

Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNDS

Arthrites Juvéniles Idiopathiques

(en dehors des AJI associées au psoriasis et
des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles)

Ce PNDS a été dirigé par le Docteur Brigitte BADER-MEUNIER
Sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies
Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R)

**Centre de Référence des Rhumatismes Inflammatoires
et Maladies Auto-Immunes Systémiques
Rares de l'Enfant (RAISE)**

**Filière de santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-
Inflammatoires Rares (FAI²R)**



filière de santé
maladies rares



Sommaire

1. Introduction	5
1.1 Épidémiologie	5
1.2 Objectifs.....	5
1.3 Méthode de travail	6
2.1 Diagnostic et bilan initial	6
2.1.1 Objectifs principaux	6
2.1.2 Professionnels impliqués	6
2.1.3 Diagnostic	6
2.1.4 Diagnostic différentiel	8
2.1.5 Évaluation initiale	9
2.2 Prise en charge thérapeutique	11
2.2.1 Objectifs	11
2.2.2 Professionnels impliqués	11
2.2.3 Traitements médicamenteux	11
2.2.4 Rythme et contenu des consultations	18
2.2.5 Évaluation de l'efficacité du traitement	20
2.2.6 Hospitalisations	20
3. Formes polyarticulaires sans facteurs rhumatoïdes et formes oligoarticulaires	21
3.1 Diagnostic et bilan initial	21
3.1.1 Objectifs principaux	21
3.1.2 Professionnels impliqués	21
3.1.3 Diagnostic des formes polyarticulaires sans facteurs rhumatoïdes	21
3.1.4 Diagnostic des formes oligoarticulaires	23
3.2 Prise en charge thérapeutique des formes polyarticulaires sans facteurs rhumatoïdes et des formes oligoarticulaires	25
3.2.1 Objectifs	25
3.2.2 Professionnels impliqués	25
3.2.3 Traitements médicamenteux	25
3.2.4 Rythme et contenu des consultations	35
3.2.5 Évaluation de l'efficacité du traitement	37
3.2.6 Hospitalisation	37
4. AJI associée aux enthésites	38
4.1 Diagnostic et bilan initial.....	38
4.1.1. Objectifs principaux	38
4.1.2. Professionnels impliqués	38
4.1.3. Diagnostic de l'AJI associée aux enthésites	38
4.2. Prise en charge thérapeutique des ERA	40
4.2.1 Objectifs	40
4.2.2 Professionnels impliqués	41
4.2.3 Éducation thérapeutique	41
4.2.4 Moyens Thérapeutiques	41
5. Formes génétiques d'AJI	42
6. Rééducation fonctionnelle dans l'AJI	43
7. Education thérapeutique dans l'AJI	46
8. Prise en charge psychologique	48
9. Modalités de transition de la pédiatrie à la rhumatologie ou à la médecine interne	48
10. Vaccinations	49
ANNEXE 1. Tableau des principaux traitements généraux disponibles utilisés dans la forme systémique et dans les formes oligo et polyarticulaires de l'AJI	52
ANNEXE 2. Références	54
ANNEXE 3. Liste des centres de référence et compétences pédiatriques du groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares.	70
ANNEXE 4. Tableau des vaccinations au cours des AJI	71
ANNEXE 5. Liste des participants à l'élaboration du PNDS	73

Liste des abréviations

25-OH-D3	25 hydroxy vitamine D 3
ACPA	Anticorps Antipeptides Citrullinés
AESH	Accompagnants des Élèves en Situation de Handicap
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AJI	Arthrites Juvéniles Idiopathiques
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANA	Anticorps Anti-Nucléaires
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ASAT, ALAT	Aspartate Amino Transférase, Alanine Amino Transférase
ASCA	Anticorps Antisaccharomyces Cerevisiae
ATM	Articulation Temporo-Mandibulaire
AVJ	Activités de la Vie Journalière
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BH	Bilan Hépatique
CCMR	Centre de Compétences Maladies Rares
CHAQ	Children Health Assessment Questionnaire
CINCA	Syndrome Chronique Inflammatoire Neurologique Cutané et Articulaire
CMV	Cytomégalovirus
CNED	Centre National d'Enseignement à Distance
CRI	Club Rhumatisme et Inflammation
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CRP	C Réactive Protéine
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
EBM	Evidence Based Medicine
EBV	Epstein Barr virus
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
ERA	AJI associée aux enthésites
EREA	Établissement Régional d'Enseignement Adapté
ESS	Équipe de Suivi et de Scolarisation
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Échelle Visuelle Analogique
FR	Facteur Rhumatoïde
FS-AJI	Forme Systémique d'Arthrite Juvénile Idiopathique
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Virus d'immunodéficience Humaine
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JAFAR	Juvenile Arthritis Functional Assessment Report

JAFAS	Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LDH	Lactate Deshydrogénase
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
MTX	Méthotrexate
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	Next-Generation Sequencing
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Plan Personnalisé de Soin
PReS	Pediatric Rheumatology European Society
ROR	Rougeole, Oreillons, Rubéole
SAM	Syndrome d'Activation Macrophagique
SAPAD	Service d'Assistance Pédagogique à Domicile
TNF	Tumor Necrosis Factor
TP, TCA	Temps de Prothrombine, Temps de Céphaline Activé
TRAPS	TNF Receptor Associated Periodic Syndrome
VS	Vitesse de Sédimentation

1. Introduction

1.1 Épidémiologie

Selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR), les Arthrites Juvéniles Idiopathiques (AJI) comportent sept entités cliniques.

Celles-ci comprennent la forme systémique d'AJI (FS-AJI), dite maladie de Still (4-17 % des cas), la forme oligoarticulaire (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 AJI polyarticulaire avec FR (polyarthrite rhumatoïde juvénile) (2-7 %), et les arthrites inclassables. Une discussion en cours au sein de la PReS (Pediatric Rheumatology European Society) vise à proposer une nouvelle classification des AJI avec 5 formes : forme systémique d'AJI, les AJI oligo ou polyarticulaire avec anticorps antinucléaires débutant avant 6 ans, les polyarthrites rhumatoïdes juvéniles, spondylarthropathies et les AJI non classables.

La prévalence des AJI en Europe et en Amérique du Nord varie de 16 à 150/100 000. En France, on estime que le nombre d'enfants âgés de moins de 16 ans atteints d' AJI se situe aux alentours de 4 000 patients.

1.2 Objectifs

L'objectif de ce protocole national 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), d'AJI oligoarticulaire ou polyarticulaire sans facteur rhumatoïde et d'AJI associée aux enthésites. Ces quatre formes représentent la grande majorité des AJI.

Pour l'AJI associée au psoriasis (2-11%) et la polyarthrite rhumatoïde juvénile (2-7%), 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 l'arthrite associée au psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, et ces formes ne seront pas traitées dans le PNDS. Cependant, ce document peut apporter des informations utiles quant aux doses et modalités d'utilisations des différents médicaments qui seront les mêmes que pour les AJI oligoarticulaires ou polyarticulaires sans facteur rhumatoïde. Pour les AJI inclassables, leur prise en charge doit tenir compte de la proximité de leur présentation clinique avec l'une ou l'autre des autres formes d'AJI.

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, les formes oligo- et polyarticulaires et l'AJI associée aux enthésites qui posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques différents sont envisagées séparément.

1.3 Méthode de travail

Le premier Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour les arthrites juvéniles idiopathiques a été élaboré en 2008 par le centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Cette version a été réactualisée en 2017 selon le guide méthodologique HAS 2012.

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 compétences 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. Selon les critères toujours en cours de l'ILAR définis à Edmonton en 2001, il nécessite la présence :
 - D'une fièvre quotidienne pendant au moins 15 jours. On documente le caractère typique de la courbe thermique sur au moins 3 jours consécutifs. Idéalement, la température est prise et notée toutes les 4 heures et 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 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 dermographisme ou un aspect urticarien sont plus rares.
 - Hépatomégalie, splénomégalie et/ou adénomégalies.
 - Sérite (péricardite, épanchement pleural, épanchement péritonéal).

- Avec une évolution des symptômes sur au moins 6 semaines.
- Des critères de diagnostic **présomptif** de FS-AJI sont en cours d'élaboration par un groupe de travail de la Pediatric Rheumatology European Society (PReS) afin de permettre d'évoquer plus précocement le diagnostic et de proposer dans certains cas un traitement ciblé plus précoce. Selon les premiers éléments communiqués (Alberto Martini, congrès PReS septembre 2016), un diagnostic **présomptif** pourrait être porté après 2 à 3 semaines d'évolution sur une présentation clinique évocatrice (en particulier une fièvre typique associée à des arthralgies et d'autres signes de la maladie) même en l'absence d'arthrite, après avoir éliminé les principaux diagnostics différentiels.

Le risque d'erreur de diagnostic étant plus élevé en cas de diagnostic **présomptif** précoce, l'avis d'un CRMR ou CCMR est particulièrement important.

- 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 justifient d'une discussion approfondie du diagnostic différentiel, notamment vis-à-vis de maladies monogéniques auto-inflammatoires, mais elles doivent bénéficier d'une prise en charge similaire. Le diagnostic de FS-AJI ne pourra être affirmé selon les critères en cours de l'ILAR 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 dont l'interféron gamma et l'interleukine-18. 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 dans l'enfance, résultant essentiellement d'hémorragies sévères. Il représente donc une urgence vitale nécessitant une prise en charge thérapeutique urgente à proximité d'une unité de soins intensifs. 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, parfois relatives) et surtout diminution paradoxale d'une ou plusieurs lignées sanguines. Fibrinopénie ou absence d'augmentation du fibrinogène malgré une maladie inflammatoire active, élévation du taux de triglycérides sanguins à jeun et élévation de la ferritinémie, hyponatrémie de dilution, élévation des transaminases et/ou des gamma-GT.
 - 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.

Par ailleurs, dans le cadre du diagnostic différentiel entre un SAM secondaire à une forme systémique d'AJI et un SAM primitif en lien avec une maladie monogénique (lymphohistiocytoses familiales et autres défauts de contrôle de l'activation lymphocytaire T d'origine génétique), il est utile si l'état du patient le permet de conserver un prélèvement sanguin (2 à 7 ml) sur EDTA à température ambiante et éventuellement sur héparine avant l'initiation d'une forte corticothérapie chez un patient avec SAM pour étudier dans un laboratoire d'immunologie la proportion de lymphocytes T activés ainsi que d'autres marqueurs, éventuellement réaliser dans les situations les plus incertaines des analyses fonctionnelles (étude de la dégranulation...) avant de discuter parfois des analyses génétiques qui elles pourront être réalisées sur des prélèvements ultérieurs.

En 2016, des critères de SAM dans la FS-AJI ont été publiés sur la base d'une collaboration internationale et de l'étude de nombreux dossiers (Ravelli et al 2016). L'intérêt pratique de ces critères nécessite une confirmation sur des études ultérieures.

► 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 hyperplaquetose, 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.
- Les examens paracliniques permettant le diagnostic de SAM ont été détaillés plus haut.

2.1.4 Diagnostic différentiel

- Dans les formes incomplètes ou atypiques, les diagnostics différentiels à rechercher 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 (en particulier leishmaniose viscérale).
 - Une arthrite réactionnelle.
 - Une affection maligne : leucémie aiguë, lymphome, neuroblastome...
 - Une maladie systémique : maladie de Kawasaki dans une forme incomplète (surtout avant l'âge de 2 ans), autres vascularites pédiatriques (Takayasu, périartérite noueuse...), maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) en particulier une maladie de Crohn, plus rarement lupus systémique (surtout chez une fille âgée de plus de 8 ans), hépatite auto-immune, maladie de Castleman.
 - Un syndrome auto-inflammatoire d'origine génétique : syndrome TRAPS (TNF Receptor associated periodic syndrome), fièvre méditerranéenne familiale (présentation atypique, myosite fébrile et prolongée), déficit partiel en mévalonate kinase ou syndrome avec hyperIgD, syndrome de Muckle-Wells, syndrome CINCA

(syndrome chronique inflammatoire neurologique cutané et articulaire), granulomatoses systémiques, mutations de *NLRP4*...

- Un syndrome d'activation macrophagique non lié à une FS-AJI, notamment déficits immunitaires héréditaires (lymphohistiocytoses familiales notamment chez le très jeune enfant)
 - Une allergie médicamenteuse de type DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).
- 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...), 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, attention particulière aux muqueuses (bouche, anus)...
 - La réalisation d'examens complémentaires.
- Examens complémentaires systématiques :
 - Hémogramme avec étude du frottis sanguin.
 - VS, CRP (en revanche, la procalcitonine n'a pas démontré son intérêt dans ce cadre).
 - ASAT, ALAT, Gamma-GT.
 - 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.
 - Fibrinogène.
 - Ionogramme sanguin, créatininémie, protidémie, électrophorèse des protéines plasmatiques.
 - Ferritinémie dont l'élévation très marquée doit faire suspecter un SAM.
 - Hémocultures.
 - Bandelette urinaire (dépistage protéinurie, hématurie).
 - En fonction du contexte, sérologies (EBV, CMV, griffe du chat...).
 - Radiographie de thorax.
 - Échographie abdomino-pelvienne recherchant un syndrome tumoral et selon les cas, un épaississement des parois digestives.
 - Échographie cardiaque.

- Examens complémentaires recommandés dans les formes typiques et indispensables dans les formes atypiques :

➤ **Examens paracliniques :**

- Catécholamines urinaires chez le jeune enfant.
- Anticorps antisaccharomyces cerevisiae (ASCA), ANCA et calprotectine fécale à la recherche d'une MICI en cas de symptomatologie digestive.
- 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, de suspicion d'hémopathies, de SAM, ou de leishmaniose (incluant une recherche par PCR dans la moëlle).
- Biopsie ganglionnaire et/ou biopsie ostéo-médullaire à discuter avec un hémato-pédiatre.

- Examens complémentaires non recommandés (en dehors de protocole de recherche) :
Le dosage de la fraction glycosylée de la ferritine n'a pas fait preuve de son utilité chez l'enfant pour le diagnostic de FS-AJI.

➤ **Imagerie**

Elle est à discuter en concertation avec un centre de référence ou de compétences en fonction de la présentation clinique. Le risque d'exposition aux rayonnements ionisants (rayons X) doit être pris en compte à chaque étape de la prise en charge.

- Radiographie en cas d'atteinte monoarticulaire.
 - La place de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de l'échographie ostéoarticulaire chez l'enfant est encore en cours d'évaluation dans ces indications (au diagnostic, notamment en cas de doute diagnostique et au cours du suivi des FS-AJI). Leur utilisation reste fonction des disponibilités locales. L'exploration tomodensitométrie est très rarement nécessaire.
 - Quelques cas particuliers :
 - Atteinte des articulations temporomandibulaires : les radiographies ne sont pas indiquées en cas d'accessibilité à l'IRM, à la tomodensitométrie ou au Cone Beam CT.
 - Atteinte rachidienne cervicale : les radiographies ne sont pas indiquées en cas d'accessibilité à l'IRM. A l'inverse, une radiographie de profil seule doit être effectuée. En cas de signes neurologiques sur atteinte cervicale, une IRM cervicale doit être demandée en urgence.
 - Recherche de foyer infectieux en cas de suspicion d'infection : examens orientés en fonction du contexte clinique (radiographie pulmonaire, échographie, scanner ou IRM de l'organe atteint).
- D'autres examens peuvent être discutés en fonction du contexte.

2.2 Prise en charge thérapeutique

2.2.1 Objectifs

- Mise en rémission la plus rapide possible (idéalement moins d'une semaine) des manifestations systémiques (fièvre, asthénie, anémie) ; mise en rémission de l'atteinte articulaire.
- Dépistage et traitement des complications de la maladie.
- Adaptation du traitement en fonction de l'évolution.
- Prévention des effets secondaires des traitements.
- Assurer la bonne qualité de vie et 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 compétences 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 ou psychologue. Après la période de transition, les mêmes spécialistes de médecine d'adulte sont impliqués.
- 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 Traitements médicamenteux

Le traitement de la FS-AJI repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la corticothérapie et, depuis quelques années, des biothérapies et tout particulièrement les antagonistes des cytokines de l'inflammation telles que les interleukines 1 et 6, en fonction de la gravité de la maladie.

D'autres traitements comme la thalidomide ou le recours à une immunosuppression intensive suivie de greffe de cellules souches hématopoïétiques sont d'utilisation exceptionnelle et uniquement à discuter chez des patients dont la maladie reste active après échec des traitements précédents.

La place de la rééducation fonctionnelle, de l'éducation thérapeutique et les recommandations vaccinales font l'objet des paragraphes 6, 7 et 10.

2.2.3.1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Les AINS sont indiqués en première intention, en l'absence de contre-indication et de critères de gravité. On propose un essai de quelques jours à 2 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 d'autres AINS peut être considérée notamment chez l'enfant jeune. 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).

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 tubulaire aiguë, néphrite interstitielle, dysfonctionnement tubulaire) nécessitant l'arrêt du traitement.
 - Toxicité hématologique (rarement agranulocytose, leucopénie, aplasie médullaire, thrombocytopenie).
 - Survenue d'un syndrome d'activation macrophagique nécessitant une prise en charge en urgence.
- En cas de rémission sous traitement pendant 1 à 3 mois, les AINS sont diminués progressivement en quelques mois en fonction de l'évolution clinique jusqu'à un arrêt éventuel.

Les principaux AINS utilisés figurent dans l'annexe 1.

2.2.3.2 Patients en échec (après un maximum de 15 jours) ou intolérance des AINS

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).

2.2.3.2.1 Les traitements

❖ La corticothérapie

- 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). Lorsqu'on a recours à des bolus de corticoïdes, la méthylprednisolone est généralement utilisée à la posologie de 15-30 mg/kg, sans dépasser 1 gramme/jour pour 3 jours consécutifs. Les bolus ne se conçoivent qu'après avis spécialisé et sont réservés à des manifestations très sévères ou menaçantes.
- La prise de corticoïdes par voie générale nécessite une prévention et une détection des effets secondaires :
 - Endocriniens : retard de croissance, syndrome cushingoïde, insuffisance surrénalienne, diabète.
 - Cardio-vasculaire : HTA.
 - Psychiatriques avec exceptionnellement troubles comportementaux majeurs, dépression.
 - Musculosquelettiques : amyotrophie, ostéopénie, nécrose aseptique osseuse, ostéoporose.
 - 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, vergetures.
 - Surcharge pondérale secondaire à la corticothérapie, nécessitant des conseils hygiéno-diététiques et dans certains cas, une évaluation par un diététicien. La prescription d'un régime pauvre en sucres est importante pour prévenir les complications de la corticothérapie prolongée à fortes doses. En revanche, un régime hyposodé n'a pas fait la preuve de son intérêt (hors HTA ou insuffisance rénale).

❖ Les antagonistes de l'IL-1

- **L'antagoniste du récepteur de l'IL-1: anakinra (Kineret®).**

L'anakinra n'a actuellement pas d'AMM dans cette indication. Il a démontré son efficacité à court terme dans une étude française de phase IIB contre placebo et est actuellement fréquemment utilisé en première intention dans la FS-AJI.

Ce traitement doit être administré par voie sous-cutanée quotidienne à la dose de 2 mg/kg/j (sans dépasser 100 mg/j). Chez les enfants de moins de 20 kg, le recours à des doses supérieures (3 à 5 mg/kg/j sans dépasser 100 mg/j) peut se discuter d'emblée au vu des

données cliniques et paracliniques préliminaires. Chez les enfants de plus de 20 kg, en cas de réponse partielle sous une dose inférieure à 100 mg/j, on peut discuter d'augmenter la dose sans dépasser 100 mg/j en surveillant la tolérance.

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. Les injections sous cutanées peuvent être douloureuses surtout au début ; la réaction locale (rougeur, douleur, gonflement) tend à diminuer avec le temps. L'application de crème lidocaïne-prilocaine ou de froid avant l'injection ou d'un dermocorticoïde en cas de réaction locale peuvent être bénéfiques. Il est conseillé de varier les sites d'injection. Ces injections peuvent être effectuées par le patient ou ses parents sous le contrôle de l'infirmier dans un premier temps puis seuls.

- Réactions rares : risque de survenue d'infection, possiblement grave, de neutropénie, d'hépatite. Celles-ci peuvent justifier un arrêt ou la modulation du traitement

Une surveillance clinique et biologique mensuelle pendant les premiers mois puis trimestrielle est recommandée, incluant la surveillance de l'hémogramme et des transaminases.

- **Le canakinumab (Ilaris®)**, (anticorps anti-IL-1 bêta). Ce traitement est administré en injections sous-cutanées à une dose de 4 mg/kg sans dépasser 300 mg toutes les 4 semaines. Il a prouvé son efficacité dans une étude internationale de phase III et obtenu une AMM dans la FS-AJI en échec des AINS et des corticostéroïdes; cependant il n'est pas encore remboursé dans cette indication en France.
- **Le rilonacept (Arcalyst®)**. Ce traitement administré en injections sous-cutanées hebdomadaires possède un mécanisme d'action similaire à celui de l'anakinra (a fait l'objet d'une étude de phase III internationale mais est actuellement non disponible en France).

❖ Les antagonistes de l'IL-6

- **Le tocilizumab (RoActemra®)**, anticorps anti-récepteur de l'IL-6, par voie intraveineuse. Ce traitement a fait l'objet d'une étude internationale de phase III, a obtenu une AMM dans la FS-AJI en échec des AINS et des corticostéroïdes ; il est remboursé dans cette indication. Il s'administre en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines à une dose de 12 mg/kg chez les patients de moins de 30 kg et de 8 mg/kg chez les patients de 30 kg et plus. Outre une susceptibilité accrue aux infections, ce traitement peut être associé à un risque de réaction anaphylactique justifiant son administration dans un hôpital de jour (ou en hospitalisation conventionnelle si la situation du patient le requiert) sous surveillance rapprochée, avec un charriot d'urgence à proximité. Il peut par ailleurs masquer certains signes d'alerte d'une complication à type d'infection (peut masquer la fièvre ou la montée de CRP) ou de SAM.

Les effets secondaires et les modalités de surveillance biologique sont détaillés dans le paragraphe 3.2.3.1

L'utilisation dans cette indication du tocilizumab par voie sous-cutanée est à l'étude, tout comme l'utilisation d'un autre anticorps anti-récepteur de l'IL-6, le sarilumab.

D'autres traitements peuvent être utilisés de manière exceptionnelle dans des formes réfractaires et seront détaillés dans le paragraphe ci-dessous.

2.2.3.2.2 La stratégie thérapeutique (critères de gravité d'emblée ou échec des AINS)

Le patient doit être référé à un centre de référence ou à un centre de compétences pour poser les indications des traitements suivants.

- **Formes en échec ou en intolérance des AINS, sans complications vitales**

Le traitement de première intention le plus classique est la corticothérapie générale. L'objectif est d'éviter une exposition prolongée à des doses élevées en amorçant une décroissance vers le 15^e jour si la situation clinique le permet, en visant une dose inférieure à 0,3 mg/kg/j à 3 mois (ou 10 mg/j pour le grand enfant).

Dans certains cas, une biothérapie anti-IL-1 peut se discuter avant une corticothérapie générale (hors AMM), après avis d'expert. Les données de la littérature disponibles pour un traitement anti-IL-1 précoce avant toute corticothérapie concernent l'antagoniste du récepteur IL-1: anakinra. En revanche, il n'existe actuellement pas de donnée suffisante dans la littérature en faveur de l'utilisation des anti-IL-6 en première intention.

Traitements de seconde intention:

- Patient ayant reçu une corticothérapie générale:

En l'absence de réponse clinique après 1 à 2 semaines de corticothérapie ou corticodépendance en cours de décroissance ou effet secondaire majeur, une biothérapie anti-IL-1 ou anti-IL-6 est indiquée. 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.

- Patient ayant initié un traitement anti-IL-1 avant corticothérapie (hors AMM):

En cas d'intolérance ou en l'absence de réponse clinique (après optimisation des doses) sur les signes systémiques (fièvre, rash, séríte) après quelques jours, ou sur l'atteinte articulaire après quelques semaines, une corticothérapie générale doit être discutée, seule ou en association (en cas d'efficacité partielle).

Traitements de troisième intention :

Chez les patients en échec d'une corticothérapie générale et d'une première biothérapie, un changement de biothérapie doit être discuté, soit au sein d'une même classe thérapeutique soit en changeant de classe.

En pédiatrie, il n'a pas encore été mené d'essais cliniques dans la FS-AJI avec d'autres biothérapies dont les anti-IL-18, testés dans la maladie de Still de l'adulte.

Dans les formes réfractaires aux traitements précédents, avec signes systémiques persistants, les traitements suivants peuvent être envisagés (utilisation hors AMM) (avis d'expert) :

- Le méthotrexate, parfois associée à une biothérapie partiellement efficace sur l'atteinte articulaire.

- Les anti-TNFalpha (cf paragraphe 3.2.3) et l'abatacept si échec d'une première biothérapie, ont l'AMM dans l'AJI à évolution polyarticulaire sans signes systémiques. Cependant, à la différence d'anti-Il-1 ou -6, ils n'ont pas fait l'objet d'étude de phase III spécifiquement dans la FS-AJI. 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'Il-1 et de l'Il-6 et leur effet est souvent partiel, même en association (méthotrexate + anti-TNFalpha) (avis d'expert).
- Les associations de biothérapies sont considérées comme des situations exceptionnelles.
- 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 voire une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle se discute très exceptionnellement.

- **Durée du traitement**

Chez des patients avec maladie inactive prolongée (plusieurs mois) et déjà sevrés de corticothérapie, doit être discutée une décroissance thérapeutique avec un espacement ou une diminution de dose des traitements en cours, éventuellement un arrêt, sous surveillance attentive du risque de rechute.

- **Complications aiguës mettant en jeu le pronostic vital**

- **SAM**

- Hospitalisation à proximité d'une **unité de soins intensifs**
- Repérer un **facteur déclenchant** nécessitant un traitement:
 - Infection.
 - introduction récente d'un médicament/toxique à interrompre si rôle déclencheur suspecté. Cependant, l'arrêt brutal d'une biothérapie doit être discuté avec un centre expert car il peut entraîner une poussée grave de la maladie et une évolution défavorable du SAM.
 - réactivation de la maladie pouvant justifier une intensification du traitement, notamment anti-Il-1.
- **Corticothérapie intra-veineuse** à fortes doses (souvent en bolus), **en urgence** éventuellement associée d'emblée ou secondairement à la Ciclosporine.
- En cas d'échec de la corticothérapie +/- ciclosporine, peuvent se discuter: étoposide, sérum anti-lymphocytaire, autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Des essais cliniques sont en discussion avec d'autres thérapies ciblées (anti-IFN gamma, anti-Il-18).
- Dans certaines situations de maladie active incontrôlée pouvant favoriser le SAM, en particulier chez un patient qui aurait récemment interrompu un traitement actif comme l'anakinra ou le tocilizumab, l'utilisation d'un traitement anti-Il-1 (plus rarement anti-Il-6) à doses élevées peut être discutée avec une équipe experte pour contrôler la maladie systémique et par la même favoriser le contrôle du SAM.

- Traitements symptomatiques spécialisés.
- La survenue d'un SAM chez un jeune enfant doit faire suspecter un déficit immunitaire associé; il est recommandé de se rapprocher en urgence d'un service d'immunologie pédiatrique afin de discuter d'examen supplémentaires à effectuer pouvant justifier des prélèvements à l'initiation du traitement (la mise en place du traitement ne doit cependant pas être retardée).

- **Atteinte cardiaque**

En cas de péricardite sévère ou de myocardite, corticothérapie générale et traitement anti-IL-1 (anakinra) doivent être discutés d'emblée.

2.2.3.3 Traitement local par injection intra-articulaire de corticoïdes

- L'injection intra-articulaire de corticoïdes 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 se fait sous prémédication ou anesthésie générale selon l'âge de l'enfant, le nombre et le type d'articulations à infiltrer. Il est effectué par un rhumatologue, un pédiatre spécialisé en rhumatologie ou un orthopédiste.
- Le geste doit être suivi d'un repos articulaire de 48h.
- Le nombre maximal d'infiltrations à effectuer sur une même articulation est de 2 ou 3/an (avis d'expert). L'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione®) est surtout utilisé pour les grosses articulations et le cortivazol (Altim®) pour les petites articulations comme les doigts.
- Selon le contexte un bilan d'hémostase peut être demandé avant de proposer une infiltration.

2.2.3.4 Traitement antalgique

Le principal traitement antalgique des atteintes inflammatoires est celui de la maladie inflammatoire active. Toute douleur prolongée ou mal contrôlée, doit faire discuter en premier lieu une modification du traitement de fond.

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. Des techniques non médicamenteuses peuvent être également proposées.

2.2.3.5 Prévention et prise en charge des complications de la maladie

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 rénales : amylose rénale, devenue exceptionnelle, rares glomérulonéphrites.

- Complications cardiovasculaires : péricardite, myocardite, hypertension artérielle, hypertension artérielle pulmonaire.
- Syndrome d'activation macrophagique : cf paragraphe 2.2.3.2.2.
- 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. L'association de l'hormone de croissance et d'une biothérapie reste rare et justifie un suivi attentif.
- 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 compétences, avec une évaluation incluant une ostéodensitométrie réalisée par une équipe expérimentée disposant de courbes de référence pédiatrique.
- Infections : traitement spécifique approprié et arrêt ou modulation des traitements de la maladie

2.2.4 Rythme et contenu des consultations

2.2.4.1 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 compétences, 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. Chez le patient avec maladie inactive sans séquelle, un suivi plus espacé peut être proposé. Les modalités de transition de la pédiatrie en médecine d'adulte (rhumatologue, interniste) font l'objet du paragraphe 9.
- Un suivi par un orthopédiste ou un pédiatre spécialiste, en cas de complication le nécessitant (cf. 2.2.3.6).
- 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.

2.2.4.2 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.
- ❖ Transaminases : contrôle itératif chez les patients traités par méthotrexate. À titre indicatif, on peut proposer un contrôle dans le premier mois suivant la première prise de méthotrexate (avis d'expert) puis tous les 3 mois. Un contrôle 1 ou 2 fois par an est proposé lors d'un traitement par AINS (avis d'expert). Sous biothérapie, on propose un contrôle trimestriel tant que la maladie est active puis plus espacé ensuite si le traitement est bien toléré.
- ❖ Bilan lipidique: initial puis l'intervalle est à discuter en fonction du traitement et des facteurs de risque.
- ❖ 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'atteinte structurale pouvant être majeure dans les formes d'arthrites systémiques, le suivi radiographique doit être adapté à l'évolution. Les formes avec atteintes polyarticulaires doivent bénéficier de surveillance radiologique notamment des mains/poignets et des pieds. Les atteintes des autres articulations notamment des hanches doivent faire l'objet d'une surveillance en échographie ou en IRM en cas d'atteinte clinique persistante.
- ❖ 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 ou annuelle en cas de maladie active persistante.
- ❖ Cathétérisme cardiaque si suspicion d'hypertension artérielle pulmonaire.
- ❖ 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).

2.2.5 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 analogique (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.
- Le développement d'un score JADAS adapté à la FS-AJI pourrait permettre à l'avenir de mesurer l'activité de la maladie et la réponse aux traitements de manière plus adaptée dans un avenir proche (avis d'expert).

2.2.6 Hospitalisations

Les indications d'hospitalisation sont les suivantes :

- Hospitalisation et traitement en urgence en cas de SAM.
- Hospitalisation 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 3.2.6).

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 compétences 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 clinique, se manifestant par une raideur d'installation progressive.
- L'association à une uvéite antérieure chronique, insidieuse, « à œil blanc » est fréquente.

3.1.3.1 Evaluation 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 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 post-streptococcique, borréliose de Lyme, rickettsioses, mycobactéries, brucellose, salmonellose, maladie des griffes du chat, infections virales.
- ❖ Une MICI, une sarcoïdose.
- ❖ Une maladie auto-immune : lupus systémique, connectivite mixte (syndrome de Sharp), connectivite de chevauchement, poly- ou dermatomyosite, sclérodermie, un syndrome de Sjögren.
- ❖ Une vascularite (périartérite noueuse, maladie de Wegener).
- ❖ Une affection maligne : leucémie aiguë, lymphome.

3.1.3.3 Examens paracliniques permettant d'étayer le diagnostic, d'éliminer les diagnostics différentiels, de rechercher les complications et de faire un bilan pré-thérapeutique

► Biologie

1) Diagnostic et diagnostics différentiels

- 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, ANA, créatininémie, transaminases, bandelette urinaire.
 - ❖ Recherche de facteurs rhumatoïdes (FR) et anticorps anti peptides 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.

2) Bilan pré-thérapeutique

Selon l'âge, la présentation clinique de l'arthrite, les antécédents personnels et familiaux, une étude de l'hémostase (TP, TCA, Temps de saignement) peut être nécessaire avant la réalisation d'une première infiltration articulaire.

Le bilan pré-thérapeutique nécessaire avant de commencer un traitement de fond est détaillé dans chacun des paragraphes correspondants au traitement.

► Ophtalmologie

- 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. Elle peut précéder le diagnostic d'arthrite juvénile dans 3 à 7 % des cas.
- La fréquence de survenue des uvéites varie de 10 à 30 % suivant les séries et concerne surtout, pour la forme insidieuse, les formes oligoarticulaires de la maladie avec présence d'ANA chez la petite fille. L'uvéite peut être responsable d'une morbidité oculaire importante,

notamment d'une cécité définitive, en l'absence de dépistage précoce et de traitement approprié.

- L'uvéïte 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 à la lampe à fente, au diagnostic puis tous les 3 mois pendant les 5 premières années d'évolution de la maladie.
- L'atteinte observée comporte majoritairement une uvéïte antérieure, le plus souvent chronique ou aiguë récidivante. Une atteinte postérieure peut être associée (panuvéïte). L'atteinte peut être bilatérale d'emblée ou le devenir dans 70 à 80% des cas

► Imagerie

Le risque d'exposition aux rayonnements ionisants (rayons X) doit être pris en compte à chaque étape de la prise en charge. La place de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de l'échographie ostéoarticulaire chez l'enfant est encore en cours d'évaluation dans ces indications (au diagnostic et au cours du suivi). Leur utilisation reste fonction des disponibilités locales. L'échographie et l'IRM permettent la détection de synovites infra-cliniques et peuvent donc aider en cas de doute diagnostique à confirmer la présence d'une synovite. L'échographie et l'IRM permettraient également de mieux définir l'extension de la maladie et de détecter les dommages structuraux plus précocement que les radiographies mais ceci n'est pas encore démontré chez l'enfant du fait de l'importance du cartilage de croissance. L'échographie est utile pour guider les gestes infiltratifs, en particulier au niveau des pieds. L'exploration tomodensitométrique est très rarement nécessaire.

Il est recommandé d'effectuer au diagnostic :

- Radiographies des articulations atteintes.
- Pour les formes avec facteurs de mauvais pronostic (atteinte symétrique et distale, syndrome inflammatoire biologique, anomalies structurales déjà présentes), radiographies systématiques des mains et poignets et des pieds.
- Echographie en mode B et doppler des articulations symptomatiques avec une attention particulière aux articulations le plus fréquemment touchées (poignet, MCP, coude, genou, cheville), fonction de la compétence locale.
- Dans certaines situations particulières :
 - 1) atteinte des articulations temporo-mandibulaires : les radiographies ne sont pas indiquées en cas d'accessibilité à l'IRM, à la tomodensitométrie ou au Cone Beam CT.
 - 2) atteinte rachidienne cervicale : les radiographies ne sont pas indiquées en cas d'accessibilité à l'IRM, sinon une radiographie de profil seule doit être effectuée. En cas de signes neurologiques sur atteinte cervicale, IRM cervicale en urgence.

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 oligoartrites 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 sans facteurs rhumatoïdes (cf paragraphe 3.1.3.1).

3.1.4.2 Diagnostic différentiel

- Les diagnostics différentiels d'une forme comportant au moins deux atteintes articulaires rejoignent ceux des formes polyarticulaires (cf paragraphe 3.1.3.2).
- 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, un angiome synovial, une tumeur synoviale, un ostéochondrome, un épanchement hémorragique secondaire à un trouble de l'hémostase.

3.1.4.3 Examens paracliniques permettant d'étayer le diagnostic, d'éliminer les diagnostics différentiels, de rechercher les complications et de faire un bilan pré-thérapeutique

► Biologie

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

► Ophtalmologie

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

► Radiologie

En dehors de l'aide au diagnostic différentiel, les radiographies ne sont pas utiles au diagnostic d'une oligoartrite classique.

Echographie : En fonction de la compétence locale et de la concertation avec un centre de référence ou de compétences, une échographie des articulations atteintes peut aider au diagnostic si la synovite est infra clinique.

► **Autres examens**

En cas de monoarthrite récente, associée à de la fièvre et/ou une biologie inflammatoire, une ponction articulaire à visée bactériologique et une hémoculture doivent être effectuées en urgence ainsi qu'un prélèvement de toute porte d'entrée infectieuse éventuelle. Une antibiothérapie et une immobilisation de l'articulation sont justifiées jusqu'à élimination du diagnostic d'arthrite septique. Inversement, chez un enfant avec une arthrite sans fièvre ni biologie inflammatoire, ou touchant plus d'une articulation hors contexte de sepsis, ou pour qui l'arthrite évolue déjà depuis plusieurs semaines de manière indolente avant l'apparition d'une fièvre bien tolérée en contexte viral, la probabilité d'une arthrite infectieuse est faible. Une simple ponction de liquide articulaire est possible mais il faut éviter tout abord chirurgical agressif qui peut, sur cette articulation inflammatoire, être délétère et source de raideur prolongée.

Dans les autres cas de monoarthrite persistante, une IRM au mieux avec injection de gadolinium et une arthroscopie avec biopsie synoviale doivent être discutées en fonction du contexte. Chez un jeune garçon, toute épanchement intra-articulaire douloureux doit faire suspecter une hémophilie et impose une étude du TCA. D'autres anomalies de l'hémostase sont plus rarement en cause.

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 compétences 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 Traitements médicamenteux

Le traitement des manifestations articulaires des formes oligoarticulaires et polyarticulaires séronégatives repose essentiellement sur les injections intra-articulaires de corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le méthotrexate, les biothérapies et la rééducation fonctionnelle, qui a une place importante chez une proportion non négligeable de patients (cf chapitre 6).

Le traitement de fond (méthotrexate, biothérapie) doit être initié en lien avec un centre de référence ou de compétences. 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

Tous ces traitements entraînent un risque accru d'infection et nécessitent le respect des recommandations vaccinales (cf chapitre 10).

Chez les adolescent(e)s sexuellement actif(ve)s, leur prescription doit être associée à une information sur les potentiels effets tératogènes et à une contraception.

De très nombreuses situations pratiques concernant l'utilisation des biothérapies sont abordées dans les fiches du CRI (Club Rhumatisme et Inflammation) (www.cri-net.com).

La place de la rééducation fonctionnelle, de l'éducation thérapeutique et des recommandations vaccinales font l'objet des paragraphes 6, 7 et 10.

Nous n'aborderons pas dans ce PNDS la prise en charge de l'uvéite associée aux AJI, qui fera l'objet d'un PNDS spécifique.

3.2.3.1 Traitements médicamenteux systémiques de l'arthrite

1) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Cf paragraphe 2.2.3.1

2) Méthotrexate

Le méthotrexate a une AMM pour le traitement de l'AJI.

- 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 pourrait être plus efficace, mais les résultats concernant ce point sont contradictoires. 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. Dans une étude randomisée prospective publiée en 2017 (Ravelli et al) de patients porteurs d'AJI à début oligoarticulaire avec arthrites (au moins deux arthrites ou une seule arthrite récidivante du genou, de l'épaule, du coude, du poignet, de la cheville), l'adjonction de méthotrexate et d'infiltrations intra-articulaires de corticoïdes dans les articulations atteintes augmente la durée de rémission articulaire avant rechute et possiblement l'efficacité des infiltrations comparativement à la réalisation d'infiltrations uniquement sans MTX à 12 mois. Ces données sont en faveur d'une

introduction précoce de MTX dans ces formes. Son efficacité se manifeste après 4 à 16 semaines de traitement.

- Contre-indications :
 - insuffisance rénale sévère ;
 - insuffisance hépatique sévère ;
 - insuffisance respiratoire ;
 - infection évolutive ;
 - hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients ;
 - grossesse en cours ou désir de grossesse rapide.

L'association à un AINS est possible aux doses utilisées dans l'AJI mais nécessite une surveillance attentive de la NFS, des transaminases et de la créatininémie.

Une prise unique d'acide folique ou folinique (5 mg) au moins 48 h après la prise du méthotrexate pourrait améliorer la tolérance du traitement sans que cela n'ait jamais été rigoureusement démontré.

- Bilan pré-thérapeutique : NFS, ASAT, ALAT, créatinine, sérologie d'hépatite C, d'hépatite B, et sérologie HIV en cas de facteurs de risque ; radiographie de thorax et Tubertest ou Quantiferon ou T-SPOT.TB ; beta-HCG en cas d'activité sexuelle ; sérologie de varicelle en l'absence d'antécédent de varicelle.
- 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.
 - Apthes buccaux.
 - Manifestations hépatiques : hépatite, le plus souvent réversible après arrêt ou réduction de la dose.
 - 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.
- Une surveillance mensuelle hématologique (NFS) et hépatique (BH) est recommandée les trois premiers mois, puis tous les trois mois. La procréation et la grossesse sont contre-indiquées sous MTX.

3) Les biothérapies

► Anti-TNF

L'etanercept et l'adalimumab ont une AMM pour le traitement des AJI polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde, en échec ou intolérance au méthotrexate, dès l'âge de 2 ans. Les doses et modalités d'administration sont détaillées ci-dessous et dans l'annexe 1. Ce traitement peut également être proposé hors AMM pour les oligoartrites persistantes réfractaires aux infiltrations et au MTX.

L'infliximab n'a pas d'AMM pour le traitement de l'AJI en raison de la non démonstration d'une efficacité versus placebo dans un essai randomisé. Cependant, il peut parfois être proposé dans certaines formes réfractaires ou en cas de mauvaise observance à un autre anti-TNF.

- Contre-indication
 - Antécédent personnel de sclérose en plaque, de pathologies auto-immunes systémiques, d'infection grave et/ou récurrente, de tuberculose non ou mal traitée, de néoplasie ou d'hémopathie maligne récente (< 5 ans).
 - Infection évolutive.
 - Pathologie prédisposant à la survenue de pathologie maligne.
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.
 - Grossesse en cours ou désir de grossesse rapide.
- Bilan pré-thérapeutique : NFS, ASAT, ALAT, créatinine, sérologie d'hépatite C, d'hépatite B, et sérologie HIV en cas de facteurs de risque ; radiographie de thorax et Tubertest ou Quantiferon ou T-SPOT.TB ; beta-HCG en cas d'activité sexuelle ; sérologie de varicelle en l'absence d'antécédent de varicelle.
- 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 d'anticorps 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.
 - Certaines manifestations digestives de type maladie intestinale inflammatoire peuvent se développer

- Il existe un risque oncogénique théorique (lymphomes et tumeurs malignes) chez des patients recevant des anti-TNF. Cependant les données de registres de patients traités par anti-TNF ne mettent pas en évidence un lien causal clair entre un traitement par anti-TNF pour une AJI et la survenue de pathologies malignes actuellement. L'excès très faible de pathologies malignes chez ces patients pourrait être plus lié à l'AJI elle-même qu'au traitement.

La surveillance biologique comporte 1 à 2 fois/an : NFS, ASAT, ALAT, créatinine.

- La prévention de la douleur liée aux injections sous-cutanées et la réalisation de celles-ci ont été abordées dans le paragraphe 2.2.3.3.

► Anti-II-6

Le tocilizumab a une AMM en cas d'échec du méthotrexate ou d'une première biothérapie dans les AJI polyarticulaires dès l'âge de 2 ans. Son efficacité a été mise en évidence au cours d'une étude prospective randomisée *versus* placebo. Les doses et modalités d'administration sont détaillées ci-dessous et dans l'annexe 1.

- Contre-indication
 - Antécédent personnel de néoplasie ou hémopathie maligne récentes (< 5 ans).
 - Infection évolutive.
 - Grossesse en cours ou désir de grossesse rapide.
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.
 - Un antécédent de syndrome d'activation macrophagique incite à une grande prudence dans la surveillance car le tocilizumab pourrait favoriser le déclenchement d'une telle complication.
- Bilan pré-thérapeutique : NFS, ASAT, ALAT, créatinine, sérologie d'hépatite C, d'hépatite B, et sérologie HIV en cas de facteurs de risque, cholestérol total et fractions HDL et LDL, triglycérides ; radiographie de thorax et Tubertest ou Quantiferon ou T-SPOT.TB ; beta-HCG en cas d'activité sexuelle ; sérologie de varicelle en l'absence d'antécédent de varicelle.
- Les principaux effets secondaires rapportés sont :
 - Réactions non exceptionnelles :
 - Réactions pendant la perfusion : fatigue, céphalées, vertiges, fièvre, frissons, tremblements, hypo ou hypertension, nausées, vomissements, éruption cutanée, rhinite, toux et exceptionnellement gêne respiratoire, choc anaphylactique. Une surveillance du pouls, de la tension artérielle et de la température sera donc effectuée avant et pendant la perfusion. En cas de réaction importante, la transfusion sera interrompue. Du fait de la possibilité de ces réactions sévères lors de la perfusion, celle-ci doit s'effectuer avec une surveillance régulière de la TA pendant et après la perfusion de tocilizumab, avec un chariot d'urgence à proximité. Toute réaction d'intolérance de type anaphylactique est une contre-indication définitive à la poursuite du traitement.
 - Infections : le traitement augmente la fréquence d'infections banales, notamment pulmonaires, digestives et ORL. Le traitement peut parfois masquer la fièvre et

l'apparition d'une inflammation (augmentation de la CRP) sur les prélèvements sanguins.

- Manifestations hépatiques : hépatite (élévation des transaminases).
 - Manifestations hématologiques : neutropénie, baisse de certains facteurs de la coagulation.
- Réactions rares ou très rares :
- Infections sévères: il existe un risque de survenue d'infection, possiblement graves au cours du traitement par tocilizumab. Le traitement peut parfois masquer la fièvre et l'apparition d'une inflammation (augmentation de la CRP) sur les prélèvements sanguins.
 - Fièvre, réactions allergiques : une réaction allergique grave peut survenir lors de la perfusion.
 - Hémorragie digestive.
 - Atteinte neurologique : un cas de leucoencéphalite a été rapporté chez un adulte traité par tocilizumab sans que la relation avec le traitement ait pu être formellement établie.

La plupart de ces manifestations régressent à l'arrêt du traitement.

- Effets secondaires à long terme

A ce jour, aucun autre risque d'apparition de pathologie chronique ou de cancer secondaire à un traitement par tocilizumab n'a été signalé.

- Le suivi biologique comporte :

Après la perfusion de tocilizumab : NFS-plaquettes et dosage des transaminases tous les mois pendant les 3 premiers mois pour l'AJI d'évolution polyarticulaire, puis tous les 3 mois en l'absence d'anomalie. Il est aussi recommandé d'évaluer les paramètres lipidiques 4 à 8 semaines après le début du traitement par tocilizumab.

► CTLA4-Ig

Le CTLA4-Ig (Abatacept) a une AMM pour la prise en charge des AJI polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde, en échec ou intolérance à un anti-TNF alpha, à partir de l'âge de 6 ans. Les doses et modalités d'administration sont détaillées ci-dessous et dans l'annexe 1.

- Contre-indication
 - Infection évolutive.
 - Grossesse en cours ou désir de grossesse rapide.
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.
- Bilan pré-thérapeutique : NFS, ASAT, ALAT, créatinine, sérologie d'hépatite C, d'hépatite B, et sérologie HIV en cas de facteurs de risque ; radiographie de thorax et Tubertest ou Quantiferon ou T-SPOT.TB ; beta-HCG en cas d'activité sexuelle ; sérologie de varicelle en l'absence d'antécédent de varicelle.

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.

La surveillance biologique comporte 1 à 2 fois/an : NFS, ASAT, ALAT, créatinine.

4) Leflunomide et salazopyrine

Il existe moins de données chez l'enfant sur les autres traitements de fond (hors AMM) dont les indications sont limitées :

- Léfélunomide, 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. Son utilisation dans la forme systémique d'AJI est à proscrire en raison d'un risque probablement important de SAM.

5) 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, avant que le traitement de fond ne soit efficace ou dans les cas exceptionnels d'inefficacité avérée de tous les traitements de fond disponibles. Elle permet de diminuer la douleur et le gonflement articulaire. Elle peut aussi être discutée chez des patients avec uvéite mal contrôlée, tout particulièrement pour encadrer certains gestes chirurgicaux sur l'œil mais cela sera discuté dans un PNDS spécifique aux uvéites.

3.2.3.2. Indications des traitements médicamenteux systémiques

1) AINS

En l'absence de contre-indication, les AINS sont indiqués en première intention.

1) Traitements de fond de première intention en cas d'inefficacité et/ou d'intolérance aux AINS

- **Le méthotrexate seul** est le traitement de fond de première intention dans la très grande majorité des cas. Plusieurs études suggèrent que plus le délai d'introduction du méthotrexate est court, meilleure est la réponse clinique.
- Certaines AJI polyarticulaires sévères peuvent justifier d'emblée d'un **traitement anti-TNF de première intention (hors AMM) en association au méthotrexate**. Un essai (Aggressive Combination Drug Therapy in Very Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (ACUTE-JIA, 2011)) comparant l'association de méthotrexate et d'anti-TNF *versus* une association de traitements de fond non biologiques (méthotrexate, sulphasalazine et chloroquine) *versus* du méthotrexate seul a été mené chez des patients avec une AJI non systémique ayant au moins cinq arthrites (1 seul patient inclus avait une polyarthrite rhumatoïde juvénile). La combinaison méthotrexate/anti-TNF a permis l'obtention d'une amélioration (ACR Pedi 75) et une durée de

maladie inactive chez un nombre significativement plus grand de patients que dans les deux autres bras.

2) Les traitements de seconde intention en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante du méthotrexate après trois mois de traitement sont actuellement les anti-TNF (étanercept et l'adalimumab) et l'anti-IL-6, tocilizumab (cf. Tableau de l'annexe 1)

• Les anti-TNF

- L'étanercept et l'adalimumab ont une AMM pour le traitement des AJI polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde, en cas d'échec ou d'intolérance au méthotrexate, dès l'âge de 2 ans.
- L'étanercept s'administre à la dose de 0,8 mg/kg (sans dépasser 50 mg) par voie sous cutanée, une fois/semaine. L'association de l'étanercept au méthotrexate est possible et peut permettre d'obtenir un gain d'amélioration.
- L'adalimumab s'administre à la dose de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg d'adalimumab (pour les patients de 2 à 4 ans) et jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab (pour les patients de 4 à 12 ans), toutes les deux semaines. Pour les patients à partir de 13 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle. 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.

Aucune étude ne permet de préciser la place respective de ces deux anti-TNF en première intention.

- L'infliximab n'a pas d'AMM pour le traitement de l'AJI, mais il peut parfois être proposé dans certaines formes réfractaires ou en cas de mauvaise observance à un autre anti-TNF. Il est recommandé de l'associer au méthotrexate.

• L'anticorps anti-récepteur de l'IL-6 (tocilizumab)

Le tocilizumab a une AMM en cas d'échec du méthotrexate ou d'une première biothérapie dans les AJI polyarticulaires dès l'âge de 2 ans.

Il s'administre par voie intraveineuse à la dose de 10mg/kg toutes les 4 semaines chez l'enfant de moins de 30 kg et 8 mg/kg toutes les 4 semaines à partir de 30 kg. Des études sont en cours avec le tocilizumab sous-cutané dès 2 ans. L'association du tocilizumab avec le méthotrexate est possible et peut permettre d'améliorer et de maintenir le gain de réponse

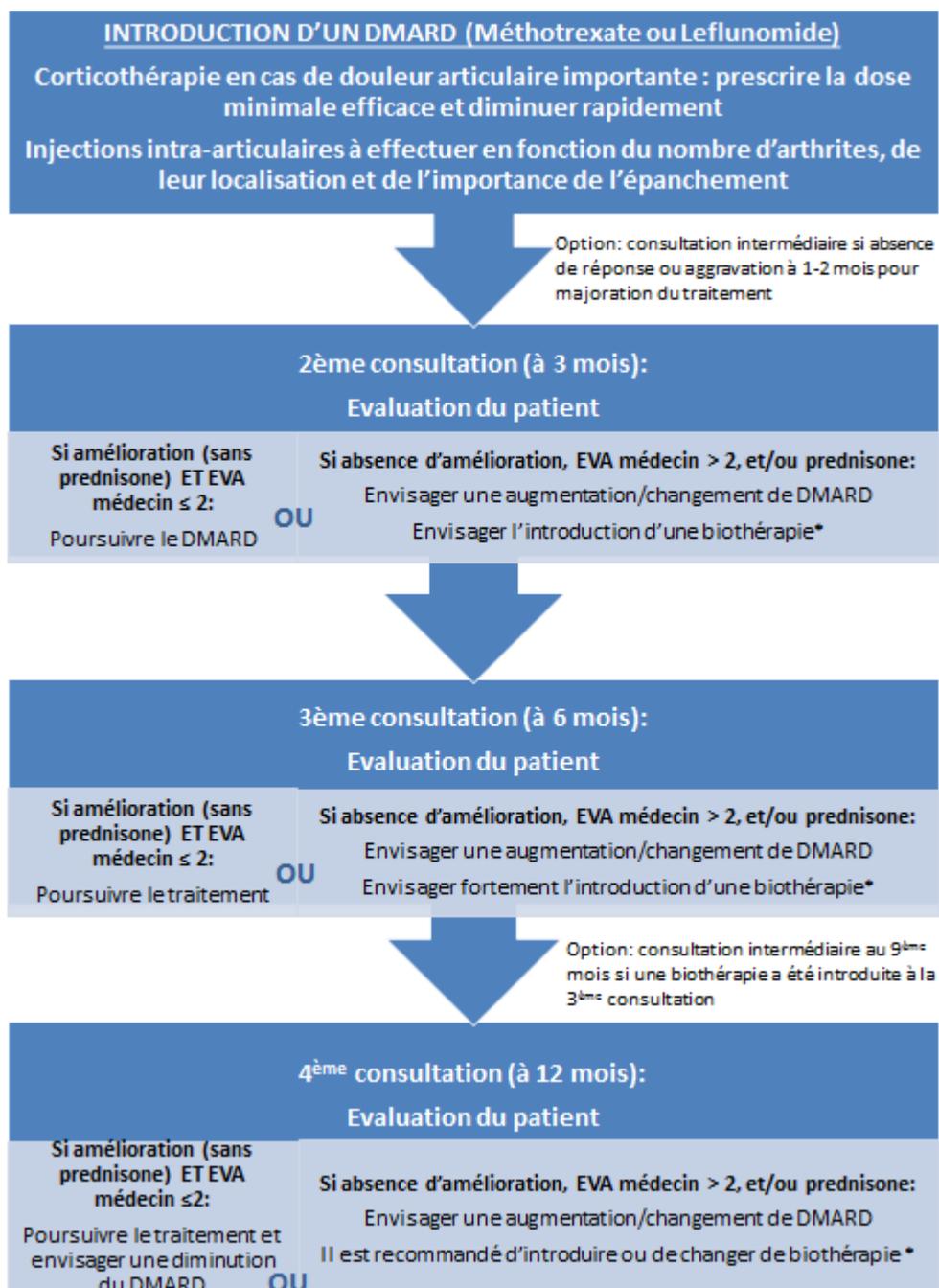
Les traitements de troisième intention

Le CTLA4-Ig (Abatacept) a une AMM pour la prise en charge des AJI polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde, en cas d'échec ou d'intolérance à un anti-TNF alpha, à partir de l'âge de 6 ans. La posologie est de 10 mg/kg par voie intraveineuse à J1, J15, J30 puis tous les mois. Une étude est en cours avec la forme sous-cutanée dans les AJI d'évolution polyarticulaire.

Il est possible de faire un switch d'un anti-TNF vers un autre anti-TNF en cas d'inefficacité du premier traitement. En cas d'échec d'un traitement par étanercept en première intention, la probabilité de succès d'un traitement par infliximab ou adalimumab semble faible, surtout si la cause de l'arrêt est un manque d'efficacité, mais ces données sont à confirmer en raison du peu d'études sur le sujet.

Le tocilizumab peut être utilisé en 3^e intention après échec d'un anti-TNF et vice-versa.

Le schéma ci-dessous est proposé par le groupe CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance - 2014) et résume la stratégie thérapeutique dans les AJI associées à plus de quatre arthrites, à l'exclusion des formes systémiques d'AJI :



*DMARD non biologique : Méthotrexate, Léflunomide

*DMARD biologique : anti-TNF, CTLA4-Ig, anti-II-6

3.2.3.3 Durée des traitements systémiques

1) AINS

Un traitement par AINS « à la demande » ou au long cours peut être poursuivi pendant une durée prolongée en cas d'efficacité et de bonne tolérance chez l'enfant.

2) MTX

Une tentative d'interruption du méthotrexate peut être effectuée après 6 mois de rémission complète car une étude indique que le risque de rechute n'est pas diminué par un allongement du traitement par méthotrexate à 12 mois de rémission comparé à 6 mois de rémission. Un taux sérique élevé d'alarmines MRP 8 (S100A8) et MRP 14 (S100A9) pendant la rémission est associé à un risque élevé de rechutes.

3) Biothérapie

La durée du traitement par biothérapie n'est actuellement pas codifiée. Il est proposé d'essayer d'arrêter celle-ci après 6 à 12 mois de maladie inactive. Les modalités d'arrêt n'ont fait l'objet d'aucune étude en 2017. Un espacement progressif est le plus souvent proposé de façon empirique. En cas d'association au MTX, il n'est pas non plus codifié de savoir lequel des deux traitements arrêter en premier.

3.2.3.4 Traitement local par injection intra-articulaire de corticoïdes

Cf paragraphe 2.2.3.4

Une injection intra-articulaire de corticoïdes 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.

3.2.3.5 Traitement antalgique

Cf paragraphe 2.2.3.5

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

- Complications oculaires nécessitant un traitement spécifique:
 - 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 cinq 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 : baisse de l'acuité visuelle pouvant atteindre le seuil de cécité, glaucome, cataracte, kératite en bande, œdème papillaire, œdème maculaire. 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 d'anticorps antinucléaires. Les formes d'uvéite aiguë sont plus fréquentes chez les garçons, HLAB27+, suivis pour arthrite associée aux enthèses.
- La prévention des complications repose sur un dépistage précoce et systématique par un examen à la lampe à fente, associé à une mesure de l'acuité visuelle et une mesure de la tension intra-oculaire. L'examen ophtalmologique est systématique et doit être très rapide après le diagnostic de l'arthrite puis répété tous les 3 à 4 mois pendant au moins 5 ans dans les cas les plus fréquents, durée pouvant être prolongée lorsque l'uvéite est très précoce, et raccourcie chez les patients les plus âgés au diagnostic.
- Après cette période de dépistage ophtalmologique systématique, un examen ophtalmologique annuel est recommandé et un auto-dépistage peut être proposé au patient âgé de plus de 10 ans à son domicile par un test de sa vision monoculaire de façon régulière.
- Traitement des complications: ce traitement sera détaillé dans le futur PNDS « Uvéites ».
- Complications ostéoarticulaires et ostéoporose : cf. 2.2.3.6.

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.

3.2.4 Rythme et contenu des consultations

3.2.4.1 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 compétences 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 compétences est suffisante. Les modalités de la transition de la pédiatrie à la rhumatologie ou à la médecine interne sont exposées dans le paragraphe 9.

- 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 dans un centre anti-douleur si nécessaire.
- Un suivi psychologique par un pédopsychiatre en cas de troubles le nécessitant.
- En lien dans tous les cas avec le médecin de proximité, généraliste ou pédiatre.

3.2.4.2 Examens complémentaires

- Surveillance ophtalmologique

Examen ophtalmologique systématique avec lampe à fente 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. En cas d'anomalies, le rythme et la durée de surveillance sont adaptés à l'atteinte inflammatoire oculaire.

- 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 et/ou biothérapie. À titre indicatif, on peut proposer un contrôle dans le premier mois suivant la première prise de méthotrexate (avis d'expert) puis tous les 3 mois pour le méthotrexate.
- Créatininémie : 1 ou 2 fois/an chez les patients traités par AINS. Sous biothérapie, on propose un contrôle trimestriel tant que la maladie est active puis plus espacé ensuite si le traitement est bien toléré.
- 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. 2.2.4.2.

- Imagerie

- Radiographie pulmonaire avant initiation d'un traitement par biothérapie.
- Surveillance de l'atteinte ostéoarticulaire : les radiographies sont effectuées selon l'évolution clinique et le type d'AJI.
 - 1) AJI polyarticulaires, et notamment pour les formes avec facteurs de mauvais pronostic (atteinte symétrique et distale, syndrome inflammatoire biologique, anomalies structurales déjà présentes) :
 - En cas de bon contrôle de la maladie : pas de radiographie systématique.
 - En cas de mauvais contrôle de la maladie ou de dommage structural connu: le rythme de surveillance radiographique est à discuter en fonction de l'évolution clinique.
 - 2) AJI oligoarticulaire :
 - En cas de bon contrôle de la maladie, pas de radiographie ou d'échographie systématiques.
 - Radiographies des articulations concernées en cas d'atteinte persistante plus de 3 mois.
 - En cas de mauvais contrôle de la maladie ou de dommage structural connu, rythme de surveillance radiographique à discuter en fonction de l'évolution clinique, au besoin aidée de l'échographie (en fonction des compétences locales) à la recherche de synovite active résiduelle (il n'existe pas encore de protocole d'évaluation globale échographique validé comme chez l'adulte).

- 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. 2.2.4.2.
 - D'autres examens peuvent être nécessaires en fonction d'éventuelles complications, mais ne peuvent être cités de façon exhaustive.

3.2.4.3 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.

3.2.5 Évaluation de l'efficacité du traitement

Cf. 2.2.5

Les scores utilisés sont :

- Le score d'activité de l'AJI (Juvenile Arthritis Disease Activity Score : JADAS), permet de suivre l'évolution de l'activité de l'AJI ; évaluant trois variables : compte articulaire des arthrites, EVA patient, EVA médecin.
- Les critères de Wallace permettent de définir la rémission clinique : absence d'arthrite, d'uvéite, VS et CRP normales, EVA médecin à 0 et dérouillage matinal de moins de 15 minutes.
- CHAQ.

3.2.6 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.

4. AJI associée aux enthésites

4.1 Diagnostic et bilan initial

4.1.1. Objectifs principaux

- Établir le diagnostic d'Arthrite associée aux Enthésites (également dénommée Spondylarthropathie Juvénile).
- Annoncer le diagnostic, en présenter les différents aspects de la prise en charge, des modalités thérapeutiques et du profil évolutif.
- Proposer une stratégie thérapeutique à court et moyen terme.

4.1.2. Professionnels impliqués

Comme pour les autres formes d'AJI, le diagnostic doit être fait en lien avec un centre de référence ou de compétences en rhumatologie pédiatrique. Dans les formes de diagnostic difficile ou atypique, l'avis d'un rhumato-pédiatre de l'un de ces centres est nécessaire.

4.1.3. Diagnostic de l'AJI associée aux enthésites

- L'âge de début est en moyenne de 10 ans, la grande majorité des patients débutant la maladie après l'âge de 6 ans, avec une nette prédominance masculine.
- L'atteinte articulaire est classiquement limitée à 4 articulations, avec une nette prédominance aux membres inférieurs, en général asymétrique. Les articulations sièges d'arthrite sont gonflées, plus ou moins douloureuses et limitées.
- L'atteinte du squelette axial : douleur du rachis dorsal ou lombaire, des articulations sacro-iliaques est rare au début.
- Les douleurs d'enthésites (au niveau des zones d'insertion des tendons) sont présentes dans un tiers des cas au début et sont habituellement localisées au niveau du pied (insertion de l'aponévrose plantaire et du tendon d'Achille) et du genou (insertion du tendon rotulien sur la tubérosité tibiale antérieure).
- Une uvéite douloureuse à œil rouge peut survenir soit au début soit en cours d'évolution ; elle ne nécessite pas d'examen systématique car les symptômes sont bruyants et ne peuvent passer inaperçus ; en cas d'uvéite, un examen ophtalmologique est nécessaire en urgence pour confirmer le diagnostic et prescrire le traitement.

4.1.3.1 Evaluation clinique

L'évaluation clinique initiale comporte :

- Un interrogatoire précisant les antécédents familiaux (notamment spondylarthrite, uvéite et maladie inflammatoire digestive), l'ancienneté des symptômes et l'horaire des douleurs.

- Un examen clinique complet recherchant outre les signes articulaires d'éventuels signes cutanés, digestifs, et évaluant la courbe de croissance staturo-pondérale afin de ne pas méconnaître une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) pouvant être associée à une spondylarthropathie.

4.1.3.2. Diagnostic différentiel

- Les diagnostics différentiels avec les autres causes d'arthrite sont nombreux. Ils dépendent de l'âge de l'enfant, des données de l'examen clinique.
- Les principaux diagnostics à éliminer sont les suivants :
 - ❖ Les manifestations articulaires d'origine infectieuse (plus fréquentes chez les enfants jeunes et ayant une atteinte monoarticulaire).
 - ❖ Les manifestations articulaires « post-infectieuses » type arthrite de Lyme, qui sera facilement reconnue par le test sérologique et le contexte ; les arthrites réactionnelles post infection à Streptococque, Yersinia, Salmonelle, Shigella sont considérées comme faisant partie (du moins chez l'adulte) du groupe des Spondyloarthropathies.
 - ❖ Les maladies systémiques auto-immunes sont en règle faciles à éliminer car associées à des signes extra-articulaires spécifiques, et comportant des spécificités biologiques. L'existence de signes digestifs et/ou d'une cassure de la courbe staturo-pondérale doit conduire à rechercher une MICI.
 - ❖ Devant une forme associée à un syndrome inflammatoire persistant, diagnostic différentiel avec une artérite de Takayasu, penser à bien palper les pouls périphériques, ausculter les axes vasculaires, prendre la tension aux 4 membres et demander un avis cardiologique voire une imagerie vasculaire au moindre doute
 - ❖ Une affection maligne (leucémie aiguë, lymphome) sera évoquée devant un tableau très algique et une altération de l'état général.

4.1.3.3. Examens para-cliniques permettant d'étayer le diagnostic, d'éliminer les diagnostics différentiels, de rechercher les complications et de faire un bilan pré-thérapeutique

► Biologie

1) Diagnostic et diagnostics différentiels

Les examens à réaliser doivent permettre de porter le diagnostic et d'éliminer les diagnostics différentiels :

- Biologie
 - ❖ Hémogramme, VS, CRP : les signes biologiques sont ceux d'une inflammation d'intensité variable, mais souvent absente.
 - ❖ La recherche de l'antigène HLA B27 peut être proposée mais ne saurait permettre d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic ; en effet 70% des patients atteints d'ERA sont porteur de cet allèle, mais il est également présent chez 10% de la population caucasienne non malade. Il traduit un terrain génétique qui prédispose à la maladie, de même que les antécédents familiaux de Spondylarthrite.

- ❖ Selon le contexte, notamment chez les filles, la recherche d'anticorps anti-nucléaires peut être demandée pour exclure le diagnostic d'oligoarthrite (dont la présentation clinique peut être également une oligoarthrite asymétrique des membres inférieurs).

2) Bilan pré-thérapeutique

- Selon le contexte un bilan d'hémostase peut être demandé avant de proposer une infiltration.
- **Le bilan pré-thérapeutique nécessaire avant de commencer un traitement de fond est détaillé dans chacun des paragraphes correspondants au traitement.**

▶ Ophtalmologie

L'examen ophtalmologique systématique n'est pas nécessaire dans les ERA car les uvéites (peu fréquentes 10 à 15%) sont toujours bruyantes avec un œil rouge et douloureux. En cas d'atteinte inflammatoire, la surveillance sera adaptée au degré d'inflammation et selon l'évolution et la sévérité de l'atteinte oculaire.

▶ Radiologie

La demande d'imagerie doit toujours tenir compte du risque d'exposition aux rayons X. Aucune radiographie standard systématique n'est nécessaire au diagnostic, seules seront demandées les radiographies permettant d'exclure un diagnostic différentiel éventuel de type tumoral.

L'échographie en revanche peut être utile pour confirmer un diagnostic clinique de synovite et/ou d'arthrite au niveau de la hanche (difficile à évaluer cliniquement) ou du pied (multiples articulations et possibles téno-synovites).

L'IRM ne sera demandée que si l'échographie est en difficulté ; il est inutile de rechercher une atteinte sacro-iliaque en IRM, en l'absence de symptômes cliniques évocateurs, car les images peuvent être difficiles à interpréter chez l'adolescent, et de plus la survenue de la sacro-iliite est souvent retardée de plusieurs années.

Il n'y a aucune indication pour un scanner des sacro-iliaques, étant donné le niveau d'exposition aux rayons X et le délai prolongé d'apparition des lésions osseuses.

4.2. Prise en charge thérapeutique des ERA

4.2.1 Objectifs

- Obtenir la rémission des manifestations articulaires.
- Adapter le traitement en fonction de l'évolution articulaire, et prévenir une éventuelle atteinte fonctionnelle.
- Prévention et prise en charge des effets secondaires des traitements.
- Assurer un bon développement psychosocial et staturo-pondéral de l'enfant.

4.2.2 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 compétences en rhumatologie pédiatrique (cf. liste en annexe 3). La liste des professionnels est identique à celle indiquée dans le paragraphe 2.2.2.

4.2.3 Éducation thérapeutique

Cf. chapitre 7

4.2.4 Moyens Thérapeutiques

Le traitement des manifestations articulaires des ERA repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les biothérapies, et les injections intra-articulaires de corticoïdes. La rééducation fonctionnelle peut avoir une place chez certains patients (cf chapitre 6).

Le traitement de fond (biothérapie) doit être initié en lien avec un centre de référence ou de compétences. La plupart des essais concernent les formes polyarticulaires d'AJI mais quelques études ont montré qu'ils s'appliquaient parfaitement aux ERA comportant plusieurs atteintes articulaires et 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 biothérapies, et sur la nécessité de prendre un contact médical très rapide en cas d'événement indésirable notamment infectieux.

Tous ces traitements comportent un risque accru d'infection et nécessitent le respect des recommandations vaccinales (cf chapitre 10).

Chez les adolescent(e)s sexuellement actif(ve)s, ils doivent être associés à une information sur les conséquences possible sur une éventuelle grossesse.

De très nombreuses situations pratiques concernant l'utilisation des biothérapies sont abordées dans les fiches du CRI (Club Rhumatisme et Inflammation) (www.cri-net.com).

4.2.4.1. Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les principaux AINS utilisés figurent sur le tableau en annexe 1 (cf paragraphe 2.2.3.1).

4.2.4.2. Les Biothérapies anti-TNF α

L'Etanercept et l'Adalimumab ont une AMM pour le traitement des AJI polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde en échec ou intolérance au méthotrexate dès l'âge de 2 ans. Les doses et modalités d'administration sont détaillées dans le paragraphe 3.2.4.1., notamment le nécessaire bilan pré-thérapeutique.

L'infliximab n'a pas d'AMM pour le traitement de l'AJI en raison de la non démonstration d'une efficacité versus placebo dans un essai randomisé. Cependant, il peut parfois être proposé dans

certaines formes réfractaires, en cas de mauvaise observance à un autre anti-TNF et surtout en cas d'association à une maladie inflammatoire digestive.

4.2.4.3. La Salazopyrine

Il existe très peu de données chez l'enfant de l'efficacité de la Salazopyrine dans les ERA, ce qui a conduit à quasiment abandonner ce traitement dans cette pathologie.

4.2.4.4. Les injections intra-articulaires

Cf paragraphe 2.2.3.4

4.2.4.5. Indications thérapeutiques

1) AINS

En l'absence de contre-indication les AINS sont indiqués en première intention.

2) Les injections intra-articulaires

En cas de persistance d'une ou deux localisations articulaires, le traitement local doit être proposé après les AINS ; son résultat est évalué sur la disparition des arthrites et l'arrêt possible des AINS à 3 mois.

3) En cas d'inefficacité et/ou d'intolérance aux AINS (évaluée à 4 semaines)

Les anti-TNF α doivent alors être envisagés lorsque l'atteinte articulaire s'étend ou persiste et/ou en cas de syndrome inflammatoire biologique persistant.

- L'Etanercept ou l'Adalimumab sont proposés en première intention. Aucune étude ne permet de préciser la place respective de ces deux anti-TNF en première intention. Leur efficacité et tolérance doit être strictement évaluée après 2 mois sur les paramètres cliniques et biologiques.
- L'infliximab n'a pas d'AMM pour le traitement de l'AJI, mais il peut parfois être proposé dans certaines formes réfractaires ou en cas de mauvaise observance à un autre anti-TNF. Il s'administre par voie intraveineuse à la dose de 6mg/kg à J1, J15 puis une fois par mois.

5. Formes génétiques d'AJI

Comme pour d'autres maladies inflammatoires, l'arthrite juvénile idiopathique est considérée comme complexe, multifactorielle et secondaire à de multiples causes génétiques, environnementales, immunologiques... Le génotype HLA B27 représente un facteur de risque génétique aux formes d'AJI associées aux enthésites. Ce gène est néanmoins retrouvé chez environ 10% de la population caucasienne générale et ne permet en aucun cas de déterminer à lui seul un diagnostic.

Il existe de très rares cas de formes monogéniques d'arthrites juvéniles idiopathiques. Récemment a été décrite une forme d'arthrite juvénile secondaire à une mutation du gène LACC1 avec deux phénotypes prédominants mimant soit celui d'une AJI systémique, soit celui d'une AJI polyarticulaire avec anticorps antinucléaires négatifs. Le rôle de cette enzyme n'est pas encore élucidé mais elle semble jouer une fonction dans le métabolisme lipidique. Cette maladie autosomique récessive est à rechercher lorsqu'il existe une consanguinité ou plusieurs cas au sein d'une même famille.

Il est possible que les explorations par NGS (Next-Generation Sequencing) permettent l'identification de nouvelles formes génétiques d'hérédité Mendélienne dans les prochaines années.

La grande majorité des arthrites juvéniles idiopathiques restent néanmoins non héréditaires et multifactorielles.

6. Rééducation fonctionnelle dans l'AJI

Dans l'AJI, la rééducation vise à prévenir la survenue de la raideur, des déformations articulaires et de l'amyotrophie afin de maintenir le patient dans son milieu avec une vie la plus proche de la normale ; ses indications varient selon les signes inflammatoires, leur intensité, leur évolutivité et la topographie articulaire, et dépendent également du stade de la maladie, son ancienneté et des prévisions de traitements médicamenteux envisagés.

La mise en œuvre repose sur un bilan d'évaluation avec analyse de l'état inflammatoire et de la douleur, de l'état articulaire (mobilité et stabilité), musculaire (déficit) et fonctionnel (de préhension, de marche et dans les activités de vie quotidienne...). Les bilans fonctionnels peuvent être non spécifiques comme le test de l'écriture, BHK et Lespargot, échelle d'évaluation rapide de l'écriture chez l'enfant pour détecter une dysgraphie et une lenteur à l'écriture, ou plus spécifiques comme le JAFAR (Juvenile Arthritis Functional Assessment Report), le JAFAS (Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale), le CHAQ (Children Health Assessment). Certains tests permettent d'évaluer la force au niveau de la main (dynamomètre de Jamar) et de la pince termino-latérale (le Pinchmètre). Le test de Purdue évalue la dextérité dans le cadre des préhensions fines. Ce bilan d'évaluation est répété régulièrement pour adapter la prise en charge ; il permet d'établir l'autonomie dans les activités quotidiennes, scolaires, de sport et de loisirs, et de déterminer les besoins et les adaptations nécessaires selon les difficultés et les incapacités.

Les moyens thérapeutiques relèvent de l'appareillage fait sur mesure, de la kinésithérapie, l'ergothérapie, et parfois l'état justifie l'adaptation de l'environnement voire le passage dans un centre spécialisé.

Les acteurs sont les médecins de médecine physique et réadaptation, les masseurs-kinésithérapeutes, les ergothérapeutes, les orthoprothésistes, les familles et les enseignants.

En phase inflammatoire aiguë, l'objectif est de réduire la douleur, limiter l'apparition d'attitude vicieuse et entretenir l'état musculaire et articulaire, d'une part par l'immobilisation par orthèses de repos en position de fonction pour les mains et poignets en libérant régulièrement la posture pour une mobilité spontanée ; pour un genou l'orthèse est en extension pour limiter la survenue d'un flessum, d'une subluxation postérieure de tibia ou latérale de rotule, par décharge en fauteuil

roulant, chariot plat, ou traction parfois nécessaire en cas d'arthrite de hanche, et d'autre part par une mobilisation articulaire passive douce infra-douloureuse au minimum biquotidienne avec des étirements lents et un travail musculaire adapté isométrique afin de préserver les amplitudes utiles et d'éviter l'enraidissement. En cas d'atteinte de cheville, l'attelle est à zéro degré de dorsiflexion, pied à angle droit, avec l'arrière pied en position neutre ou léger valgus afin d'éviter l'attitude vicieuse en varus survenant dans le cadre de la maladie. Pour les articulations temporo-mandibulaires, repos articulaire avec éviction des tics de mordillements, manœuvres pluriquotidiennes d'auto-rééducation de détente musculaire, travail de la diduction, et port d'une gouttière réalisée par un confrère dentiste afin de détendre les ATM. Pour le rachis cervical, port d'un collier cervical et usage d'un oreiller anatomique pour éviter la perte de la lordose, et la projection antérieure de la tête, exceptionnellement mise en place d'une traction cervicale.

En cas d'atteinte plus chronique, le but est de prévenir l'installation d'attitudes vicieuses et l'aggravation de l'inflammation, de restaurer les amplitudes et de renforcer l'état musculaire déficitaire et récupérer l'équilibre musculaire agonistes-antagonistes, de rééduquer la marche ou la préhension, d'apporter les aides techniques nécessaires, et les adaptations de l'environnement familial et scolaire. Les moyens dans ce domaine relèvent de l'usage :

- a. d'orthèses statiques de repos à port uniquement nocturne, ou fonctionnelles en position de fonction portées au cours des activités à risque, en surveillant l'absence de complications cutanées, articulaires, neurologiques, vasculaires, psychologiques et en réévaluant toujours l'efficacité et l'indication de l'appareillage pour ne pas laisser un appareillage inutilement. Il convient de vérifier son adaptation à la croissance et le changer si besoin.
- b. de mobilisation articulaire passive analytique ou globale, active aidée, active libre, avec travail musculaire, facilité en milieu aquatique. Il peut comporter des techniques d'entretien ou de gain d'amplitudes avec des étirements musculaires manuels ou à l'aide de moyens externes et des postures pour prévenir les attitudes vicieuses liées aux rétractions musculaires, en évitant des réactions type réflexe de défense, de réveil des phénomènes inflammatoires, de fausse correction, voire de micro-tassements ou fracture en cas d'ostéoporose. Une articulation à part est le coude pour lequel il peut être dangereux de mettre en place une mobilisation active, un avis d'orthopédiste pédiatre est souhaitable.
- c. de techniques de prévention ou de correction d'un déficit musculaire par un travail musculaire isométrique en position de fonction avec une articulation bien axée et en l'absence de ténosynovites, et par un travail musculaire isotonique par contraction concentrique (rapprochement) ou excentrique (éloignement).
- d. de rééducation de la marche avec travail des ceintures, mise en charge progressive en piscine, stimulation proprioceptive et usage de tapis de marche avec réentraînement à l'effort. Port de semelles, adaptation du chaussage, kinésithérapie infra-douloureuse et travail proprioceptif pour récupérer la mobilité de cheville lors de la remise en charge.
- e. de travail en ergothérapie concernant surtout la prise en charge du membre supérieur et fondé sur des activités permettant de restaurer la force musculaire, d'améliorer la coordination du geste, sa précision et l'endurance (éducation gestuelle).
- f. cette phase vise aussi à reprendre les activités physiques antérieures en privilégiant dans un premier temps les activités en piscine, en évitant les activités de saut en cas d'atteinte des membres inférieurs et de jeux de frappe de ballon en cas d'atteinte des mains et poignets (volley) ainsi que de la boxe.

Une forme généralisée polyarticulaire, en phase très aiguë, justifie de repos, le plus court possible pour limiter l'amyotrophie et l'ostéoporose, de mobilisations passives ou actives aidées pour entretenir les amplitudes et conserver les amplitudes utiles avec un travail musculaire isométrique, et pour prévenir les attitudes vicieuses, l'usage d'orthèses de repos, voire de mise en traction, ainsi que des aides techniques pour assurer les transferts et permettre certaines activités. En phase moins inflammatoire, on peut ajouter des orthèses d'activité par exemple de stabilisation du poignet, et un travail en balnéothérapie. L'eau facilite les mobilisations et permet la kiné-balnéothérapie. En phase peu inflammatoire, l'objectif est de restaurer une fonction proche de la normale, à moduler en fonction des déficits, des séquelles et de l'ancienneté de la maladie.

En cas d'atteinte articulaire isolée, une orthèse de repos ou d'activité peut être justifiée, associée à un travail global s'il y a un retentissement sur l'ensemble du membre.

En cas de geste chirurgical, la rééducation peut préparer au mieux le patient sur le plan musculaire, puis en post opératoire proposer une prise en charge par des orthèses de repos et une kinésithérapie adaptée. En cas de synoviorthèse articulaire, une attelle de repos est confectionnée avant l'infiltration et portée habituellement pendant 3 jours.

Quelle que soit l'intensité ou la topographie inflammatoire, dans l'objectif d'économie articulaire, d'indépendance, et d'autonomie dans les activités de vie journalière (AVJ), les ergothérapeutes proposent la mise en place des aides techniques et des adaptations de l'environnement dans divers domaines comme l'habillement (système de fermeture par velcro), l'hygiène (ustensiles à gros manche, siège de douche, planche de bain, barre d'appui WC et/ou salle de bain), les repas (couverts adaptés), les déplacements (tricycle), la scolarité (stylos adaptés, ordinateur), les loisirs. L'orientation de l'enfant en centre de rééducation permettant la scolarisation peut être justifiée en cas de mise en décharge prolongée, de conditions familiales défavorables, de préparation pré-chirurgicale ou en relais si besoin.

Au sein de l'école, un Projet d'Accueil Individualisé peut être initié avec le médecin scolaire et l'enseignant pour anticiper des problèmes éventuels dans l'établissement et mettre en place certaines adaptations favorisant le quotidien (accès à l'ascenseur et aux salles, double dotation de livres, casier pour limiter le poids du cartable). Le PAI est un document établi à la suite d'une réunion organisée par l'établissement scolaire en présence du médecin scolaire et de la famille, où sont écrits les consignes et le mode de fonctionnement à l'école (pas le mobilier particulier, ni les transports).

Si des aides matérielles ou humaines (Accompagnants des Elèves en Situation de Handicap AESH) ou des transports (taxi 1 A/R par jour) sont nécessaires, un dossier de demande peut être déposé auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Une réunion de l'Equipe de Suivi et de Scolarisation (ESS) est organisée par l'enseignant référent de la MDPH et un Projet Personnalisé de Soins (PPS) est rédigé à l'issue de cette réunion. En cas d'impossibilité de rester à l'école toute la journée ou pour suivre les cours, le PPS aménage le temps en classe ou l'admission de l'enfant dans un établissement spécialisé (centre de rééducation, Etablissement Régional d'Enseignement Adapté-EREA...)

En cas d'absences prolongées ou répétées, des cours à domicile peuvent être mis en place par le Service d'Assistance Pédagogique à Domicile (SAPAD).

En cas d'impossibilité de fréquenter un établissement scolaire, le recours au Centre National d'Enseignement à Distance (CNED) permet de suivre des cours à distance.

Les acteurs de rééducation peuvent aussi participer au bilan des capacités professionnelles avant toute orientation ou aider à une réorientation professionnelle.

Dans tous les cas, la prise en charge est régulièrement réévaluée afin d'être adaptée à l'évolution de la maladie.

7. Education thérapeutique dans l'AJI

► Définition

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) selon la définition de l'OMS, a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle permet d'intégrer les patients dans leur prise en charge, afin de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

Depuis la promulgation de la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires en juillet 2009, l'ETP s'intègre dans le parcours de santé des patients atteints de maladies chroniques.

L'ETP est recommandée comme partie intégrante de la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques.

L'HAS (Haute Autorité de Santé) a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programme et démarche éducative. D'après l'HAS, un programme d'ETP comprend des activités organisées qui sont coordonnées et mises en place par une équipe pluridisciplinaire (médecin, infirmier, psychologue, kinésithérapeute, pharmacien, membre d'association des patients...), formée à l'éducation thérapeutique.

Les différentes activités éducatives sont conçues pour rendre les patients autonomes dans la gestion de la maladie au quotidien. Si le patient et ses parents acceptent de participer à un programme d'ETP, après une évaluation globale des besoins, des séances individuelles et/ou en groupe sont proposées.

La spécificité de l'ETP en rhumato-pédiatrie est la relation à 3, c'est-à-dire soignant, patient et parents, mais également les tranches d'âges différents pour lesquelles les ateliers, qu'ils soient collectifs ou individuels, doivent être adaptés aux différents niveaux de maturation/compréhension de l'enfant.

Le sujet de la transition est aussi un sujet spécifique à la rhumato-pédiatrie et doit être abordé dans les programmes d'ETP concernant l'AJI.

La période de la transition doit être anticipée et elle est le moment pour répondre et solliciter les questions sur le tabagisme, les drogues, la sexualité, la fécondité, l'orientation professionnelle et le parcours scolaire, afin de permettre une autonomisation vis à vis de la maladie et d'aborder des

points spécifiques tels que la prévention du tabagisme, la contraception et l'observance thérapeutique.

► Objectifs

Les objectifs pédagogiques des programmes d'ETP destinés aux enfant et adolescents atteints d'AJI et à leurs parents concernent principalement :

1. L'acquisition ou la mobilisation de compétences d'adaptation :
 - Reconnaître et exprimer le retentissement global de la maladie au quotidien ;
 - Être en mesure de s'expliquer et expliquer avec ses mots à son entourage le mécanisme et les manifestations principales de la maladie ;
 - Identifier ses ressources personnelles et externes à mobiliser pour répondre aux difficultés rencontrées ;
 - Utiliser les ressources et les moyens permettant une scolarité et une orientation professionnelle adaptées ;
 - Développer et/ou conserver une activité physique ;
 - Apprendre les bonnes pratiques dans l'utilisation de l'information sur Internet ;
 - Prendre des décisions et résoudre un problème lié à l'état de santé.

2. L'acquisition ou le maintien de compétences d'auto-soins :
 - Gérer la douleur et la fatigue chronique ;
 - Reconnaître et savoir gérer une poussée inflammatoire et les éventuels facteurs déclenchant ;
 - Reconnaître les signes cliniques nécessitant une consultation urgente ;
 - Planification des consultations et examens de routine en fonction de la pathologie et du profil évolutif individuel ;
 - Optimiser le suivi de son traitement au long cours (connaître son action, ses effets indésirables et les règles de surveillance) ;
 - Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie en terme hygiéno-diététique (adaptation diététique en cas de corticothérapie prolongée, adaptation de l'activité physique à la maladie articulaire, prévention des complications évitables...) ;
 - Acquisition des compétences d'auto-injection pour les patients traités par biothérapies.

► Rôle des associations de patients

Pour que les programmes soient adaptés aux attentes des patients, la participation de leurs représentants est recommandée. Les associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

Les patients, leurs parents et les professionnels de santé doivent être informés de l'existence des associations de patients par le centre de référence, les centres de compétences, la filière FAI²R, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

8. Prise en charge psychologique

L'intervention d'un psychologue, pédopsychiatre ou psychiatre peut être nécessaire. Des spécialistes de l'adolescent peuvent aussi intervenir dans certains contextes.

9. Modalités de transition de la pédiatrie à la rhumatologie ou à la médecine interne

Les AJI restent actives pour plus de la moitié d'entre elles chez les jeunes adultes. **Une AJI même évoluant à l'âge adulte reste une AJI avec ses spécificités phénotypiques, ses risques potentiels et ses particularités vis-à-vis des traitements.** La prise en charge des jeunes patients avec un suivi régulier de l'évolution et des traitements, à l'adolescence puis à l'âge adulte est nécessaire.

La Transition est la période qui correspond au passage de relais entre l'équipe pédiatrique qui a pris en charge l'enfant et l'équipe adulte qui va prendre la relève. Cette équipe adulte doit être intéressée et formée au sujet des AJI et à ses particularités afin d'éviter toute perte de chance pour les patients. Cette Transition est un phénomène actif et non passif tant pour le patient que pour les soignants. Elle doit être organisée.

La Transition est un phénomène actif et non passif, autant pour le jeune patient que pour les soignants : au-delà du transfert des données du dossier pédiatrique, elle est animée par les actions concertées et synergiques des équipes de pédiatrie et de médecine d'adulte. Elle doit être programmée et organisée par le rhumatopédiatre et le rhumatologue d'adulte, ensemble. Afin de faciliter ce passage, il faut une communication constante, en amont comme en aval entre les équipes. Plusieurs écueils peuvent être évités si les éléments d'une transition réussie sont, dès le début, formalisés. Pour cela, l'idéal est d'écrire un protocole dans lequel la procédure de transition est détaillée. Ceci permet à chacun de connaître comment a été définie la transition, quels sont les prérequis et les objectifs de cette dernière et quelle est la place de chacun.

Afin de faciliter cette communication, il semble que la mise en place de réunions inter-équipes afin de discuter des dossiers en amont soit souhaitable. Ces réunions permettent de pointer, si nécessaire, les éléments de difficulté de prise en charge de chaque patient ou les éléments de la transition non encore acquis / complétés par le patient (et sa famille) qui devront faire l'objet d'une attention particulière dans les premières consultations « adultes ».

Pour faciliter la ou les première(s) consultation(s) dans le secteur adulte, que ce soit pour le patient et le rhumatologue, il semble important de pouvoir se référer à un « document spécifique de transition » pour chaque patient reprenant les grandes étapes de l'histoire du patient, de son AJI ainsi que les étapes de transition validées.

L'idéal pour le passage de relais est, quand cela est possible, de faire au moins une consultation commune du patient avec les deux équipes réunies.

Plusieurs éléments doivent être pris en considération pour qu'une transition se passe le mieux possible :

- pour le patient : les explications doivent progressivement être données au patient directement et non pas uniquement aux parents. L'objectif est d'obtenir une autonomisation du patient (connaître la maladie, savoir reconnaître les symptômes, comprendre pourquoi les examens sont demandés ou les traitements prescrits). Cela permet d'éviter autant que possible les perdus de vue.
- pour la famille : l'autonomisation est l'objectif principal du processus de transition et se fait d'autant plus facilement que les parents y souscrivent.

- pour l'AJI : le passage de relais se fait plus sereinement si l'AJI est en rémission, mais ce qui n'est pas toujours possible, en dépit des progrès déterminés par les biothérapies anti inflammatoires prescrites. Dans tous les cas, rhumatopédiatre et rhumatologue expliquent au patient les règles de suivi et les adaptations thérapeutiques qu'ils jugent nécessaires.

- pour l'équipe pédiatrique : c'est l'équipe qui initie le processus et donc décide quand le patient, la famille, l'AJI permettent d'avancer dans la Transition.

- pour l'équipe adulte : l'organisation doit être formalisée pour accueillir les jeunes patients avec des médecins dédiés (intéressés au sujet des AJI) avec un référent par patient, si possible un lieu et des consultations dédiés. L'équipe adulte doit aussi comporter du personnel paramédical (infirmières, kinésithérapeutes, assistantes sociales, psychologue). Si nécessaire, d'autres spécialistes doivent être impliqués (gynécologues, orthopédistes, ophtalmologues, gastro-entérologues, dermatologues...).

La Transition pour un adolescent atteint d'AJI se construit avec la collaboration chaleureuse et efficace d'un rhumatopédiatre et d'un rhumatologue d'adultes. Ils mettent en œuvre ensemble les mesures adaptées pour que le jeune patient soit autonomisé et responsabilisé, avec une maladie minimale ou mieux en rémission. La réussite dépend ensuite en post transition de l'engagement du rhumatologue, qui doit savoir être disponible et efficace.

10. Vaccinations

► Généralités

En dehors du calendrier vaccinal national en vigueur (<http://social-sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal>), la prévention des infections par la vaccination des enfants atteints d'AJI a fait l'objet de recommandations internationales élaborées en 2011 par l'EULAR, auxquelles s'ajoutent les recommandations françaises de 2014 applicables aux personnes immunodéprimées ou aspléniques (<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>).

Indépendamment de toute immunosuppression, les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique présentent un risque infectieux accru, majoré par les traitements de fond (corticoïdes, immunosuppresseurs ou biothérapies). Il est donc essentiel de vacciner correctement ces enfants qui présentent de manière paradoxale une couverture vaccinale insuffisante, pouvant grever le pronostic de la maladie de fond. L'objectif est de proposer une vaccination dont il faudra s'assurer de l'efficacité et l'innocuité.

Les vaccinations au cours de l'AJI sont résumées dans le tableau de l'annexe 4.

► Principes généraux

- **Pour tous les enfants porteurs d'une AJI, les vaccinations recommandées** sont celles du calendrier vaccinal national en vigueur pour la population générale en respectant les contre-indications aux vaccins vivants le cas échéant (voir ci-dessous) et en y ajoutant la vaccination contre la grippe saisonnière.
- Pour les patients traités par **corticothérapie** (> 10mg/j ou 2 mg/kg d'équivalent prednisone), **immunosuppresseurs et/ou biothérapie** :
 - les vaccinations spécifiques sont :
 1. La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque ;

2. La vaccination contre la grippe saisonnière.

- **Les vaccinations contre-indiquées** sont les vaccins vivants (BCG, ROR, varicelle, fièvre jaune) en raison du risque de survenue de maladie vaccinale. Ce risque peut être discuté au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice/risque et des thérapeutiques immunosuppressives de fond avec un centre de référence ou de compétences.
- **La mise à jour des vaccinations** doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route de tout traitement immunosuppresseur. Les vaccins vivants doivent ainsi être administrés, en dehors de situations d'urgence thérapeutique, au moins 4 semaines avant l'introduction des traitements immunosuppresseurs et nécessiter une vérification des sérologies vaccinales au décours, puisqu'ils seront contre-indiqués par la suite.
- **Quand vacciner ?** Les vaccinations doivent être réalisées de préférence au cours d'une phase inactive de l'AJI ; cependant, la vaccination reste possible pendant les poussées, particulièrement contre la grippe et le pneumocoque, si elles n'ont pas pu être proposées avant.
- **Avant de vacciner**, il faut s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues et informer le patient et sa famille des bénéfices attendus, bien supérieurs aux possibles rares effets secondaires.
- **Après avoir vacciné**, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable). Chez les patients recevant une biothérapie, le dosage des anticorps vaccinaux après vaccination est utile dans certains cas.

► **En cas de traitement par immunosuppresseurs, biothérapie ou corticoïdes à fortes doses**

- Les vaccins inactivés ou sous-unitaires peuvent être administrés sans restriction particulière.
- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive (>10 mg d'équivalent prednisone ou > 2mg/kg/j). Cependant, comme indiqué plus haut, la discussion de réaliser un vaccin vivant dans ce contexte peut être discutée au cas par cas, notamment en contexte épidémique (exemple d'un enfant sous biothérapie et non immunisé contre la rougeole en situation d'épidémie rougeoleuse). En cas de risque, il est recommandé de vacciner l'entourage et en cas de contage, des immunoglobulines spécifiques ou polyvalentes peuvent être administrées.
- Le BCG est contre-indiqué dans tous les cas.
- L'efficacité des vaccins peut être diminuée. Les vaccins peuvent nécessiter des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées. La surveillance du taux protecteur d'anticorps par des sérologies séquentielles permettra ainsi d'adapter les rappels.
- La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge (Tableau de l'annexe 4), suivi du vaccin polysidique non conjugué 23-valent. Dans le cas où le schéma du vaccin polysidique conjugué 13-valent n'a pas été administré, il est recommandé d'effectuer une injection suivie du vaccin polysidique non conjugué 23-valent 2 mois après (Tableau de l'annexe 4).
- Le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans.
- Pendant une corticothérapie, l'administration d'un vaccin vivant est contre-indiquée au-delà des doses et durées suivantes (corticothérapie immunosuppressive) :
 - Chez l'adulte et l'adolescent : 10 mg d'équivalent prednisone par jour, depuis plus de deux semaines.

- Chez l'enfant : 2 mg/kg d'équivalent prednisone par jour (et au-delà de 20 mg par jour chez les enfants de plus de 10 kg), depuis plus de deux semaines.

Après arrêt d'un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire est correctement rétablie entre 3 mois et un an après l'arrêt du traitement. Ainsi, après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie, d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, ou de bolus de corticoïdes le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois.

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 - Naproxène - Ibuprofène - Diclofénac	- 2 - 3 mg/kg/jour en 2-3 prises p.o (dose maximale : 150 mg/jour) - 20 - 30 mg/kg/jour en 2 prises (dose maximale : 2 400 mg/jour) - 30-40 mg/kg/jour en 3-4 prises (dose maximale : 2 400 mg/jour) - 3 mg/kg/jour en 2 prises (dose maximale : 150 mg/jour)	Hors AMM avant 15 ans Hors AMM pour les doses préconisées Hors AMM pour les doses préconisées
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
Ciclosporine	2 à 3mg/kgj	Hors AMM
Etanercept	0,8 mg/kg sc x 1/sem (sans dépasser 50 mg/sem)	AMM pour l'enfant âgé de plus de 2 ans pour les formes polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde, en échec ou intolérance au méthotrexate
Adalimumab	24 mg/m ² /14 jours sc (sans dépasser 20 mg entre 2 à 4 ans et 40 mg d'adalimumab de 4 à 12 ans). 40 mg/14 jours à partir de 13 ans. Association au MTX conseillée	AMM à partir de 2 ans pour les formes polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde, en échec ou intolérance au méthotrexate
Infliximab	6 mg/kg IV J1, J15 puis tous les mois	Hors AMM
Anakinra	2 mg/kg/j (maximum 100 mg) sc Pour un poids < 20 kg: discussion de doses plus fortes (3-5 mg/Kg/j sans dépasser 100 mg/j)	Hors AMM
Tocilizumab	FS-AJI : 12 mg/kg chez les patients de moins de 30 kg et de 8 mg/kg chez les patients de 30 kg et plus, toutes les 2 semaines IV AJI polyarticulaires : 10 mg/kg chez les patients de moins de 30 kg et de 8 mg/kg chez les patients de 30 kg et plus, toutes les 4 semaines IV	AMM dès l'âge de 2 ans : - dans la FS-AJI en échec des AINS et des corticostéroïdes - dans les AJI polyarticulaires en cas d'échec du méthotrexate ou d'une première biothérapie

Canakinumab	4 mg/kg sc toutes les 4 semaines sans dépasser 300 mg	AMM dès l'âge de 2 ans - dans la FS-AJI en échec des AINS et des corticostéroïdes (remboursement non obtenu en 2017 en France)
Abatacept	10 mg/kg iv J1, J15 puis toutes les 4 semaines	AMM, à partir de l'âge de 6 ans dans les AJI polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde, en échec ou intolérance à un anti-TNF alpha
Rinolacept		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

Revues générales

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

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

Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005 Oct 5;294(13):1671–84.

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.

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

Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2011 Jun 18;377(9783):2138–49.

Prieur AM. [Management of children with juvenile chronic arthritis]. *Presse Med*. 1986 Mar 22;15(12):555–7.

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

Quartier P, Prieur A-M. [Juvenile idiopathic arthritis. (I) Clinical aspects]. *Rev Prat*. 2007 Jun 15;57(11):1171–8.

Quartier P, Prieur A-M. [Juvenile idiopathic arthritis. II. Treatment and prognosis]. *Rev Prat*. 2007 Jun 30;57(12):1289–93.

Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767–78.

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

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

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

AJI et risque de cancer

Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1263–71.

Ruperto N, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology* (Oxford). 2014 Jun;53(6):968–74.

AJI Polyarticulaire

Revue générale

Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):290–300.

Webb K, Wedderburn LR. Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Sep;27(5):505–10.

Critères de rémission

Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2366–74.

Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2011 Jul;63(7):929–

36.

Méthotrexate

Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1110–7.

Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Recommendations for using TNF α antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine*. 2013 Dec;80(6):574–81.

Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2012 Sep;64(9):1349–56.

Tynjälä P, Vähäsalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):552–7.

Albers HM, Wessels JAM, van der Straaten RJHM, et al.

Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2009; 61:46–51

Traitements

Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465–82.

Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Apr;46(5):584–93.

Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010 Apr 7;303(13):1266–73.

Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1063–72.

Traitements des formes polyarticulaires graves

Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1605–12.

Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):2012–21.

Infiltrations intra-articulaires

Ravelli A, Davi S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EHP, et al. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 Mar 4;389(10072):909–16.

Atteinte oculaire

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 Mar;91(3):319–24.

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 Mar;244(3):281–90.

Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology, Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006 May;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 May;34(5):1139–45.

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 Jun;46(6):1015–9.

Kotaniemi K, Arkela-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 Jun;64(6):871–4.

Kump LI, Castañeda RAC, Androudi SN, Reed GF, Foster

CS. Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology*. 2006 Oct;113(10):1874–7.

Ozdam PC, Vianna RNG, Deschênes J. Visual outcome of juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis in adults. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005 Feb;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 Ophtalmol*. 2006;(300):67–72.

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

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 Feb;56(2):647–57.

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 Dec;14(6):353–7.

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 May;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 Mar;47(3):339–44.

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 Apr;143(4):647–55.

Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brezin A. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis. *Ophthalmology.* 2004 ;111:802-09

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 Feb;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 Mar;52(3):826–32.

Complications

Anthony KK, Schanberg LE. Pain in children with arthritis: a review of the current literature. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr 15;49(2):272–9.

Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, Bonfig W, Häfner 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 Aug;92(8):3013–8.

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

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

Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin*

Rheumatol. 2007
Sep;19(5):477–81.

Lien G, Selvaag AM, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaa 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 Mar;52(3):833–40.

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 May;146(5):598–604.

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 Jun;44(6):813–8.

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

Simon D, Prieur A-M, Quartier P, Charles Ruiz J, 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 Jul;92(7):2567–73.

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 Apr;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 Sep;91(9):753–61.

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 Oct 17;(4):CD005324.

Éducation thérapeutique du patient

Education Thérapeutique du Patient en Rhumatologie. C. Beauvais. Editions Maloine. Avril 2015.

Education thérapeutique du patient. Guide de la Haute Autorité de Santé (janvier 2016) <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c1241714/fr/education-therapeutique-de-patient-etp>.

Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, Therapeutic Patient Education –Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, traduit en français en 1998.

Recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Gaujoux-Vial C, Gossec L, Cantagrel A et al. Revue du Rhumatisme 81 (2014) 303-312.

Épidémiologie et 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 Feb;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 Jun;56(6):1974–84.

Évaluation des traitements

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 Aug 15;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 Jan;27(1):67–76.

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 May;54(5):1602–7.

Palmisani E, Solari N, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labò E, Panigada S, et al. Correlation between juvenile idiopathic arthritis activity and damage measures in early, advanced, and longstanding disease. Arthritis Rheum. 2006 Dec 15;55(6):843–9.

Pouchot J, Larbre J-P, 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 Oct;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 Nov;31(11):2290–4.

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 Feb;27(2):491–6.

Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Oct;21(5 Suppl 31):S89-93.

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 May;54(5):1595–601.

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

Formes systémiques d’AJI

De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2385–95.

Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, Lee T, Punaro M, Oliveira S, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 May;65(5):745–52.

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, Kimura Y, Li S, Hashkes PJ, et al. Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Sep;65(9):2486–96.

Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MAJ, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011 Feb;63(2):545–55.

Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset

juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):747–54.

Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):481–9.

Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, Cron RQ, Hashad S, Kone-Paut I, et al. Biologic therapy modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 May 12;

Urien S, Bardin C, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Foissac F, et al. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013 Aug 5;14:40.

Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist

in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014 Apr;66(4):1034–43.

Wakil SM, Monies DM, Abouelhoda M, Al-Tassan N, Al-Dusery H, Naim EA, et al. Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015 Jan;67(1):288–95.

Imagerie

Breton S, Jousse-Joulin S, Cangemi C, de Parscau L, Colin D, Bressolette L, et al. Comparison of clinical and ultrasonographic evaluations for peripheral synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Oct;41(2):272–8.

Breton S, Jousse-Joulin S, Finel E, Marhadour T, Colin D, de Parscau L, et al. Imaging approaches for evaluating peripheral joint abnormalities in juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Apr;41(5):698–711.

Brunner HI, Ravelli A. Developing outcome measures for paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Oct;23(5):609–24.

Colebatch-Bourn AN,

Edwards CJ, Collado P, D'Agostino M-A, Hemke R, Jousse-Joulin S, et al. EULAR-PRReS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1946–57.

Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Jul;81(4):287–97.

Jousse-Joulin S, Breton S, Cangemi C, Fenoll B, Bressolette L, de Parscau L, et al. Ultrasonography for detecting enthesitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jun;63(6):849–55.

Pauline Marteau , Catherine Adamsbaum, Linda Rossi-Semerano, Michel De Bandt, Irène Lemelle, Chantal Deslandre, Tu Anh Tran, Anne Lohse, Elisabeth Solau-Gervais, Christelle Sordet, Pascal Pillet, Brigitte Bader-Meunier, Julien Wipff, Cécile Gaujoux-Viala, Sylvain Breton, Valérie Devauchelle-Pensec.

Conventional Radiography in Juvenile Idiopathic Arthritis: Joint Recommendations from the French Societies for Rheumatology, Radiology, and Paediatric Rheumatology. *Eular* 2017.

Ravelli A, Martini A. Early

predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Oct;21(5 Suppl 31):S89-93.

Uson J, Loza E, Möller I, Acebes C, Andreu JL, Batlle E, et al. Recommendations for the Use of Ultrasound and Magnetic Resonance in Patients With Spondyloarthritis, Including Psoriatic Arthritis, and Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Reumatol Clin*. 2016 Oct 27;

Jaremko JL, Liu L, Winn NJ, Ellsworth JE, Lambert RG. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging and radiography in juvenile spondyloarthritis : evaluation of the sacro-iliac joints in controls and affected subjects. *J Rheumatol* 2014 ;41 :963-70

Vendhan K, Sen D, Fisher C, Ioannou Y, Hall-Craggs MA. Inflammatory changes of the lumbar spine in children and adolescents with enthesitis related arthritis : magnetic resonance imaging findings. *Arthritis Care Res*. 2014 ;66 :40-6.

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

May;117(5):1843–5.

Rééducation

Baticle M, Commare MC, Glorion C, Huel F, Sciberras JL, Prieur AM, Touzet P, Rééducation et réadaptation de l'arthrite juvénile idiopathique. *Encycl.Méd.Chir., Kinésithérapie-Médecine physique – Réadaptation* 2000 26-290-A-20, 14p.

Beltramo F, Lemelle I, Thollot F, Sommelet-Olive D. [Rehabilitation of children with chronic inflammatory arthritis]. *Rev Prat.* 1994 Dec 1;44(19):2607–11.

Beltramo F, Gavillot C, Lemelle I, Sommelet D. Médecine physique et réadaptation dans les arthrites juvéniles idiopathiques. *Revue du rhumatisme* 2003 70 : 507-510.

Gavillot C, Beltramo F, Rumeau F, Lemelle I, Journeau P. Rééducation de l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique : cas cliniques. *Lettr. Med. Phys. Readapt.* 2008 24: 20-25.

Gualano B, Sá Pinto AL, Perondi B, Leite Prado DM, Omori C, Almeida RT, et al. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2010 Jun;9(8):569–73.

Häfner R, Truckenbrodt H, Spamer M. Rehabilitation in children with juvenile chronic

arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998 May;12(2):329–61.

Spamer M, Georgi M, Häfner R, Händel H, König M, Haas J-P. [Physiotherapy for juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol.* 2012 Jul;71(5):387–95.

Takken T, Van Brussel M, Engelbert RHH, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJM. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2008 Sep;44(3):287–97.

Traitements

Brinkman DMC, de Kler IM, ten Cate R, van Rossum M a. J, 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 Jul;56(7):2410–21.

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

Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile

onset spondylarthropathies. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61 : 941-2

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 Mar;67(3):309–14.

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 Dec;45(12):1570–1.

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 Oct;74(5):500–3.

Gattorno M, Piccini A, Lasigliè 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 May;58(5):1505–15.

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 Aug;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 Apr;20(2):259.

Horneff G, De Bock F, 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 Apr;68(4):519–25.

Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*. 2014 ;73(6):1114-22. □ 4.

Horneff G, Fitter S, Foeldvari I et al Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther*. 2012 Oct 24;14(5):R230

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

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 May;32(5):935–42.

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

Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, 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 Mar;67(3):302–8.

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 Jan;48(1):218–26.

Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin S-L, et

al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1496–504.

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 Aug 21;359(8):810–20.

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

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 Dec;31(12):2501–6.

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 May 2;201(9):1479–86.

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).

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

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

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 Oct;17(5):625–7.

Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, Kiss MHB, Goodman S, Zavaler 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 May;33(5):985–95.

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

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 Oct;24(5):599–605.

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 Sep;56(9):3096–106.

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008 Aug 2;372(9636):383–91.

Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulfraat N, de Oliveira SKF, 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 Jul;50(7):2191–201.

Russo R a. G, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Oct;20(5):723–6.

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 Apr 21;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 Feb;52(2):554–62.

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

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 Oct;31(10):2071–5.

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

Woo P, Wilkinson N, Prieur A-M, 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):R1281-1288.

Wulffraat NM, Brinkman D, Ferster A, Opperman J, ten Cate R, Wedderburn L, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Aug;32 Suppl 1:S61-64.

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 Mar 22;371(9617):998–1006.

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 Mar;52(3):818–25.

Vaccination

Calendrier des vaccinations et Recommandations vaccinales HAS 2017.

Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Jul;17(7):46.

Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):1704–12.

Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune

rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations.

Autoimmun Rev. 2011 Dec;11(2):112–22.

Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques.

Recommandations, HCSP 2014

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

➤ CENTRES DE REFERENCE		
Centre de référence RAISE <i>(Centre de Référence des Rhumatismes Inflammatoires et Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares de l'Enfant)</i>	Pr Pierre QUARTIER-DIT-MAIRE	Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
➤ SITES CONSTITUTIFS		
Coordonnateur	Localisation	
Dr Alexandre BELOT	CHU Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant	
Dr Ulrich MEINZER	Hôpital Robert Debré, Paris	
Dr WIPFF Julien	Hôpital Cochin, Paris	
➤ CENTRES DE COMPETENCES		
Coordonnateur	Localisation	
Dr Djamal DJEDDI	CHU Amiens, Hôpital Nord	
Dr Isabelle PELLIER	CHU Angers	
Dr Anne LOHSE	Hôpital Nord Franche-Comté, Site Belfort	
Dr Claire BALLOT-SCHMIT	CHU Besançon, Hôpital Jean Minjoz	
Dr Pascal PILLET	GH Pellegrin, Bordeaux	
Pr Valérie DEVAUCHELLE-PENSEC	CHU Brest, Hôpital Morvan	
Dr Alexandra DESDOITS	CHU de Caen, Côte de Nacre	
Dr Etienne MERLIN	CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Estaing	
Dr Elodie BOTTOLLIER	CHU Dijon, Hôpital Bocage	
Dr Catherine BARBIER	CHU Grenoble, Hôpital Albert Michallon	
Dr Héloïse REUMAUX	CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandres	
Dr Placide AGBO-KPATI	Hôpital Lagny, Marne-la-Vallée	
Dr Anne JURQUET	CHU Marseille, Hôpital de la Timone	
Dr Yves HATCHUEL	CHU Martinique, Maison de la Femme, Mère et de l'enfant	
Dr Eric JEZIORSKI	CHU Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve	
Dr Irène LEMELLE	CHRU Nancy, Hôpital Brabois	
Dr Sylvie LACROIX	CHU Nantes	
Dr Christine PIETREMENT	CHU Nîmes, Hôpital Caremeau	
Dr Véronique DESPERT	CHU Orléans, Hôpital de la Source	
Dr Elisabeth SOLAU-GERVAIS	CHU Poitiers	
Dr Christine PIETREMENT	CHU Reims, American Memorial Hospital	
Dr Véronique DESPERT	CHU Rennes, Hôpital Sud	
Dr Martine GRALL-LEROSEY	Rouen, Hôpital Charles Nicolle	
Dr Jean-Louis STEPHAN	Saint-Étienne, Hôpital Nord	
Dr Joëlle TERZIC	CHRU Strasbourg, Hôpital Hautepierre	
Dr Christine PAJOT	CHU Toulouse, Hôpital Mère Enfant	
Dr Cyrille HOARAU	CHU Tours, Hôpital Clocheville	
Dr Vanessa REMY-PICCOLO	Villefranche-sur-Saône, Hôpital Nord-Ouest	

ANNEXE 4. Tableau des vaccinations au cours des AJI

Vaccin contre :	Indication et CI dans l'AJI	Schéma vaccinal Recommandations (en 2017)
DTPCHib	Recommandé (PG) Aucune CI	Age : 2, 4 et 11 mois, 6 ans, 11-13 ans, 25 ans puis /10 ans
HAV	Recommandé si SAR* Aucune CI	J0 et M6
HBV	Recommandé (PG) Aucune CI	<ul style="list-style-type: none"> • Age : 2, 4 et 11 mois • ou 3 doses à J0, M1 et M6 Rappels : non systématique sauf si Ac <10 UI
Méningocoque conjugué	C : Recommandé (PG) B et ACYW : SAR** Aucune CI	Méningocoque C : <ul style="list-style-type: none"> • âge < 12 mois : 5 et 12 mois • âge > 12 mois : 1 dose unique Méningocoque B : <ul style="list-style-type: none"> • âge 2 - 5 mois : 3 doses /M et rappel entre 12 - 23 M • âge 6 - 11 mois : 2 doses /2M et rappel entre 12 - 24 M • âge 12 - 23 mois : 2 doses /2M et rappel 12 à 23 M plus tard. • 2 - 10 ans, 2 doses /2 M Méningocoque ACYW : <ul style="list-style-type: none"> • âge 6 semaines-2 ans (Nimenrix®) : J0, M2 et M12 • âge > 2 ans (Menveo®) : 1 dose unique
Pneumocoque	Recommandé Aucune CI	En l'absence de vaccination antérieure : <ul style="list-style-type: none"> • âge < 2 ans : VPC13 à M2, M3, M4, M11 puis VPP23 > 2 ans et rappel VPP23 à 5 ans • âge 2-5 ans : VPC13 à J0 et M2) puis VPP23 M4 et rappel VPP23 à 5 ans • > 5 ans VPC13 puis VPP23 à M2 et rappel VPP23 à 5 ans Bien toléré et n'induit pas d'aggravation de la maladie. Moins immunogène que chez les sujets sains, surtout si la maladie est active et traitée par IS : mesurer Ac anti-pneumocoque après pneumo 23 sous MTX.

Grippe inactivé	Recommandé Aucune CI	Fréquence : annuelle. Bien tolérée et n'induit pas d'aggravation de la maladie. Moins immunogène que chez les sujets sains, surtout si la maladie est active et traitée par IS.
HPV	Recommandé (PG) Aucune CI	2 à 3 doses : <ul style="list-style-type: none"> à J0 et M6 (11-13 ans) ou J0, M2, et M6 (14-19 ans)
ROR Varicelle Fièvre Jaune	CI chez les patients immunodéprimés sauf si : <ul style="list-style-type: none"> CTC <2mg/kg/j ou ≤ 10mg/j eq. Prednisone et pas de traitement IS ou biothérapie CTC > 2mg/kg/j ou > 10 mg/j depuis < 2 semaines en dehors des bolus (CI 3 mois) 	Dans le doute d'une infection antérieure ou efficacité d'une injection : sérologie ROR ou VZV. Si traitement IS urgent : <ul style="list-style-type: none"> ne pas vacciner le patient protéger en vaccinant l'entourage si leurs sérologies sont négatives En cas de contagé: Ig spécifiques ou polyclonales Si traitement IS non urgent : <ul style="list-style-type: none"> vacciner et différer de quatre semaines le traitement IS
BCG Grippe vivant	CI chez les patients immunodéprimés	

Ac : anticorps, CI : contre-indication, CTC : corticothérapie, DTPCHib : diphtérie tétanos poliomyélite coqueluche et haemophilus influenzae b, Ig : immunoglobulines, IS : immunosuppresseur, J : jour, HAV : hépatite A, HBV : hépatite B, HPV : papillomavirus, M : mois, MTX : méthotrexate, PG : population générale, SAR : situation à risque, ROR : rougeole oreillon rubéole, VPC13 : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, VPP23 : vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent

* jeunes (>1 an) séjournant en structures collectives pour l'enfance et la jeunesse handicapées, enfants atteints de mucoviscidose ou de pathologie hépatobiliaire chronique susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite C), enfants des familles dont l'un au moins des membres est originaire d'un pays de haute endémicité et susceptibles d'y séjourner, personnes dans l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A.

** Asplénisme, greffe de cellule souches hématopoïétiques, déficit en fraction terminale du complément ou properdine ou traitement par anti-C5a

ANNEXE 5. 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 Drs Brigitte Bader-Meunier et Pierre Quartier, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, sous l'égide de la filière FAI²R.

Participants à la rédaction du document :

Dr Brigitte Bader-Meunier, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Dr Alexandre Belot, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron
Dr Sylvain Breton, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Pr Valérie Devauchelle, CHU Brest
Dr Chantal Job-Deslandre, Hôpital Cochin, Paris
Dr Jean-Paul Larbre, Hôpital Lyon Sud
Dr Irène Lemelle, CHU Nancy
Dr Isabelle Melki, Hôpital Robert Debré, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Pr Pierre Quartier, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Dr Linda Rossi-Semerano, CEREMAIA, Hôpital Bicêtre, Paris
Dr Florence Uettwiller, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Dr Julien Wipff, Hôpital Cochin, Paris

Participants à la relecture :

Dr Aurélia Carbasse, CHU Montpellier
M. William Fahy, Association KOURIR, Paris
Dr Martine Grall-Lerosey, CHU Rouen
Mme Jeanne Hérault, Association Inflamm'œil, Paris
Dr Anne-Laure Jurquet, Hôpital de la Timone, Marseille
Dr Hélène Maillard, FAI²R, CHRU Lille
Dr Etienne Merlin, CHU Clermont-Ferrand
Mme Frédérique Moreau, Association Inflamm'œil, Paris
Dr Richard Mouy, pédiatre, Paris
Dr Christine Pajot, CHU Toulouse
Dr Pascal Pillet, Hôpital Pellegrin, Bordeaux