

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude cas-témoins comparant les caractéristiques de patients
atteints de formes d'arthrites juvéniles idiopathiques
avec et sans rhumatisme psoriasique**

Présentée et soutenue publiquement le 12 mars 2021 à 18h
au Pôle Formation
par **Valérie CHERON**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Héloïse REUMAUX

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

I. INTRODUCTION	2
II. RAPPELS THÉORIQUES	3
A. PHYSIOPATHOLOGIE	3
A.1. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	3
A.2. FACTEURS GENETIQUES	3
A.3. MECANISMES AUTO-INFLAMMATOIRES	4
B. CLASSIFICATION ILAR ET SOUS-TYPES ETUDIÉS	4
B.1. LE RHUMATISME PSORIASIQUE (RP)	5
B.2. L'OLIGOARTHRITE (OA)	5
B.3. LA POLYARTHRITE FR -	6
B.4. LA SPONDYLARTHRITE JUVENILE (SPA)	6
C. UVEITE : UNE ATTEINTE EXTRA-ARTICULAIRE	6
C.1. L'UVEITE ANTERIEURE AIGUË	7
C.2. L'UVEITE ANTERIEURE CHRONIQUE	7
D. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES AJI NON SYSTEMIQUES	8
III. MATÉRIELS & MÉTHODES	10
A. CARACTERISTIQUES GENERALES DE L'ÉTUDE	10
B. DEFINITION DES CAS, DES TEMOINS ET DE L'APPARIEMENT	10
B.1. LES CAS	10
B.2. LES TEMOINS	11
B.3. L'APPARIEMENT	11
C. DEROULE DU RECUEIL	12
D. ÉVALUATION DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	12
E. DONNEES RECUEILLIES	13
E.1. RELEVÉ A CHAQUE <i>TIME POINT</i>	13
E.2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES CAS RP	13
E.3. ANALYSES IMMUNOLOGIQUES	14
E.4. SCHEMA THERAPEUTIQUE	14
E.5. ANALYSES STATISTIQUES	14
IV. RESULTATS	16
A. CARACTERISTIQUES DES CENTRES D'ÉTUDES	16
B. DESCRIPTION DES CAS RP	18
C. COMPARAISON DES CAS RP VERSUS TOUS LES TEMOINS (OA + SPA)	20
D. COMPARAISON DES CAS RP VERSUS DES TEMOINS OA (OLIGOARTHRITE)	23
D.1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	23
D.2. ANALYSES IMMUNOLOGIQUES	25
D.3. SCHEMA THERAPEUTIQUE	25
D.4. ACTIVITE DE LA MALADIE AU COURS DU SUIVI	27
D.5. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : ÉVALUATION A 3 ANS	28
D.6. ANALYSE DU SOUS-GROUPE : RHUMATISME PSORIASIQUE AVEC ATTEINTE CUTANÉE	28

E.	COMPARAISON DES CAS RP VERSUS DES TEMOINS SPA (SPONDYLARTHRITE JUVENILE)	29
E.1.	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	29
E.2.	ANALYSES IMMUNOLOGIQUES	30
E.3.	SCHEMA THERAPEUTIQUE	31
E.4.	ACTIVITE DE LA MALADIE AU COURS DU SUIVI	33
E.5.	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : ÉVALUATION A 3 ANS	34
E.6.	ANALYSE EN SOUS-GROUPE : RHUMATISME PSORIASIQUE AVEC ATTEINTE CUTANEE	34

V. DISCUSSION **35**

A.	RESULTATS PRINCIPAUX ET IMPLICATIONS	35
A.1.	SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE	35
A.2.	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	36
B.	DISCUSSION METHODOLOGIQUE : FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	37
C.	DISCUSSION DES RESULTATS EN REGARD DES DONNEES DE LA LITTERATURE	38
C.1.	VERS UNE NOUVELLE CLASSIFICATION ?	38
C.1.A.	UNE CLASSIFICATION IMPARFAITE	38
C.1.B.	DE NOUVELLES PERSPECTIVES DE CLASSIFICATION	39
C.1.C.	CONSEQUENCES D'UNE ERREUR DE CLASSIFICATION ?	41
C.2.	ÊTRE EN REMISSION, PLUSIEURS DEFINITIONS	42
C.3.	DES PRONOSTICS DIVERGENTS	43
C.3.A.	LIES A L'ATTEINTE CUTANEE	43
C.3.B.	LIES A LA TOPOGRAPHIE ARTICULAIRE	44
C.3.C.	INFLUENCES PAR LE RETARD DIAGNOSTIQUE	45
C.4.	TRAITEMENT PAR BIOTHERAPIE AD VITAM AETERNAM ?	45
C.5.	ÉVOLUTION A L'ÂGE ADULTE	46
C.5.A.	PRONOSTIC A L'ÂGE ADULTE	46
C.5.B.	DEFINITION DU RHUMATISME PSORIASIQUE	47
C.5.C.	CONTINUITÉ ENTRE L'ENFANCE ET L'ÂGE ADULTE	48
D.	HYPOTHESES ET PERSPECTIVES	48
D.1.	PLACE DE L'IMAGERIE DANS L'ÉVALUATION DE LA REMISSION	48
D.1.A.	L'ECHOGRAPHIE	48
D.1.B.	L'IRM	49
D.2.	INDICATEURS BIOLOGIQUES DE RECHUTE	49
D.3.	VERS LE "TREATING TO TARGET", VERSION PEDIATRIQUE	50

VI. CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	52
ANNEXES	60

ABREVIATIONS

AAN : anticorps anti-nucléaires

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AJI : arthrite juvénile idiopathique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRP : Protéine C Réactive

DMARD: *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FR : Facteur Rhumatoïde

GWAS : *Genome Wide Association Studies*

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

IC95% : intervalle de confiance à 95%

JADAS : *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*

JIR Cohort : *Juvenile Inflammatory Rheumatism Cohort*

NS: non significatif

OA: Oligoarthritis

RP : Rhumatisme Psoriasique

SF36 : questionnaire de qualité de vie physique et mental

SNP : *Single nucleotide polymorphism*

SpA : Spondylarthritis juvénile

VS : Vitesse de Sédimentation

I. INTRODUCTION

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la pathologie inflammatoire la plus fréquente en rhumatologie pédiatrique, avec une prévalence en Europe variant de 3,8 à 400 pour 100 000 enfants selon les études (1). D'origine inconnue et considérée comme diagnostic d'exclusion, elle regroupe toute forme d'arthrite de plus de 6 semaines débutant avant l'âge de 16 ans. Elle se subdivise en plusieurs groupes avec des phénotypes cliniques, des évolutions et des pronostics hétérogènes.

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une forme rare, représentant moins de 10% des AJI. Il atteint 1,1 enfants pour 100 000 avec une incidence annuelle de 0,4 pour 100 000 enfants (1). Il est actuellement défini selon les critères de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) basés sur un consensus d'opinions d'experts en 1995, révisés à Edmonton en 2001 (2). Considéré comme l'une des AJI les plus érosives sur le plan articulaire, il peut entraîner des atteintes fonctionnelles sévères (3).

Une distinction précoce des symptômes spécifiques du RP des autres AJI pourrait-elle avoir un impact pronostique favorable avec la mise en place de traitement adapté ?

A partir de notre étude épidémiologique cas-témoins, nous avons analysé plusieurs éléments cliniques et pronostiques. Nous voulons savoir s'il est nécessaire de distinguer précisément le RP juvénile des OA et des SpA juvéniles. A 3 ans du diagnostic, nous avons évalué la rémission de la maladie par rapport à ces autres AJI. Cette scission est-elle pertinente d'un point de vue pronostique et influence-t-elle la prise en charge thérapeutique avec l'utilisation de protocoles distincts ?

Avant de présenter l'étude en elle-même, il nous a semblé important de faire un rappel théorique concernant les différentes classes d'AJI.

II. RAPPELS THÉORIQUES

A. Physiopathologie

L'origine des AJI est à l'heure actuelle inconnue. L'une des hypothèses évoquées est celle de la concordance d'une exposition à des facteurs environnementaux, tels que des micro-organismes, viraux ou bactériens, et d'une prédisposition génétique entraînant une inflammation synoviale (4).

A.1. Facteurs environnementaux

L'impact de l'environnement, que ce soit en tant que facteur de risque, ou facteur protecteur, commence à être étudié. Afin de prévenir l'apparition de la maladie ou d'améliorer son évolution, plusieurs facteurs ont été repérés, sans cause de lien à effet formel, tels que :

- la césarienne ou l'exposition aux antibiotiques (facteur négatif) ;
- l'allaitement maternel ou faire partie d'une fratrie (facteur protecteur) (5) ;
- l'implication du microbiome intestinal (6).

A.2. Facteurs génétiques

La région HLA (*Human Leukocyte Antigen*) pourrait être impliquée dans la pathogénie des AJI dans 8 à 13% des cas :

- Les atteintes oligoarticulaires et polyarticulaires FR- sont associées à HLA-DRB1 (7)
- Le variant HLA-B27 est connu pour être associé aux spondylarthropathies (ou arthrites liées à l'enthésite) (8)

Les *Genome Wide Association Studies* (GWAS) ont permis d'évaluer la corrélation entre un polymorphisme génétique (présent dans plus de 1% de la population générale) et une entité physiopathologique. Ces études génétiques ont permis de connaître les voies inflammatoires utilisées dans ces pathologies et ainsi de cibler les intervenants de cette cascade d'activation (7).

A.3. Mécanismes auto-inflammatoires

Dans les AJI, il existerait un déséquilibre entre les mécanismes pro-inflammatoires et les cellules régulatrices anti-inflammatoires, avec mise en jeu de l'IL-10 (gènes régulateurs) et des monocytes. L'inflammation articulaire est liée à l'accumulation de cellules T mémoires actives dans la synoviale par présentation d'antigènes par les cellules dendritiques (9).

Dans les RP de l'enfant, une réaction auto-inflammatoire impliquant une production anormale d'IL-1- β est soupçonnée, à la suite de la mise en évidence d'une association avec des gènes auto-inflammatoires (les SNPs) (10).

B. Classification ILAR et sous-types étudiés

L'ILAR avait initialement créé un consensus distinguant 7 catégories mutuellement exclusives d'AJI détaillées dans *l'Annexe 1* :

- les arthrites systémiques,
- les oligoartrites (OA),
- les polyarthrites à FR+,
- les polyarthrites à FR-,
- les spondylarthrites juvéniles (SpA),
- les rhumatismes psoriasiques (RP)
- les arthrites indifférenciées.

Les arthrites systémiques juvéniles et les polyarthrites à FR+ sont des catégories bien individualisées dans la littérature, avec des caractéristiques spécifiques et une prise en charge stéréotypée.

Les OA, les polyarthrites FR-, le RP, la SpA et les arthrites indifférenciées se présentent comme des groupes peu homogènes, dont les caractéristiques cliniques sont souvent communes. Ainsi la remise en question de la classification est prégnante depuis plusieurs années (11).

Nous avons détaillé ces sous-types en lien avec notre étude.

B.1. Le rhumatisme psoriasique (RP)

Sa prévalence est de 1,1 pour 100 000 enfants. Chez l'enfant, l'atteinte est souvent oligoarticulaire et asymétrique, avec une prédisposition pour les petites articulations.

La prévalence du psoriasis cutané chez l'enfant est estimée entre 0,4 et 0,7% avant l'âge de 18 ans. Elle est inférieure à 0,2% avant 2 ans avec une augmentation linéaire jusqu'à environ 1% à l'âge de 18 ans (12).

Dans le RP juvénile, les manifestations cutanées précèdent les manifestations articulaires dans 40 - 45% des cas, sont simultanées dans 10% des cas et ultérieures dans environ 40% des cas. Classiquement en plaques ou en gouttes, les localisations préférentielles sont le cuir chevelu et les faces d'extension des membres (13). Le psoriasis cutané se présente très souvent par des formes frustres chez l'enfant.

L'atteinte unguéale est présente dans 37,5% des cas (14).

Chez l'adulte, l'atteinte cutanée est classiquement antérieure d'une dizaine d'années (en moyenne) à l'atteinte articulaire. Certaines topographies lésionnelles telles que l'atteinte du scalp, le psoriasis inter fessier/péri-anal, la dystrophie unguéale, l'étendue des lésions à plus de trois sites ainsi que la sévérité de l'atteinte cutanée seraient associés à une augmentation du risque de développer ultérieurement un RP (15). Cependant, dans 15% des cas, l'atteinte articulaire précède les lésions cutanées.

B.2. L'oligoarthrite (OA)

C'est le sous-type d'arthrite juvénile idiopathique le plus fréquent, sa prévalence est de 16,8 pour 100 000 enfants (1). Sur le plan épidémiologique, il s'agit de filles dans 80% des cas, âgées de 2 à 4 ans au diagnostic, avec une atteinte asymétrique et touchant préférentiellement les membres inférieurs. L'association à une uvéite antérieure aiguë et/ou la présence de facteur antinucléaire permet de fortement suspecter le diagnostic, en l'absence de fièvre et de psoriasis.

B.3. La polyarthrite FR -

La prévalence de ce groupe est de 5,1 pour 100 000 enfants (1). Il s'agit d'une catégorie également hétérogène avec deux expressions possibles : l'une se présentant comme une OA d'extension secondaire; et l'autre, comme une polyarthrite d'emblée, avec atteinte symétrique des petites articulations, à AAN négatif (9).

B.4. La spondylarthrite juvénile (SpA)

La SpA juvénile (ou arthrite liée à l'enthésite) a une prévalence de 4,9 enfants pour 100 000 et touche préférentiellement les garçons (1).

Elle débute vers l'âge de 10 à 12 ans et la topographie initiale est périphérique, oligoarticulaire, asymétrique avec une atteinte préférentielle des membres inférieurs associée dans 1/3 des cas à des enthésites (douleurs des zones d'insertion sur l'os des tendons des ligaments, des capsules, des fascias). L'atteinte axiale peut être présente dès le début de la maladie dans ¼ des cas.

La forme pédiatrique des SpA se distingue de la forme adulte par la prédominance de la topographie périphérique au diagnostic avec une prédominance pour les membres inférieurs. 63% des patients pédiatriques développent une forme axiale dans les 5 premières années. L'antécédent familial de SpA était un facteur de risque d'atteinte axiale et le seul facteur pronostique de persistance de l'activité à moyen terme (16).

C. Uvéite : une atteinte extra-articulaire

Comme pour les arthrites juvéniles idiopathiques, le mécanisme physiopathologique reste indéterminé. L'uvéite a une prévalence de 10 à 30% selon les cohortes (17) chez les enfants atteints d'une AJI.

Les OA persistantes (16%) et étendues (25%) sont les formes le plus souvent liées à une uvéite antérieure aiguë. Cela concerne également des patients plus jeunes.

La positivité des AAN est le facteur de risque principal pour développer une atteinte inflammatoire de l'œil (18).

L'uvéïte fait l'objet d'un dépistage systématique par examen à la lampe à fente, mesure de la pression intra-oculaire et test visuel adapté à l'âge. Le premier examen doit avoir lieu dans les 6 semaines suivant le diagnostic avec une réévaluation régulière tous les 3 mois pendant 5 ans puis espacée à 6-12 mois (17 ; 19).

La prise en charge thérapeutique comprend initialement un traitement topique par corticoïdes et cycloplégiques. L'escalade thérapeutique peut se faire au moyen de corticoïdes systémiques, avec une place de choix pour les biothérapies.

L'obtention de l'AMM de l'Adalimumab (anti TNF alpha) dans l'uvéïte non infectieuse de l'adulte et de l'enfant, depuis 2017, a permis de proposer une alternative aux corticoïdes (20). D'autres biothérapies (Infliximab, Tocilizumab ou Abatacept) sont utilisées en seconde ligne (21).

C.1. L'uvéïte antérieure aiguë

Cette atteinte décrite dans les SpA est classiquement unilatérale, épisodique et symptomatique. Elle peut évoluer vers une forme chronique avec les mêmes complications. Les facteurs de risque sont :

- le sexe masculin
- la catégorie d'AJI (SpA)
- le statut HLA-B27 positif.

C.2. L'uvéïte antérieure chronique

L'atteinte inflammatoire chronique de l'œil peut entraîner cataracte, glaucome, kératopathie, œdème maculaire et aboutir à une perte de la vision. Cette forme d'uvéïte est le plus souvent associée aux OA et polyarthrites FR-. Un dépistage systématique est nécessaire en raison du caractère silencieux des symptômes.

Les facteurs de risque sont :

- le sexe féminin
- la catégorie d'AJI (OA)
- le jeune âge de début de la maladie < 6 ans
- le statut AAN positif.

D. Prise en charge thérapeutique des AJI non systémiques

La prise en charge fait l'objet de recommandations françaises (22) : le traitement de première intention est un traitement symptomatique par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'infiltration par corticoïdes est proposée dans les atteintes mono-articulaires, rarement lorsqu'il y a 2 atteintes articulaires.

Sans amélioration clinique après un intervalle de 1 à 2 mois sous AINS, il est recommandé d'ajouter un traitement par DMARD type Méthotrexate ou Salazopyrine.

Les biothérapies (anti-TNF alpha chez l'enfant, anti-IL23 et anti-IL17 chez les adultes), seules ou combinées aux DMARDs, viennent en troisième intention en cas de non-contrôle de l'AJI.

L'escalade thérapeutique est guidée par le suivi de l'activité de la maladie (23 ; 24).

Il existerait une fenêtre d'opportunité de traitement qui doit être précoce et intense (25).

En parallèle, la kinésithérapie motrice et l'ergothérapie sont des composantes importantes de la prise en charge globale d'un patient atteint d'une AJI. Les sports comme la natation et le vélo doivent prendre part à la thérapie.

Sur le plan chirurgical, la synovectomie et autres chirurgies par arthroscopie sont exceptionnellement nécessaires. Dans de rares cas d'atteinte fonctionnelle majeure, telle que les déformations, les inégalités de longueur de membres et la destruction articulaire, des arthroplasties totales de genou ou de hanche peuvent être réalisées. Grâce à l'avènement des

biothérapies au début des années 2000, ce type de prise en charge chirurgicale est devenu très rare (26).

Compte tenu de toutes ces données il est important de reconnaître de façon précoce et de traiter de manière optimale les AJI pour éviter des séquelles fonctionnelles et un retentissement sur la qualité de vie.

L'objectif de cette étude était de déterminer l'intérêt d'individualiser le RP des autres AJI, notamment les OA et les SpA juvéniles.

III. MATÉRIELS & MÉTHODES

A. Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agissait d'une étude cas-témoin, menée à partir d'une base de données multicentriques, rétrospective, colligeant les cas d'AJI dans des centres de compétence ou centres de référence pour cette maladie chronique. La période d'étude s'étendait de janvier 2005 à octobre 2020.

B. Définition des cas, des témoins et de l'appariement

B.1. Les cas

Les cas ont été recrutés selon les critères d'inclusion définissant le RP juvénile de la classification ILAR (2).

Les critères diagnostiques des **cas RP** étaient les suivants :

- âge de début des symptômes inférieur à 16 ans
- arthrite d'une durée supérieure à 6 semaines
 - ET psoriasis
 - OU au moins 2 des critères suivants : dactylite, ponctuation unguéale, onycholyse, psoriasis chez les parents du premier degré.

Nous avons choisi a priori de ne pas garder les critères d'exclusion suivants (*Annexe 1*) :

- La présence d'enthésite chez un patient présentant des critères de psoriasis (soit 9 patients : 6 avec atteinte cutanée, 3 avec les critères secondaires antécédent familial et atteinte unguéale, dont 1 avec une dactylite)
- Les garçons âgés de plus de 6 ans HLA B27 positif (3 patients).

B.2. Les témoins

Les témoins étaient :

- a. Soit atteints d'une oligoarthrite (persistante ou extensive) (témoins OA)
- b. Soit atteints d'une SpA juvénile (ou arthrite liée à l'enthésite) (témoins SpA) définie par :
 - arthrite et enthésite
 - arthrite avec au moins deux des critères suivants :
 - ⇒ douleurs sacro-iliaques et/ou rachialgie inflammatoire
 - ⇒ uvéite antérieure aiguë
 - ⇒ présence de l'antigène HLA B27
 - ⇒ antécédents familiaux d'uvéite, de spondylarthropathie ou de sacroiliite avec entéropathie inflammatoire chez un parent du premier degré.

B.3. L'appariement

Chaque **cas RP** pouvait être apparié, de façon aléatoire, avec 1 à 4 **témoins OA et/ou SpA** selon les paramètres suivants :

- Centre de référence
- Sexe
- Age au diagnostic (+/- 2 ans)
- Délai diagnostique (intervalle de 0 à 2 ans de retard, 2 à 4 ans de retard et plus de 4 ans de retard)

Ainsi, chaque **cas RP** n'a pas forcément un témoin de chaque catégorie **OA et SpA**.

C. Déroulé du recueil

Nous avons procédé à un recueil des données cliniques et biologiques via la Juvenile Inflammatory Rheumatism Cohorte (JIR Cohorte) de patients de centres français et suisses ainsi que via les logiciels internes de patients du Centre du CHU de Lille.

La JIR Cohorte est une plateforme incluant un réseau international de patients suivis en rhumatologie pédiatrique. Elle fait partie d'un projet de la Fondation Rhumatismes-Enfants-Suisse à but non lucratif.

Nous avons obtenu l'accord du conseil scientifique de la JIR Cohorte pour l'extraction et l'utilisation des données anonymisées et effectué une déclaration auprès de la CNIL du CHU de Lille.

D. Évaluation du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la rémission de la maladie à 3 ans, avec les critères de rémission stricte suivants : un JADAS-71 (27) ≤ 1 ou une maladie jugée comme inactive par le médecin évaluateur.

Le score JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) est un critère composite qui permet de suivre l'évolution de l'activité de l'AJI. Il comprend :

- l'EVA du médecin de 0 à 10
- l'EVA du patient de 0 à 10
- le nombre d'articulations atteintes activement sur l'homonculus composé de 71 articulations (douleur à la palpation, douleur à la mobilisation, œdème inflammatoire, mobilité diminuée)
- ainsi qu'un marqueur biologique de l'inflammation, la VS cotée de 0 à 10 (calculée de la manière suivante $\frac{(VS \text{ en mm/h} - 20)}{10}$).

⇒ La somme de ces 4 composants est comprise entre 0 et 101.

Le score JADAS adapté était également appliqué, en remplaçant la VS par la CRP

$$\left(\frac{(CRP \text{ en } mg/L - 10)}{10} \right) \quad (28).$$

Nous avons classé les patients en 2 catégories, selon l'activité rhumatismale de la maladie (29 ; 30) :

- EN REMISSION : correspondant à une maladie inactive avec un score JADAS ≤ 1
 - avec traitement (immunomodulateur/biothérapie) instauré puis poursuivi plus de 6 mois et sans symptôme depuis plus de 6 mois.
 - sans traitement (immunomodulateur/biothérapie) depuis plus de 12 mois.
- ACTIVE > 1 .

E. Données recueillies

E.1. Relevé à chaque *time point*

Pour notre recueil de données, nous avons utilisé les *TIME POINTS* (Annexe 2).

La première date correspondait au premier contact avec le rhumatopédiatre. Le diagnostic était alors suspecté ou confirmé.

Les données des patients ont été recueillies au diagnostic, à 6 mois, 1 an et 3 ans :

- Visite à 6 mois, avec un intervalle de +/- 3 mois ;
- Visite à 1 an avec un intervalle de +/- 6 mois ;
- Visite à 3 ans avec un intervalle de +/- 1 an.

Il a été volontairement fixé un minimum de 3 mois entre le *time point* de 6 mois et celui d'un an pour éviter d'éventuel chevauchement ou temps trop court entre chaque visite.

E.2. Données épidémiologiques des cas RP

Nous avons recueilli les données pour chacun des patients sur le plan démographique ainsi que les caractéristiques sur le plan rhumatologique.

Le diagnostic de psoriasis cutané était réalisé par le rhumatopédiatre et/ou le dermatologue.

Nous avons distingué l'atteinte dermatologique psoriasique au diagnostic et celle apparaissant au cours du suivi, tout comme pour l'atteinte articulaire et sa topographie.

La symétrie était définie selon la topographie de l'atteinte articulaire dans les 6 premiers mois du suivi.

E.3. Analyses immunologiques

Sur le plan immunologique, les anticorps anti-nucléaires (AAN) étaient considérés comme positifs si le titre en immunofluorescence était \geq à 1/160.

Le caractère négatif du facteur rhumatoïde a été pris en compte dans nos analyses dès que celui-ci était fourni.

E.4. Schéma thérapeutique

La prise en charge du RP et des AJI était standardisée, avec le même schéma thérapeutique et les mêmes médicaments depuis une dizaine d'années (22).

Nous avons classé ces médicaments en trois catégories : les AINS, les DMARDs tels que le Méthotrexate ou la Salazopyrine et enfin les biothérapies.

E.5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions était vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Les critères de jugement binaires ont été comparés entre les patients atteints de **RP** et les patients atteints d'**OA** à l'aide d'un modèle mixte généralisé avec un effet aléatoire « bloc » afin de tenir compte de l'appariement entre les groupes.

Le nombre d'articulations actives au diagnostic et la durée avant introduction de la biothérapie ont été comparés entre les 2 groupes par le test U de Mann-Whitney (car la normalité des résidus du modèle mixte n'était pas vérifiée).

La rémission de la maladie à 3 ans a été comparée entre les patients atteints de **RP**, dont le psoriasis était connu au diagnostic ou qui ont eu une poussée dans les 3 premières années de suivi, et les patients atteints d'**OA** à l'aide d'un modèle mixte généralisé avec un effet aléatoire « bloc ».

La durée avant introduction de la biothérapie a été comparée entre les 2 groupes par le test U de Mann-Whitney (car la normalité des résidus du modèle mixte n'était pas vérifiée).

La comparaison des critères de jugement a également été réalisée entre les patients atteints de **RP** et les patients atteints de **SpA** par les mêmes modèles que ceux décrits précédemment.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

IV. RESULTATS

A. Caractéristiques des centres d'études

Notre population d'étude était basée sur un registre international. Les patients inclus dans ce projet étaient originaires de France et Suisse.

Initialement, 1570 patients étaient sélectionnés avec les bases de données de la JIR Cohorte (suspicion ou cas confirmés).

Après appariement et exclusion des patients ne présentant pas les critères nécessaires au diagnostic ou à la dernière visite, nous avons pu analyser 114 patients.

La distribution de ces patients est figurée ci-dessous par pays (*figure 1*) puis par centre (*figure 2*) et par année de diagnostic (*figure 3*).

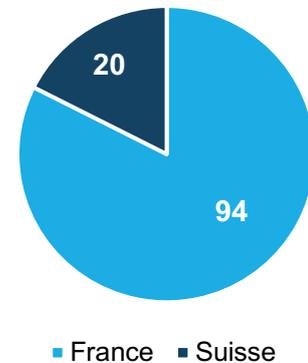


Figure 1 : Proportion des patients par pays

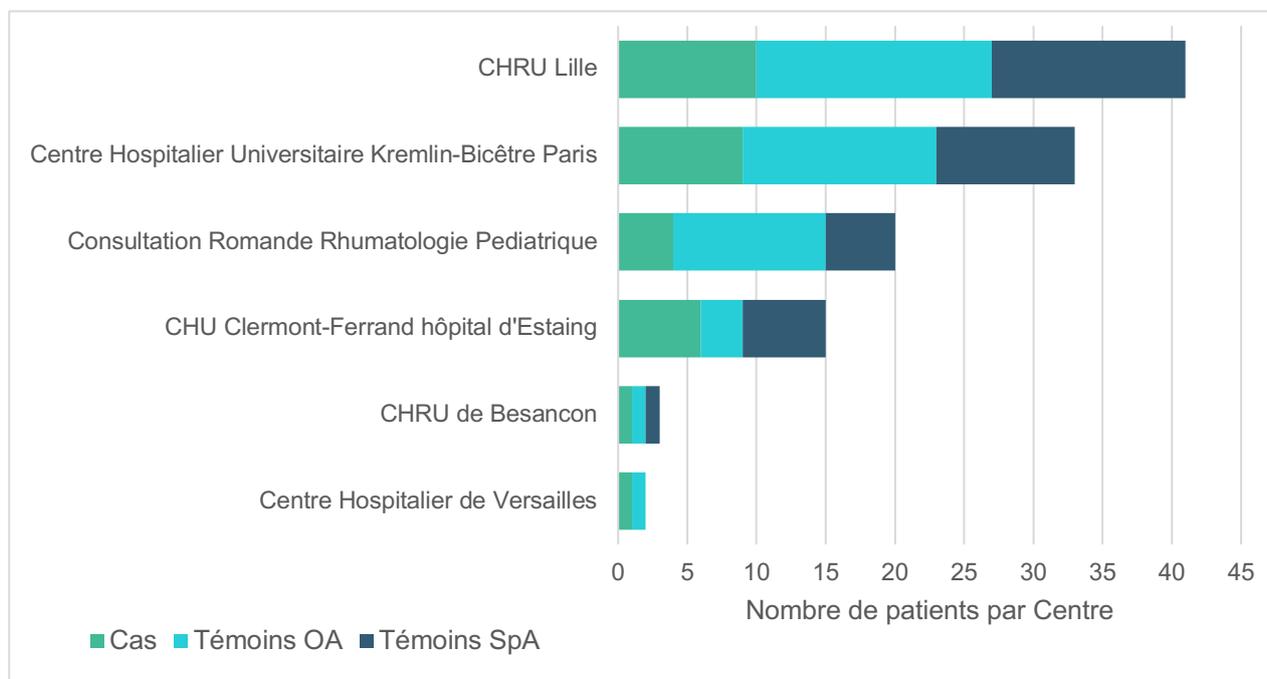


Figure 2. Répartition des patients inclus par centre régional de rhumatologie pédiatrique

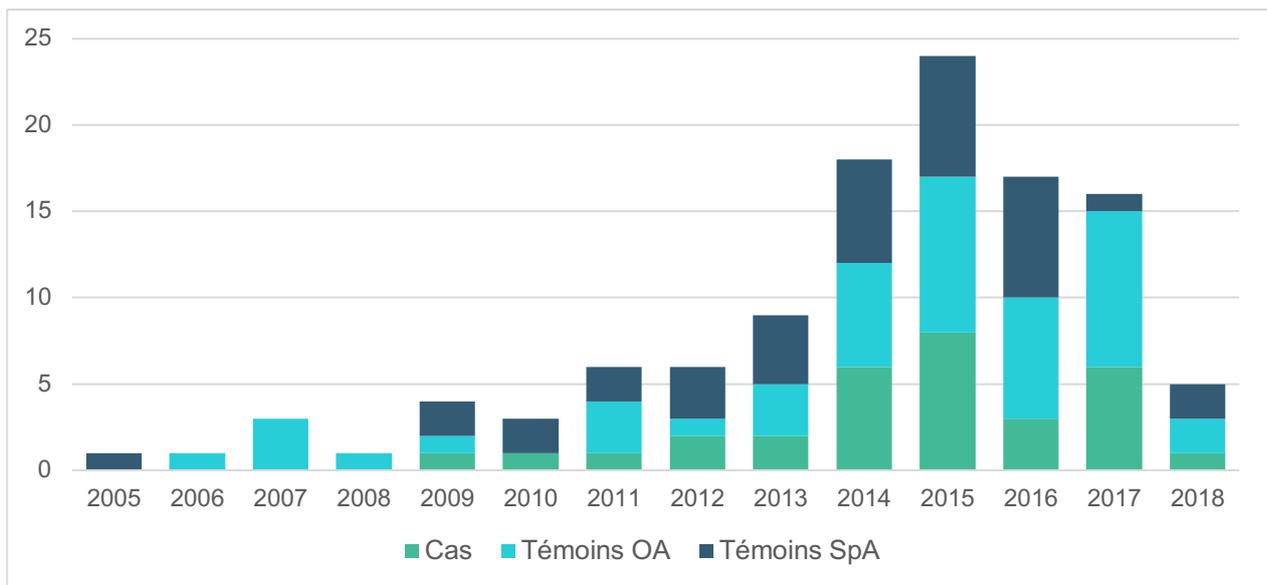
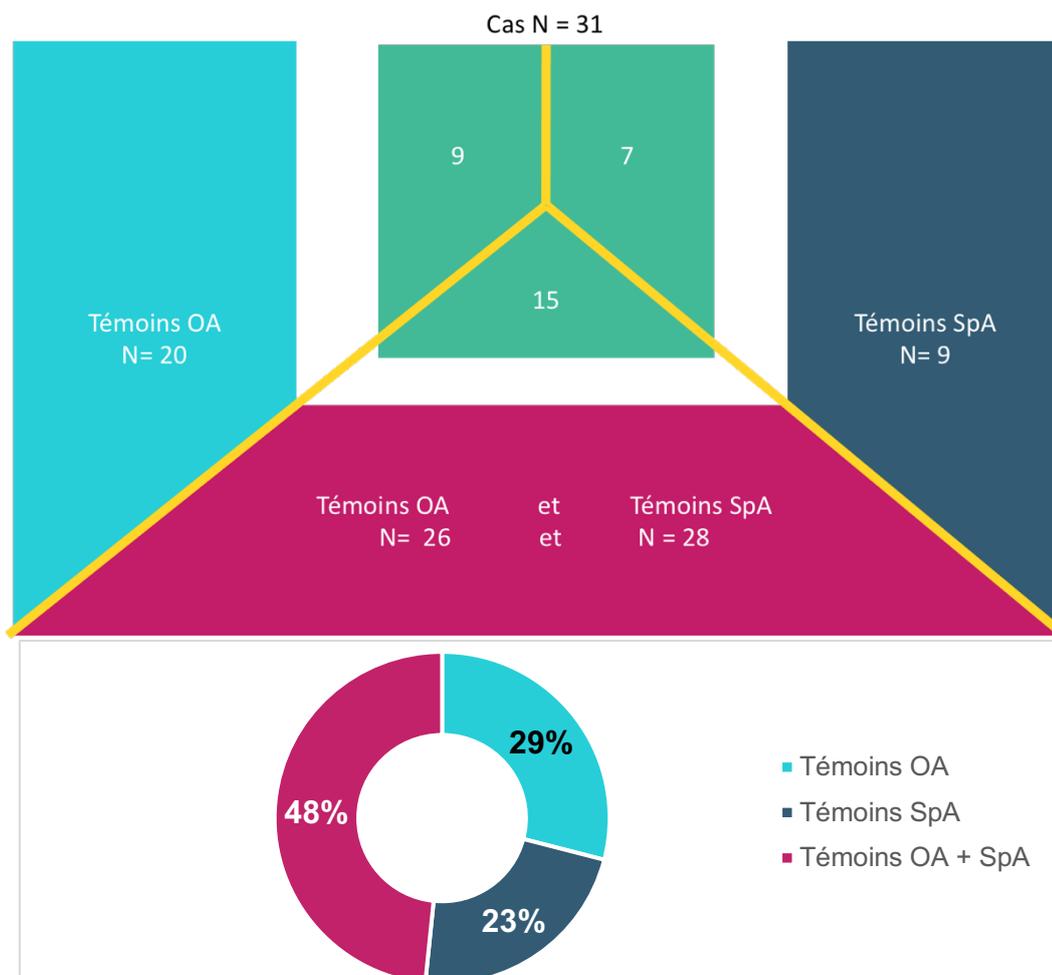


Figure 3. Répartition des patients en fonction de l'année de début de prise en charge

L'appariement est illustré ci-dessous. Chaque **cas RP** était apparié à un **témoin OA**, un **témoin SpA** ou les deux (figures 4 et 5).



Figures 4 et 5. Description de l'appariement

B. Description des cas RP

Dans notre étude, nous avons rassemblé une population de 31 enfants avec un diagnostic de RP, dont 23 avec une atteinte cutanée connue au diagnostic ou au cours des 3 premières années de suivi. La description des cas RP est rapportée dans les *tableaux 1* et *2* ainsi que dans les *figures 6* et *7*.

Tableau 1. Caractéristiques des enfants pendant les 3 années de suivi

Caractéristiques	Rhumatisme psoriasique		Sous-groupe des patients avec une atteinte cutanée	
	N	(%)	N	(%)
Population	31	100	23	100
Filles	19	61	16	70
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré de psoriasis ou de RP	15	48	7	30
Atteinte unguéale : ponctuations, onycholyse	6	26	3	13
Dactylite	14	45	7	30
Enthésite	12	27	9	39
Éruption cutanée de type psoriasique au diagnostic	16	52	16	70
Éruption cutanée de type psoriasique apparue au cours du suivi	7	23	7	30
Uvéite	2	6	2	9

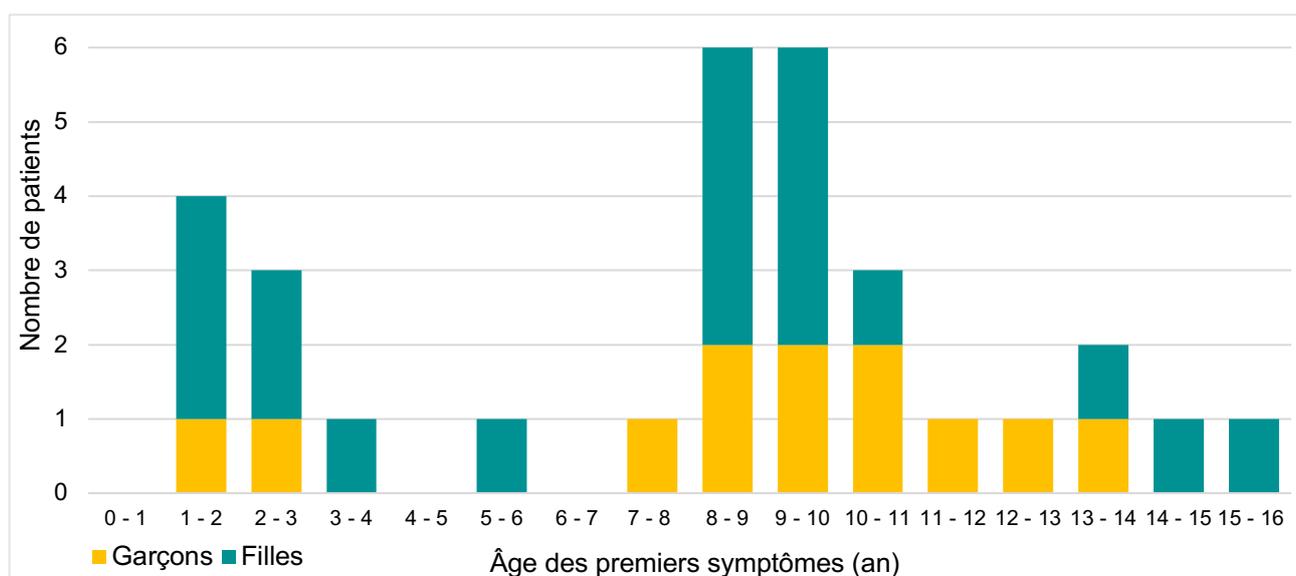


Figure 6. Répartition garçon/filles en fonction de l'âge des premiers symptômes des 31 patients avec RP

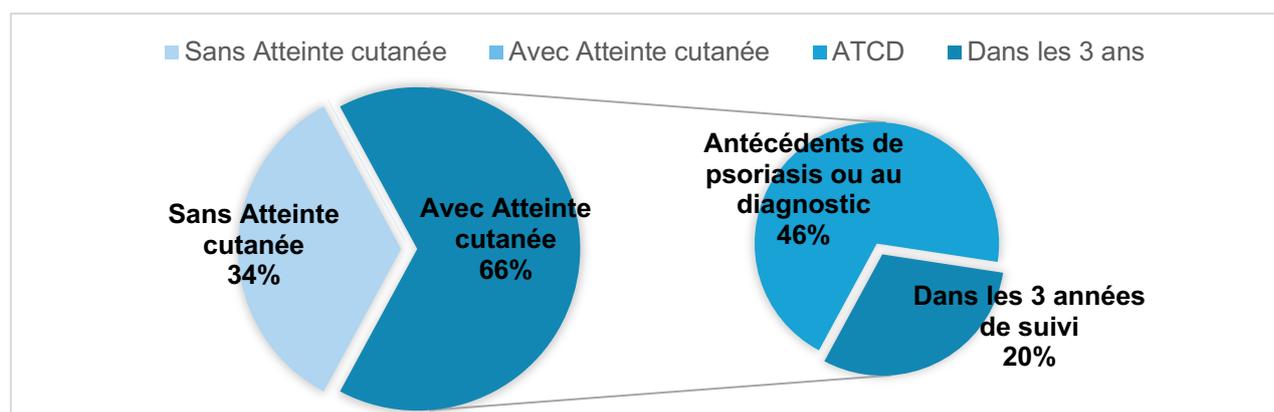


Figure 7. Répartition au terme du suivi de l'atteinte cutanée chez les enfants atteints de RP (n=31)

Tableau 2. Topographie articulaire dans les 6 premiers mois de suivi (n=31)

Caractéristiques	Rhumatisme psoriasique (n=31)		Sous-groupe des patients avec une atteinte cutanée (n=23)	
	N	(%)	N	(%)
Polyarticulaire : arthrites ≥ 5 au diagnostic	13	43	8	35
Asymétrie	27	87	19	83
Genou	22	71	18	78
Cheville	12	39	6	26
Poignet	11	36	9	39
Interphalangienne proximale de la main	10	32	7	30
Coude	7	23	5	22
Métacarpophalangienne	7	23	6	26
Métatarsophalangienne	6	19	4	17
Interphalangienne distale de la main	6	19	4	17
Hanche	5	16	4	17
Glénohuméral	4	13	3	13
Subtalaire	3	10	1	4
Sacroiliaque	3	10	3	13
Lombaire	2	7	1	4
Cervicale	2	7	2	9
Tarse	2	7	1	4
Interphalangienne du pied (dactylite)	1	3	0	0
Sternoclaviculaire	1	3	1	4
Temporomandibulaire	1	3	0	0
Thoracique	0	0	0	0
Acromioclaviculaire	0	0	0	0

Le pourcentage d'enfants avec une atteinte de la cheville était plus important dans le groupe

RP que dans le sous-groupe avec atteinte cutanée (pas de test statistique réalisé). Pour les autres topographies, la répartition semble comparable.

L'âge des premiers symptômes cliniques s'étendait de l'âge de 1,2 à 15,95 ans avec une médiane de 8,9 ans (Q1 4,5 ; Q3 10,4).

Le délai diagnostique était de 0,5 an (Q1 0,2 ; Q3 1,4).

Dans le sous-groupe avec atteinte cutanée, l'âge médian des premiers symptômes était de 8,9 ans (Q1 4,5 ; Q3 10,6) avec un délai diagnostique de 0,6 an (Q1 0,3 ; Q3 1,4).

C. Comparaison des cas RP versus tous les témoins (OA + SpA)

Dans un premier temps nous avons illustré les données descriptives et comparatives anamnestiques, cliniques et thérapeutiques dans les *tableaux 3, 4 et 5*.

Tableau 3. Analyses anamnestiques et cliniques des cas et de l'ensemble des témoins (variables dichotomiques)

Données anamnestiques et cliniques	RP OA+SpA				Données manquantes			
	n	%	n	%	OR	IC95%	p	
Population	31	27	83	73	-	-	-	0
Fille	19	61	54	65	1.18	0.46-3.02	0.71	0
ATCD de Psoriasis	16	52	0	0	∞	-	-	0
Éruption type psoriasis pendant les 3 années de suivi	18	58	0	0	∞	-	-	0
ATCD familial de Psoriasis ou RP	15	48	10	12	6.84	2.34 20.45	< 10 ⁻³	0
Antécédent familial de Spondylarthropathie	1	3	9	11	0.27	0.01-2.32	0.18	0
Dactylite	14	45	7	8	8.94	2.79-29.65	< 10 ⁻³	0
Atteinte unguéale	6	19	2	2	9.72	1.59-75.99	0.0049	0
Enthésite	12	39	33	40	0.96	0.37-2.43	0.92	0
Uvéite diagnostiquée	2	7	11	13	0.45	0.06-2.41	0.25	0
Symétrie de l'atteinte articulaire	4	13	16	19	0.62	0.16-2.26	0.43	0
Polyarticulaire								
> 5 articulations dans les 6 premiers mois	13	42	24	29	1.75	0.67-4.52	0.2	1
HLA B-27	3	20	17	38	0.41	0.08-1.94	0.2	54
Anticorps anti-nucléaires	12	48	29	47	1.05	0.37-2.97	0.92	27

Légende : ATCD= Antécédent

Tableau 4. Analyses anamnestiques et cliniques des cas et de l'ensemble des témoins (variables continues)

Données anamnestiques et cliniques		RP		OA + SpA		p
		Médiane	Q1Q3	Médiane	Q1Q3	
Age des premiers symptômes		8.91	4-10.5	8.75	2.91-10.25	0.6
Au diagnostic	Délai diagnostique (an)	0.54	0.2-1.63	0.44	0.18-1.00	0.32
	Nb d'articulations atteintes (données manquantes : OA + SpA 1)	4	2-8	2	1-5	0.09
	VS (données manquantes RP 12 ; OA + SpA 28)	18	5-25	21	11-38	0.21
	CRP (données manquantes RP 15 ; OA + SpA 29)	2	0-19.5	6.5	1-22	0.19
	EVA médecin (données manquantes RP 20 ; OA + SpA 50)	5	4-5	4	3-6	0.26
	EVA patient (données manquantes RP 26 ; OA + SpA 73)	5	4-5	4	2-6	0.80
A 6 mois	Nb d'articulations atteintes (données manquantes : RP 5 ; OA + SpA 10)	1.5	0-3	1	0-3	0.52
	VS (données manquantes RP 18 ; OA + SpA 54)	7	4-23	13	5-22	0.29
	CRP (données manquantes RP 18 ; OA + SpA 58)	4	1-5	2	0-10	0.84
	EVA médecin (données manquantes RP 19 ; OA + SpA 52)	1	0.5-3	2	0-4	0.56
	EVA patient (données manquantes RP 25 ; OA + SpA 73)	2	1-4	3	0-5	0.88
A 1 an	Nb d'articulations atteintes (données manquantes : RP 5 ; OA + SpA 6)	1	0-2	1	0-2	0.36
	VS (données manquantes RP 50 ; OA + SpA 20)	6	5-7	8	5-16	0.2
	CRP (données manquantes RP 16 ; OA + SpA 53)	1	0-5	1	0-5	0.57
	EVA médecin (données manquantes RP 17 ; OA + SpA 51)	1	0-2	0.5	0-2	0.69
	EVA patient (données manquantes RP 26 ; OA + SpA 50)	1	0-3	0	0-3	0.45
A 3 ans	Nb d'articulations atteintes (données manquantes : 0)	0	0-2	0	0-1	0.63
	VS (données manquantes RP 18 ; OA + SpA 51)	9	6-12	7.5	2-11.5	0.25
	CRP (données manquantes RP 18 ; OA + SpA 56)	1	0-3	1	0-4	0.74
	EVA médecin (données manquantes RP 13 ; OA + SpA 44)	0	0-1	0	0-1	0.90
	EVA patient (données manquantes RP 20 ; OA + SpA 52)	0	0-0	0	0-2	0.13
Date d'introduction DMARDs/biothérapies (données manquantes 0)		1	0-1	1	0-2	0.31

Nb : nombre

Tableau 5. Analyses thérapeutiques des cas et de l'ensemble des témoins

	Données thérapeutiques	RP		OA+SpA		Données manquantes			
		n	%	n	%	OR	IC95%	p	
Au diagnostic	AINS	21	72	52	65	1.47	0.52-4.21	0.42	6
	Corticoïdes	0	0	4	5	-	-	-	
	Méthotrexate	0	0	3	4	-	-	-	
	Salazopyrine	0	0	2	3	-	-	-	
	Biothérapie	0	0	0	0	-	-	-	
A 6 mois	AINS	13	48	45	63	0.54	0.20-1.45	0.17	15
	Corticoïdes	0	0	1	1	-	-	-	
	Méthotrexate	18	67	25	35	3.76	1.34-10.8	0.004	
	Salazopyrine	0	0	2	3	-	-	-	
	Anti-TNFalpha	4	15	11	15	0.96	0.23-3.81	0.61	
	Etanercept	3	11	7	10	-	-	-	
A 1 an	AINS	11	42	41	54	0.63	0.23-1.70	0.31	11
	Corticoïdes	0	0	0	0	-	-	-	
	Méthotrexate	15	58	28	36	2.23	0.81-6.21	0.08	
	Salazopyrine	1	4	5	6	-	-	-	
	Anti-TNF	12	46	16	21	3.21	1.12-9.33	0.01	
	Adalimumab	4	15	4	5	-	-	-	
	Etanercept	6	23	14	18	-	-	-	
	Infliximab	2	8	0	0	-	-	-	
A 3 ans	AINS	11	36	36	43	0.72	0.27-1.82	0.45	0
	Corticoïdes	0	0	1	1	-	-	-	
	Méthotrexate	8	27	24	29	0.89	0.31-2.52	0.81	
	Salazopyrine	1	3	4	5	-	-	-	
	Anti-TNF	15	48	22	27	2.56	0.99-6.64	0.03	
	Adalimumab	6	19	10	12	-	-	-	
	Etanercept	8	26	13	16	-	-	-	
	Infliximab	1	3	1	1	-	-	-	
	Tocilizumab	0	0	2	2	-	-	-	
	Ustekinumab	1	3	0	0	-	-	-	
Infiltration		12	39	32	39	1.01	0.39-2.56	0.98	0
Activité à 6 mois	Inactif	7	27	16	22	-	-	-	15
	Acceptable	11	42	24	33	-	-	-	
	Actif	8	31	33	45	-	-	-	
Activité à 1 an	Inactif	6	23	25	33	-	-	-	11
	Acceptable	10	39	33	43	-	-	-	
	Actif	10	39	19	25	-	-	-	
Activité à 3 ans	Inactif	17	55	44	53	-	-	-	0
	Acceptable	6	19	24	29	-	-	-	
	Actif	8	26	15	18	-	-	-	
Rémission à 3 ans		18	58	43	52	1.29	0.51-3.25	0.55	0

Des patients pouvaient avoir eu 2 AINS, 2 DMARDs ou 2 biothérapies simultanément. Adalimumab : anti TNF alpha ; Etanercept anti TNF alpha; Infliximab anti TNF alpha; Tocilizumab anti IL-6; Ustekinumab : anti IL-12 et anti IL-23

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p > 0,05$) d'activité de la maladie (« inactifs » + « acceptables » versus « actifs ») entre le **groupe RP** et dans le **groupe OA + SpA** aux différents *time points* (6 mois, 1 an et 3 ans).

D. Comparaison des cas RP versus des témoins OA (oligoarthrite)

D.1. Données épidémiologiques

La description des **cas RP** est rapportée dans le *tableau 6*.

Tableau 6. Caractéristiques des enfants pendant les 3 années de suivi

Caractéristiques	cas RP		témoins OA	
	Nombre	(%)	Nombre	(%)
Population	24	100	46	100
Filles	18	75	35	76
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré de psoriasis ou de RP	12	50	2	4
Atteinte unguéale : ponctuations, onycholyse	4	17	0	0
Dactylite	11	46	1	2
Éruption cutanée de type psoriasique au diagnostic	13	54	0	0
Éruption cutanée de type psoriasique au cours du suivi	15	63	0	0

L'âge des premiers symptômes cliniques s'étendait de l'âge de 1,3 ans à 15,9 ans pour les **cas RP** avec une médiane de 7,2 ans (Q1 2 ; Q3 8,9) et de 0,8 à 14,7 ans pour les **témoins OA** avec une médiane de 7,2 ans (Q1 2,5 ; Q3 9,7).

Pour les **cas RP**, la médiane de délai diagnostique était de 0,5 an (Q1 0,2 ; Q3 1,4). 29% (n=7) des patients avaient un retard diagnostique de plus d'un an.

Pour les **témoins OA**, la médiane de délai diagnostique était de 0,3 an (Q1 0,2 ; Q3 0,8). 24% (n=11) des patients avaient un retard diagnostique de plus d'un an.

Lors du suivi, 25% (n=6) des **cas RP** étaient atteints d'enthésite (aucun dans le groupe **témoin OA**). 8% des **cas RP** (n=2) avaient une uvéite antérieure aiguë ou chronique, 19% (n=9) dans les **témoins OA** sans de différence significative (p= 0,28).

La répartition et la comparaison des articulations atteintes lors des 6 premiers mois sont représentées dans le *tableau 7*. En comparaison, il y avait 3,5 articulations (Q1 2 ; Q3 7,5) atteintes au diagnostic dans les **cas RP** et 2 articulations (Q1 1 ; Q3 4) dans les **témoins OA** (p 0,053).

Tableau 7. Topographie articulaire dans les 6 premiers mois de suivi

Caractéristiques	cas RP		témoins OA		p
	Nb	(%)	Nb	(%)	
Polyarticulaire : arthrites ≥ 5 au diagnostic	10	41	10	22	
Asymétrie	21	88	38	83	
Genou	17	71	36	78	NS
Cheville	9	38	18	39	NS
Poignet	8	33	11	24	NS
Interphalangienne proximales de la main	8	33	6	13	0,04
Métatarsophalangienne	6	25	1	2	NS
Interphalangienne distale de la main	6	25	3	7	NS
Métacarpophalangienne	5	21	5	11	NS
Coude	4	17	10	22	NS
Glénohumérale	3	13	3	7	NS
Subtalaire	3	13	4	9	NS
Sacroiliaque	2	8	0	0	NS
Tarse	2	8	0	0	NS
Cervicale	2	8	4	9	NS
Hanche	2	8	6	13	NS
Sternoclaviculaire	1	4	0	0	NS
Interphalangienne du pied (dactylite)	1	4	1	2	NS
Lombaire	1	4	0	0	NS
Temporomandibulaire	0	0	0	0	NS
Thoracique	0	0	1	2	NS
Acromioclaviculaire	0	0	0	0	NS

Nb : nombre

D.2. Analyses immunologiques

Au cours du suivi, 1 des 13 des **cas RP** testés était HLA B27 positif (8%), 0 des 14 des **témoins OA** testés était HLA B27 positif (0%).

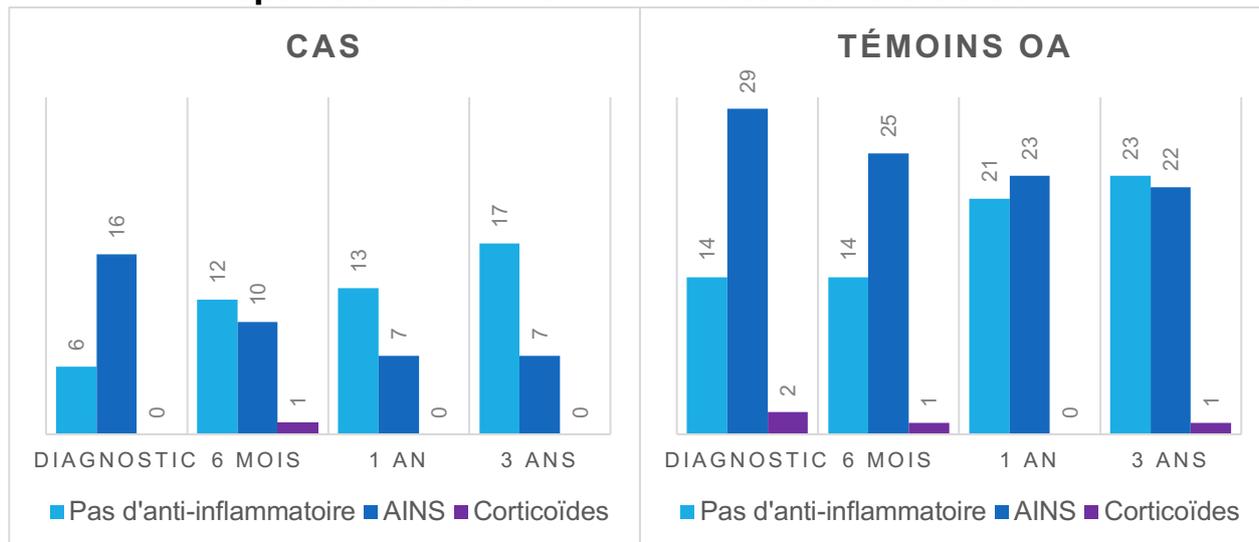
11 des 20 **cas RP** testés avaient des AAN positifs (\geq à 1/160) (55%) et 22 des 38 **témoins OA** testés (58%), sans différence entre les deux groupes (p 0,80).

D.3. Schéma thérapeutique

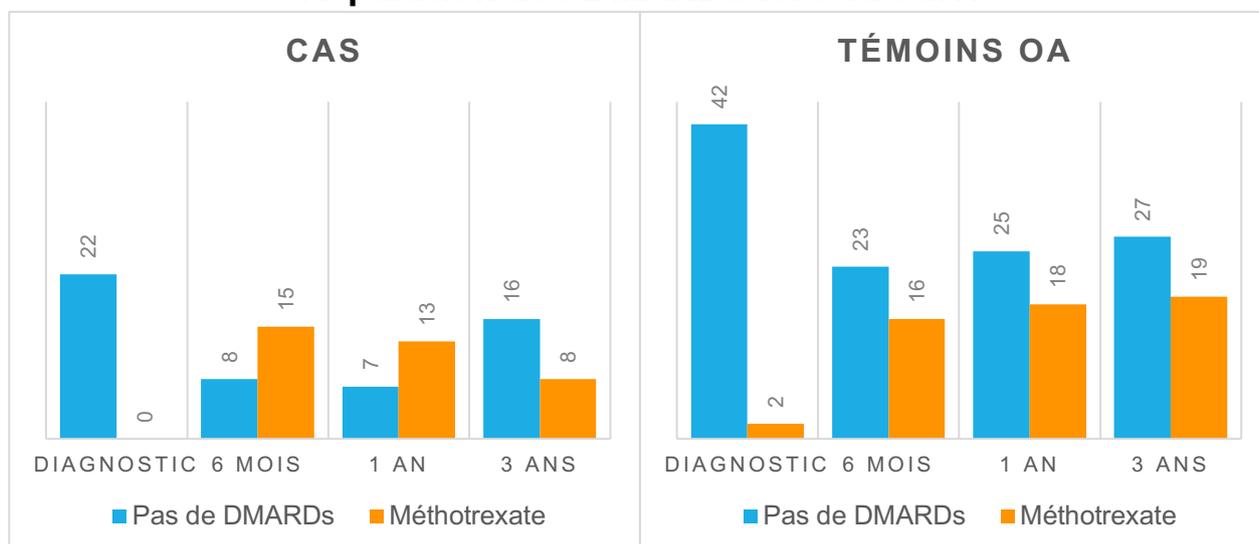
Les traitements étaient majoritairement des AINS au début de la pathologie. Puis le Méthotrexate était introduit, et secondairement, une biothérapie seule ou en association avec le Méthotrexate en fonction de la tolérance. (*Représentation des données disponibles dans les figures 8, 9 et 10*)

50% des **témoins OA** avaient eu au moins une infiltration contre 46% des **cas RP**.

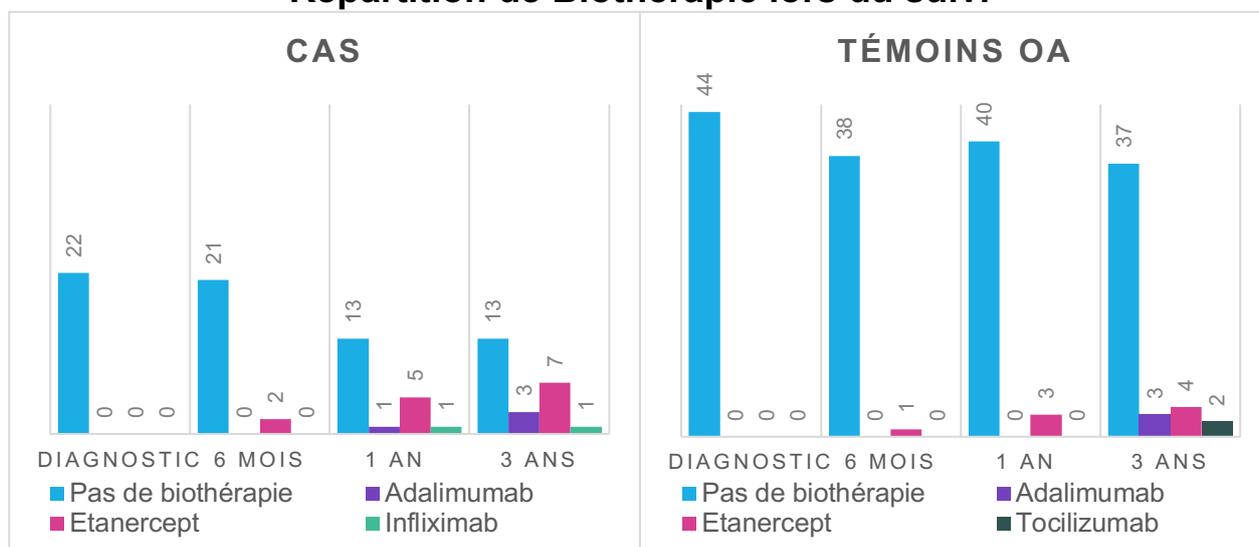
Répartition des Anti-inflammatoires lors du suivi



Répartition des DMARDS lors du suivi



Répartition de Biothérapie lors du suivi



(données manquantes : au diagnostic : 2 cas RP ; 2 OA. A 6 mois 1 cas RP ; 7 OA. A 1 an : 4 cas RP ; 3 OA)

Figures 8, 9 et 10. Répartitions des thérapeutiques lors du suivi

La médiane d'introduction d'une DMARD/biothérapie était de 0,8 an (Q1 0,4 ; Q3 1,3) pour les **cas RP** (n=15) et de 1,7 an (Q1 0,8 ; Q3 2,8) pour les **témoins OA** (n=11), avec une différence significative entre les 2 groupes (p 0,04) (figure 11).

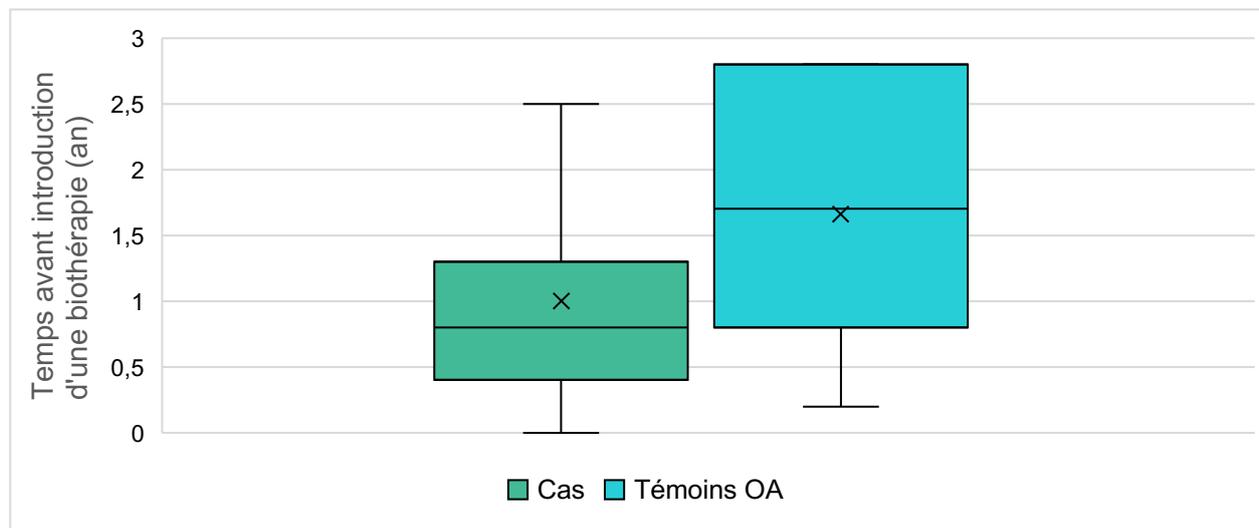
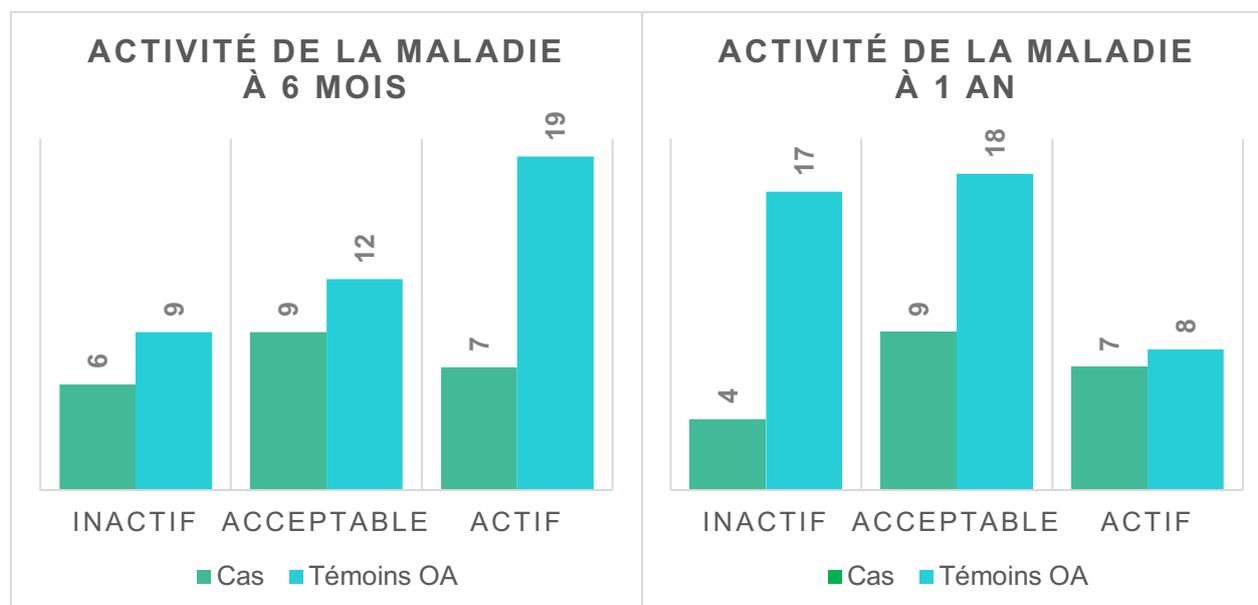


Figure 11. Date d'introduction d'une DMARD/biothérapie

D.4. Activité de la maladie au cours du suivi

Les visites de 6 mois et 1 an étaient des *time points* à un instant « t » de la maladie afin d'évaluer l'évolution des symptômes au début de la prise en charge. Ces évaluations étaient subjectives et rapportées de façon qualitative et non quantitative selon les données disponibles (figures 12 et 13).



(données manquantes : à 6 mois : 2 cas RP, 6 OA ; à 1 an : 4 RP, 3 OA)

Figures 12 et 13. Activité de la maladie au cours du suivi.

D.5. Critère de jugement principal : Évaluation à 3 ans

Tous les patients avaient une évaluation de l'activité de la maladie au *time point* des 3 ans. Avec un p 0,86, il n'y avait pas de différence significative entre les **cas RP** et les **témoins OA** sur le taux de rémission : 13/24, 54% pour les **cas RP** et 26/46, 57% pour les **témoins OA** (figure 14).

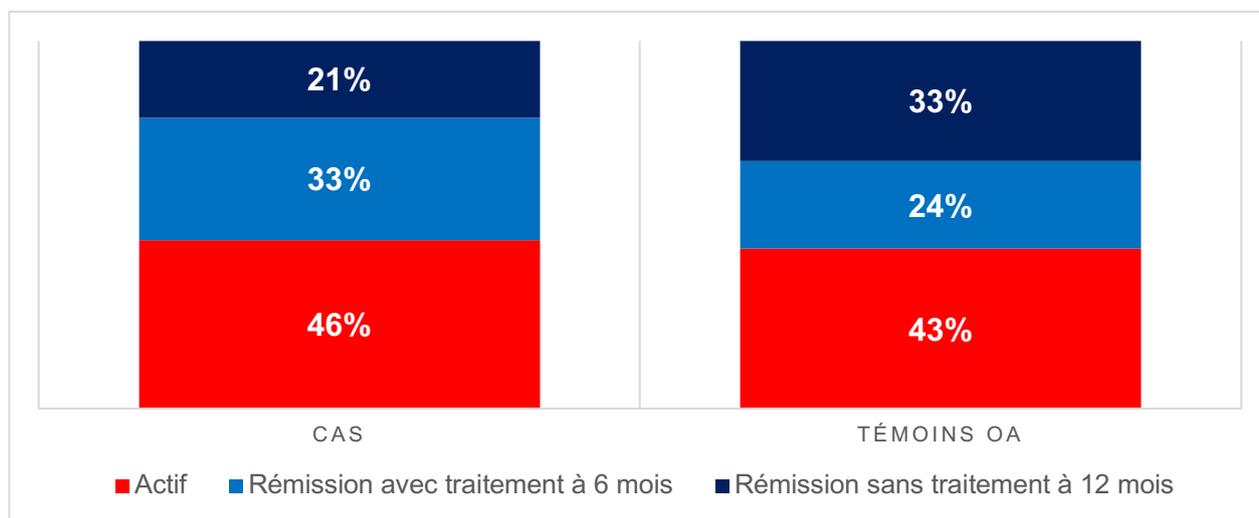


Figure 14. Activité de la maladie à 3 ans

D.6. Analyse du sous-groupe : rhumatisme psoriasique avec atteinte cutanée

Nous avons analysé l'activité de la maladie à 3 ans du diagnostic dans le sous-groupe RP avec atteinte cutanée. Il n'existait pas de différence significative pour la rémission clinique entre les 2 groupes (p 0,78) avec 10/19, soit 52% pour le **sous-groupe des cas RP** et 21/37, soit 56% pour les **témoins OA appariés** (figure 15).

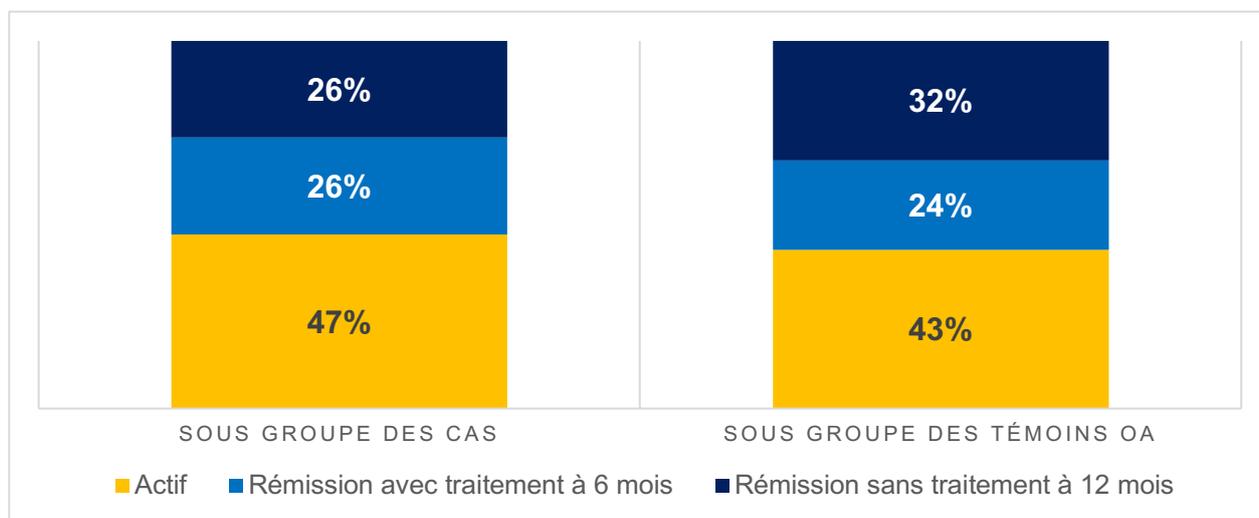


Figure 15. Activité de la maladie à 3 ans du diagnostic dans le sous-groupe RP avec atteinte cutanée

La médiane de date d'introduction de DMARD/biothérapie était semblable dans le **sous-groupe des cas RP** (0,8 an (Q1 0,4 ; Q3 1,3)) et dans le groupe des **témoins OA appariés** (1,2 an (Q1 0,7 ; Q3 1,9)) avec un taux de significativité p à 0,30.

E. Comparaison des cas RP versus des témoins SpA (spondylarthrite juvénile)

E.1. Données épidémiologiques

La description des **cas RP** est rapportée dans le *tableau 8*.

Tableau 8. Caractéristiques des enfants pendant les 3 années de suivi

Caractéristiques	cas		témoins SpA	
	Nb	(%)	Nb	(%)
Population	22	100	37	100
Filles	12	55	19	51
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré de psoriasis ou de RP	10	46	8	22
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré de spondylarthropathie	1	5	8	22
Atteinte unguéale : ponctuations, onycholyse	4	18	2	5
Dactylite	9	41	6	16
Enthésite	10	46	33	89
Éruption cutanée de type psoriasique au diagnostic	11	50	0	0
Éruption cutanée de type psoriasique au cours du suivi	13	59	0	0

Nb : nombre

L'âge des premiers symptômes cliniques s'étendait de 1,7 an à 14,9 ans pour les **cas RP** avec une médiane de 9,8 ans (Q1 8,3 ; Q3 10,7) et de 1,7 à 14,7 ans pour les **témoins SpA** avec une médiane de 9,9 ans (Q1 8,5 ; Q3 10,9).

Pour les **cas RP**, la médiane de délai diagnostique était de 0,5 an (Q1 0,3 ; Q3 1).

32 % (n=7/22) des patients avaient un retard diagnostique de plus d'un an.

Pour les **témoins SpA**, la médiane de délai diagnostique était de 0,5 an (Q1 0,3 ; Q3 1,2).

35% (n=13/37) des patients avaient un retard diagnostique de plus d'un an.

Lors du suivi, 5% des **témoins SpA** (n=2) avaient une uvéite antérieure aiguë ou chronique (aucun dans les **cas RP**).

La répartition des articulations atteintes lors des 6 premiers mois est représentée dans le *tableau 9*.

Pour les **cas RP**, il y avait une médiane de 4 articulations atteintes (Q1 2 ; Q3 8) et pour les **témoins SpA**, une médiane de 3 articulations (Q1 2 ; Q3 8) sans différence significative (p 0,72).

Tableau 9. Topographie articulaire dans les 6 premiers mois de suivi

Caractéristiques	cas RP		témoins SpA		p
	Nb	(%)	Nb	(%)	
Polyarticulaire : arthrites \geq 5 au diagnostic	10	46	14	38	
Asymétrie	20	91	29	78	
Interphalangienne proximale de la main	15	68	31	84	NS
Interphalangienne du pied (dactylite)	15	68	31	84	NS
Genou	14	64	20	54	NS
Cheville	8	36	16	43	NS
Poignet	8	36	7	19	NS
Métatarsophalangienne	5	23	6	16	NS
Coude	5	23	10	27	NS
Métacarpophalangienne	4	18	9	24	NS
Hanche	4	18	10	27	NS
Interphalangienne distale de la main	4	18	4	11	NS
Sacroiliaque	2	9	14	38	(p 0,02)
Lombaire	2	9	8	22	NS
Glénohumérale	2	9	4	11	NS
Subtalaire	2	9	4	11	NS
Temporomandibulaire	1	5	2	5	NS
Cervicale	1	5	6	16	NS
Sternoclaviculaire	1	5	3	8	NS
Tarse	0	0	4	11	NS
Thoracique	0	0	4	11	NS
Acromioclaviculaire	0	0	2	5	NS

Nb : nombre

E.2. Analyses immunologiques

Au cours du suivi, 3 des 8 enfants testés dans les **cas RP** étaient HLA B27 positifs (38%).

17 des 31 enfants testés dans les **témoins SpA** étaient HLA B27 positifs (55%).

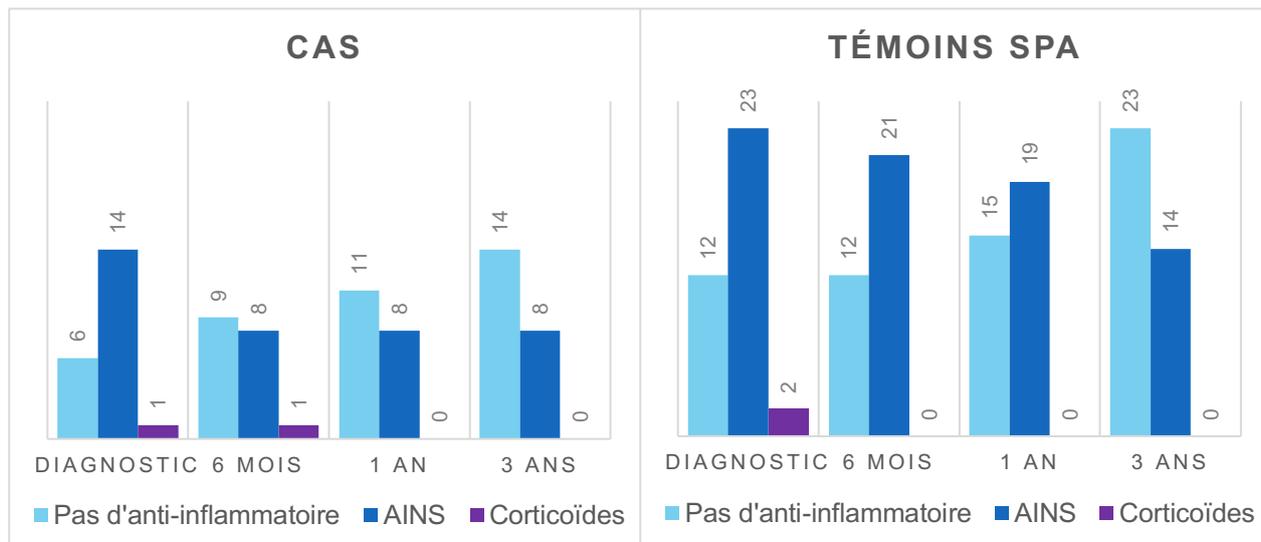
7 des 16 des **cas RP** avaient des AAN positifs (\geq à 1/160) (44%) et 7 des 24 des **témoins SpA** (29%), sans différence entre les deux groupes (p=0,39).

E.3. Schéma thérapeutique

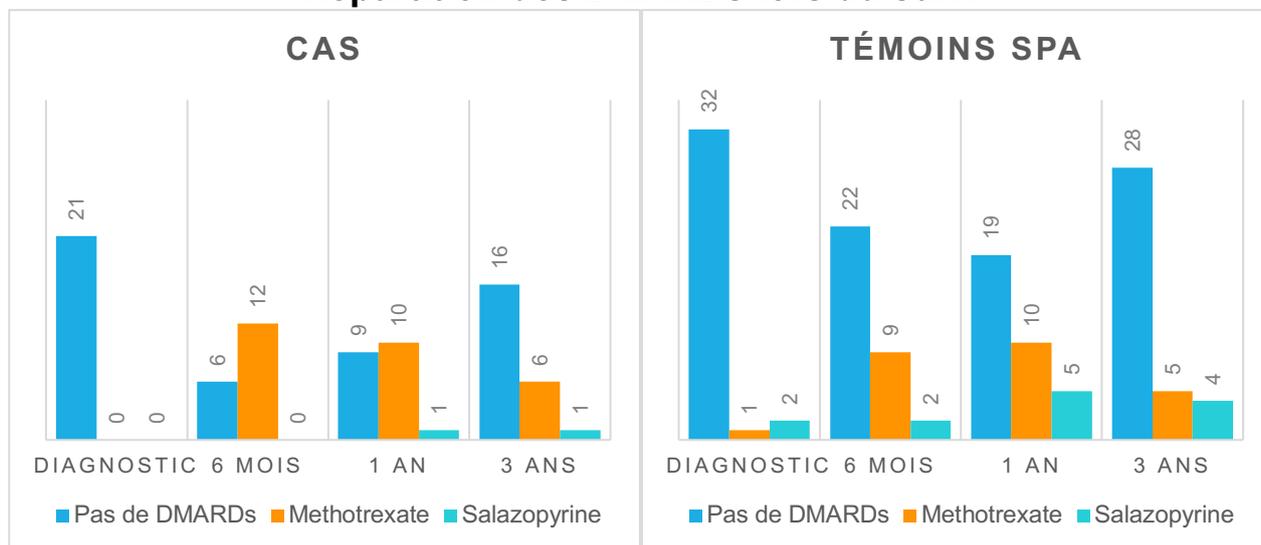
Les traitements étaient majoritairement des AINS au début de la pathologie. Puis était introduit le Méthotrexate ou la Salazopyrine, et secondairement, des biothérapies seules ou en association avec le Méthotrexate en fonction de la tolérance (*représentation des données disponibles dans les figures 16, 17 et 18*).

36% (n= 8) des **cas RP** avaient eu au moins une infiltration contre 24% (n=9) dans le groupe **témoins SpA**.

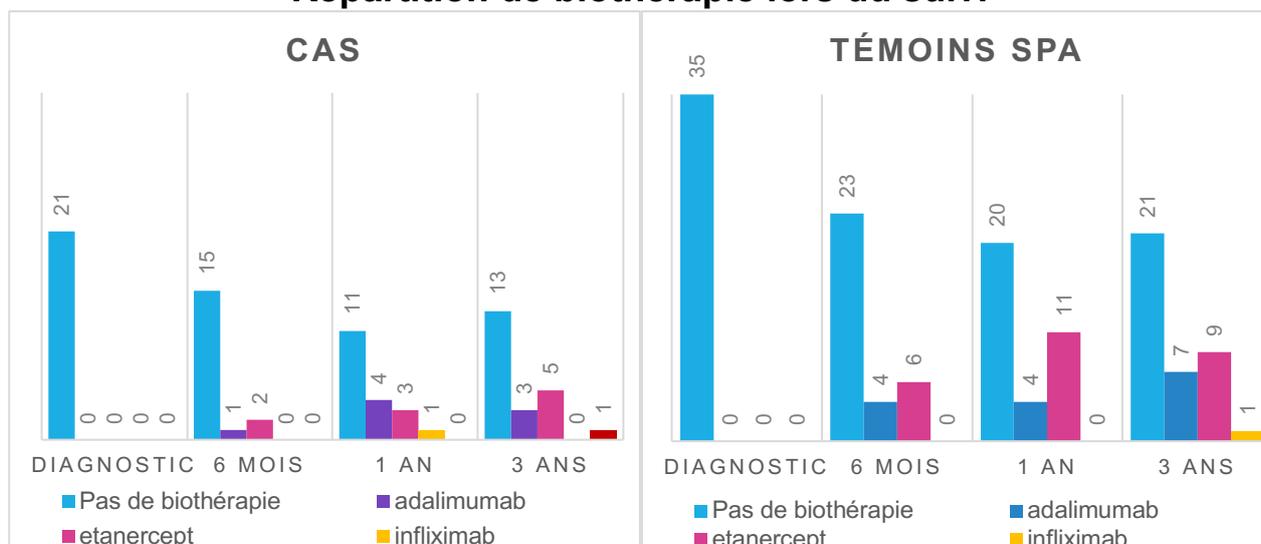
Répartition des Anti-inflammatoires lors du suivi



Répartition des DMARDs lors du suivi



Répartition de biothérapie lors du suivi



(données manquantes : **au diagnostic** : 1 cas RP ; 2 SpA. **A 6 mois** : 4 cas RP ; 4 SpA. **A 1 an** : 3 cas RP ; 3 SpA)

Figures 16, 17 et 18. Répartition des thérapeutiques lors du suivi

La médiane d'introduction d'une DMARD/biothérapie était de 0,6 an (Q1 0,3 ; Q3 0,9) dans les **cas RP** et de 0,8 an (Q1 0,2 ; Q3 1,3) dans les **témoins SpA** (p 0,72) (figure 19).

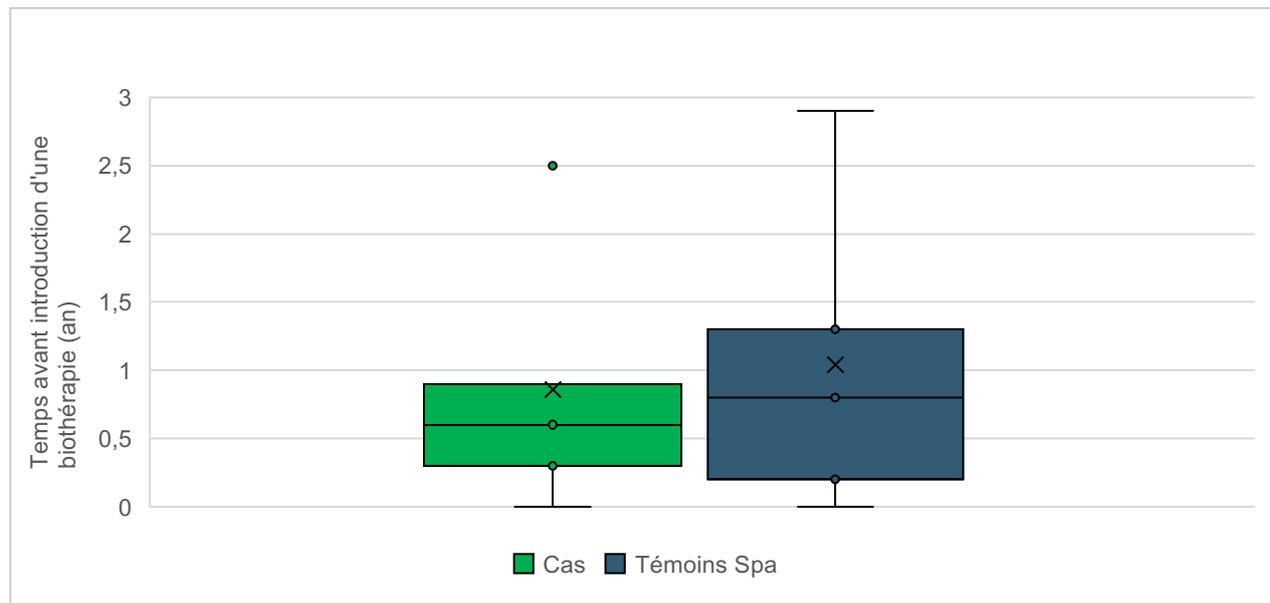
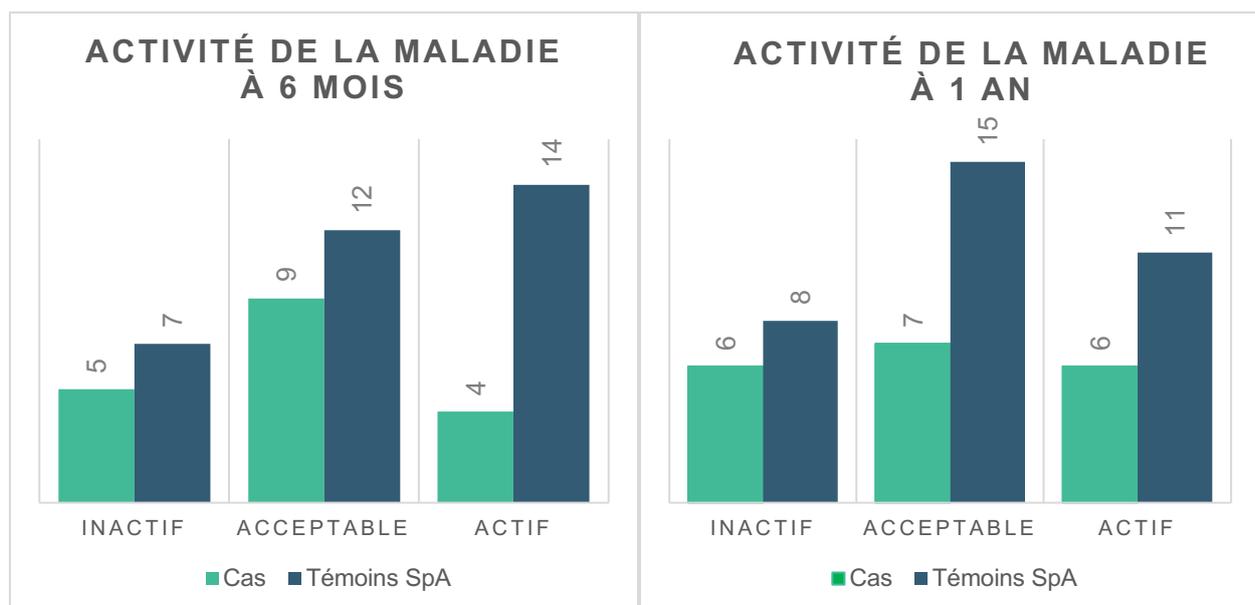


Figure 19. Date d'introduction d'une DMARD/biothérapie

E.4. Activité de la maladie au cours du suivi

Les visites de 6 mois et 1 an étaient des *time points* à un instant « t » de la maladie enfin d'évaluer l'évolution des symptômes au début de la prise en charge. Ces évaluations étaient subjectives et rapportées de façon qualitative et non quantitative. (figures 20 et 21).



(données manquantes : à 6 mois : 4 cas RP ; 4 SpA. A 1 an : 3 RP ; 3 SpA)

Figures 20 et 21. Activité de la maladie au cours du suivi

E.5. Critère de jugement principal : Évaluation à 3 ans

Avec un p 0,36, il n'y avait pas de différence significative entre les **cas RP** et les **témoins SpA** sur le critère de jugement principal, c'est-à-dire le taux de rémission : 13/22, soit 59% pour les **cas RP** et 17/37, soit 46% pour les **témoins SpA** (figure 22).

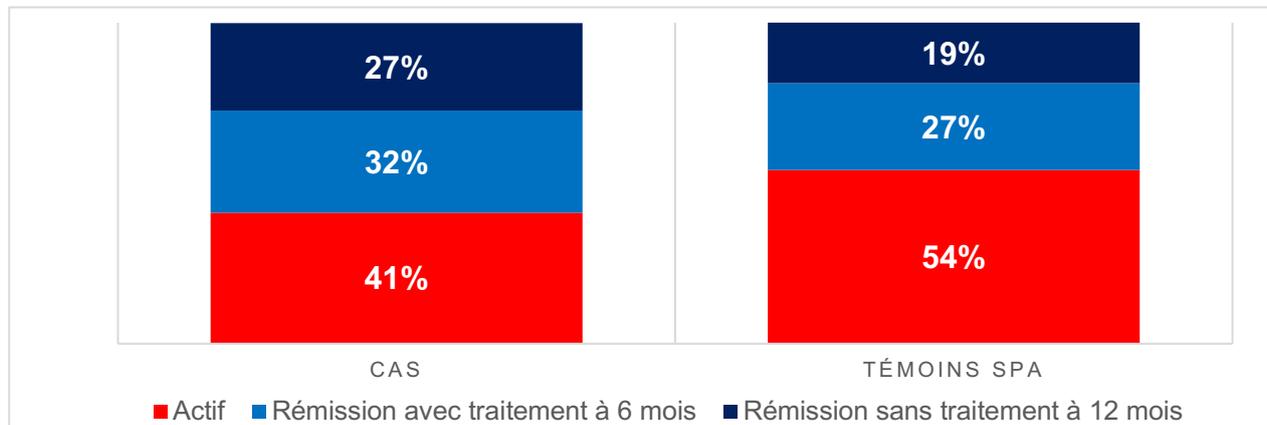


Figure 22. Activité de la maladie à 3 ans

E.6. Analyse en sous-groupe : rhumatisme psoriasique avec atteinte cutanée

Dans le sous-groupe RP, il n'y avait pas de différence significative de l'activité de la maladie à 3 ans du diagnostic entre les 2 groupes (p 0,11) avec une rémission clinique pour 10/16 (62%) dans le **sous-groupe des cas RP** et pour 11/28 (39%) dans les **témoins SpA appariés** (figure 23).

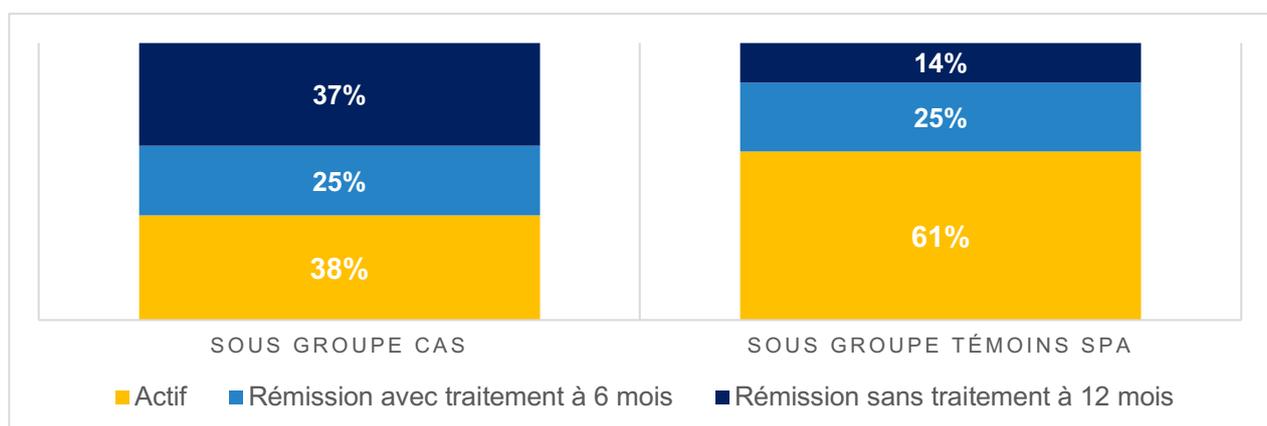


Figure 23. Activité de la maladie dans le sous-groupe RP avec atteinte cutanée

La médiane de date d'introduction de DMARD/biothérapie était comparable entre le sous-groupe des **cas RP** (0,7 an (Q1 0,5 ; Q3 0,9)) et dans le groupe des **témoins SpA** (0,8 an (Q1 0,2, Q3 1,3)) avec un p à 0,68.

V. DISCUSSION

A. Résultats principaux et implications

A.1. Sur le plan épidémiologique

La population atteinte de RP de notre cohorte était comparable aux études antérieures avec un sex ratio de 2/1 pour les filles qui présentaient une atteinte plus précoce ainsi qu'une répartition biphasique de la maladie à la petite enfance (1-3 ans) et à la préadolescence (8-11 ans) (31).

Nous avons choisi de ne pas tenir compte des critères d'exclusion de la classification ILAR: 9 des 23 enfants atteints d'un RP avec atteinte cutanée auraient été classés dans la catégorie indifférenciée. Or, il s'agissait, dans cette étude, de pouvoir étudier une partie de la population des RP HLA B-27 positifs et/ou présentant des enthésites comparables cliniquement aux SpA juvéniles.

Dans notre étude, l'antigène HLA B27 était présent dans 37% des **cas RP** (57% de leur **témoins SpA** associés) alors que, dans la population générale, 8% des individus sont porteurs de cet HLA (32). Une partie des RP se présente, en effet, comme des SpA HLA B27 (ou ERA HLA B27) avec une atteinte cutanée.

Par ailleurs, le pourcentage d'HLA B27, dans l'étude **cas RP** contre **témoins OA**, était de l'ordre de 7,7% pour les **cas RP**. Ces résultats restent à nuancer car ce dosage n'était pas systématiquement retrouvé dans notre recueil (données manquantes importantes, 47%).

Sur le plan topographique, il existait des atteintes préférentielles en fonction du sous-type d'AJI : l'atteinte de l'interphalangienne proximale de la main était plus fréquente pour les **cas RP**, l'atteinte de l'articulation sacroiliaque pour le **groupe SpA**.

Dans l'analyse des **cas RP** comparés à l'ensemble des **témoins OA et SpA**, nous avons observé que le Méthotrexate était introduit dans les **cas RP** significativement plus précocement à 6 mois. De même, à 1 an et 3 ans, les **cas RP** étaient significativement plus fréquemment sous anti-TNF alpha. Ces données suggèrent que l'intensité des symptômes initiaux dans le RP incite à une escalade thérapeutique plus précoce et plus intense que dans les autres formes AJI étudiées.

A.2. Critère de jugement principal

L'objectif actuel et légitime dans le traitement des AJI est la rémission avec la prévention des rechutes.

La rémission clinique à 3 ans du diagnostic, critère de jugement principal dans notre étude, était comparable dans les deux analyses.

Néanmoins, on peut noter que le groupe de **témoins OA** avait plus de patients en rémission sans traitement par rapport aux **cas RP**. En revanche, le groupe **témoins SpA** avait moins de patients en rémission sans traitement par rapport aux **cas RP**.

Dans le processus de rémission, on notait une différence significative dans l'introduction des DMARDs/biothérapies avec une introduction plus précoce dans le Groupe **RP** que dans le Groupe **OA**. Cela pourrait être le reflet d'une forme initiale plus sévère.

Le non-contrôle de la maladie pourrait inciter à mettre en route des thérapeutiques plus intenses permettant ainsi une rémission comparable à 3 ans du diagnostic.

Dans la comparaison avec les **SpA**, la date d'introduction des DMARDs/biothérapies était comparable dans les deux groupes. On retrouvait une tendance non significative pour une rémission à 3 ans plus importante dans le Groupe **RP**.

L'analyse en sous-groupe des enfants atteints d'un **RP** avec atteinte cutanée ne permettrait pas de déceler de différence significative avec les témoins (que ce soit les **OA** ou les **SpA**).

Mais les effectifs restaient faibles et une analyse avec un plus grand nombre de patients permettrait de valider ou non cette tendance.

B. Discussion méthodologique : forces et limites de l'étude

L'analyse multicentrique de cette pathologie rare nous a permis d'étudier les données épidémiologiques des patients.

Malgré le nombre important de patients initialement sélectionnés, l'appariement ne nous a pas permis d'obtenir des **témoins OA et SpA** pour chaque cas.

Nous devons souligner l'effet « centre de référence régional » : probablement, les patients les plus sévères y sont adressés et la mise en route d'un traitement biologique est plus rapide. Les formes plus simples pourraient être sous représentées et traitées par simple antalgie, par AINS, en médecine libérale. La non-exhaustivité des inclusions réalisée par chaque centre dans la cohorte pourrait être une limite.

En raison des critères d'appariement, certains patients avec des délais longs de diagnostic n'ont pu être inclus faute de témoins. Le retard diagnostique pouvant être un facteur de mauvais pronostic chez l'adulte (33), cette exclusion peut paraître comme un biais.

L'éruption cutanée psoriasique peut être différée de plusieurs années (15), empêchant ainsi le diagnostic précoce et entraînant des erreurs de classification. 20% des patients ont exprimé cette atteinte cutanée à distance du diagnostic (dans les 3 années de suivi).

Les EVA du patient et du médecin n'étant pas récoltées de façon systématique sur une échelle numérique, il n'était pas possible de récupérer ces données rétrospectivement sans biais de mémoire. Une évaluation prospective incluant ces paramètres de qualité de vie nous permettrait d'avoir un reflet plus réaliste de la plainte fonctionnelle.

Au vu de l'efficacité des biothérapies actuelles (34 ; 58), les évaluations de la rémission pourraient être raccourcies à 1 an ou 2 ans du diagnostic. De plus, il serait intéressant d'étudier le risque de rechute au-delà des trois premières années de suivi.

C. Discussion des résultats en regard des données de la littérature

C.1. Vers une nouvelle classification ?

C.1.a. Une classification imparfaite

Créée afin de définir des sous-groupes pour la recherche, la classification ILAR n'est qu'un consensus dont l'objectif initial n'était pas une extrapolation clinique.

Elle est régulièrement critiquée en raison du manque de validation des critères, des critères d'exclusion restrictifs et d'inclusion peu pratiques.

La distinction entre atteinte oligoarticulaire et polyarticulaire FR- reste difficile à évaluer dans les 6 premiers mois de la maladie. L'expression différée des symptômes n'implique pas qu'il s'agit de deux pathologies distinctes.

De plus, l'étude de la cartographie des régions majeures d'histocompatibilité a permis de retrouver une association génétique HLA entre ces deux sous-types (35).

Au contraire, le RP regroupe des associations HLA, avec un niveau de significativité plus faible, avec une corrélation avec l'HLA B27 (en commun avec la SpA) et avec l'HLA C*0602 (en commun avec le psoriasis) (36).

Ainsi, la place du RP au sein des AJI reste indéterminée et peine à obtenir un consensus (37).

Plusieurs chercheurs ont entrepris la création de nouveaux groupes d'AJI.

Des caractéristiques semblent communes aux groupes oligoarticulaires persistantes, étendues, polyarticulaires FR- et RP telles que l'asymétrie, le début précoce, la prédominance féminine, le statut AAN, l'antigène HLA DR8 et le risque d'uvéite antérieure chronique.

En effet, le nombre d'articulations impliquées ainsi que la présence de psoriasis ne permettent pas de réaliser des catégories homogènes (38).

Stoll et al. (39) soulèvent le caractère hétérogène de la population atteinte de RP. Le phénotype est prédit par l'âge de début de la maladie, la présence d'un allèle HLA spécifique (p.e. HLA B27), l'exposition environnementale (telle que les infections) et la susceptibilité à un « temps t » des enthèses ou de la synovie. Il existerait 2 pics d'âge de début des symptômes avec des caractéristiques distinctes : les jeunes enfants sont le plus souvent des filles (76% chez les plus jeunes vs. 50% chez les plus grands), avec une dactylite (63% vs. 22%), une atteinte polyarticulaire d'emblée (20% vs. 6%), et des AAN positifs (64% vs. 37%). Par contre l'atteinte cutanée est moins présente (14% vs. 31%), de même que les enthésites (22% vs. 57%), ou l'atteinte axiale (10% vs. 26%).

La question que l'on se pose est de savoir si l'atteinte dermatologique psoriasique représente un facteur de sévérité nécessitant que l'on individualise cette population dans une catégorie à part entière.

C.1.b. De nouvelles perspectives de classification

La *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO) (11) a suggéré en 2019 des critères préliminaires pour une nouvelle classification des AJI dans laquelle la population atteinte de RP, considérée comme hétérogène, pouvait être incluse dans plusieurs catégories distinctes (40 ; 41) :

- ◇ Un groupe comparable aux OA juvéniles idiopathiques : “*Early-onset ANA-positive JIA*”.
 - Arthrite ≥ 6 semaines ET début ≤ 6 ans ET présence d'anticorps anti-nucléaires positifs en immunofluorescence $\geq 1/160$ retrouvés à 2 reprises à 3 mois d'intervalle.

Sont exclues les arthrites systémiques, polyarthrites FR+, SpA.

◇ Un autre groupe s'incluant dans le groupe des SpA juvéniles indifférenciées « *Enthesitis/spondylitis-related JIA* ».

- Arthrite périphérique > 6 semaines ET enthésite,
- Arthrite OU enthésite ET des douleurs inflammatoires vertébrales de ≥ 3 mois ET une sacroillite à l'imagerie,
- Arthrite OU enthésite ET 2 des critères suivants :
 - Atteinte de l'articulation sacro-iliaque ;
 - Douleurs inflammatoires vertébrales ;
 - HLA-B27 positif ;
 - Uvéite antérieure aiguë symptomatique ;
 - Antécédent familial au 1er degré de Spondylarthropathie.

◇ Les AJI systémiques comparables à la Maladie de Still

◇ Les AJI à FR+ comparables à la Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte.

Cette nouvelle classification permettra d'établir des groupes de patients plus homogènes, en supprimant les nombreux critères d'exclusion présents dans la classification ILAR. Ainsi, le groupe des AJI indifférenciées où de nombreux patients aux profils hétérogènes échouaient, pourra s'amenuiser ou disparaître.

La PRINTO suggère que le nombre d'articulations affectées (surtout depuis que la détection infraclinique par ultrason est devenue possible) et la présence de psoriasis ne fassent pas partis des critères de classification.

Butbul, Y. A. et al (42 ; 43) ont cherché à déterminer le pronostic à long terme du RP, population hétérogène sur les plans épidémiologique et pronostique.

Ces auteurs ont ainsi établi 4 sous-catégories de RP (oligoarticulaires, polyarticulaires FR+, polyarticulaires FR- et spondylarthrites) comparables aux groupes des AJI du même nom définis par l'ILAR.

A la fin du suivi (médiane 5,3 ans), 55% des patients étaient inactifs toutes catégories confondues ; 30% étaient inactifs sans traitement (corticoïde/DMARD/biothérapie). Le pronostic global de l'ensemble de la cohorte était comparable, sans différence significative, entre les groupes de patients avec une maladie inactive sans (médiane 1,8 an) ou avec traitement (médiane 1,23 an).

Plusieurs propositions de classification sont évoquées dans un but d'harmonisation, notamment en lien avec la génétique (44).

En effet, dans les maladies rhumatismales, un début précoce est corrélé à un facteur génétique plus important mais aussi à une plus importante sévérité et avec une expression clinique potentiellement différente de l'atteinte à l'âge adulte.

Beukelman et Nigrovic proposent d'établir une classification en fonction de biomarqueurs (dont génétiques) mais aussi de la réponse aux biothérapies (45).

C.1.c. Conséquences d'une erreur de classification ?

Devant une entité hétérogène associant à la fois des similarités avec les autres formes d'AJI, il existe (36) :

- Des arguments pour maintenir le RP comme une catégorie à part entière dans les AJI :
 - o Atteinte plus importante des poignets et des articulations des mains et des pieds, plus difficile à contrôler, extension polyarticulaire fréquente
 - o Différence physiopathologique
- Des arguments contre maintenir le RP comme une catégorie à part entière dans les AJI :
 - o L'hypothèse est qu'il s'agit d'une coïncidence temporelle d'expression entre les atteintes cutanées et articulaires

Quelles seraient les conséquences si on l'incluait dans la mauvaise catégorie ?

D'après *Stoll et al.*, il serait plus dommageable d'intégrer le RP dans les autres catégories d'AJI au vu de la réponse thérapeutique différente en fonction des thérapies ciblées (extrapolation des données d'études chez l'adulte).

On peut aussi penser que le critère « psoriasis » pourrait s'intégrer dans une règle de choix thérapeutique, sans pour autant nécessiter la création d'un groupe de patients.

D'autre part, environ 15% (46) des arthrites juvéniles sont cataloguées dans la catégorie Indifférenciée. Ceci est lié en grande partie (2/3) à la présence de critère d'exclusion d'hérédité. La notion d'antécédent familial de RP vient brouiller la classification ILAR, puisque ce simple antécédent entraîne le caractère « indifférencié » d'AJI oligoarticulaire ou SpA pourtant typique. Néanmoins, l'existence de ce sous-groupe, AJI indifférenciée, semble rester légitime car certains enfants pourraient être inclus dans plusieurs catégories (47).

C.2. Être en rémission, plusieurs définitions

Initialement, la rémission était définie par les critères de Wallace (48 ; 49) : absence d'atteinte articulaire, pas de signe systémique attribuable à l'AJI, pas d'uvéite active, VS/CRP normale, EVA médecin optimale, pas de raideur matinale (< 15min).

En complément, un critère de temporalité a été ajouté : une maladie inactive depuis 6 mois consécutifs avec un traitement spécifique ou depuis 12 mois sans traitement (sur le plan articulaire et ophtalmologique). Cette dernière définition prédit un risque de rechute de moins de 20% (50).

Actuellement un autre critère composite, le JADAS (score d'activité), s'est démarqué avec l'adjonction de l'EVA enfant/parent aboutissant à une meilleure prise en compte du bien-être et du ressenti de l'enfant.

En effet, la dernière conférence de consensus international privilégie une décision conjointe de l'objectif de rémission, avec les parents et les patients, avec pour but un contrôle des

symptômes, une prévention des destructions articulaires, une prise en compte des comorbidités (uvéite, psoriasis, dépression), une gestion de la iatrogénie, une croissance, un développement pubertaire et un pronostic fonctionnel optimaux.

La qualité de vie des enfants est au centre de cette prise en charge pour une intégration à la vie sociale.

C.3. Des Pronostics divergents

Dans l'étude de *Glerup et al.*, 46% des patients atteints d'AJI après 18 ans de suivi avaient une maladie active, dont 15% sous DMARD et 19% sous biothérapie. La période d'étude débute à l'aube de l'utilisation des biothérapies et s'étend jusqu'en 2018.

De façon significative, la SpA est corrélée à une absence de rémission à l'âge adulte, contrairement aux autres catégories, et à une prise plus importante de biothérapie.

Seuls 33% des AJI sont en rémission clinique depuis plus d'un an sans médicament, à 18 ans du début de la maladie, avec une rémission plus fréquente pour les OA persistantes et moins fréquente pour les SpA (51).

C.3.a. Liés à l'atteinte cutanée

Dans le suivi d'enfants atteints d'une AJI sur 8 ans, réalisé par l'équipe *The Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR) et al.* (41), l'absence de rémission clinique était significativement plus importante chez les patients avec une éruption psoriasiforme par rapport aux autres patients atteints d'une AJI. La corrélation avec l'absence de rémission était d'autant plus forte que l'atteinte cutanée était associée à au moins 2 des caractéristiques suivantes : l'antécédent familial de psoriasis ou de RP, la dactylite ou la ponctuation unguéale.

L'antécédent familial de psoriasis ou de RP, la dactylite, la ponctuation unguéale, le nombre cumulatif d'articulations atteintes mais aussi la présence d'enthésite étaient fortement corrélés aux AJI avec atteinte psoriasique. Il en était de même dans notre étude.

Or, l'enthésite est un critère d'exclusion de la catégorie RP dans la classification ILAR et les données actuelles seraient en faveur d'un « *overlap* » (chevauchement) entre les RP et les SpA.

C.3.b. Liés à la topographie articulaire

Eng et son équipe (52) ont tenté de rechercher les groupes d'articulations permettant de prédire l'évolution des AJI.

Des prédispositions d'association entre les schémas d'atteinte articulaire et le sous type ILAR ont été démontrées : une localisation préférentiellement pelvienne (hanche, sacroiliaque) pour SpA, une atteinte des orteils pour SpA et RP, une atteinte des genoux pour l'OA.

Les facteurs de mauvais pronostic étaient l'atteinte de la hanche, du rachis cervical, des chevilles ou des poignets.

L'asymétrie, constante dans le temps, de l'atteinte articulaire serait associée à une atteinte rhumatismale plus sévère.

En fonction de la topographie, le temps de rémission articulaire pour la moitié des patients était de 6 mois pour le groupe genou, de 1 an pour les articulations de la ceinture pelvienne, des poignets, des chevilles ainsi que des orteils, de 18 mois pour l'atteinte des doigts.

Lorsque la distribution de l'atteinte articulaire ne suivait aucun schéma, la rémission clinique articulaire est plus longue avec une médiane à 3 ans.

De même, si la répartition des arthrites actives était aléatoire ou étendue, l'atteinte serait plus sévère avec un temps plus long pour atteindre une rémission clinique malgré une utilisation plus importante d'anti-inflammatoires.

Cette topographie influençait la décision thérapeutique et justifiait une escalade thérapeutique plus rapide.

Pour *Ravelli et al.* la sévérité, l'extension articulaire rapide au diagnostic, la symétrie (contrairement à l'étude ci-dessus), la topographie (hanche, poignet, la présence du facteur rhumatoïde, une mise en rémission tardive) étaient des éléments de mauvais pronostic (53).

C.3.c. *Influencés par le retard diagnostique*

Le temps médian entre les premiers symptômes et le premier rendez-vous avec un rhumatologue pédiatrique est de 20 semaines pour les AJI toutes confondues (25) dans l'étude de *Foster, H. E. et al.* réalisée en 2007, avec une différence significative en fonction du type d'AJI. (SpA : 10 semaines, OA : 20 semaines, polyarticulaire FR- : 32 semaines, RP : 53 semaines).

Ce délai était diminué dans notre étude avec une médiane à 28 semaines pour le RP.

L'errance diagnostique avec l'augmentation du délai avant d'avoir vu un rhumatopédiatre, peut ainsi entraîner des investigations invasives inappropriées telles que des biopsies/arthroscopies mais aussi un retard de la mise en route d'un traitement adapté et du dépistage des complications oculaires.

Une « fenêtre d'opportunité » en début de maladie doit être ciblée sur le plan thérapeutique afin d'améliorer le pronostic à long terme.

D'après *Haroon M. et al.* (33), le retard diagnostique de plus de 6 mois dans le RP chez l'adulte a un impact sur le pronostic articulaire à long terme et sur le déficit fonctionnel. La destruction progressive articulaire se met en place dans les 2 premières années. Les dommages structuraux sont le remodelage articulaire avec des néoformations osseuses et une ostéolyse sévère.

C.4. **Traitement par biothérapie ad vitam aeternam ?**

L'objectif thérapeutique actuel pour les AJI est d'atteindre l'inactivité de la maladie idéalement sans traitement (« *drug free* »), ou du moins, l'absence d'inflammation, de douleur et le maintien d'une fonction articulaire normale (34).

- Le « *treat to target* » (*la mise en route du traitement afin d'atteindre rapidement l'objectif optimal prédéfini*) et un contrôle optimal de la maladie semblent des facteurs de bon pronostic indépendamment du traitement initial.

- L'inactivité de la maladie dans les 1 à 2 ans du début de la prise en charge est objectivée chez un nombre croissant de patients.
- Les facteurs pronostiques de rechute sont encore mal identifiés.

D'après l'expérience du « *treat to target* » chez l'adulte, il existerait une fenêtre d'opportunité dont l'objectif serait l'inactivité de la maladie à 6 mois.

Dans l'étude TICOPA, le « *treat to target* » permet une amélioration du pronostic articulaire fonctionnel chez les adultes atteints de RP à 48 mois du début du suivi (54). Cet effet s'amointrit avec des pronostics semblables à 5 ans (55).

L'amélioration de la prise en charge ces dernières années est illustrée par l'augmentation du nombre d'enfants inactifs à 1 an du diagnostic : 45% en 2015 versus 81% en 2020.

Les rechutes sont plus importantes après arrêt des DMARDs/biothérapies si le temps de rémission est inférieur à 6 mois et si le délai pour atteindre l'objectif a été long (34).

En effet, la rechute après arrêt du DMARD est de l'ordre de 30 à 50% dans les 18 mois et de 50% pour les biothérapies. Ainsi, une diminution progressive du traitement sur un ou deux ans chez l'enfant permettrait de diminuer ce risque (56).

Prince et son équipe suggèrent une durée de rémission clinique sous traitement par étanercept d'au moins 1,5 an avant un arrêt progressif chez les enfants atteints d'AJI (57).

C.5. Évolution à l'âge adulte

C.5.a. Pronostic à l'âge adulte

Dans l'étude de *Selvaag et al.*, à 30 ans du suivi des enfants initialement atteints d'une AJI (58), 59% étaient en rémission sans traitement, 7% en rémission sous traitement et 34% avaient une maladie active. 28% des patients avaient des symptômes importants (JADAS3 > 4,5).

Les facteurs prédictifs de maladie active à 30 ans étaient : un HLA-DRB1*01 positif, une EVA médecin élevée et un temps de rémission inférieur à 8 ans sur les 15 premières années de suivi.

70% des patients restaient dans la même catégorie clinique d'activité de la maladie entre 15 et 30 ans de suivi, traduisant une stabilité de l'évolution.

Les patients sans traitement ou sous AINS avaient une EVA médecin plus importante, un nombre d'articulations actives plus élevé et une réduction du bien-être en comparaison avec les patients sous méthotrexate, biothérapie ou prednisolone.

La rémission était significativement plus probable pour l'OA persistante et l'AJI systémique et moindre pour la polyarthrite FR+ et la SpA (données disponibles pour le RP faute d'un nombre suffisant de patient dans l'étude).

Avant l'instauration des biothérapies, 37% des AJI étaient actives à l'âge adulte (59) (26 ans de suivi) de façon prépondérante pour les AJI de type oligoarticulaire extensive ou polyarticulaire.

A l'âge adulte, les comorbidités liées aux AJI, (60) dont la plus fréquente est l'uvéite, ont un impact sur l'état de santé fonctionnelle, physique et mentale.

Les patients avec un RP avaient un SF36 physique et mental significativement inférieur à ceux appartenant aux autres catégories d'AJI.

C.5.b. Définition du Rhumatisme Psoriasique

Chez les adultes, les critères diagnostiques sont définis suivant la classification adulte CASPAR (Classification for Psoriatic ARthritis) (61) :

- Atteinte rhumatologique inflammatoire périphérique, axiale, ou enthésitique
- Avec au moins 3 des critères suivants :
 - o Psoriasis ou antécédents de psoriasis jusqu'au 2^{ème} degré
 - o Atteinte unguéale (onycholyse, ponctuations unguéales, hyperkératose)
 - o Dactylite ou antécédent de dactylite
 - o FR négatif
 - o Anomalies radiographiques des mains et pieds (néoformations, anomalies d'ossification (en dehors des ostéophytes))

Le lien entre l'atteinte dermatologique psoriasique et les phénomènes périarticulaires de type enthésite font consensus chez l'adulte (contrairement à la classification pédiatrique où

l'enthésite est un critère d'exclusion). Il existe, en effet, un concept physiopathologique chez l'adulte où le RP serait un sous-groupe de la SpA périphérique.

On peut remarquer que les antécédents familiaux sont à rechercher jusqu'au 1^{er} degré chez l'enfant et au 2^{ème} degré chez l'adulte.

C.5.c. Continuité entre l'enfance et l'âge adulte

La discontinuité dans les qualifications des pathologies entre la pédiatrie et la rhumatologie adulte peut entraîner une incompréhension dans le suivi. Une fusion partielle de ces classifications pourrait éviter le phénomène de reclassification au moment de la transition.

Une des hypothèses est celle d'une prédilection de chaque pathologie pour un démarrage à un certain âge, légitimant ainsi l'unification des classifications pédiatriques et adultes.

En effet, une corrélation ($> 0,88$) des régions HLA entre l'OA et la polyarthrite FR- a été retrouvée avec la polyarthrite rhumatoïde FR- de l'adulte (35).

Nigrovic propose une classification commune aux enfants et aux adultes avec une séparation entre les arthrites FR+, les arthrites FR- (groupe hétérogène mais débutant tôt dans l'enfance), les SpA et les arthrites juvéniles systémiques (62).

D. Hypothèses et perspectives

D.1. Place de l'imagerie dans l'évaluation de la rémission

D.1.a. L'échographie

En raison de la croissance chez l'enfant, l'interprétation des échographies (63) peut être marquée par une difficulté à différencier les variations physiologiques des atteintes pathologiques.

Que ce soit pour le diagnostic ou pour l'évaluation du risque de rechute, la sensibilité reste plus faible que chez l'adulte.

Elle reste toutefois avantageuse pour limiter l'irradiation, différencier les atteintes articulaires et extra-articulaires et faciliter les injections intra-articulaires.

Les anomalies décrites le plus fréquemment sont un œdème osseux multifocal, un rehaussement de contraste articulaire et extra-articulaire (prolifération, épaissement synovial, hyperhémie au doppler reflet d'une vascularisation importante).

Chez l'adulte, les critères de rémission échographiques (64) sont liés à un risque de rechute plus faible mais il n'existe pas de preuve formelle d'une corrélation chez l'enfant.

D.1.b. L'IRM

L'atteinte cutanée étant parfois postérieure à l'atteinte articulaire, les spécificités radiologiques à l'IRM permettraient d'évoquer le diagnostic de RP juvénile de façon précoce : épanchement intra-articulaire des petites articulations, œdème multifocal de moelle osseuse avec un rehaussement des structures péri-articulaires (65). L'IRM est un examen de choix pour les atteintes axiales, sacroiliaques et temporo-mandibulaires. Cet outil pourrait être utilisé dans le futur pour le diagnostic précoce, le pronostic, le processus décisionnel thérapeutique et l'évaluation de la rémission.

D.2. Indicateurs biologiques de rechute

Les biomarqueurs, comme la protéine S100 (marqueur d'activation phagocytaire, proinflammatoire), prédiraient une rechute et montreraient une activité inflammatoire infraclinique. La performance de prédiction est améliorée par l'association avec le *high sensitivity CRP* (44 ; 66).

D.3. Vers Le “*Treating to Target*”, version pédiatrique

Actuellement, il n'existe pas de d'étude montrant l'efficacité du « *treat to target* » par rapport aux prises en charge non dirigées chez l'enfant (50).

L'intégration des parents et patients dans la prise en charge et la prise de décision, l'*équipoise*, permettrait une meilleure adhérence au traitement avec une potentielle amélioration du contrôle de la maladie (67).

L'objectif du traitement est le contrôle des signes et des symptômes articulaires et extra-articulaires (uvéite, enthésite, psoriasis), la disparition du syndrome inflammatoire biologique, la prévention de la destruction articulaire, l'absence d'effet secondaire et de toxicité thérapeutique, l'optimisation de la fonction articulaire, le maintien d'une croissance et d'un développement optimal de l'enfant, la poursuite d'une scolarité et des activités sportives et sociales.

Un équilibre doit être trouvé entre un traitement “agressif” dans l'optique d'une rémission précoce, les effets indésirables médicamenteux et les autres objectifs de qualité de vie (68).

La rémission clinique, ou du moins une activité minimale de la maladie, sont des objectifs validés avec une amélioration de 50% de l'activité à l'aide du JADAS clinique à 3 mois et l'atteinte de l'objectif thérapeutique à 6 mois. Dans le cas contraire, un ajustement thérapeutique devra être préconisé.

Après avoir atteint la rémission clinique, il existe un manque de recommandations vis-à-vis de la réduction des doses et de l'espacement des prises (50).

VI. CONCLUSION

La place du rhumatisme psoriasique juvénile dans les AJI ne fait pas consensus dans la classification actuelle de l'ILAR et n'a pas de place pressentie dans la nouvelle classification PRINTO.

Des avancées dans la compréhension physiopathologique et génétique nous permettraient d'envisager des classifications homogènes et d'utiliser des thérapies ciblées.

Dans notre étude, le rhumatisme psoriasique présentait une rémission comparable à 3 ans du diagnostic à celle des OA et SpA juvéniles (arthrite avec enthésite).

L'atteinte dermatologique du rhumatisme psoriasique n'apparaissait pas comme un critère de sévérité. L'utilisation de ce critère de classification est contestable d'autant plus que son expression est parfois ultérieure de plusieurs années à l'atteinte articulaire.

La montée en puissance de l'utilisation des biothérapies par des praticiens convaincus de leur efficacité et de leur sécurité a permis une amélioration du pronostic des AJI depuis 20 ans.

Néanmoins, plus de 40% de nos patients, n'étaient pas en rémission à trois ans du diagnostic et une partie de ces enfants n'avait jamais eu de DMARD/biothérapie. L'absence d'introduction de ce type de médicament pourrait être expliquée par l'acceptabilité des symptômes par le praticien et/ou l'enfant/ses parents ou la crainte des effets indésirables.

L'introduction des DMARDs/biothérapies était toutefois plus précoce pour les patients traités atteints de rhumatisme psoriasique. Cela pourrait être le reflet d'un mauvais contrôle de la maladie ou d'une pathologie plus agressive au début de la prise en charge.

Sur le plan thérapeutique une nouvelle notion est apparue, celle du « *treat to target* ». L'escalade thérapeutique serait indépendante de la classification des arthrites juvéniles et basée sur un objectif optimal à atteindre défini en commun par le médecin, l'enfant et ses parents.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Joint Bone Spine*. mars 2014;81(2):112-7.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390–2.
3. Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile Psoriatic Arthritis: Longterm Outcome and Differentiation from Other Subtypes of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. mars 2009;36(3):642-50.
4. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. oct 2015;49(2):253-61.
5. Horton DB, Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *OARRR*. nov 2019;Volume 11:253-67.
6. Horton DB. Juvenile Idiopathic Arthritis and the Gut Microbiome: More Clues, More Questions. *Arthritis Rheumatol*. juin 2019;71(6):842-5.
7. Cobb JE, Hinks A, Thomson W. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects. *Rheumatology*. 1 avr 2014;53(4):592-9.
8. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. nov 2015; 64:113-24.
9. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet*. juin 2011;377(9783):2138-49.
10. Day TG, Ramanan AV, Hinks A, Lamb R, Packham J, Wise C, et al. Autoinflammatory genes and susceptibility to psoriatic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. juill 2008;58(7):2142-6.

11. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* févr 2019;46(2):190-7.
12. Mahé E, Gnosike P, Sigal M-L. Le psoriasis de l'enfant. *Archives de Pédiatrie.* juill 2014;21(7):778-86.
13. Anne-Marie Prieur, Pierre Quatier, Brigitte Bader-Meunier, Christophe Glorion. Rhumastisme psoriasique. Maladies systémiques et articulaires en rhumatologie pédiatrique. 2^e édition décembre 2009
14. Zisman D, Gladman DD, Stoll ML, Strand V, Lavi I, Hsu JJ, et al. The Juvenile Psoriatic Arthritis Cohort in the CARRA Registry: Clinical Characteristics, Classification, and Outcomes. *J Rheumatol.* mars 2017;44(3):342-51.
15. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2009;61(2):233-9.
16. Goirand M, Breton S, Chevallier F, Duong N-P, Uettwiller F, Melki I, et al. Clinical features of children with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis / juvenile spondyloarthritis followed in a French tertiary care pediatric rheumatology centre. *Pediatr Rheumatol.* déc 2018;16(1):21.
17. Pierre Quartier-Dit-Maire, David Saadoun, Alexandre Belot, Marie-Hélène Errera, Gilles Kaplanski, Laurent Kodjikian, Isabelle Kone-Paut, Corinne Miceli-Richard, Dominique Monnet, Christine Audouin-Pajot, Pascal Seve, Florence Uettwiller, Michel Weber, Bahram Bodaghi et collaborateurs Uvéites Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte – PNDS - mai 2020.
18. 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.* 27 mars 2007;46(6):1015-9.

19. Davies K, Cleary G, Foster H, Hutchinson E, Baildam E, on behalf of the British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology. BSPAR Standards of Care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 1 juill 2010;49(7):1406-8.
20. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Méthotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 27 avr 2017;376(17):1637-46.
21. Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol*. déc 2016;14(1):27.
22. Brigitte Bader-Meunier sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rare (FAI²R) Arthrites Juvénile Idiopathiques (en dehors des AJI associées au psoriasis et des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles) Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). 2017;73.
23. 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*. avr 2011;63(4):465-82.
24. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res*. juin 2019;71(6):717-34.
25. Foster HE, Eltringham MS, Kay LJ, Friswell M, Abinun M, Myers A. Delay in access to appropriate care for children presenting with musculoskeletal symptoms and ultimately diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 15 août 2007;57(6):921-7.
26. Bovid KM, Moore MD. Juvenile Idiopathic Arthritis for the Pediatric Orthopedic Surgeon. *Orthopedic Clinics of North America*. oct 2019;50(4):471-88.

27. Mourão AF, Santos MJ, Melo-Gomes J, Martins FM, Costa JA, Ramos F, et al. Using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score Based on Erythrocyte Sedimentation Rate or C-Reactive Protein Level: Results From the Portuguese Register: JADAS: Use of ESR or CRP Level in Clinical Practice. *Arthritis Care & Research*. avr 2014;66(4):585-91.
28. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis*. juill 2012;71(7):1122-7.
29. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:658–66.
30. 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 & Rheumatism*. juill 2012;64(7):2366-74.
31. Stoll ML, Nigrovic PA. Subpopulations Within Juvenile Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *Clinical and Developmental Immunology*. 2006;13(2-4):377-80.
32. Khan MA. Remarkable Polymorphism of HLA-B27: An Ongoing Saga. *Curr Rheumatol Rep*. oct 2010;12(5):337-41.
33. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2015;74(6):1045-50.
34. Klein-Wieringa IR, Brinkman DMC, ten Cate R, Hissink Muller PCE. Update on the treatment of nonsystemic juvenile idiopathic arthritis including treatment-to-target: is (drug-free) inactive disease already possible? *Current Opinion in Rheumatology*. sept 2020;32(5):403-13.

35. Hinks A, Bowes J, Cobb J, Ainsworth HC, Marion MC, Comeau ME, et al. Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases. *Ann Rheum Dis.* avr 2017;76(4):765-72.
36. Stoll ML, Mellins ED. Psoriatic arthritis in childhood: A commentary on the controversy. *Clinical Immunology.* mai 2020;214:108396.
37. Nigrovic PA. Juvenile Psoriatic Arthritis: Bathwater or Baby? *J Rheumatol.* sept 2009;36(9):1861-3.
38. Martini. A. Are the Number of Joints Involved or the Presence of Psoriasis Still Useful Tools to Identify Homogeneous Disease Entities in Juvenile Idiopathic Arthritis? *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):1900-3.
39. Stoll ML, Nigrovic PA. Subpopulations Within Juvenile Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *Clinical and Developmental Immunology.* 2006;13(2-4):377-80.
40. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis.* sept 2012;71(9):1437-9.
41. on behalf of the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR), Ekelund M, Aalto K, Fasth A, Herlin T, Nielsen S, et al. Psoriasis and associated variables in classification and outcome of juvenile idiopathic arthritis - an eight-year follow-up study. *Pediatr Rheumatol.* déc 2017;15(1):13.
42. Butbul Aviel Y, Tyrrell P, Schneider R, Dhillon S, Feldman BM, Laxer R, et al. Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatr Rheumatol.* 2013;11(1):11.
43. Butbul YA, Tyrrell PN, Schneider R, Dhillon S, Feldman BM, Laxer RM, et al. Comparison of Patients with Juvenile Psoriatic Arthritis and Nonpsoriatic Juvenile Idiopathic Arthritis: How Different Are They? *J Rheumatol.* sept 2009;36(9):2033-41.
44. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juill 2010;69(7):1260-3.

45. Beukelman T, Nigrovic PA. Juvenile Idiopathic Arthritis: An Idea Whose Time Has Gone? *J Rheumatol.* févr 2019;46(2):124-6.
46. Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* sept 2011;63(9):2809-18.
47. Chan MO, Petty RE, Guzman J, for the ReACCh-Out Investigators. A Family History of Psoriasis in a First-degree Relative in Children with JIA: to Include or Exclude? *J Rheumatol.* mai 2016;43(5):944-7.
48. Carol A. Wallace, Nicolino Ruperto, and Edward H. Giannini for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), The Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), and The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) Preliminary Criteria for Clinical Remission for Select Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2004 Nov;31(11):2290-4.
49. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* nov 2005;52(11):3554-62.
50. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 11 avr 2018; annrheumdis-2018-213030.
51. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, et al. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res.* avr 2020;72(4):507-16.
52. Eng SWM, Aeschlimann FA, van Veenendaal M, Berard RA, Rosenberg AM, Morris Q, et al. Patterns of joint involvement in juvenile idiopathic arthritis and prediction of disease course: A prospective study with multilayer non-negative matrix factorization. Sheikh A, éditeur. *PLoS Med.* 26 févr 2019;16(2):e1002750.

53. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* Sep-Oct 2003;21(5 Suppl 31):S89-93.
54. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. déc 2015;386(10012):2489-98.
55. Coates LC, Mahmood F, Freeston J, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS. Long-term follow-up of patients in the Tight COntrol of inflammation in early Psoriatic Arthritis (TICOPA) trial. *Rheumatology*. 1 avr 2020;59(4):807-10.
56. Shoop-Worrall SJW, Wu Q, Davies R, Hyrich KL, Wedderburn LR. Predicting disease outcomes in juvenile idiopathic arthritis: challenges, evidence, and new directions. *The Lancet Child & Adolescent Health*. oct 2019;3(10):725-33.
57. Prince FHM, Twilt M, Simon SCM, van Rossum MAJ, Armbrust W, Hoppenreijns EPAH, et al. When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juill 2009;68(7):1228-9.
58. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016 Jan
59. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology*. févr 2000;39(2):198-204.
60. Raab A, Sengler C, Niewerth M, Klotsche J, Horneff G, Zink A, et al. Comorbidity profiles among adult patients with juvenile idiopathic arthritis: results of a biologic register. *Clin Exp Rheumatol* . Sep-Oct 2013
61. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. août 2006;54(8):2665-73.
62. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. *Arthritis Rheumatol*. janv 2018;70(1):7-17.

63. Cimaz R, Giani T, Caporali R. What is the real role of ultrasound in the management of juvenile idiopathic arthritis? *Ann Rheum Dis.* avr 2020;79(4):437-9.
64. Gremese E, Fedele AL, Alivernini S, Ferraccioli G. Ultrasound assessment as predictor of disease relapse in children and adults with arthritis in clinical stable remission: new findings but still unmet needs. *Ann Rheum Dis.* oct 2018;77(10):1391-3.
65. Lee EY, Sundel RP, Kim S, Zurakowski D, Kleinman PK. MRI findings of juvenile psoriatic arthritis. *Skeletal Radiol.* nov 2008;37(11):987-96.
66. Gerss J, Roth J, Holzinger D, Ruperto N, Wittkowski H, Frosch M, et al. Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Ann Rheum Dis.* déc 2012;71(12):1991-7.
67. Hissink Muller PCE, Yildiz B, Allaart CF, Brinkman DMC, van Rossum M, van Suijlekom-Smit LWA, et al. Participation in a single-blinded pediatric therapeutic strategy study for juvenile idiopathic arthritis: are parents and patient-participants in equipoise? *BMC Med Ethics.* déc 2018;19(1):96.
68. Schoemaker CG, Swart JF, Wulffraat NM. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: what is the optimal target definition to reach all goals? *Pediatr Rheumatol.* déc 2020;18(1):34.

ANNEXES**Annexe 1 : Classification ILAR**

Arthrite juvénile idiopathique	Symptômes	Exclusion
Arthrite systémique	Arthrite touchant > 1 articulation, précédée ou accompagnée d'une fièvre quotidienne d'une durée de plus de 2 semaines ET de 1 ou plusieurs des symptômes suivants : éruption fugace, adénopathies, hépatosplénomégalie, épanchements séreux	a, b, c, d.
Oligoarthritis	Arthrite d'1 à 4 articulations - Persistante si à > 6 mois d'évolution, moins de 4 articulations atteintes - Extensive si à > 6 mois d'évolution, > 4 articulations actives	a, b, c, d, e.
Polyarthrite à FR +	Arthrite touchant 5 articulations ou plus dès le début. Présence de facteurs rhumatoïdes à 2 tests effectués durant les 6 premiers mois	a, b, c, e
Polyarthrite à FR -	Arthrite touchant 5 articulations ou plus dès le début. Absence de facteurs rhumatoïdes	a, b, c, d, e
Spondylarthrite juvénile (ou Arthrite avec Enthésite)	Arthrite ET enthésite OU Arthrite ET au moins 2 des critères suivants: - douleurs sacro-iliaques et/ou rachialgie inflammatoire - uvéite antérieure aiguë - présence de l'antigène HLA-B27 - antécédents familiaux de : uvéite, spondylarthropathie, sacroiliite avec entéropathie inflammatoire chez un parent du 1er degré	a, d, e
Rhumatisme psoriasique	Arthrite ET psoriasis OU Arthrite et 2 des critères suivants : dactylite, piqueté unguéal ou onycholyse, antécédent familial de psoriasis chez un parent du 1er degré	b, c, d, e
Indifférenciée	Arthrite ne répondant à aucune des catégories ci-dessus ou entrant dans 2 catégories ou plus	
Critères d'exclusion	<p><i>a. Psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent de 1er degré</i></p> <p><i>b. Arthrite débutant après l'âge de 6 ans chez un garçon HLA-B27</i></p> <p><i>c. Spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacroiliite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aiguë ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1er degré</i></p> <p><i>d. Présence de facteurs rhumatoïdes IgM à 2 reprises à 3 mois d'intervalle</i></p> <p><i>e. Présence d'une arthrite systémique chez le patient</i></p>	

Annexe 2 : TIME POINTS

T0 : Date du diagnostic

- Age des premiers symptômes
- Age du diagnostic
- Sexe
- Type d'éruption, scalp/ périnéale
- Atteinte unguéale, dactylite
- Enthésite
- Localisation rhumatismale (douleurs, perte de fonction/raideur, épanchement),
 - symétrie
 - nombre d'articulations
 - topographie : articulations du genou, du poignet, métacarpophalangienne, interphalangienne distale et proximale de la main, de la cheville, interphalangienne du pied, métatarsophalangienne, glénohumérale, du coude, subtalaire, articulations du tarse, de la hanche, temporomandibulaire et articulations de la colonne vertébrale cervicale, lombaire et sacroiliaque.

(quelque soit le nombre d'articulations atteintes, si au moins une articulation de ce territoire est concernée, elle sera coté pour une « zone atteinte »)
- Dosage HLA B27
- Dosage Anticorps antinucléaires.
- Syndrome inflammatoire VS 1ère heure CRP
- Traitement / kinésithérapie

T-Diagnostic + 6 mois / + 1 an / + 3 ans

- Poussée dermatologique
- Poussée rhumatismale / Rechute
- EVA médecin et patient
- Syndrome inflammatoire CRP et VS
- Uvéite
- Traitement actuel / Changement de traitement : biothérapie, méthotrexate, anti-inflammatoire non stéroïdiens.
- L'activité de la maladie via le JADAS : l'EVA du médecin de 0 à 10 ; l'EVA du patient de 0 à 10 ; le nombre d'articulation atteintes activement sur l'homoculus composé de 71 articulations (douleur à la palpation, douleur à la mobilisation, œdème inflammatoire, mobilité diminuée) ainsi qu'un marqueur biologique de l'inflammation, la VS cotée de 0 à 10 (calculée de la manière suivante $((VS \text{ en mm/h} - 20) / 10)$). Le JADAS adaptée avec CRP $((CRP \text{ en mg/L} - 10) / 10)$.

AUTEUR : Nom : CHERON
Date de soutenance : 12 Mars 2021

Prénom : Valérie

Titre de la thèse : Étude cas-témoins comparant les caractéristiques de patients atteints de formes d'arthrites juvéniles idiopathiques avec et sans rhumatisme psoriasique

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Pédiatrie*

DES + spécialité : *Pédiatrie*

Mots-clés : rhumatisme psoriasique ; arthrite juvénile idiopathique ; oligoarthritis ; spondylarthrite juvénile ; JADAS

Introduction: Le rhumatisme psoriasique juvénile est une forme d'arthrite juvénile idiopathique. C'est une entité clinique hétérogène dont les critères diagnostiques sont controversés. L'intérêt d'une nouvelle classification des arthrites juvéniles idiopathiques est débattu depuis plusieurs années. L'objectif de cette étude était de déterminer l'intérêt d'individualiser le rhumatisme psoriasique des autres AJI, notamment les oligoarthritis et les spondylarthrites juvéniles.

Matériels et méthodes: Il s'agit d'une étude épidémiologique cas-témoins multicentrique basée sur la Juvenile Inflammatory Rheumatism Cohorte. Nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques et comparé les pronostics des patients avec un rhumatisme psoriasique (cas) et des patients avec une oligoarthritis ou une spondylarthrite juvénile / arthrite liée à l'enthésite (témoins) en les appariant par centre hospitalier, sexe, âge de début des symptômes et retard diagnostique. Le critère de jugement principal était la rémission à 3 ans du diagnostic selon le score d'activité JADAS.

Résultats: Dans notre étude, le rhumatisme psoriasique présentait une rémission comparable à 3 ans du diagnostic avec les groupes oligoarthritis et spondylarthrite juvénile (arthrite avec enthésite). On retrouvait néanmoins deux tendances : l'oligoarthrite pourrait être considérée moins sévère avec l'introduction plus tardive des DMARDs/biothérapies et la spondylarthrite juvénile apparaissait plus sévère que le rhumatisme psoriasique.

Discussion: De nouvelles classifications sont en cours de réalisation avec omission du critère « atteinte cutanée de type psoriasis » que ce soit dans les critères d'inclusion ou d'exclusion. Grâce à l'émergence des biothérapies, l'objectif thérapeutique actuel est la rémission des symptômes avec une absence de rechute au décours. L'escalade thérapeutique rapide se fait ainsi indépendamment de la classification des arthrites juvéniles idiopathiques (non systémiques et non RF+) et est basée sur un objectif optimal à atteindre, défini en commun par le médecin, l'enfant et ses parents.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Asseseurs :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Héloïse REUMAUX