatomyosite, périartérite noueuse, maladie de Takayasu, maladie de Castleman.
 - Un syndrome auto-inflammatoire d'origine génétique : syndrome TRAPS (TNF Receptor associated periodic syndrome), fièvre méditerranéenne familiale, déficit partiel en mévalonate kinase ou syndrome avec hyperIgD, syndrome de Muckle-Wells, syndrome CINCA (syndrome chronique inflammatoire neurologique cutané et articulaire), granulomatoses systémiques.
 - Un syndrome d'activation macrophagique non lié à une FS-AJI, notamment déficits immunitaires héréditaires.
- Devant une fièvre prolongée, on évoque surtout une infection, une maladie systémique ou une néoplasie et devant une fièvre récurrente, un syndrome auto-inflammatoire.

2.1.5 Évaluation initiale

- L'évaluation initiale nécessite :
 - Un interrogatoire recherchant des antécédents familiaux de fièvre récurrente, de maladie auto-immune, une notion de griffure par un chat, d'ingestion de lait de chèvre (recherche de brucellose), de voyage récent à l'étranger et/ou en zone d'endémie (paludisme, leishmaniose, typhoïde, Lyme, etc.), une notion d'altération de l'état général, de douleurs osseuses, de douleurs ostéoarticulaires nocturnes, de sueurs, d'infléchissement de la croissance staturo-pondérale, une notion d'atteinte digestive, neurologique, cutanée (en dehors de l'éruption maculeuse évocatrice de FS-AJI), musculaire ou de tout autre organe.
 - Un examen clinique complet avec étude de la courbe de croissance staturo-pondérale.
 - La réalisation d'examens complémentaires.
- Examens complémentaires indispensables :
 - Hémogramme avec étude du frottis sanguin.
 - VS, CRP.
 - ASAT, ALAT.
 - Fibrinogène.
 - Ionogramme sanguin, créatininémie, protidémie.
 - Hémocultures.
 - Bandelette urinaire (dépistage protéinurie, hématurie).
 - En fonction du contexte, sérologies virales (EBV, CMV, griffe du chat...).
 - Échographie cardiaque.
- Examens complémentaires recommandés dans les formes typiques et indispensables dans les formes atypiques :
 - Examens biologiques :
 - Ferritinémie dont l'élévation très marquée doit faire suspecter un SAM.
 - LDH dont l'élévation franche devra faire évoquer le diagnostic de pathologie maligne. En revanche, une élévation modérée peut être observée au cours d'une authentique FS-AJI.
 - Catécholamines urinaires chez le jeune enfant.
 - Facteurs antinucléaires, surtout après l'âge de 8 ans.
 - Recherche d'anticorps antisaccharomyces cerevisiae (ASCA) pour éliminer une MICI en cas de symptomatologie digestive.
 - Recherche d'anticorps associés à des vascularites ou des maladies auto-immunes en fonction du contexte.
 - Myélogramme : il sera effectué en cas de douleurs osseuses, d'anomalies du frottis sanguin, d'un taux de leucocytes $< 8\ 000/\text{mm}^3$ et/ou de plaquettes $< 250\ 000/\text{mm}^3$.

- Imagerie
 - Radiographie pulmonaire.
 - Radiographie et si possible échographie de l'articulation atteinte en cas d'atteinte monoarticulaire. Lorsque plusieurs articulations sont atteintes, l'indication de l'imagerie doit se discuter en fonction du contexte clinique avec un centre de référence ou de compétence en rhumatologie pédiatrique.
 - Échographie abdominale, recherchant un épaississement des anses digestives en cas de douleurs abdominales, diarrhée et/ou infléchissement staturo-pondéral. à la recherche d'une MICI.
 - Imagerie des articulations atteintes à discuter en concertation avec un centre de référence ou de compétence en fonction de la présentation clinique.
- Autres examens
 - Examen ophtalmologique.
- Examens inutiles :
 - Fraction glycosylée de la ferritine.
 - Dosage des facteurs rhumatoïdes et recherche du HLA B27.
 - Procalcitonine.

2.2 Prise en charge thérapeutique

2.2.1 Objectifs

- Mise en rémission des manifestations systémiques (fièvre, asthénie, anémie) et articulaires.
- Adaptation du traitement en fonction de l'évolution.
- Dépistage et traitement des complications de la maladie.
- Prévention des effets secondaires des traitements.
- Assurer le bon développement psychosocial de l'enfant.

2.2.2 Professionnels impliqués

- La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle est coordonnée par un médecin hospitalier d'un centre de référence ou de compétence en rhumatologie pédiatrique (cf. liste en annexe 3) en lien avec le médecin traitant, avec le concours d'autres spécialistes en fonction du tableau clinique : orthopédiste pédiatre, ophtalmologiste, radiologue (si possible radiopédiatre), rhumatologue ou spécialiste de médecine interne, médecin de médecine physique et de réadaptation, stomatologue, orthodontiste, cardiologue pédiatrique, médecin algologue, néphrologue pédiatre, endocrinologue pédiatre, gastroentérologue pédiatre, réanimateur pédiatre, pédopsychiatre.
- Lorsque la situation clinique le justifie, peuvent intervenir :

- Les professionnels suivants : kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmier, diététicien, psychologue.
- Les travailleurs sociaux suivants : assistant social, aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), auxiliaire de vie.

2.2.3 Éducation thérapeutique

- L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension de la maladie par l'enfant ou adolescent et ses parents, des traitements et de leurs complications. L'intervention du spécialiste référent est indispensable pour délivrer ces informations.
- Il importe d'insister sur les points suivants :
 - L'aménagement des activités scolaires et sportives en fonction des manifestations de la maladie.
 - La nécessaire observance du traitement, ses modalités d'administration, la conduite à tenir en cas d'effet indésirable.
 - La nécessité d'un régime pauvre en sucres rapides, raisonnablement limité en sucres lents et en sel au cours d'un traitement par corticoïdes.
 - La coordination de la prise en charge avec le pédiatre ou généraliste traitant.
- Les coordonnées des associations de patients concernées par la pathologie sont transmises à la famille.

2.2.4 Traitements

Le traitement de la maladie de Still repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la corticothérapie et, depuis quelques années, des biothérapies dont la plupart sont des antagonistes des cytokines de l'inflammation telles que le TNF alpha et les interleukines 1 et 6, en fonction de la gravité de la maladie. Un traitement par Salazopyrine ou sels d'or est formellement contre-indiqué car il peut induire un SAM.

2.2.4.1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Les AINS sont indiqués en première intention, en l'absence de contre-indication et de critères de gravité (cf. paragraphe 2.2.4.2). On propose un essai de 1 à 4 semaines pour évaluer l'amélioration des manifestations systémiques, de la fièvre et des douleurs. L'effet anti-inflammatoire sur les arthrites est moins marqué. Lorsque l'enfant est traité à domicile par AINS seuls, sa famille doit être en mesure de pouvoir joindre un médecin en urgence.
- Les AINS utilisés de préférence dans les FS-AJI pour leur efficacité à supprimer les signes systémiques figurent dans le tableau en annexe 1. La molécule la plus efficace chez la plupart des patients est

l'indométacine (avis d'expert) à la dose quotidienne de 3 mg/kg en 2 ou 3 prises (hors AMM avant l'âge de 15 ans). Cependant, l'utilisation de ce traitement chez l'enfant jeune nécessite une concertation avec un pédiatre expert de la maladie. Certains patients ont des manifestations d'intolérance précoce à type de céphalées, irritabilité et sensations vertigineuses dont il faut tenir compte pour réduire la dose ou changer de molécule. Comme pour les autres AINS, il faut prévenir et surveiller le risque de toxicité (cf. *infra*) notamment rénale (éviter toute situation de déshydratation) et hépatique ou le risque d'un syndrome d'activation macrophagique. Les doses préconisées pour certains autres AINS sont supérieures à celles de l'AMM (avis d'expert). Si l'enfant reste très algique, l'addition de paracétamol de façon intermittente (10-15 mg/kg/dose) peut être considérée.

- La prise d'AINS nécessite une surveillance étroite des éventuels effets indésirables cliniques et biologiques :
 - Toxicité digestive : douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, saignement occulte, nécessitant un traitement par gastroprotecteurs et un traitement martial en cas d'anémie ferriprive.
 - Céphalées, changement de comportement, troubles de sommeil, troubles cognitifs nécessitant un changement d'AINS ou une réduction de la dose.
 - Éruption cutanée pseudo-porphyrique (naproxène) nécessitant l'arrêt du traitement.
 - Toxicité hépatique (élévation des transaminases) nécessitant la réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du traitement si les taux des transaminases dépassent deux fois la limite normale supérieure.
 - Toxicité rénale (insuffisance rénale réversible, nécrose papillaire, néphrite interstitielle, dysfonctionnement tubulaire) nécessitant l'arrêt du traitement.
 - Toxicité hématologique (rarement agranulocytose, leucopénie, aplasie médullaire, thrombocytopénie).
 - Survenue d'un syndrome d'activation macrophagique nécessitant une prise en charge en urgence.
- En cas de rémission sous traitement pendant 4-6 mois, les AINS sont diminués progressivement en quelques mois en fonction de l'évolution clinique jusqu'à un arrêt éventuel.

2.2.4.2 Glucocorticoïdes

- La corticothérapie par voie générale est indiquée, après avis spécialisé, pour le traitement des manifestations systémiques (extra-articulaires) dans les cas suivants (avis d'expert) :
 - Toxicité hépatique (élévation des transaminases) nécessitant la réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du traitement par AINS si les taux des transaminases dépassent deux fois la limite normale supérieure.
 - Efficacité insuffisante des AINS. En cas d'efficacité partielle et de bonne tolérance d'un AINS, l'association AINS-corticostéroïde est à recommander pour permettre dans certains cas le recours à une corticothérapie générale à doses plus faibles. Une attention particulière doit être portée à la tolérance digestive d'une telle association. Les parents doivent être informés des symptômes évocateurs de mauvaise tolérance : douleurs abdominales, hémorragie digestive.
 - Intolérance aux AINS.
 - Présence de signes de sévérité : altération de l'état général importante, perte de poids, toxicité systémique, anémie sévère, sérite symptomatique significative.
 - Syndrome d'activation macrophagique.
- La corticothérapie générale par voie orale est administrée initialement en 2 prises à une dose de 1 ou 2 mg/kg/jour (maximum 60 mg/jour) de prednisone ou équivalent puis en une prise matinale (avis d'expert). L'intérêt des bolus de corticoïdes (méthylprednisolone 15-30 mg/kg) en phase aiguë reste discuté. Les bolus ne se conçoivent qu'après avis spécialisé et sont réservés à des manifestations très sévères ou menaçantes.
- Si la maladie est contrôlée, la dose de corticoïdes est progressivement diminuée en quelques mois en fonction de l'évolution des manifestations systémiques cliniques et biologiques.
- La prise de corticoïdes par voie générale nécessite une prévention et une détection des effets secondaires :
 - Endocriniens : retard de croissance, syndrome cushingoïde (prise de poids, vergetures), hypertension artérielle, insuffisance surrénalienne, diabète.
 - Musculosquelettiques : amyotrophie, ostéopénie, nécrose aseptique osseuse.
 - Gastro-intestinaux : douleurs abdominales, pancréatite.
 - Ophtalmologiques : cataracte, glaucome.
 - Neurologiques : troubles de l'humeur, du sommeil, du comportement ; psychose.
 - Immunitaire : diminution de la résistance aux infections.

- Dermatologique : cicatrisation retardée, mycoses.
- Une corticodépendance élevée impose l'instauration d'un traitement de fond suivant avis spécialisé (cf. *infra*).

2.2.4.3 Traitement de fond

Une évaluation par un centre de référence ou de compétence en rhumatologie pédiatrique est indispensable pour poser l'indication d'un traitement de fond. Sauf situation d'évolution particulièrement préoccupante avec corticorésistance (rare) ou forte corticodépendance, l'introduction d'un traitement de fond n'est à envisager que chez un patient ayant au minimum 3 mois de recul par rapport aux premières manifestations de la maladie.

- Le principal critère d'introduction d'un traitement de fond en 2009 est l'existence d'une corticodépendance problématique après 3 mois d'évolution de la maladie (avis d'expert). Ainsi par exemple, la question d'initier un traitement de fond doit être soulevée devant une difficulté à diminuer la corticothérapie générale quotidienne à moins d'1 mg/kg d'équivalent prednisone (ou 30 mg/jour chez les grands enfants) après 3 mois de traitement ou à moins de 0,3 mg/kg (ou 10 mg/jour chez les grands) après 6 mois, du fait d'une maladie qui redevient alors active sur le plan clinique systémique et/ou articulaire.
- Il ne faut pas freiner la décroissance de la corticothérapie générale ni prendre la décision hâtive d'introduire un traitement de fond sur des paramètres uniquement biologiques.
- Toute introduction d'un traitement de fond nécessite d'informer les parents et l'enfant sur les risques liés aux immunosuppresseurs et aux biothérapies, et sur la nécessité de prendre un contact médical très rapide en cas d'événement indésirable notamment infectieux (dont la varicelle). Tous ces traitements entraînent un risque accru d'infection et une contre-indication aux vaccins vivants. (Les effets secondaires plus spécifiques sont exposés dans les paragraphes correspondants).
- Les traitements de fond classiques tels que le méthotrexate et les anti-TNFalpha ont l'AMM dans l'AJI à évolution polyarticulaire sans signes systémiques. Leur utilisation dans la FS-AJI est possible dans les formes d'évolution polyarticulaire et peu inflammatoires. Même dans ces formes, ils semblent moins fréquemment efficaces que les antagonistes de l'IL1 et de l'IL6 et leur effet est souvent partiel, même en association (méthotrexate + anti-TNFalpha) (avis d'expert).

- Dans les formes avec signes systémiques persistants, les traitements suivants sont recommandés (avis d'expert) :
 - En première intention actuellement, les antagonistes de l'IL-1 ou de l'IL-6 (utilisation hors AMM) (avis d'expert) en monothérapie ou associés au méthotrexate.
 - Le récepteur antagoniste de l'IL-1 anakinra (kineret®). Ce traitement doit être administré par voie sous-cutanée quotidienne à la dose de 2 mg/kg (sans dépasser 100 mg). En cas de réponse clinique insuffisante, le recours à des doses supérieures, si possible avec étude pharmacocinétique associée, est encore expérimental. Dans l'ensemble des études réalisées chez l'adulte et l'enfant, la tolérance de ce traitement est bonne. Les effets secondaires rapportés sont :
 - Réactions cutanées fréquentes. La survenue d'une réaction au point d'injection de type rougeur et gonflement a tendance à diminuer avec le temps.
 - Réactions rares : risque de survenue d'infection, possiblement grave, de neutropénie, d'hépatite.
 - Une surveillance clinique et biologique mensuelle les premiers mois puis trimestrielle est nécessaire, incluant la surveillance de l'hémogramme et des transaminases.
 - Le tocilizumab, anticorps antirécepteur de l'IL6. Ce traitement est en cours d'évaluation dans des essais cliniques dans plusieurs pays européens. Il dispose depuis le 16/01/09 d'une AMM dans la polyarthrite rhumatoïde pour les patients de plus de 18 ans. Chez l'enfant, il est donc utilisé hors AMM sur avis spécialisé. Son administration s'effectue en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines. Sa tolérance est en cours d'évaluation.
 - Le rinolacept. Ce traitement administré en injections sous-cutanées hebdomadaires possède un mécanisme d'action similaire à celui de l'anakinra (actuellement non disponible en France).
 - Le canakinumab (anticorps anti-IL-1 bêta). Ce traitement est administré en injections sous-cutanées toutes les 4 semaines (essais thérapeutiques en cours).

Un traitement par injections sous-cutanées peut être douloureux, surtout en début de traitement, ce dont il faut prévenir le patient et les parents. Ces douleurs doivent être limitées par l'application de crème lidocaïne-prilocaine ou de froid avant injection. Lorsque les injections sont quotidiennes, il faut également conseiller de faire varier les sites d'injection. Ces injections peuvent être effectuées par le patient s'il le souhaite, les parents ou un infirmier.

- Dans les formes à évolutivité polyarticulaire sans signes systémiques, les traitements suivants peuvent être envisagés :
 - Le méthotrexate et les anti-TNF alpha (cf. recommandations du chapitre *infra* 3.2.4.2 polyarthrites et oligoarthrites étendues).
 - les antagonistes de l'IL-1 ou de l'IL-6 (utilisation hors AMM) (avis d'expert).
 - l'abatacept (CTLA-4 Ig) (cf. traitement des formes polyarticulaires pour la surveillance et les effets secondaires de ces traitements, paragraphe 3.2.4.2).
- Dans les formes réfractaires aux traitements précédents, avec signes systémiques persistants, les traitements suivants peuvent être envisagés en dernier recours (utilisation hors AMM) (avis d'expert) :
 - La thalidomide (en instance d'admission au remboursement à titre dérogatoire art L.162-17-2-1). Sa tératogénicité et sa toxicité neurologique constituent cependant des facteurs limitant son utilisation. La réalisation d'un électromyogramme avec mesure des vitesses de conduction nerveuse tous les 6 mois et l'arrêt du traitement en cas d'anomalie sont recommandés.
 - Les immunosuppresseurs dont la ciclosporine.
 - Une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle se discute très exceptionnellement.

2.2.4.4 Traitement local par injection intra-articulaire de corticoïdes

- L'injection intra-articulaire de corticoïdes (en privilégiant l'hexacétonide de triamcinolone pour les grosses articulations) a une efficacité moindre que dans les autres formes d'AJI lorsqu'il existe des signes systémiques. Elle peut être proposée en cas d'atteinte articulaire unique ou dans les formes d'évolution oligo- ou polyarticulaire.
- Cet acte est effectué par un rhumatologue, un pédiatre spécialisé en rhumatologie ou un orthopédiste. Il peut être réalisé sous anesthésie générale pour les jeunes enfants et sous protoxyde d'azote avec utilisation de pommade anesthésique lidocaïne-prilocaine pour les enfants plus âgés susceptibles de coopérer.
- Le nombre maximal d'infiltrations à effectuer sur une même articulation est de 2 ou 3/an (avis d'expert).

2.2.4.5 Traitement antalgique

En cas de douleur liée aux arthrites, un traitement antalgique utilisant des produits non opioïdes, opioïdes faibles ou opioïdes forts selon le niveau de la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique adaptée doit être associé au traitement spécifique.

2.2.4.6 Prévention et prise en charge des complications de la maladie et des traitements

Certaines complications peuvent survenir au cours de l'évolution et nécessitent une prise en charge spécialisée :

- Complications articulaires : prise en charge orthopédique, en orthodontie, en rééducation fonctionnelle, kinésithérapie, ergothérapie.
- Complications ophtalmologiques : cataracte, glaucome, exceptionnelles complications infectieuses secondaires à une longue corticothérapie générale et uvéites.
- Complications rénales : amylose rénale, devenue exceptionnelle, rares glomérulonéphrites.
- Complications cardiovasculaires : péricardite, myocardite, hypertension artérielle.
- Syndrome d'activation macrophagique : un traitement comportant habituellement une corticothérapie générale à forte dose éventuellement associée à la ciclosporine doit être initié en urgence dans un centre de référence ou de compétence (éventuellement en réanimation pédiatrique dans les formes très sévères). D'autres traitements peuvent se discuter en fonction de l'évolution. Par ailleurs, il faut prendre en compte tout élément déclenchant éventuel (traitement d'une infection intercurrente, arrêt d'un médicament pouvant chronologiquement être impliqué dans le déclenchement du syndrome d'activation macrophagique...).
- Retard de croissance : une évaluation par un endocrinologue pédiatre doit être proposée aux patients ayant un ralentissement de la vitesse de croissance pendant au moins 6 mois ou un retard statural. Un traitement par hormone de croissance permet d'augmenter la taille finale chez les patients corticodépendants ayant un retard statural.
- Surcharge pondérale secondaire à la corticothérapie, nécessitant des conseils hygiéno-diététiques et dans certains cas, une évaluation par un diététicien.
- Ostéoporose. Elle peut être prévenue par une stimulation de l'activité physique, un régime riche en calcium ou des suppléments de calcium (1 000 – 1 500 mg/jour) et un apport suffisant en vitamine D. En l'absence d'études prospectives pédiatriques prolongées, l'indication d'un traitement par biphosphonates ne doit être portée que dans un centre de référence ou de compétence, avec une évaluation incluant une ostéodensitométrie réalisée par une équipe expérimentée disposant de courbes de référence pédiatrique.

2.2.4.7 Vaccinations

- Le calendrier vaccinal usuel doit être suivi, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Cependant, en cas de traitement par un immunosuppresseur ou une biothérapie, il est recommandé de ne pas vacciner concomitamment par les vaccins vivants.
- Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont systématiques chez tous les patients devant recevoir un traitement immunosuppresseur ou une biothérapie. La vaccination antipneumococcique est effectuée selon le schéma habituel : vaccin 23 valent à partir de l'âge de 2 ans et heptavalent avant (à partir de l'âge de 2 mois) La vaccination antipneumococcique doit être idéalement effectuée avant début d'un traitement immunosuppresseur ou biothérapie.
- La vaccination du patient, de ses parents et de sa fratrie contre la varicelle doit être discutée en fonction des traitements reçus (contre-indication en cas de traitement immunosuppresseur ou de biothérapie), du statut sérologique et de l'âge du patient (vaccination possible à partir de l'âge de 9 mois).

2.2.4.8 Prise en charge psychologique

Elle peut nécessiter l'intervention d'un psychologue ou pédopsychiatre.

2.2.5 Rythme et contenu des consultations

2.2.5.1 Suivi clinique

À la suite du bilan initial, le suivi comprend (avis d'expert) :

- Un examen clinique complet avec mesure de la taille et du poids et prise de la tension artérielle lors de chaque consultation. Une à plusieurs consultations annuelles doivent être effectuées dans un centre de référence ou de compétence, en fonction de la sévérité de la maladie tant qu'il y a des signes de maladie active, un traitement médical ou des séquelles à prendre en charge.
- Un suivi par un orthopédiste ou un pédiatre spécialiste, en cas de complication le nécessitant (cf. 2.2.4.6).
- Un suivi fonctionnel par un médecin de médecine physique et réadaptation (MPR), en cas d'atteinte articulaire le nécessitant.
- Un suivi psychologique par un pédopsychiatre en cas de troubles le nécessitant.
- Lorsque la situation clinique le justifie, les professionnels suivants peuvent intervenir : kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmier, diététicien, psychologue.
- Les travailleurs sociaux suivants peuvent également être sollicités : assistant social, aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), auxiliaire de vie.

2.2.5.2 Suivi paraclinique

- Biologie
 - Hémogramme, CRP, VS, bandelette urinaire (recherche de protéinurie) : une à plusieurs fois par an en fonction de la sévérité de la maladie et du traitement. À titre indicatif, l'on peut proposer un contrôle mensuel de l'hémogramme pendant 3 mois puis tous les 3 mois suivant la première prise de kineret, et avant chaque perfusion de tocilizumab (avis d'expert).
 - Transaminases : contrôle itératif chez les patients traités par méthotrexate, kineret et/ou AINS. À titre indicatif, l'on peut proposer un contrôle mensuel pendant 3 mois puis tous les 3 mois suivant la première prise de méthotrexate et de kineret (avis d'expert). Un contrôle 1 ou 2 fois par an est proposé lors d'un traitement par AINS (avis d'expert).
 - Créatininémie : 1 ou 2 fois/an chez les patients traités par AINS.
 - En cas de suspicion d'infection chez un patient recevant une corticothérapie, un immunosuppresseur et/ou une biothérapie, les examens sont orientés en fonction du contexte clinique : hémoculture, ECBU, sérologies virales.
 - Bilan phosphocalcique (calcémie, phosphorémie, dosage de 25OH-D3) une fois/an en cas de facteurs de risque de survenue d'une ostéoporose (activité physique peu importante, corticothérapie prolongée, syndrome inflammatoire important persistant).
- Imagerie
 - Évaluation de l'atteinte ostéoarticulaire secondaire à l'AJI
 - L'indication d'une évaluation radiologique des articulations atteintes dépend de la présentation clinique et de l'évolution. Elle doit être posée en concertation avec un centre de référence ou de compétence de rhumatologie pédiatrique.
 - Rarement utile à un stade très précoce, elle peut représenter une aide aux décisions thérapeutiques dans les formes d'évolution polyarticulaire.
 - Cette évaluation repose essentiellement sur la radiographie standard et, de plus en plus, sur l'échographie articulaire.
 - La place de l'imagerie par résonance magnétique articulaire chez l'enfant est en cours d'évaluation.
 - Une tomодensitométrie est rarement nécessaire.
 - Recherche d'un foyer infectieux en cas de suspicion d'infection chez un patient recevant une corticothérapie, un immunosuppresseur et/ou une biothérapie. Les examens sont orientés en fonction du contexte clinique : radiographie pulmonaire, échographie, scanner ou IRM de l'organe atteint.
- Autres examens
 - Échographie cardiaque en cas d'anomalie de l'examen cardiovasculaire.
 - Suivi ophtalmologique : évaluation annuelle voire plus fréquente en cas de corticothérapie à forte dose.

- Ostéodensitométrie couplée à une évaluation de l'âge osseux et bilan phosphocalcique comportant un dosage de la calcémie et de la phosphatémie dans un premier temps en cas de symptomatologie clinique évocatrice d'ostéoporose ou de corticothérapie prolongée. La fréquence de cet examen n'est pas codifiée et dépend de l'atteinte initiale.
- D'autres examens peuvent être nécessaires en cas de complications mais ne peuvent être cités de façon exhaustive (radiographies si suspicion de fracture, ponction biopsie rénale en cas de complication rénale, test de stimulation de l'hormone de croissance par exemple).

2.2.6 Évaluation de l'efficacité du traitement

- Elle se fait en utilisant les paramètres proposés pour l'évaluation de médicaments lors des essais thérapeutiques au cours de l'AJI, élaborés au cours de réunions internationales de consensus.
 1. Évaluation par le médecin du niveau d'activité de la maladie sur l'échelle visuelle analogue (EVA) entre inactive et très sévère.
 2. Évaluation par les parents et/ou le patient de l'état global sur l'EVA (si l'enfant a au moins 12 ans) entre excellent et très mauvais, par le test des figurines (si l'enfant a moins de 12 ans) entre très joyeux et très triste.
 3. Questionnaire d'évaluation des aptitudes fonctionnelles de l'enfant (Childhood Health Assessment Questionnaire) validé en français.
 4. Nombre d'arthrites inflammatoires.
 5. Nombre d'articulations présentant une limitation fonctionnelle.
 6. Vitesse de sédimentation et/ou CRP.
- Une amélioration de l'activité de la maladie est définie par une amélioration de la valeur d'au moins trois des paramètres d'au moins 30 %, à condition qu'il n'y ait pas d'aggravation de plus de 30 % de plus d'un des paramètres restants. Pour la forme systémique, il faut y ajouter la disparition des manifestations systémiques comprenant la fièvre, l'éruption.

2.2.7 Hospitalisations

Les indications d'hospitalisation sont les suivantes :

- Hospitalisation et traitement en urgence en cas de SAM.
- courte éventuelle lors des premiers signes de la maladie pour poser le diagnostic, devant une fièvre prolongée.
- Hospitalisation pour complications aiguës : infections chez un patient recevant un traitement immunosuppresseur, poussées importantes et/ou complications de la maladie.
- Hospitalisation pour prise en charge de l'atteinte articulaire dans certaines formes d'évolution polyarticulaires (cf. paragraphe 3.2.8).

3. Formes polyarticulaires sans facteurs rhumatoïdes et formes oligoarticulaires

3.1 Diagnostic et bilan initial

3.1.1 Objectifs principaux

- Établir le diagnostic de forme polyarticulaire ou oligoarticulaire d'AJI.
- Annoncer le diagnostic et présenter les différents aspects de la prise en charge.
- Poser les indications thérapeutiques.

3.1.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic initial d'AJI doit être fait en lien avec un centre de référence ou de compétence en rhumatologie pédiatrique (cf. liste en annexe 3). Il est confirmé dans les formes qui ne paraissent pas typiques par le pédiatre spécialiste ou le rhumatologue de l'un de ces centres. Un examen ophtalmologique est indispensable rapidement.

3.1.3 Diagnostic des formes polyarticulaires sans facteurs rhumatoïdes

- Il s'agit de polyarthrites se manifestant par l'atteinte de 5 articulations ou plus dès les six premiers mois d'évolution. L'âge de début est variable et une prédominance féminine est retrouvée.
- Dans la forme classique, l'atteinte articulaire est symétrique et à prédominance distale et la fièvre est absente ou le plus souvent modérée.
- Dans certains cas, l'atteinte articulaire débute de façon insidieuse et se manifeste par un épaissement synovial important. À l'inverse, il existe des formes avec peu ou pas de synovite (« formes sèches »), se manifestant par une raideur d'installation progressive.
- L'association à une uvéite est fréquente.

3.1.3.1 Évaluation clinique

L'évaluation clinique initiale comporte :

- Un interrogatoire recherchant des antécédents familiaux, un séjour en zone d'endémie d'un agent infectieux, des symptômes associés.
- L'analyse de la courbe de croissance staturo-pondérale.
- Un examen clinique complet avec une recherche soigneuse de signes extra-articulaires, notamment cutanés (psoriasis, érythème noueux).

3.1.3.2 Examens paracliniques

► **Biologie**

- Les signes biologiques sont ceux d'une inflammation d'intensité variable, parfois absente. La présence d'anticorps antinucléaires, sans spécificité anti-ADN ni spécificité anti-antigène soluble est fréquente et associée à un risque élevé de survenue d'uvéite.
- Les examens à réaliser permettent de porter le diagnostic et d'éliminer les diagnostics différentiels :
- Biologie
 - Hémogramme, VS, CRP, FAN, créatininémie, transaminases, bandelette urinaire.
 - Recherche de facteurs rhumatoïdes et anticorps antipeptides citrullinés (ACPA) après l'âge de 6 ans pour éliminer une polyarthrite rhumatoïde en cas de symptomatologie clinique évocatrice.
 - D'autres examens peuvent être nécessaires en fonction des diagnostics différentiels envisagés. Ils ne peuvent être cités de façon exhaustive.

► **Ophthalmologie**

- La survenue d'une uvéite torpide est l'une des complications les plus redoutables de l'AJI. Celle-ci représente la cause la plus fréquente d'uvéite chez l'enfant.
- La fréquence de survenue des uvéites varie de 10 à 30 % suivant les séries et concerne surtout les formes oligoarticulaires de la maladie avec présence de FAN. Elle est responsable d'une morbidité oculaire importante.
- L'uvéite est le plus souvent bilatérale, chronique et insidieuse, en général peu ou pas symptomatique, sans rougeur oculaire. Le plus souvent elle ne peut donc être diagnostiquée que par un examen systématique.
- L'atteinte observée comporte toujours une uvéite antérieure, le plus souvent chronique ou récidivante aiguë. Une atteinte postérieure peut être associée. L'atteinte peut être bilatérale d'emblée.
- La prévention des complications repose sur un diagnostic précoce.

► **Imagerie**

Cf. 2.2.5.2

3.1.3.3 Diagnostic différentiel

- Les diagnostics différentiels avec les autres causes d'arthrite sont nombreux. Ils dépendent essentiellement de l'âge d'apparition de la polyarthrite et des données de l'examen clinique.
- Les principaux diagnostics à éliminer sont les suivants :
 - Une manifestation articulaire en rapport avec un agent infectieux : rhumatisme articulaire aigu, arthrite poststreptococcique, borréliose de Lyme, rickettsioses, mycobactéries, brucellose, salmonellose, maladie des griffes du chat, infections virales.
 - Une MICI, une sarcoïdose.
 - Une maladie auto-immune : lupus érythémateux disséminé, connectivite mixte (syndrome de Sharp) connectivite de chevauchement, polydermatomyosite, sclérodermie.
 - Une vascularite (périartérite noueuse, maladie de Wegener).
 - Une affection maligne : leucémie aiguë, lymphome.

3.1.4 Diagnostic des formes oligoarticulaires

- Le pic de fréquence de survenue des formes oligoarticulaires d'AJI se situe entre l'âge de 2 et 4 ans, mais ces formes peuvent se diagnostiquer à tout âge.
- Elles comportent l'atteinte de 4 articulations au maximum au cours des 6 premiers mois d'évolution. Au-delà de 6 mois, l'évolution peut être oligoarticulaire persistante ou étendue (au moins cinq articulations atteintes).
- L'atteinte articulaire est souvent asymétrique et prédomine aux membres inférieurs. La fièvre est absente ou modérée et transitoire.
- Les formes à début précoce sont les plus fréquentes. Elles surviennent 9 fois sur 10 chez les filles, avant l'âge de 3 ans dans les deux tiers des cas.
- L'association à une uvéite est particulièrement fréquente dans ces formes.
- Les oligoarthrites à début tardif concernent les grands enfants, souvent les garçons et répondent souvent aux critères des spondylarthropathies. Elles ne seront pas abordées dans ce document.

3.1.4.1 Évaluation clinique

L'évaluation clinique est la même que dans les formes polyarticulaires.

3.1.4.2 Examens paracliniques

► Biologie

L'évaluation est la même que celle qui est réalisée dans les formes polyarticulaires, en dehors de la recherche de facteurs rhumatoïdes qu'il est inutile d'effectuer.

► Ophtalmologie

- L'atteinte ophtalmologique est particulièrement fréquente dans ces formes, surtout s'il existe des FAN associés. Elle est identique à celle qui est observée dans les formes polyarticulaires.
- Un examen ophtalmologique avec recherche d'uvéite antérieure est indispensable. Il doit être effectué rapidement.

► Autres examens

- En cas de monoarthrite récente, associée à de la fièvre et/ou une biologie inflammatoire, une ponction articulaire à visée bactériologique doit être effectuée en urgence. Une antibiothérapie et une immobilisation de l'articulation sont justifiées jusqu'à élimination du diagnostic d'arthrite septique.
- Dans les autres cas de monoarthrite, une IRM avec injection de gadolinium et une arthroscopie avec biopsie synoviale se discutent.

3.1.4.3 Diagnostic différentiel

- Les diagnostics différentiels d'une forme comportant au moins deux atteintes articulaires rejoignent ceux des formes polyarticulaires.
- En cas d'atteinte monoarticulaire, le premier diagnostic à envisager est celui d'une infection bactérienne si l'atteinte est récente.
- Les autres diagnostics possibles sont les suivants : un traumatisme, une malformation synoviale, une dystrophie synoviale, une tumeur synoviale, un ostéochondrome, un trouble de l'hémostase.

3.2 Prise en charge thérapeutique des formes polyarticulaires sans facteurs rhumatoïdes et des formes oligoarticulaires

3.2.1 Objectifs

- Mise en rémission des manifestations articulaires aiguës.
- Adaptation du traitement en fonction de l'évolution articulaire.
- Dépistage et traitement de l'atteinte oculaire.
- Dépistage et traitement de l'atteinte fonctionnelle articulaire.
- Prévention et prise en charge des effets secondaires des traitements.
- Assurer un bon développement psychosocial de l'enfant.

3.2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est le plus souvent multidisciplinaire. Elle est coordonnée par un médecin hospitalier ou le médecin traitant en lien avec un centre de référence ou de compétence en rhumatologie pédiatrique (cf. liste en annexe 3). La liste des professionnels est identique à celle indiquée dans le paragraphe 2.2.2.

3.2.3 Éducation thérapeutique

Cf. paragraphe 2.2.3.

3.2.4 Traitement

Le traitement des manifestations articulaires des formes oligoarticulaires et polyarticulaires séronégatives repose essentiellement sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le méthotrexate, les antagonistes du TNF alpha et les injections intra-articulaires de corticoïdes.

3.2.4.1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

En l'absence de contre-indication les AINS sont indiqués en première intention (cf. paragraphe 2.2.4.1) (avis d'expert). Les principaux AINS utilisés figurent sur le tableau en annexe 1.

3.2.4.2 Traitements de fond

Il doit être initié en lien avec un centre de référence ou de compétence. La plupart des essais concernent les formes polyarticulaires mais les résultats peuvent être également appliqués aux formes oligoarticulaires secondairement étendues ou comportant plusieurs atteintes articulaires, résistantes à un traitement par AINS et injections intra-articulaires de corticoïdes.

Toute introduction d'un traitement de fond nécessite d'informer les parents et l'enfant sur les risques liés aux immunosuppresseurs et aux biothérapies, et sur la nécessité de prendre un contact médical très rapide en cas d'événement indésirable notamment infectieux (dont la varicelle). Tous ces traitements entraînent un risque accru d'infection et une contre-indication aux vaccins vivants (les effets secondaires plus spécifiques sont exposés dans les paragraphes correspondants).

► **Le méthotrexate est le traitement de fond de première intention**

- Son efficacité a été démontrée chez des enfants porteurs d'AJI polyarticulaire à la dose de 10 à 15 mg/m²/semaine *per os*, sans dépasser la dose de 25 mg/semaine. En cas d'échec du méthotrexate *per os* ou d'intolérance digestive, une injection sous-cutanée à la même dose peut être proposée. En revanche l'augmentation de la dose de méthotrexate parentéral à 30 mg/m²/semaine n'apporte pas de bénéfice.

- Le méthotrexate est également indiqué dans les formes oligoarticulaires étendues ou dans des formes oligoarticulaires comportant plusieurs atteintes articulaires résistant à un traitement par AINS et injections intra-articulaires de corticoïdes.
 - Son efficacité se manifeste après 4 à 16 semaines de traitement.
 - Le méthotrexate semble également efficace dans le traitement des uvéites réfractaires nécessitant une corticothérapie systémique (avis d'expert). Son utilisation permettrait une épargne cortisonique.
 - Les effets secondaires rapportés sont les suivants :
 - Réactions fréquentes :
 - Troubles digestifs : nausées, manque d'appétit, dégoût du médicament (souvent après quelques mois), douleurs abdominales, survenant surtout le jour de la prise.
 - Maux de tête.
 - Aptes buccaux.
 - Manifestations hépatiques : hépatite, le plus souvent, réversible après arrêt ou réduction de la dose. La prescription d'acide folique ou folinique pourrait permettre de limiter la toxicité hépatique.
 - Réactions rares :
 - Manifestations allergiques : éruption, œdème cutané.
 - Alopécie, réversible à l'arrêt du traitement.
 - Infections (en cas de leucopénie).
 - Manifestations hématologiques : leucopénie, thrombopénie, anémie.
 - Manifestations rénales (très rares) : insuffisance rénale.
 - Manifestations pulmonaires : exceptionnelle atteinte pulmonaire interstitielle.
 - Effets secondaires à long terme : chez l'adulte, il n'a pas été démontré d'augmentation du risque de cancer ou de diminution de fertilité liée à la prise du traitement.
 - Fièvre, réactions allergiques.
- **Les traitements de seconde intention en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante du méthotrexate sont actuellement l'étanercept et l'adalimumab (cf. Tableau de l'annexe 1)**
- Ces traitements sont bien tolérés, mais le recul est encore insuffisant. Ils s'administrent par injections sous-cutanées (1 ou 2/semaine pour l'étanercept et toutes les 2 semaines pour l'humira). L'association de l'étanercept au méthotrexate permet un taux de rémission supérieur à celui obtenu avec l'étanercept seul. Il est recommandé que l'adalimumab soit utilisé en association avec le méthotrexate, mais il peut être prescrit seul en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

- L'adalimumab pourrait également être efficace dans le traitement des uvéites réfractaires (avis d'expert).
- L'absence d'infection tuberculose doit être vérifiée avant le début du traitement, compte tenu de la survenue de tuberculose sous anti-TNF chez certains adultes (radiographie pulmonaire, tubertest).
- Il existe surtout un risque oncogénique théorique (lymphomes et tumeurs malignes) chez des patients recevant des anti-TNF, sans qu'il soit actuellement formellement possible de déterminer si les quelques cas de néoplasies rapportés ont été favorisés ou non par ce traitement.
- La prescription d'anti-TNF est contre-indiquée en cas de sclérose en plaque évolutive.
- Les principaux effets secondaires rapportés sont :
 - Réactions fréquentes :
 - Réactions cutanées : rougeur, gonflement au point d'injection, ayant tendance à diminuer avec le temps. D'autres atteintes cutanées plus diffuses peuvent survenir et nécessitent une évaluation médicale rapide.
 - Infections : augmentation possible de la fréquence d'infections banales.
 - Réactions rares ou très rares dont la plupart régressent à l'arrêt du traitement :
 - Infections sévères : risque de survenue d'infection, possiblement grave. Chez l'adulte, il existe un risque accru de survenue de tuberculose.
 - Fièvre, réactions allergiques.
 - Manifestations auto-immunes : apparition fréquente de facteurs antinucléaires mais l'apparition d'une véritable maladie auto-immune est exceptionnelle.
 - Manifestations neurologiques : pathologie démyélinisante révélée par la survenue de fourmillements, de troubles visuels, de trouble de la marche ou de l'équilibre, de paralysie, de troubles du comportement notamment.
 - Manifestations cutanées : psoriasis ou vascularite.
 - Manifestations hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie.
 - Manifestations hépatiques : hépatite.
 - Manifestations rénales : insuffisance rénale.
- La prévention de la douleur liée aux injections sous-cutanées et la réalisation de celles-ci ont été abordées dans le paragraphe 2.2.4.3.

3.2.5 Autres traitements

- L'efficacité sur l'atteinte articulaire d'autres traitements de seconde intention a été démontrée dans des essais randomisés de phase III récents pour l'abatacept (CTLA-4-Ig), y compris après échec des traitements anti-TNF.
 - L'absence d'infection tuberculose doit être vérifiée avant le début du traitement (radiographie pulmonaire, tubertest).
 - La tolérance de ce traitement est bonne. On rapporte essentiellement de rares cas d'infections sévères et banales, de réactions d'intolérance lors des perfusions, de leucopénie et/ou thrombopénie, d'hépatite.
- Il existe moins de données chez l'enfant sur les autres traitements de fond (hors AMM) dont les indications sont limitées :
 - Léflunomide, dont l'efficacité sur l'atteinte articulaire est au mieux comparable à celle du méthotrexate chez des enfants porteurs d'AJI polyarticulaire.
 - Salazopyrine : une seule étude contrôlée conclut à une efficacité sur l'atteinte articulaire.
 - La ciclosporine est de peu d'intérêt.
- La place respective des différentes biothérapies devra être précisée dans l'avenir.

3.2.5.1 Glucocorticoïdes

- La prescription d'une corticothérapie par voie générale doit être exceptionnelle et brève dans les formes oligo- ou polyarticulaires séronégatives d'AJI. Elle est réservée aux patients ayant une polyarthrite sévère, ne répondant pas aux traitements de fond. Elle permet de diminuer la douleur et le gonflement articulaire.
- Une corticothérapie brève par voie générale peut être proposée notamment dans certaines formes polyarticulaires très douloureuses (avis d'experts).

3.2.5.2 Traitement local par injection intra-articulaire de corticoïdes

- Une injection intra-articulaire de corticoïdes (en privilégiant l'hexacétonide de triamcinolone pour les grosses articulations) doit être proposée :
 - d'emblée en cas d'épanchement intra-articulaire volumineux.
 - ou après plusieurs semaines de traitement général bien conduit, si une arthrite importante persiste dans les autres cas.

3.2.5.3 Traitement antalgique

En cas de douleur liée aux arthrites, un traitement antalgique utilisant des produits non opioïdes, opioïdes faibles ou opioïdes forts selon le niveau de la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique adaptée doit être associé au traitement spécifique.

3.2.5.4 Prévention/traitements des complications de la maladie et des traitements

- Complications oculaires nécessitant un traitement spécifique, qui ne sera pas détaillé dans ce PNDP.
 - L'atteinte est ou devient bilatérale dans la première année d'évolution dans la majorité des cas. Le risque de survenue d'uvéïte est maximal au cours des quatre premières années d'évolution.
 - De nombreuses complications peuvent survenir au cours de l'évolution ou être révélatrices si un dépistage systématique n'a pas été effectué : cécité, glaucome, cataracte, kératite en bande, œdème papillaire, œdème maculaire. Un hypopion peut être observée lors des poussées. Une cataracte peut être également secondaire à une corticothérapie prolongée.
 - Les facteurs de risque le plus souvent identifiés sont : un jeune âge au diagnostic d'AJI (< 6 ans), la présence d'une forme oligoarticulaire, et la présence de facteurs antinucléaires.
- Complications ostéoarticulaires et ostéoporose : cf. 2.2.4.6.
- Retard de croissance, hypertension artérielle, surcharge pondérale en cas de corticothérapie, amylose nécessitant un traitement spécifique sont des complications qui surviennent rarement, dans des formes polyarticulaires très inflammatoires.

3.2.5.5 Vaccinations

Cf. 2.2.4.7.

3.2.5.6 Prise en charge psychologique

Cf. 2.2.4.8.

3.2.6 Rythme et contenu des consultations

3.2.6.1 Examen clinique

À la suite du bilan initial, le suivi comprend (avis d'expert) :

- Un examen clinique complet, avec mesure de la taille et du poids et prise de la tension artérielle lors de chaque consultation. La fréquence des consultations devant être effectuée dans un centre de référence ou de compétence est fonction de l'évolutivité de la maladie : persistance

ou non de signes de maladie active, d'un traitement médical de fond ou de séquelles à prendre en charge. Dans les formes oligoarticulaires peu sévères, une évaluation annuelle dans un centre de référence ou de compétence est suffisante.

- Un suivi par un orthopédiste ou un pédiatre spécialiste en cas de complication le nécessitant.
- Un suivi fonctionnel par un médecin de MPR en cas d'atteinte articulaire le nécessitant.
- Un suivi psychologique par un pédopsychiatre en cas de troubles le nécessitant.

3.2.6.2 Examens complémentaires

- Surveillance ophtalmologique

Examen ophtalmologique avec lampe à fente systématique tous les 3 mois durant les cinq premières années, puis tous les 6 mois entre la 5^e et la 7^e année d'évolution, ensuite tous les ans.

- Surveillance biologique
 - Hémogramme, CRP, VS, bandelette urinaire (recherche de protéinurie) : une à plusieurs fois par an en fonction de la sévérité de la maladie et du traitement. Dans les formes oligoarticulaires peu sévères sans syndrome inflammatoire, aucun de ces examens n'est indiqué.
 - Transaminases : contrôle itératif chez les patients traités par méthotrexate et/ou AINS. À titre indicatif, l'on peut proposer un contrôle mensuel pendant 3 mois puis tous les 3 mois suivant la première prise de méthotrexate (avis d'expert). Un contrôle 1 ou 2 fois par an est proposé lors d'un traitement par AINS, et tous les 3 mois lors d'un traitement par abatacept (avis d'expert).
 - Créatininémie : 1 ou 2 fois/an chez les patients traités par AINS.
 - En cas de suspicion d'infection chez un patient recevant une corticothérapie, un immunosuppresseur et/ou une biothérapie : examens orientés en fonction du contexte clinique : hémocultures, ECBU, sérologies virales.
 - Bilan phosphocalcique : cf. 2.2.5.2.
- Imagerie
 - Radiographie pulmonaire avant initiation d'un traitement par anti-TNF.
 - Surveillance en imagerie ostéoarticulaire : pour l'évaluation de l'atteinte ostéoarticulaire liée à la maladie : cf. 2.2.5.2.
 - Recherche d'un foyer infectieux en cas de suspicion d'infection chez un patient recevant une corticothérapie, un immunosuppresseur et/ou une biothérapie. Les examens sont orientés en fonction du contexte clinique : radiographie pulmonaire, échographie, scanner ou IRM de l'organe atteint.

- Autres examens de surveillance
 - Ostéodensitométrie : cf. 2.2.5.2.
 - D'autres examens peuvent être nécessaires en fonction d'éventuelles complications, mais ne peuvent être cités de façon exhaustive.

3.2.6.3 Suivi paraclinique

Lorsque la situation clinique le justifie, peuvent intervenir :

- Les professionnels suivants : kinésithérapeute, ergothérapeute, diététicien, psychologue.
- Les travailleurs sociaux suivants : assistant social, aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), auxiliaire de vie.

3.2.7 Évaluation de l'efficacité du traitement

Cf. 2.2.6

3.2.8 Hospitalisation

Les indications d'hospitalisation sont les suivantes :

- Hospitalisation éventuelle lors des premiers signes de la maladie pour poser le diagnostic, surtout dans une forme polyarticulaire très fébrile.
- Hospitalisation pour complications aiguës : infections chez un patient recevant un traitement immunosuppresseur, poussées importantes et/ou complications de la maladie.
- Interventions orthopédiques sur des séquelles articulaires ou pour une infiltration articulaire sous anesthésie générale.
- Hospitalisation de jour pour infiltration articulaire.
- Hospitalisation dans un centre de rééducation fonctionnelle.

ANNEXE 1. Tableau des principaux traitements généraux disponibles utilisés dans la forme systémique et dans les formes oligo- et polyarticulaires de l’AJI

Traitement	Dose initiale	Modalités de prescription
AINS		
- Indométacine	- 2 - 3 mg.kg/jour en 2-3 prises p.o (dose maximale : 150 mg/jour)	Hors AMM avant 15 ans
- Naproxène	- 20 - 30 mg/kg/jour en 2 prises (dose maximale : 2 400 mg/jour)	Hors AMM pour les doses préconisées
- Ibuprofène	- 30-40 mg/kg/jour en 3-4 prises (dose maximale : 2 400 mg/jour)	Hors AMM pour les doses préconisées
- Diclofénac	- 3 mg/kg/jour en 2 prises (dose maximale : 225 mg/jour)	
- Acide acétyl salicylique*	75-100 mg/kg/jour (maximum 4 g/jour) en 6 prises régulières taux de salicylémie max 150-200 microg/ml 2 heures après la prise	
Corticoïdes systémiques (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone)	Doses variables selon la présentation clinique	AMM
Méthotrexate	Une fois par semaine : 10-15 mg/m ² (sans dépasser 25 mg/semaine)	AMM. <i>Per os</i> le matin à jeun ou SC
Léflunomide	10 mg/1,73 m ² max 20mg/j	Hors AMM
Thalidomide	3-5 mg/kg/jour	Hors AMM En instance d’admission au remboursement à titre dérogatoire art L. 162-17-2-1
Salazopyrine	10 à 15 mk/kg/j en traitement d’attaque** 30 à 50 mg/kg/j en traitement d’entretien	AMM pour la polyarthrite rhumatoïde uniquement
Ciclosporine	2 à 3mg/kgj	Hors AMM

Traitement	Dose initiale	Modalités de prescription
Etanercept	0,4 mg/kg sc X 2 /sem (sans dépasser 25 mg x 2/sem) Ou 0,8 mg/kg sc x 1/sem (sans dépasser 50 mg/sem)	AMM pour l'enfant âgé de plus de 4 ans pour les formes polyarticulaires
Adalimumab	40 mg/14 jours sc (Poids > 30 Kg)	AMM à partir de 13 ans pour les formes polyarticulaires
Anakinra	2 mg/kg/j (maximum 100 mg) sc	Hors AMM
Tocilizumab	8 à 12 mg/kg/14 jours iv	Hors AMM (étude en cours)
Canakinumab	4 mg/kg sc toutes les 4 semaines	Hors AMM (étude en cours)
Abatacept	10 mg/kg iv J1, J15 puis toutes les 4 semaines	Hors AMM (demande en cours)
Rinolcept		Non encore disponible en France

* Prescription devenue rare dans les AJI, sauf quelques FS-AJI du très jeune enfant

** Certains recommandent une escalade de dose progressive (1/4 dose initialement, puis 1/2 dose puis 3/4 dose puis pleine dose avec des paliers de 1 semaine). Une étude du caractère acétyleur lent ou rapide de l'enfant devrait permettre d'adapter la posologie

ANNEXE 2. RÉFÉRENCES

Revue générale

Prieur AM. Juvenile Chronic Arthritis, Management. In : Rheumatology. 2e édition

Cassidy JT. Medical management of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999 ; 58 (5) : 831-50.

Murray KJ, Lovell DJ. Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002 ; 16 (3) : 361-78.

Prieur AM. Traitements Médicaux. In : Prieur AM, ed. Rhumatologie Pédiatrique. Paris : Flammarion Médecine ; 2005.

Malleson PN. Pharmacological treatment of early or established arthritis. In : Szer I, Kimura Y, Malleson PN, Southwood T, ed. Arthritis in Children and Adolescents : Juvenile Idiopathic Arthritis. OUP ; 2006.

Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005 ; 294 (13) : 1671-84.

Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 ; 20 (2) : 279-300.

Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis : diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 ; 2 (1) : 28-34.

Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007 ; 369 (9563) : 767-78.

Quartier P, Prieur AM. Arthrites juvéniles idiopathiques. I. Les différentes formes cliniques. *Rev Prat* 2007 ; 57 (11) : 1171-8.

Quartier P, Prieur AM. Arthrites juvéniles idiopathiques. II. Traitement et pronostic. *Rev Prat* 2007 ; 57 (12) : 1289-93.

Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis-from pathophysiology to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 (2) : 121-5.

Schneider R, Laxer RM. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In : Asherson RA, Cimaz R, Lehman TJ, ed. Pediatrics in systemic auto-immune diseases (Handbook of systemic auto-immune diseases series). Elsevier ; 2008.

Classification

Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis : second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004 ; 31 (2) : 390-2.

Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, *et al.* Patients with antinuclear

antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 (3) : 826-32.

Épidémiologie, présentation clinique

Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, Spangler J, Rosenkranz M, Arkachaisri T, *et al.* Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis : data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol* 2008 ; 35 (2) : 343-8.

Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, *et al.* Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort : ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 (6) : 1974-84.

Recommandations

Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology, Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006 ; 117 (5) : 1843-5.

Complications

Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, *et al.* Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005 ; 146 (5) : 598-604.

Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007 ; 19 (5) : 477-81.

Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007 ; 34 (5) : 1133-8.

Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002 ; 29 (6) : 1296-300.

Simon D, Prieur AM, Quartier P, Charles RJ, Czernichow P. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis : a 3-year randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 (7) : 2567-73.

Bechtold S, Ripperger P, Dalla PR, Bonfig W, Hafner R, Michels H, *et al.* Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis : data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 (8) : 3013-8.

Cimaz R. Osteoporosis in childhood rheumatic diseases : prevention and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002 ; 16 (3) : 397-409.

Lien G, Selvaag AM, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, *et al.* A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 (3) : 833-40.

Lovell DJ, Glass D, Ranz J, Kramer S, Huang B, Sierra RI, *et al.* A randomized controlled trial of calcium supplementation to increase bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 (7) : 2235-42.

Stark LJ, Davis AM, Janicke DM, Mackner LM, Hommel KA, Bean JA, *et al.* A randomized clinical trial of dietary calcium to improve bone accretion in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 2006 ; 148 (4) : 501-7.

Thornton J, Ashcroft DM, Mughal MZ, Elliott RA, O'Neill TW, Symmons D. Systematic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of low bone mineral density and fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 (9) : 753-61.

Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2005 ; 44 (6) : 813-8.

Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N,

Gaboury I, *et al.* Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; (4) : CD005324.

Anthony KK, Schanberg LE. Pain in children with arthritis : a review of the current literature. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49 (2) : 272-9.

Traitements

Burgos-Vargas R, Foeldvari I, Thon A, Linke R, Tuerck D. Pharmacokinetics of meloxicam in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2004 ; 44 (8) : 866-72.

Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, Kiss MH, Goodman S, Zavalier MF, *et al.* Evaluation of the comparative efficacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis : a 12-week randomized controlled clinical trial with a 52-week open-label extension. *J Rheumatol* 2006 ; 33 (5) : 985-95.

Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999 ; 17 (5) : 625-7.

Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, *et al.* A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with

juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 (7) : 2191-201.

Ortiz-Alvarez O, Morishita K, Avery G, Green J, Petty RE, Tucker LB, *et al.* Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004 ; 31 (12) : 2501-6.

Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs* 2006 ; 8 (6) : 347-56.

Céspedes-Cruz A, Gutiérrez-Suárez R, Pistorio A, Ravelli A, Loy A, Murray KJ, *et al.* Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (3) : 309-14.

van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, *et al.* Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial : sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 (11) : 1518-24.

Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, *et al.* Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005 ; 352 (16) : 1655-66.

Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, *et al.* Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 (2) : 554-62.

Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, Arnoldi C, Pontikaki I, Fantini F. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2001 ; 40 (8) : 907-13.

Haapasaari J, Kautiainen H, Hakala M. Combining cyclosporine with prevailing antirheumatic drug therapy in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002 ; 20 (2) : 259.

Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Malattia C, *et al.* Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol* 2006 ; 24 (5) : 599-605.

Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis : A multicenter study. *J Pediatr* 2004 ; 145 (6) : 856-7.

García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escárcega RO,

Rojas-Rodriguez J, Escobar LE. Efficacy of thalidomide in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 (5) : 500-3.

Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004 ; 31 (10) : 2071-5.

Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005 ; 201 (9) : 1479-86.

Reiff A. The use of anakinra in juvenile arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005 ; 7 (6) : 434-40.

Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De BM, Mejjad O, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease : preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (3) : 302-8.

Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, Tassi S, Brisca G, Carta S, *et al.* The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (5) : 1505-15.

Russo RA, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002 ; 20 (5) : 723-6.

Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, *et al.* Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (4) : 1093-101.

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, *et al.* Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis : interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (1) : 218-26.

Kimura Y, Pinho P, Walco G, Higgins G, Hummell D, Szer I, *et al.* Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005 ; 32 (5) : 935-42.

Quartier P. When should we use TNF antagonists in children with rheumatic disease? *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 (1) : 1-3.

Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U, Savendahl L, Hagelberg S. Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007 ; 34 (12) : 2481-5.

Horneff G, De BF, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, *et al.* Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) : preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 (4) : 519-25.

Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, *et al.* Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (5) : 1496-504.

Katsicas MM, Russo RA. Use of infliximab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2005 ; 23 (4) : 545-8.

Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 (9) : 3096-106.

Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T, Leone V, Livermore P, *et al.* Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis : proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of

prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005 ; 7 (6) : R1281-R1288.

Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, *et al.* Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 (3) : 818-25.

Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis : a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008 ; 371 (9617) : 998-1006.

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, *et al.* Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis : a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008 ; 372 (9636) : 383-91.

Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, *et al.* Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 (8) : 810-20.

Wulffraat NM, Brinkman D, Ferster A, Opperman J, ten CR, Wedderburn L, *et al.* Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis. *Bone*

Marrow Transplant 2003 ; 32 (Suppl 1) : S61-S64.

Foster H, Davidson J, Baildam E, Abinun M, Wedderburn LR, British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology. Autologous haematopoietic stem cell rescue (AHSCR) for severe rheumatic disease in children : guidance for BSPAR members--executive summary. Rheumatology (Oxford) 2006 ; 45 (12) : 1570-1.

Brinkman DM, de K, I, ten CR, van Rossum MA, Bekkering WP, Fasth A, *et al.* Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis : long-term follow-up of a prospective clinical trial. Arthritis Rheum 2007 ; 56 (7) : 2410-21.

Pham T, Claudepierre P, Deprez X. Traitements anti-TNF alpha et suivi de la tolérance. Revue Rhum 2008 ; 75 (5).

Pham T, Claudepierre P, Constantin A. Prise en charge des patients sous abatacept. Revue Rhum 2008 ; 75 (6).

Évaluation des traitements

Pouchot J, Larbre JP, Lemelle I, Sommelet D, Grouteau E, David L, *et al.* Validation of the French version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) in juvenile idiopathic arthritis. Joint Bone Spine 2002 ; 69 (5) : 468-81.

Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, Pediatric Rheumatology International Trials Organization, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2004 ; 31 (11) : 2290-4.

Palmisani E, Solari N, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labo E, Panigada S, *et al.* Correlation between juvenile idiopathic arthritis activity and damage measures in early, advanced, and longstanding disease. Arthritis Rheum 2006 ; 55 (6) : 843-9.

Lurati A, Pontikaki I, Teruzzi B, Desiati F, Gerloni V, Gattinara M, *et al.* A comparison of response criteria to evaluate therapeutic response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and/or anti-tumor necrosis factor alpha agents. Arthritis Rheum 2006 ; 54 (5) : 1602-7.

Filocamo G, Sztajn bok 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.

Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis : a systematic

review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 2008 ; 27 (1) : 67-76.

Évolution

Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis : a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol* 2000 ; 27 (2) : 491-6.

Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003 ; 21 (5 Suppl 31) : S89-S93.

Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 (11) : 3554-62.

Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis : significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 (5) : 1595-601.

Atteinte oculaire

Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004 ; 111 (12) : 2299-306.

Kotaniemi K, Kela-Kautiainen M, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis : a clinical evaluation of 123 patients.

Ann Rheum Dis 2005 ; 64 (6) : 871-4.

Ozdamar PC, Vianna RN, Deschenes J. Visual outcome of juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis in adults. *Ocul Immunol Inflamm* 2005 ; 13 (1) : 33-8.

Raymaekers A, Foets B, Wouters C, Casteels I. Visual outcome in children with juvenile idiopathic arthritis related uveitis. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2006 ; (300) : 67-72.

Kump LI, Castaneda RA, Androudi SN, Reed GF, Foster CS. Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 2006 ; 113 (10) : 1874-7.

Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 ; 244 (3) : 281-90.

Sim KT, Venning HE, Barrett S, Gregson RM, Amoaku WM. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA-associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline. *Ocul Immunol Inflamm* 2006 ; 14 (6) : 353-7.

Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology, Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with

juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006 ; 117 (5) : 1843-5.

Grassi A, Corona F, Casellato A, Carnelli V, Bardare M. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol* 2007 ; 34 (5) : 1139-45.

Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, *et al.* Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis : a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 (2) : 647-57.

Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR, Dunn JP. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 143 (4) : 647-55.

Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K, German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany : suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 (6) : 1015-9.

Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, *et al.* Adalimumab in the therapy of uveitis in

childhood. *Br J Ophthalmol* 2007 ; 91 (3) : 319-24.

Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, Dunn JP, Jabs DA. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis : incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 143 (5) : 840-6.

Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, *et al.* Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 (3) : 339-44.

Recommandations

thérapeutiques françaises pour la prise en charge de la spondylarthrite, de l'arthrite associée au psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte

Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le L, X, *et al.* Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis : 2007 update. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 (6) : 638-46.

Le Loët X, Berthelot JM, Cantagrel A, Combe B, De BM, Fautrel B, *et al.* Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis : a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 (1) : 45-50.

Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le L, X, Goupille P, Guillemin F, *et al.* Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist

therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 (6) : 627-37.

ANNEXE 3. Liste des centres de références et compétences pédiatriques du groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares

Centres de références

- Centre de référence « arthrite juvénile »
Coordinateur : D^r P. Quartier, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Centre de référence « maladies auto-inflammatoires »,
Coordinatrice : D^r Koné-Paut, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Centres de compétence

- 1/ Centre pédiatrique Rhône-Alpes-Auvergne (4 sites : Lyon, Grenoble, Saint-Étienne, Clermont-Ferrand) : coordinatrice : D^r Agnès Duquesne, Hôpital Édouard Herriot, Lyon
- 2/ Centre pédiatrique et d'adultes Lorraine : coordinatrice D^r Irène Lemelle, Hôpital Brabois Enfants, Nancy
- 3/ Centre pédiatrique Aquitaine : coordinateur D^r Pascal Pillet, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
- 4/ Centre pédiatrique Alsace : Coordinateur P^r Michel Fischbach, CHU de Strasbourg
- 5/ Centre pédiatrique Bretagne (2 sites : Rennes et Brest) : Coordinateur P^r Édouard Legall, CHU Rennes
- 6/ Centre pédiatrique Nord-Picardie (3 sites : Lille-Roubaix-Amiens) : coordinatrice D^r Françoise Mazingue, Hôpital Jeannes de Flandres, Lille
- 7/ Centre pédiatrique Basse-Normandie : Coordinatrice D^r Sylvie Gandon-Laloum, CHU, Caen
- 8/ Centre pédiatrique Haute-Normandie : Coordinatrice D^r Martine Grall-Lerosey, CHU Rouen
- 9/ Centre pédiatrique Pays de la Loire : Coordinateur D^r Georges Picherot,

CHU Nantes (2 sites : Nantes et Angers)

10/ Centre pédiatrique Région toulousaine : Coordinateur : D^r Éric Grouteau, CHU, Toulouse

11/ Centre pédiatrique Tours, Orléans, Poitier : Coordinateur : D^r François Despert, CHU, Tours

12/ Centre pédiatrique Limousin : Coordinateur P^r De Lumley, CHU Limoges

13/ Centre pédiatrique Moselle (2 sites : Besançon, Belfort) : Coordinateur D^r Plouvier, Hôpital de Besançon

14/ Centre pédiatrique Montpellier : Coordinateur D^r Michel Rodiere, CHU Arnauld de Villeneuve, Montpellier

15/ Centre pédiatrique Antilles françaises (2 sites : Fort-de-France, Pointe-à-Pitre) : Coordinateur D^r Yves Hatchuel, CHU La Redoute, Fort-de-France, Martinique

16/ Centre pédiatrique de Champagne (Reims et Troyes) : Coordinatrice D^r Christine Pietrement, CHU de Reims

17/ Centre pédiatrique Bourgogne : D^r Gérard Couillaud, Hôpital de Dijon, Dijon

18/ Centre pédiatrique de Marseille : P^r Jean-Marc Garnier, Hôpital Nord, Marseille.

ANNEXE 4. LISTE DES PARTICIPANTS À L'ÉLABORATION DU PNDS

Ce travail a été coordonné par le centre de référence national labellisé de Necker-Enfants Malades avec les D^{rs} Brigitte Bader-Meunier et Pierre Quartier, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, en liaison avec le D^r André Morin, chef de projet au service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades.

Participants à la rédaction du document :

D^r Brigitte Bader-Meunier, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
D^r Rolando Cimaz, Florence, Italie
D^r Michael Hofer, Lausanne, Suisse
D^r Chantal Job-Deslandre, Hôpital Cochin, Paris
D^r Pascal Pillet, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
D^r Pierre Quartier, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
D^r Carine Wouters, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Participants à la relecture :

M^{me} Claude Andrieux, Association Inflammœil, Paris
P^r Catherine Adamsbaum, Radiopédiatrie, Hôpital St Vincent de Paul, Paris
P^r Bahram Bodaghi, Ophtalmologie, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
P^r Michel Fischbach, Néphrologie pédiatrique, Hôpital de Hautepierre, CHRU Strasbourg
D^r Martine Grall-Lerosey, Urgences pédiatriques, CHU, Rouen
M. Anton Gruss, Association Kourir, Paris
P^r Laurent Kodjikian, Ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon
D^r Sarah Koné, HAS, Saint-Denis-la-Plaine
P^r Isabelle Koné-Paut, Pédiatrie générale, Hôpital Bicêtre, le Kremlin-Bicêtre
P^r Lionel de Lumley, Pédiatrie, Hôpital de la mère et de l'enfant, Limoges
D^r Françoise Mazingue, Pédiatrie, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille
D^r Richard Mouy, pédiatre, Paris
D^r Georges Picherot, pédiatrie, CHU, Nantes
D^r Mathide Risse, CNAMTS, Paris
D^r Bertrand Roude, médecin généraliste, Thorigné-Fouillard, Ille-et-Vilaine
P^r Jean Sibila, Rhumatologie, CHRU, Strasbourg
D^r Isabelle Yoldjian, AFSSAPS, Saint-Denis



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr