

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1  
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015

**LA TRANSITION DES ARTHRITES JUVENILES IDIOPATHIQUES A L'AGE  
ADULTE  
ETUDE TRANSVERSALE DE 80 PATIENTS DE LA COHORTE LYONNAISE**

THESE

Présentée  
A l'Université Claude Bernard Lyon 1  
et soutenue publiquement le 15 septembre 2015  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BEAUMEL Amandine  
Née le 20 juin 1986 au Puy en Velay

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

### **SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

### **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

## Faculté de Médecine Lyon Est

### Liste des enseignants 2014/2015

#### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

#### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Première classe**

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honnorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire

Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale

Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

#### Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliat	Laurent
Moreau	Alain

#### Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

#### Professeurs émérites

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

#### Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
----------	-------	--

Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

#### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe**

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

#### **Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
-----------	----------------	--

Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

#### **Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

Chanelière	Marc
Farge	Thierry
Figon	Sophie

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mes tuteurs dans ce travail, le Pr Tebib, le Dr Coury et le Dr Larbre, qui m'ont aidé à mener à bien cette thèse.

Mais la thèse n'est que le produit final et je n'oublie pas le reste de ces années d'internat qui ont permis de faire de belles rencontres. Deux pôles rhumatologiques différents mais qui savent tout deux nous accueillir, nous apprendre et nous soutenir.

Je remercie également les équipes soignantes avec lesquelles j'ai partagé beaucoup de temps. Du fou rire aux larmes, à l'hôpital l'ascenseur émotionnel est au rendez-vous !

Je remercie bien sur mes co-internes et assistants (Jordan, Astrid, Juliette, Mathilde, Laetitia et Jean) qui ont su me laisser du temps pour finaliser cette thèse et me supporter ; Johanna et Charline mes futures co-assistantes et partenaires d'apéro ; Mathilde pour nos longues soirées d'échographie ; Marie Eva pour nos quelques mois à F1 avec entente plus que parfaite ; Mathieu pour m'avoir démontré qu'il existe des cardiologues sympas ; Charles et Laetitia pour le semestre à St Luc St Joseph dans la bonne humeur permanente.

Je tiens aussi à remercier les patients, qui grâce à leurs mots gentils, leurs petites attentions, ont su parfois me redonner confiance et foi dans notre dur métier.

Enfin et bien évidemment, je remercie mes proches : mes parents de m'avoir permis d'accéder à ces études et faciliter certaines périodes difficiles de mon internat ; ma sœur pour son soutien à toutes épreuves et son coaching sportif dans les conventions fitness ; mes amis pour leur patience et leur adaptation pas toujours simple à mon planning chargé ; et bien sûr à mon conjoint Arnaud qui a su se montrer compréhensif dans cette dernière ligne droite, et avec qui les projets à venir feront de moi une femme et un « docteur » épanouie...

## ABREVIATIONS

ACAN: anticorps anti-nucléaires

ACR: American College of Rheumatology

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens

AJI: arthrite juvénile idiopathique

AMM : autorisation de mise sur le marché

Anti-CCP: anti-peptides citrulliné

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society

BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

CRP: C-reactive protein

DAS: disease activity score

DMARD'S: disease modifying antirheumatic drugs

ERA: enthésite en rapport avec une arthrite

EULAR: European League Against Rheumatism

FR: facteur rhumatoïde

HFME: hospital femme mere enfant

HLA : human leucocyte antigen

IPD : inter-phalangienne distale

ILAR : International League of Associations of Rheumatologists

JADAS : Juvenile Arthritis Disease Activity Score

JIR: juvenile inflammatory arthritis

MTX: methotrexate

MICI: maladie inflammatoire chronique des intestins

PR : polyarthrite rhumatoïde

SPA : spondyloarthrite

VS : vitesse de sédimentation

# PLAN

<b>LISTE DES DIRECTEURS DE L'UNIVERSITE.....</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE.....</b>	<b>2</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>8</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>9</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>PARTIE 1: INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
1. Le groupe des AJL.....	13
1.1 Épidémiologie.....	13
1.2 Physiopathologie.....	14
1.3 Présentation clinique et évolution.....	16
1.4 La classification ILAR 2001.....	18
2. La transition.....	20
2.1 Définition.....	20
2.2 Ses problématiques.....	20
2.3 Les modalités.....	21
3. Les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte.....	22
3.1 Critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde.....	23
3.2 Critères diagnostiques de la maladie de Still de l'adulte.....	24
3.3 Critères diagnostiques des spondyloarthrites .....	24
4. Critères d'évaluation et traitements.....	26
4.1. Suivi de la maladie.....	26
4.2. Traitements.....	28
5.Objectifs.....	31
<b>PARTIE 2: PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>32</b>
1. Population.....	32
2. Recueil de données.....	32
2.1 Données pédiatriques.....	32
2.2 Données à la transition.....	33

<b>PARTIE 3: RESULTATS</b> .....	34
1. Caractéristiques de la cohorte.....	34
2. Caractéristiques: analyse en sous-groupe.....	37
2.1 En fonction du type de rhumatisme.....	37
2.2 En fonction du type de traitement.....	40
3. Changements thérapeutiques réalisés à la transition.....	45
3.1 Changements dans la population générale.....	45
3.2 Changements des traitements par DMARD'S et corticoïdes en fonction du rhumatisme.....	45
3.3 Changements dans la biothérapie en fonction du rhumatisme.....	45
4. Comparaison aux critères de classification adulte et changements diagnostiques.....	47
4.1. Changements de diagnostic observés à la transition.....	47
4.2. Comparaison aux critères de classification adulte.....	47
<b>PARTIE 4: DISCUSSION</b> .....	49
1. Analyse de la population.....	49
1.1 Epidémiologie des AJI.....	49
1.2 Rémission clinique.....	50
1.3 Atteinte structurale.....	50
1.4 Atteinte extra-articulaire.....	51
1.5 Traitements.....	52
1.5.1 Utilisation.....	52
1.5.2 Tolérance.....	53
2. Modalités de transition.....	55
3. Analyse des changements opérés à la transition.....	56
3.1 Changements thérapeutiques.....	56
3.2 Diagnostics revus à la transition.....	58
4. Limites et problématiques rencontrées par l'étude.....	59
<b>CONCLUSIONS</b> .....	60
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	62

## **PARTIE 1: INTRODUCTION**

Les rhumatismes inflammatoires de l'enfant ont été décrits pour la première fois dans une publication française au XIX<sup>e</sup> siècle par V. Cornil. Des pédiatres français, tels que Robert Debré et Pierre Mozziconacci, ont particulièrement étudié ces maladies introduisant la notion de « rhumatisme déformant progressif » puis ont souligné la grande hétérogénéité de ces rhumatismes dès la fin des années 60 (1). Devant les discussions et discordances internationales de dénomination et classification, un comité international pédiatrique de l'International League of Associations of Rheumatologists (ILAR) a été organisé pour l'obtention d'un consensus entre experts. Au terme de trois réunions, la dernière à Edmonton en 2001 (2), le terme d'"arthrite juvénile idiopathique" (AJI) a été adopté pour décrire ces rhumatismes pédiatriques, remplaçant les termes d'« arthrite chronique juvénile » des Européens (3) et d'« arthrite rhumatoïde juvénile » des Américains (4). L'AJI désigne ainsi une arthrite ayant duré au moins 6 semaines au niveau d'au moins une articulation, débutant avant le 16<sup>ème</sup> anniversaire, et idiopathique, c'est-à-dire après avoir éliminé toutes les causes connues. Sept groupes ont été définis: les AJI à début oligoarticulaire, les AJI à début polyarticulaire, les AJI à début systémique, les enthésites en rapport avec une arthrite (ERA), les rhumatismes psoriasiques et les arthrites non classées (2).

### **1. Le groupe des AJI**

#### **1.1. Épidémiologie**

Les AJI sont les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant les plus fréquents avec une incidence allant de 2 à 20 cas pour 100 000 enfants et une prévalence de 16 à 150 cas pour 100 000 enfants dans le monde (5). Les pathologies systémiques avec atteinte articulaire, tels que les maladies auto-inflammatoires, le lupus, la dermatomyosite, la sclérodermie ou les vascularites, sont beaucoup plus rares. En comparaison, le lupus érythémateux systémique présente une incidence de 0,22 cas pour 100 000 enfants et la dermatomyosite une incidence de 3 à 4 cas pour un million d'habitants (6).

Le rhumatisme le plus fréquent parmi les AJI est l'AJI oligoarticulaire représentant 40 à 50% des AJI. Il existe une nette prédominance chez les filles (80%) et un pic de survenue entre 1 et 3 ans (7). Le groupe des AJI polyarticulaires vient ensuite (18 à 30%), avec également une prédominance de filles (90%). Cinq à 10% des patients avec AJI polyarticulaires ont un facteur rhumatoïde (FR) positif. L'âge de survenue est supérieur à 8 ans pour les AJI polyarticulaires avec FR, tandis qu'il est entre 1 et 3 ans pour les AJI polyarticulaires sans FR (8). Le groupe des AJI systémiques est retrouvé dans 10% des cas, soit une prévalence estimée à 20 pour 100 000 enfants. Il n'existe pas de

prédominance de sexe et l'âge médian de survenue est de 5 ans (9). Les ERA, aussi appelées spondylarthropathies juvéniles, représentent 15 à 20% des AJI, avec une nette prédominance masculine (75%) et un âge moyen au diagnostic de 10 ans (10). Quatre-vingt à 90% des patients sont positifs pour l'antigène HLA B27 (11). Enfin, le rhumatisme psoriasique représente seulement 5 à 15% des AJI, soit une prévalence de 2 à 12 pour 100 000. Deux fois plus de filles sont retrouvées avec un âge médian de 6 ans. Des antécédents familiaux de psoriasis cutané sont présents dans 50 à 70% des cas (12, 13).

## **1.2. Physiopathologie**

### **• Généralités et définitions**

- **Enthèse:** l'enthèse est le territoire d'insertion sur l'os, des ligaments, tendons et capsules articulaires. Il s'agit d'une zone de jonction entre 2 tissus. L'enthèse est une cible privilégiée des spondyloarthrites (5). Ball a décrit en 1970 dans ses travaux qu'un foyer d'enthésite dans les spondyloarthrites correspondait à un ensemble de microfoyers à des stades inflammatoires différents les uns des autres, séparés par du tissu sain. La 2ème constatation faite par Ball était que la lésion inflammatoire initiale semblait être un foyer osseux sous chondral érosif. Par la suite, la cicatrisation consistait en l'apposition d'os réactionnel au sein d'un tissu fibreux, expliquant ainsi certaines atteintes caractéristiques de la maladie (enthésophyte, épine, ankylose, hyperostose) (14).

- **Synovite:** la synovite correspond à une inflammation de la membrane synoviale avec hyperplasie vilieuse, prolifération des cellules intimes, infiltration par des cellules inflammatoires, production de cytokines et de protéases, et angiogenèse conduisant aux synovites chroniques visualisées dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (15).

- **Ténosynovite:** certains tendons longs sont entourés d'une gaine synoviale composée de 2 feuillets formant un espace virtuel clos qui peut dans certaines situations se remplir de liquide. Les tendons affectés sont principalement ceux des poignets, doigts, chevilles et le chef long du biceps. La ténosynovite correspond à une inflammation du tendon et de la gaine synoviale qui l'entoure avec un épanchement d'abondance variable (16). La plupart des rhumatismes inflammatoires chroniques et notamment la polyarthrite rhumatoïde (PR) peuvent s'accompagner de ténosynovites (17).

- **Dactylite:** elle correspond à une enthésopathie inflammatoire distale, qui en cas d'atteinte complète d'un rayon avec arthrite tripolaire peut donner un aspect de doigt ou orteil en saucisse. La

dactylite est caractéristique des spondyloarthrites (18).

- **Physiopathologie des AJI**

- AJI systémique: l'étiologie des AJI systémiques est inconnu, mais de nombreuses hypothèses ont été émises telles que la possibilité d'un agent infectieux causal (19) ou encore des anomalies de l'immunité innée et son appartenance aux maladies auto-inflammatoires (20). Contrairement aux AJI oligo et polyarticulaires, aucune association avec les allèles du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) n'a été mise en évidence. En revanche, des associations avec des gènes codant pour le TNF $\alpha$ , l'IL-1 ou l'IL-6 ont été retrouvées. Ces deux dernières cytokines semblent jouer un rôle majeur dans les symptômes de l'AJI systémique. L'IL-1 a en effet une action de déclencheur de l'inflammation systémique et il a été montré que les taux de récepteurs à l'IL-1 étaient plus importants dans le sérum des AJI systémiques. Il en est de même pour l'IL-6, dont le niveau sérique varie avec les pics de fièvre dans les AJI systémiques (21, 22).

- AJI oligo et polyarticulaire: des associations au CMH ont été démontré. Étant donné que la fonction principale des molécules du CMH est la présentation d'antigène aux lymphocytes T, les associations du CMH avec les AJI impliquent que la maladie peut être causée par un antigène, indéterminé actuellement, possiblement infectieux. Les AJI oligoarticulaires sont associées aux HLA-DR3 et DR8 (human leucocyte antigen) et les formes polyarticulaires au HLA-DRB1\*08. Les AJI polyarticulaires FR positives sont associées au HLA DR1 et DR4 tout comme les PR de l'adulte (23).

- ERA: l'hypothèse est celle d'un rôle environnemental initiant un processus inflammatoire sur un terrain génétique prédisposé. Il existe en effet un lien certain entre l'antigène HLA B27 et la survenue des spondyloarthrites. Une meilleure compréhension de ces mécanismes est apportée par l'étude des rats transgéniques pour HLA B27. Ce modèle suggère que l'expression de HLA B27 à la surface des cellules présentatrices d'antigènes pourrait influencer la constitution du répertoire des lymphocytes T, induisant ainsi une maladie auto-immune spécifique (24). D'autres modèles montrent qu'il existe une interaction entre l'hôte et les infections microbiennes notamment digestives. L'agent infectieux pourrait correspondre à l'initiateur du processus inflammatoire avec augmentation de la perméabilité digestive et passage des antigènes bactériens afin d'amorcer les réactions immunes (25).

- rhumatisme psoriasique: il s'agit d'une maladie multifactorielle à fort composant génétique, où interviennent également des facteurs environnementaux. Le rhumatisme psoriasique est associé à différents allèles HLA: HLA B13, HLA B38, HLA B39 et HLAB57. La présence de HLA B27 serait plus spécifique des formes rachidiennes (26).

### **1.3. Présentation clinique et évolution**

- **AJI systémiques**

Les signes systémiques, en particulier la fièvre, sont au premier plan et précèdent presque toujours l'apparition des signes articulaires. La fièvre est classiquement élevée, quotidienne sur plus de 2 semaines, avec des pics quotidiens supérieurs à 39-40°C suivis d'une chute rapide au-dessous de 37°C. S'y associent de manière inconstante une éruption cutanée, des adénopathies le plus souvent modestes au début, une hépatomégalie et splénomégalie souvent peu marquées, de rares atteintes séreuses prédominant au péricarde. Le rash cutané est fugace et représenté par de discrètes macules saumonées entourées d'un anneau, retrouvées principalement au niveau du tronc, des aisselles et de la région inguinale. Le rash est exacerbé par la fièvre, le stress ou un bain chaud. L'atteinte articulaire, inconstante au début, est symétrique et prédomine aux grosses articulations. De type arthritique et non uniquement douloureuse, elle est le plus souvent polyarticulaire. Au niveau biologique, il existe un important syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose, hyperplaquettose, anémie, élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la C réactive protéine (CRP). Il n'y a aucun auto anticorps associé ni appartenance au HLA connus. L'évolution des AJI systémiques peut se faire de 3 façons différentes: une poussée unique durant quelques mois, une évolution récurrente avec alternance poussée et rémission, et une évolution permanente sans phase de rémission. Les complications sont représentées par les destructions articulaires, la survenue d'un syndrome d'activation macrophagique, des complications cardiaques secondaires aux possibles sérîtes, le retard de croissance et l'amylose. Les biothérapies anti IL-1 et anti-IL6 ont une efficacité notable dans les AJI systémiques (27).

- **AJI polyarticulaires**

Les AJI polyarticulaires ont une présentation articulaire symétrique et distale, touchant surtout les pieds et les mains, mais également les genoux. La fièvre peut être présente, mais souvent modérée et les autres atteintes extra-articulaires, nodules rhumatoïdes, atteinte cardiaque, pulmonaire, sont rares chez l'enfant. Un syndrome inflammatoire biologique est présent et le facteur rhumatoïde parfois retrouvé (28). Le sous-groupe des AJI polyarticulaires avec FR positif est exposé à une évolution plus péjorative avec des atteintes radiologiques sévères et rapides à type de pincements

16

des interlignes articulaires, d'érosions et d'atteinte cervicale C1C2. Les facteurs de mauvais pronostic des AJI polyarticulaires sont la positivité du FR, la positivité des anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP), présents chez seulement 2% des patients, une atteinte de hanche, une atteinte cervicale ou bien la présence d'érosions radiographiques (29).

- **AJI oligoarticulaires**

Les AJI oligoarticulaires se présentent dans 50% des cas avec une monoarthrite au début de la maladie. Les articulations les plus touchées sont les genoux et les chevilles, avec une atteinte asymétrique. Plus de 50% des patients avec une AJI oligoarticulaires évoluent vers une polyarthrite dans les 6 premiers mois et sont alors appelées AJI oligoarticulaires étendues. Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire est présent et les anticorps anti-nucléaires (ACAN) sont positifs dans 70% des cas (30). Au niveau des manifestations extra-articulaires, les uvéites subaiguës sont retrouvées dans 20% des cas, peuvent précéder l'atteinte articulaire et sont à rechercher systématiquement. Il s'agit d'uvéite à œil blanc, typiquement bilatérale et asymptomatique, mais exposant à certaines complications: synéchies, kératopathie, œdème maculaire et cécité. Une surveillance oculaire est recommandée tous les 3 mois pendant 4 ans puis tous les 6 mois à un an. La survenue d'une uvéite n'est pas corrélée à l'activité du rhumatisme sur le plan articulaire et peut également précéder les arthrites dans la chronologie de la maladie (31). Enfin, il a été montré que ces uvéites sont associées à l'allèle HLA DRB1\*13 (32).

- **ERA**

Les ERA débutent dans 80% des cas par des arthrites des membres inférieurs et parfois par la présence de dactylites. L'atteinte axiale avec douleurs rachidiennes inflammatoires et sacro-iliite est rare initialement. Les enthésopathies sont inaugurales dans 20% des cas et sont représentées principalement par des talalgies inférieures. Les uvéites antérieures aiguës sont retrouvées dans 5 à 10% des cas et sont bruyantes avec œil rouge et douloureux (33). Quatre vingt à 90% des ERA sont associées à l'antigène HLA B27 (11). L'évolution des ERA se fait le plus souvent par poussées entrecoupées de phase de rémission. Le pronostic fonctionnel est dominé par l'atteinte de hanche avec parfois de véritable coxite destructrice (34).

- **Rhumatismes psoriasiques**

Sur le plan cutané, le psoriasis survient dans 40 à 45% des cas avant l'atteinte articulaire, dans 10% des cas l'atteinte est simultanée et dans 40% des cas l'atteinte articulaire précède l'atteinte cutanée. Il s'agit le plus souvent de psoriasis en plaques ou en gouttes. Les localisations habituelles sont le cuir chevelu et les faces d'extension des membres. L'atteinte unguéale est également très caractéristique.

Sur le plan articulaire, le tableau initial est oligoarticulaire dans 90% des cas, plutôt asymétrique, et touche préférentiellement les genoux. Il existe également des atteintes des articulations interphalangiennes distales (IPD) et des dactylites fréquentes. L'atteinte axiale des sacro-iliaques et du rachis est plus rare (35, 36).

#### 1.4. La classification ILAR 2001

En 1977, une classification en 3 principales formes de début des rhumatismes pédiatriques a été proposée de chaque côté de l'Atlantique avec des concepts différents: en Amérique du Nord, c'est le terme de polyarthrite rhumatoïde juvénile qui a été adopté, tandis qu'en Europe c'est le terme de polyarthrite chronique juvénile qui fut proposé (3, 4). Les différences portaient sur la présence du FR, qui distinguait un sous-groupe dans la classification européenne alors qu'il n'était pas pris en considération par les Américains. L'arthrite psoriasique était également distinguée du côté Européens à l'inverse des Américains (Tableau 1).

Critères européens (EULAR)	Critères américains (ACR)
Age de début avant 16 ans	Age de début avant 16 ans
Arthrite d'une ou de plusieurs articulations	Arthrite (gonflement ou épanchement, ou présence d'au moins 2 sensibilités ou douleur à la mobilisation, augmentation de la chaleur locale) sur une ou plusieurs articulations
Durée de la maladie depuis au moins 3 mois	Durée de la maladie depuis au moins 6 semaines
Type de début: - pauci-articulaire sur moins de 5 articulations - polyarticulaire sur plus de 4 articulations, FR négatif - systémique avec fièvre caractéristique - arthrite rhumatoïde juvénile touchant plus de 4 articulations, FR positif - spondylarthrite ankylosante - arthrite psoriasique juvénile	Type de début: - polyarthrite: plus de 5 articulations inflammatoires - oligo-arthrite (maladie pauci-articulaire): moins de 5 articulations enflammées - arthrite systémique avec fièvre caractéristique
	Exclusion d'autres formes d'arthrite

**Tableau 1: AJI: comparaison des anciens critères européens et américains.**

Devant ces discordances, l'ILAR a redéfini une classification des arthrites juvéniles idiopathiques en 2001 à Edmonton au Canada, ayant pour but d'homogénéiser les groupes et le langage entre les 2 continents. Ainsi, le terme AJI désigne une arthrite ayant duré au moins 6 semaines au niveau d'au moins une articulation, débutant avant le 16ème anniversaire, et idiopathique, c'est-à-dire après

avoir éliminé toutes les causes connues. Sept groupes ont donc été définis: les AJI à début systémique, les AJI à début polyarticulaire, les AJI à début oligoarticulaire, les enthésites en rapport avec une arthrite (ERA), les rhumatismes psoriasiques et les arthrites non classées. Parmi les nouveautés de ces critères, le diagnostic du psoriasis cutané par un dermatologue n'est plus une obligation (Tableau 2) (2).

<p><b>Forme systémique</b> : arthrite d'au moins une articulation, avec ou précédée d'une fièvre persistante depuis au moins 2 semaines, quotidienne (&gt; 3 jours) et accompagnée d'au moins un signe parmi : rash maculeux évanescent/adénopathies diffuses/hépatosplénomégalie/pleurésie ou péricardite. (exclusion : a, b, c, d)*</p>
<p><b>Forme polyarticulaire</b> : arthrite d'au moins 5 articulations durant les 6 premiers mois d'évolution (exclusion : a, b, c, d, e)*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme polyarticulaire FR (-) : absence de facteur rhumatoïde</li> <li>- Forme polyarticulaire FR (+) : présence de facteur rhumatoïde sur au moins 2 tests à 3 mois d'intervalle sans exigence de technique</li> </ul>
<p><b>Forme oligoarticulaire</b> : arthrite d'1 à 4 articulations durant les 6 premiers mois d'évolution. (exclusion : a, b, c, d, e)*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme oligoarticulaire persistante : ≤ 4 articulations atteintes au-delà de 6 mois d'évolution</li> <li>- Forme oligoarticulaire extensive : &gt; 4 articulations atteintes au-delà de 6 mois d'évolution</li> </ul>
<p><b>ERA</b> : arthrite associée à une enthésite ou arthrite ou enthésite associées à au moins 2 signes parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- présence ou antécédent de sacro-iliite ou de rachialgies inflammatoires</li> <li>- HLA-B27 +</li> <li>- arthrite débutant chez un garçon après 8 ans</li> <li>- histoire familiale de pathologie associée au HLA-B27 : spondylarthrite ankylosante/spondylarthropathies, rhumatismes associés aux entérocolopathies, arthrites réactionnelles (Reiter), uvéite antérieure aiguë (exclusion : a, d, e)*</li> </ul>
<p><b>Arthrite psoriasique</b> : arthrite et psoriasis ou arthrite associée à 2 signes parmi : dactylite/anomalies unguéales/psoriasis chez un parent du 1<sup>e</sup> degré. (exclusion : b, c, d, e)</p>
<p><b>Arthrites non classées</b> : arthrites remplissant soit les critères d'aucune catégorie, soit ceux d'au moins deux catégories</p>
<p><b>*Critères d'exclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Psoriasis ou histoire de psoriasis chez le patient ou un parent du 1<sup>e</sup> degré,</li> <li>b. Arthrite chez un garçon HLA-B27 +, débutant avant l'âge de 6 ans,</li> <li>c. Histoire de pathologie associée au HLA-B27: spondylarthropathies, rhumatismes des entérocolopathies, arthrites réactionnelles (Reiter), uvéite antérieure aiguë, chez un parent du 1<sup>er</sup> degré,</li> <li>d. Présence d'un facteur rhumatoïde (IgM) à deux reprises, à 3 mois d'intervalle minimum,</li> <li>e. Présence d'une forme systémique d'AJI.</li> </ul>

**Tableau 2: critères de classification des AJI ILAR 2001.**

## **2. La transition**

### **2.1. Définition**

Pour certaines pathologies pédiatriques graves, l'amélioration progressive du pronostic a conduit à l'apparition puis l'augmentation du nombre d'adultes suivis par les équipes pédiatriques, et les préoccupations concernant la transition de ces malades sont donc apparues. La prise en charge des jeunes adultes atteints de maladie chronique est un questionnement prenant une place de plus en plus importante au sein du corps médical. Il ne s'agit pas de scinder la médecine pédiatrique et la médecine adulte mais d'établir un continuum dans le suivi du patient devenant adulte.

La transition a été défini en 1993 par Blum et al comme un transfert intentionnel et planifié d'adolescents et de jeunes adultes atteints de maladies chroniques d'un service de soins pédiatriques à la médecine adulte (37, 38). Le transfert est cependant un processus statique qui se résume au passage du patient d'une équipe à une autre accompagné des informations relatives à son passé médical. La transition n'est quant à elle pas qu'un simple transfert mais représente une étape complexe, plus ou moins tôt en pédiatrie, ayant pour but de rendre le patient indépendant dans la gestion de sa maladie. Il s'agit bien d'un processus actif à travers lequel le jeune malade développe les compétences et les ressources pour assumer progressivement seul sa pathologie avec ainsi une transmission de la responsabilité parentale à l'enfant devenant adulte. La coopération des parents est donc capitale pour permettre le bon déroulement de la transition.

L'objectif d'une transition est de garantir la qualité de la prise en charge, l'adhésion aux suivis et aux traitements, un pronostic favorable avec peu de répercussions de la maladie, mais aussi d'obtenir l'épanouissement familial et socioprofessionnel des patients. La transition doit donc être une période où la continuité et la coordination des soins sont maximales et où l'organisation des consultations et du suivi doit revêtir une certaine flexibilité en fonction du malade et sa famille. Enfin, la transition a également un caractère pluridisciplinaire car plusieurs intervenants médicaux et para médicaux sont amenés à prendre en charge le jeune patient (39).

### **2.2. Ses problématiques**

La transition a été beaucoup étudiée dans d'autres spécialités, notamment en diabétologie, et il a été montré que cette étape correspondait souvent à une menace pour la stabilité et le suivi de la maladie. Dans le diabète, il a été observé:

- un déclin du suivi en consultation,
- une augmentation des taux de glycémie et d'hémoglobine glyquée (HbA1c),
- et une augmentation des complications liées au diabète (40, 41).

En gastro-entérologie, il a également été observé que le taux d'adhésion au traitement était

20

nettement plus bas à la période de l'adolescence et de la transition que dans les autres classes d'âge (37). Cette transition a donc plusieurs problématiques, liées à la fois à la période critique de l'adolescence mais aussi aux intervenants de médecine adulte, pas toujours habitués à prendre en charge de jeunes patients.

- **Problématiques liées à la période de l'adolescence**

- difficultés de compréhension de la maladie et des traitements liées au jeune âge,
- sentiment d'invincibilité des adolescents, conduisant à une mauvaise compliance au traitement,
- anxiété des parents concernant l'avenir de leur enfant,
- intolérance aux changements à la période de l'adolescence,
- phase de construction avec des projets scolaires et professionnels, questionnement concernant les possibilités de réalisation,
- fréquence des conduites addictives à cet âge (tabac, alcool, drogues),
- apparition de nouvelles préoccupations comme la contraception.

- **Problématiques liées au système de soins adulte**

- récupération et prise de connaissances du dossier pédiatrique du patient,
- interaction et coordination entre le pédiatre et le rhumatologue d'adultes,
- compréhension et prise en compte par le médecin des problèmes de l'adolescent dans la gestion de sa maladie, moins formé à la pratique de l'adolescence que le pédiatre,
- temps de consultation souvent plus court en médecine adulte qu'en pédiatrie.

Ces derniers points sont importants car ils demandent aux rhumatologues d'adultes une certaine adaptation de leur prise en charge, de leur consultation et du discours proposés aux adolescents. L'acquisition d'une "culture" du jeune patient, encore en phase de développement, est indispensable (42-45).

### **2.3. Les modalités**

Plusieurs points relatifs à la période de transition ont été soulevés, notamment le manque de données sur les meilleures approches à avoir, les lacunes des professionnels de santé dans la prestation de soins pour ces jeunes adultes et également les différences nettes existant entre la médecine pédiatrique et la médecine adulte. En 2001, un consensus des sociétés savantes nord-américaines de pédiatrie a souligné la nécessité de mettre en place des programmes de transition avec un objectif de généralisation sur 10 ans (39). Ainsi, plusieurs travaux ont eu lieu sur la transition chez de jeunes patients diabétiques, en transplantation, en gastro-entérologie, en rhumatologie ou en cardiologie (46, 47). De plus, plusieurs recommandations ou conduites à tenir

ont été retenues pour assurer une transition de qualité:

- préparer à l'avance la transition par le pédiatre en informant le patient et ses parents des modalités et des différences de la médecine adulte,
- identifier le professionnel de santé adulte qui sera l'interlocuteur avant la transition pour s'assurer que le suivi pourra avoir lieu,
- créer un plan écrit de transition vers l'âge de 14 ans avec le patient et sa famille afin d'établir des objectifs, des formalités et des réponses vis à vis des interrogations du malade,
- faire connaissance avec le médecin d'adulte avant la transition,
- organiser, de préférence, la transition en phase de rémission de la maladie,
- si possible, établir la prise en charge adulte dans la même institution que le suivi pédiatrique,
- réaliser des consultations jointes pédiatre-médecin d'adultes,
- adapter le temps de consultation en rendant plus flexible la disponibilité accordée au jeune patient et sa famille,
- organiser des consultations multidisciplinaires avec l'intervention des paramédicaux,
- organiser des consultations sans les parents,
- éduquer également les parents à rendre leur enfant responsable dans la gestion de la maladie.

Aucun âge idéal n'a été identifié, mais la tranche d'âge 16-20 ans semble être la plus appropriée, et dépend de la maturité physique et émotionnelle du patient, de l'activité de la maladie et de son autonomie. Le changement du patient vers l'âge adulte est progressif et la transition médicale devrait donc l'être aussi. Il est important d'établir une graduation dans la transition en augmentant progressivement l'autonomie et la responsabilisation du patient, tout en éduquant également la famille à l'émancipation du jeune adulte. Enfin, d'autres acteurs clefs de la transition sont à prendre en considération: le médecin traitant, l'environnement scolaire, l'environnement professionnel, les services sociaux, l'entourage non familial et les associations de malades (37, 39, 48).

### **3. Les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte**

La rhumatologie pédiatrique et la rhumatologie adulte classent leurs rhumatismes de manière bien différente. Cette différence de classification peut notamment poser problème au moment de la transition, avec des patients présentant une pathologie non répertoriée dans les rhumatismes articulaires de l'adulte. Ainsi chez l'adulte, de manière similaire à l'enfant, il existe des pathologies systémiques avec atteinte articulaire telles que les vascularites et connectivites, et 3 grands types de rhumatismes: la maladie de Still de l'adulte, la PR, FR négatif ou positif, et les spondyloarthrites incluant le rhumatisme psoriasique.

### 3.1. Critères diagnostiques de la PR

En 2010, l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) ont établi de nouveaux critères diagnostiques de la PR, ayant pour enjeu un diagnostic plus précoce de la maladie. En effet, le pronostic de la maladie dépend en partie de la précocité du diagnostic et surtout du traitement, afin d'éviter la formation d'érosions osseuses. De plus, ces critères intègrent dorénavant la présence des anti-CCP, ces derniers faisant partie, à taux élevés, des facteurs de mauvais pronostic au même titre qu'un syndrome inflammatoire biologique intense et persistant, une atteinte polyarticulaire étendue et des érosions précoces en imagerie. La classification comprend 4 items (Tableau 3) (49).

Type d'atteinte articulaire (0-5):	
- une articulation moyenne ou grosse	0
- deux à dix articulations moyennes ou grosses	1
- une à trois petites articulations	2
- quatre à dix petites articulations	3
- plus de dix articulations (au moins une petite articulation)	5
Sérologie (0-3):	
- ni FR, ni anti-CCP positifs	0
- au moins un test faiblement positif	2
- au moins un test fortement positif	3
Durée de la synovite (0-1):	
- moins de 6 semaines	0
- plus de 6 semaines	1
Réaction à la phase aiguë:	
- ni CRP, ni VS élevée	0
- CRP ou VS élevée	1

**Tableau 3: critères diagnostiques ACR/EULAR de la polyarthrite rhumatoïde.**

Le diagnostic de PR pourra être retenu si le score est supérieur ou égal à 6.

### 3.2. Critères diagnostiques de la maladie de Still de l'adulte

Deux classifications existent pour définir les critères diagnostiques de la maladie de Still de l'adulte, d'une part les critères de Yamaguchi et al établis en 1992, les plus couramment utilisés (50) (Tableau 4), et d'autre part les critères de Fautrel et al proposés en 2002 prenant également en compte la ferritine glycosylée (51).

<b>Critères majeurs:</b> Fièvre supérieure à 39° pendant au moins une semaine Arthralgies depuis au moins 2 semaines Rash maculaire typique Hyperleucocytose $\geq 10000/\text{mm}^3$ avec au moins 80% de polynucléaires neutrophiles
<b>Critères mineurs:</b> Pharyngite Adénopathies et/ou splénomégalie Hépatite biologique Facteur rhumatoïde et anticorps anti-nucléaires négatifs
<b>Critères d'exclusion:</b> Infections Néoplasies Rhumatismes inflammatoires

**Tableau 4: critères diagnostiques de Yamaguchi et al pour la maladie de Still de l'adulte.**

Le diagnostic est retenu si au moins 5 critères sont présents, dont au moins 2 majeurs.

### 3.3. Critères diagnostiques des spondyloarthrites

Une nouvelle terminologie pour les spondyloarthrites a été validée afin de décrire au mieux le phénotype clinique des patients avec une classification prenant en compte les éléments d'imagerie moderne (IRM) :

- Spondyloarthrite axiale : radiographique ou non radiographique,
- Spondyloarthrite périphérique : articulaire (érosive ou non érosive), enthésitique.

Rudwaleit et al ont défini les critères de classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale en 2009 (52) et pour la spondyloarthrite périphérique en 2011 (53) (figure 1 et 2). Dans les critères de

spondyloarthrite axiale radiographique, la sacro-iliite est définie selon les critères de New York modifiés, c'est à dire une sacro-iliite bilatérale grade  $\geq 2$  ou une sacro-iliite unilatérale de grade  $\geq 3$ . La sensibilité et la spécificité de ces nouveaux critères sont respectivement de 82,9% et 84,4% pour la spondyloarthrite axiale, et 75% et 82% pour la spondyloarthrite périphérique.



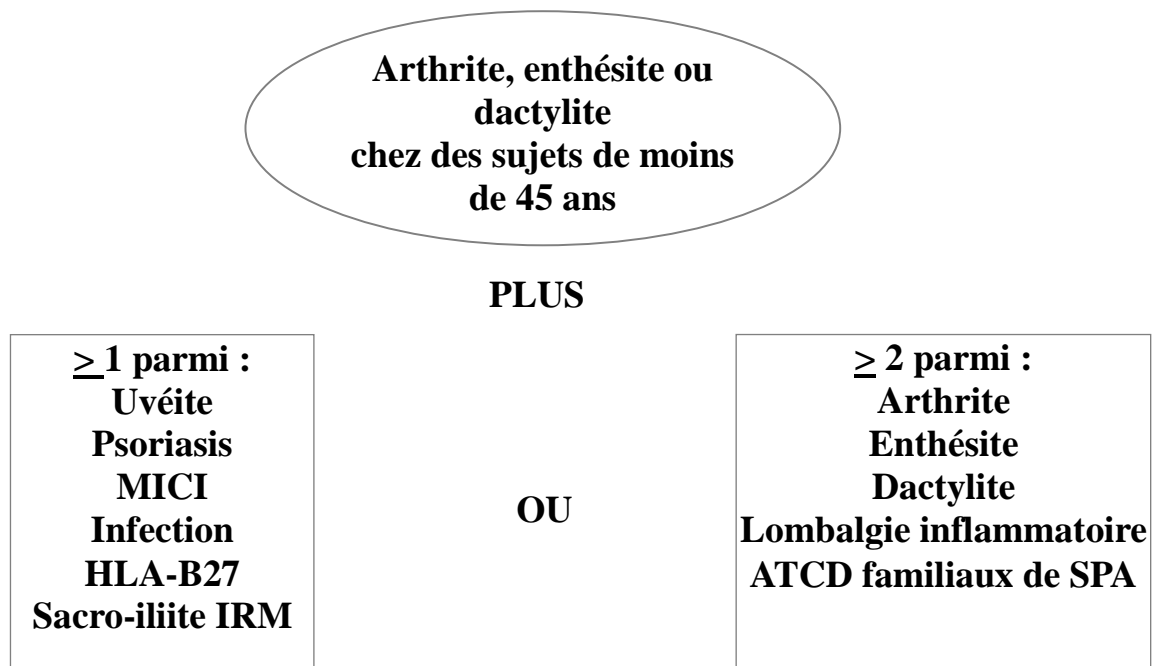
\* Signes de spondylarthropathie:

- rachialgie inflammatoire
- arthrite
- enthésite
- uvéite
- dactylite
- psoriasis
- maladie de Crohn
- bonne réponse aux AINS
- histoire familiale de SPA
- HLA B27
- CRP augmentée



\*\* Inflammation hautement compatible avec une sacro-iliite à l'IRM ou une sacro-iliite radiographique définie suivant les critères de New York modifiés

**Figure 1: critères de classification ASAS pour les spondyloarthrites (SPA) axiales chez les patients avec lombalgies  $\geq$  à 3 mois et âge de début  $< 45$  ans.**



**Figure 2: critères de classification ASAS pour les spondyloarthrites (SPA) périphériques.**

#### **4. Critères d'évaluation et traitements**

L'objectif des traitements des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant et de l'adulte est de conduire à un faible niveau d'activité de la maladie, voire à une rémission, afin d'assurer une bonne qualité de vie aux patients.

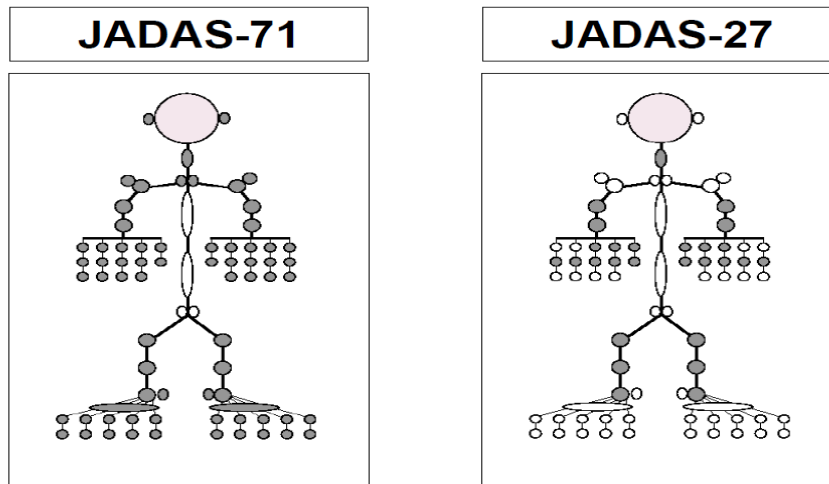
##### **4.1. Suivi de la maladie**

Plusieurs variables sont utilisées en rhumatologie pour permettre de définir l'activité et la rémission du rhumatisme, et à partir d'eux plusieurs outils de mesure ont été créés.

En pédiatrie, le Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) est utilisé couramment. Le JADAS se base sur:

- l'évaluation de l'activité de la maladie par le médecin sur une échelle de 0 à 10
- l'évaluation de l'activité de la maladie par le patient et ses parents sur une échelle de 0 à 10
- le nombre d'articulation gonflée, définissant 3 types de JADAS:
  - JADAS-10 se basant sur 10 articulations,
  - JADAS-27 incluant un nombre de 27 articulations dont le rachis cervical, les coudes, les poignets, les trois premières métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales, les hanches, les genoux et les chevilles,
  - JADAS-71 incluant la totalité des articulations (figure 3)
- et la vitesse de sédimentation (54, 55).

## JADAS Joint Counts



**Figure 3: JADAS-71 et JADAS-27**

Seule une faible activité de la maladie et non une rémission a été définie à partir du JADAS:

- Pour les AJI systémiques, oligo-articulaires étendues et poly-articulaires, le score doit être inférieur à 3,8 sur l'échelle du JADAS
- Pour les AJI oligo-articulaires persistantes, le score doit être inférieur à 2 sur l'échelle du JADAS (56).

Ce score connaît quelques limites. En effet, les manifestations extra-articulaires ne sont pas prises en compte (uvéites des AJI oligo-articulaires, rash cutané, fièvre, sértes des AJI systémiques). Par ailleurs, le JADAS est bien validé dans les AJI oligo-articulaires, poly-articulaires et systémiques, mais bien moins applicable aux ERA et rhumatismes psoriasiques.

Chez l'adulte, les scores d'évaluation utilisés le plus fréquemment sont le DAS 28 (disease activity score) pour la PR et le BASDAI (bath ankylosing spondylitis disease activity index) pour les spondyloarthrites.

Le DAS 28 se base sur:

- le nombre d'articulation douloureuse,
- le nombre d'articulation gonflée,
- l'évaluation de la maladie par le patient entre 0 et 10,
- et la vitesse de sédimentation.

Le calcul est fait à partir d'une analyse statistique multivarieré. Un score de DAS 28 inférieur ou égal

à 2,6 définit une PR en rémission (57).

Le BASDAI prend en compte:

- le degré global de fatigue de 0 à 10,
- le degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches de 0 à 10,
- le degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches de 0 à 10,
- le degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression de 0 à 10,
- le degré de raideur matinale depuis le réveil de 0 à 10,
- et la durée de la raideur matinale de 0 à 10.

Le calcul s'effectue en additionnant les scores de 1 à 4 avec la moyenne des questions 5 et 6, le tout pouvant être ramené sur 10. Ce score est utile dans le suivi de la maladie, 0 étant l'absence d'activité et 10 une maladie très active (58).

## **4.2. Traitements**

### **• Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les AINS représentent une étape thérapeutique importante dans plusieurs maladies inflammatoires aiguës ou chroniques de l'enfant. Ils sont généralement utilisés en première intention dans les AJI du fait de leurs effets antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétique. L'acide acétylsalicylique est largement utilisé dans les AJI systémiques (59, 60). La monothérapie est très souvent employée, notamment dans les formes mineures oligo- articulaires. Un tiers des patients avec AJI est bien contrôlé par un traitement AINS seul. En revanche, dans les formes plus sévères, poly-articulaires, leur efficacité reste limitée et d'autres traitements de fond sont souvent nécessaires (61-63). Dans les ERA, les AINS sont les traitements de première intention (64). L'American College of Rheumatology recommande de ne pas utiliser les AINS en monothérapie au-delà de 2 mois si la maladie est toujours active. De plus, il existe quelques effets secondaires, digestifs et rénaux, à ne pas méconnaître malgré une bonne tolérance globale chez l'enfant (65).

### **• Corticoïdes**

- Orais: les corticoïdes oraux représentaient le principal traitement des AJI avant l'ère des biothérapies mais leur utilisation à l'heure actuelle est devenue plus limitée du fait de leurs effets indésirables, en particulier au niveau de la croissance. Chez l'enfant, en cas de traitement prolongé à plus de 7,5mg/jour, certaines conséquences sont à prendre en considération: prise de poids, retard de croissance, hypertension artérielle, déminéralisation osseuse avec risque de fractures, cataracte (61, 28

62, 65). Les deux principales indications actuellement restent les formes systémiques sévères, persistantes ou compliquées, ainsi que certaines uvéites sévères associées aux AJI oligo-articulaires. Leur utilisation réside également dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond au moment de son initiation.

- Infiltrations de corticoïdes: les infiltrations sont largement utilisées en rhumatologie pédiatrique et permettent souvent une amélioration locale. Elles peuvent être employées également pour reculer l'échéance d'une biothérapie, d'autant plus qu'il existe peu d'articulation touchée comme dans les AJI oligo-articulaires. L'agent pharmacologique recommandé est le l'hexacétonide de triamcinolone, en intra articulaire strict, qui permet un effet plus long dans le temps (65).

- **Les DMARD'S (disease modifying antirheumatic drugs)**

- Méthotrexate (MTX): Le MTX est le DMARD'S le plus fréquemment utilisé dans les AJI oligo-articulaires, poly-articulaires et le rhumatisme psoriasique, en première intention après échec des AINS ou corticodépendance (66). Une étude a également démontré un effet bénéfique du MTX pour le contrôle de l'uvéite antérieure chronique associée aux AJI oligoarticulaires (67). La dose généralement employée est de 10mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine par voie orale ou sous cutanée (68). Certains effets secondaires, digestifs, hépatiques, hématologiques sont à prendre en compte, mais la tolérance chez l'enfant est globalement bonne et semble meilleure que chez l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, présentes chez 50% des enfants selon un sondage canadien, et qui peuvent devenir parfois invalidantes (69, 70).

- Salazopyrine: la salazopyrine a démontré son efficacité dans certains essais chez les patients avec AJI oligo et poly-articulaires mais le MTX semble plus efficace. Leur utilisation est donc recommandée dans les ERA après échec des AINS mais pas dans les autres types d'AJI (65, 71).

- **Biothérapies**

Les biothérapies sont des agents thérapeutiques d'origine biologique et regroupent l'ensemble des protéines recombinantes produites en médecine visant à bloquer spécifiquement des mécanismes effecteurs clés dans la physiopathologie des maladies auto-immunes. En rhumatologie, les biothérapies actuelles comprennent 2 groupes principaux d'agents en fonction de leur mécanisme d'action:

- les agents ciblant les cytokines (TNF alpha, IL6...),
- les agents ciblant spécifiquement les lymphocytes T et d'autres cellules effectrices.

Dans la plupart des cas, ces thérapeutiques sont utilisées généralement en deuxième intention après échec des AINS ou des corticoïdes dans l'AJI systémique, et après échec du MTX ou de la salazopyrine dans les autres types de rhumatismes de l'enfant.

Ces biothérapies comprennent:

- Les anti-TNF alpha, premières molécules anti-cytokiniques utilisées. Ils sont utilisés dans les AJI poly-articulaires en échec ou intolérance au MTX. Malgré l'absence d'AMM, leur emploi est courant dans certaines AJI oligo-articulaires extensives et persistantes et dans les ERA en cas d'échec aux AINS ou à la salazopyrine. Il n'existe pas d'étude dans le rhumatisme psoriasique de l'enfant mais leur utilisation est souvent observée. Dans les formes systémiques d'AJI leur efficacité paraît moindre (65). Deux molécules ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant avec un rhumatisme inflammatoire chronique:

- L'etanercept: première molécule ayant eu l'AMM, chez l'enfant avec AJI poly-articulaire à partir de 2 ans en cas de réponse inadéquate ou intolérance au MTX. La dose est de 0,4mg/kg 2 fois par semaine (72).
- L'adalimumab: AMM chez l'enfant avec AJI poly-articulaire à partir de 4 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. La dose est de 20mg tous les 14 jours en cas de poids < 30kg et 40mg en cas de poids > 30kg (73).

L'infliximab est également utilisé dans les AJI de manière efficace malgré l'absence d'AMM (74). Enfin, un essai multicentrique est en cours avec le certolizumab dans les AJI polyarticulaires (75).

- L'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (anakinra) est utilisée dans les AJI systémiques malgré l'absence d'AMM avec une efficacité bien démontrée dans un essai thérapeutique français (76). Il n'a cependant pas d'efficacité dans les autres formes d'AJI. La dose est de 2mg/kg en une injection sous cutanée par jour. Dans la plupart des cas, l'amélioration clinique est rapide et spectaculaire (77).

- L'anti-récepteur de l'interleukine 6 (tocilizumab) est utilisé en rhumatologie pédiatrique dans les AJI poly-articulaires et les AJI systémiques à partir de 2 ans. La dose est de 8mg/kg en intraveineux toutes les 2 semaines si poids > 30kg et 12mg/kg si poids < 30kg (78).

- L'anti-CTLA4 (abatacept) est utilisé dans les AJI poly-articulaires avec une AMM depuis 2008, à partir de 6 ans en association au MTX. La dose est de 10mg/kg une fois par mois en intraveineux (79).

- le rituximab, anticorps monoclonal ciblant la molécule CD20 présente à la surface des lymphocytes B, est recommandé comme option thérapeutique possible en cas d'échec aux autres traitements biologiques ou dans les AJI polyarticulaires sévères. L'efficacité a été rapportée dans

une étude chez des patients avec AJI réfractaires (80).

## **5. Objectifs**

L'objectif principal de cette étude est de déterminer quelles sont les caractéristiques des rhumatismes à début juvénile vus à l'âge de transition (manifestations cliniques, activité de la maladie, résultats biologiques, atteintes radiographiques, traitements), à partir de la cohorte Lyonnaise du Dr Duquesne et de son équipe en rhumatologie pédiatrique.

L'objectif secondaire est d'étudier les décisions et les changements thérapeutiques qui s'opèrent au moment de la transition ainsi que confronter les rhumatismes pédiatriques aux critères de classification des rhumatismes adultes.

## **PARTIE 2: PATIENTS ET METHODES**

### **1. Population**

Cette étude descriptive a inclus des patients ayant été suivis pendant l'enfance, pour la majorité, à l'Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) à Lyon par les Dr Duquesne, Desjonquères, Reumaux et Belot. Un patient a été suivi à Lausanne, 2 à Paris et un à Marseille avant la transition. Les patients étaient atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique ayant débuté dans l'enfance (rhumatisme inflammatoire juvénile ou JIR) parmi: AJI oligo-articulaire, AJI polyarticulaire, AJI systémique, ERA ou rhumatisme psoriasique définis selon les critères ILAR 2001. Les patients avec ostéite chronique multifocale récurrente, lupus ou autres connectivites ont été exclus de l'étude. Au terme du suivi pédiatrique, les patients ont été vus en consultation dite "de transition". Ces consultations ont été réalisées avec le Dr Larbre, rhumatologie adulte, au Centre Hospitalier Lyon Sud, en collaboration avec le pédiatre référent du patient. La période étudiée porte sur les transitions faites entre 2007 et 2014. Les patients ne passant pas par la consultation de transition à cause de la rémission spontanée de leur rhumatisme ou les perdus de vue n'ont également pas été inclus dans l'étude.

### **2. Recueil des données**

Les données ont été recueillies de manière rétrospective sur analyse des dossiers de pédiatrie et de transition.

#### **2.1 Données pédiatriques**

Dans un premier temps, nous avons étudié les caractéristiques de la population concernée par la transition en rhumatologie:

- les données démographiques: sexe, âge au début de la maladie, diagnostic,
- les caractéristiques cliniques tels que le type d'articulation touchée (périphérique, axiale), les manifestations extra articulaires (uvéite, psoriasis, maladie inflammatoire intestinale), l'activité de la maladie,
- les caractéristiques biologiques: la présence du FR, d'anti-CCP, d'ACAN ou du HLA B27.
- les atteintes structurales radiographiques: sacro-iliite, érosion, carpite et atteinte des interphalangiennes distales (IPD)

- et les données concernant les traitements: utilisation d'AINS ou corticothérapie, DMARD'S (salazopyrine et méthotrexate) et biothérapie, leur tolérance et efficacité.

Les atteintes structurales radiographiques étaient prises en compte lorsque citées dans le dossier du patient.

## **2.2 Données à la transition**

Plusieurs paramètres au moment de la transition ont été recueillis:

- le contrôle de la maladie: maladie en activité ou en rémission,
- les changements thérapeutiques effectués.

La rémission de la maladie a été définie par l'absence d'articulation douloureuse ou gonflée.

Nous avons également essayé de reclasser les rhumatismes pédiatriques avec les critères de classification adulte, selon les caractéristiques des AJI au diagnostic. Les critères ACR/EULAR de ont été utilisés pour la polyarthrite rhumatoïde, les critères de Yamaguchi pour la maladie de Still adulte, et les critères ASAS pour les spondyloarthrites.

## **PARTIE 3: RESULTATS**

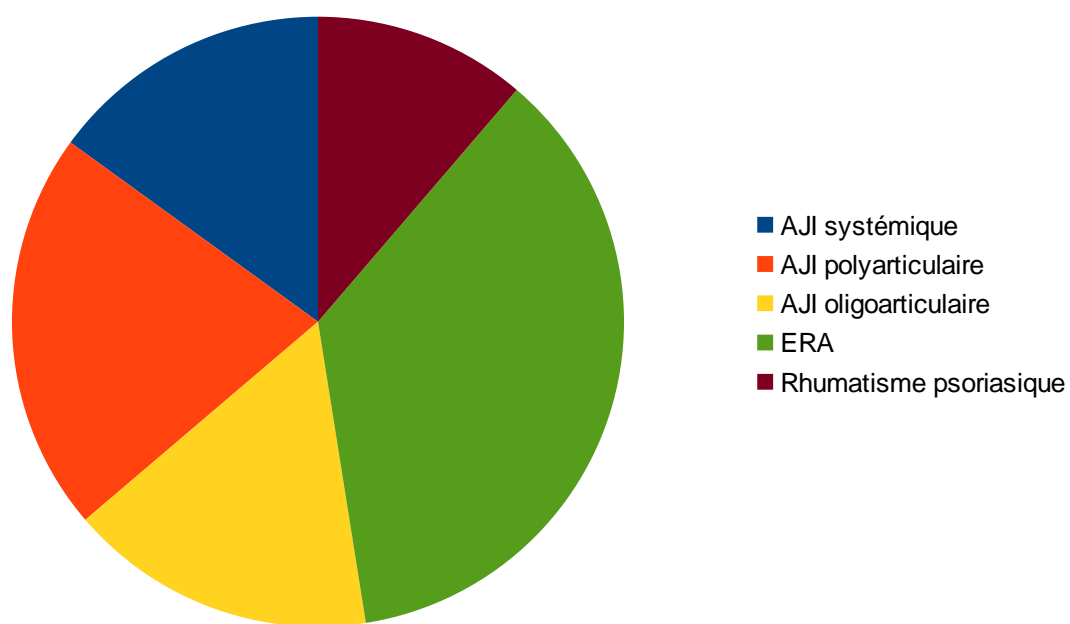
### **1. Caractéristiques de la cohorte**

80 patients ont été inclus, 52 filles (65%) et 28 garçons (35%). L'âge médian observé à la transition était de 19 ans [17;27]. La durée médiane d'évolution de la maladie était de 7 ans [0,5;23]. Les rhumatismes inflammatoires chroniques juvéniles vus à la transition sont représentés par:

- 13 AJI à début oligoarticulaires (16,25%),
- 17 AJI à début polyarticulaires (21,25%),
- 12 AJI à début systémiques (15%),
- 29 ERA (36,25%),
- 9 rhumatismes psoriasiques (11,25%) (Figure 4).

Parmi les atteintes extra-articulaires, 10 patients ont présenté une uvéite (6 à oeil blanc dans le cadre d'une AJI oligoarticulaire et 4 à oeil rouge dans le cadre d'une ERA), 12 ont présenté un psoriasis cutané, une patiente un syndrome de Raynaud et 2 une maladie inflammatoire intestinale. Une atteinte radiographique a été observée chez 30 patients (37,5%): 10 érosions, 6 carpites, 11 sacroiliites et 3 atteintes des articulations interphalangiennes distales. On note également 2 patientes avec atteinte de hanche et une patiente avec atteinte cervicale C1-C2.

En terme de traitement, 8 patients n'avaient aucun traitement (10%), 4 avaient une corticothérapie (5%) à la dose moyenne de 7,5mg/jour pendant plus de 3 mois, 14 étaient sous DMARD'S (17,5%) dont 11 sous MTX avec une posologie moyenne de 12,5mg/semaine et 3 sous SLZ. Sur les 11 patients sous MTX, 7 étaient en monothérapie et 4 étaient en association avec une biothérapie. Enfin, 55 patients étaient sous biothérapie (70%), 51 en monothérapie et 4 en association au MTX: 35 patients sous etanercept, 14 sous adalimumab, 1 sous infliximab, 2 sous tocilizumab et 3 sous anakinra. Le nombre moyen de lignes de biothérapie était de 1,36. Quarante et un patients étaient à leur première ligne de biothérapie, 11 patients à leur deuxième ligne, 2 à leur troisième ligne et 1 patiente à la sixième ligne de biothérapie. Le contrôle clinique du rhumatisme inflammatoire sous traitement est observé à la transition chez 63 patients soit 78,75% (Tableau 5).



**Figure 4 : répartition des rhumatismes inflammatoires chroniques dans la cohorte.**

	Population totale n= 80
Age médian à la transition (ans)	19 [17;27]
Durée médiane d'évolution de la maladie à la transition (années)	7 [0,5;23]
Sexe:	
- féminin	52 (65%)
- masculin	28 (35%)
Diagnostic pédiatrique:	
- AJI systémiques	12 (15%)
- AJI polyarticulaires	17 (21,25%)
- AJI oligoarticulaires	13 (16,25%)
- ERA	29 (36,25%)
- Rhumatismes psoriasiques	9 (11,25%)
Atteintes radiographiques:	
- érosions	10 (12,5%)
- carpites	6 (7,6%)
- sacroiliites	11 (14,1%)
- arthropathie des IPD	3 (3,8%)
Traitement à la transition:	
- Corticoïdes	4 (5%)
- DMARD'S	14 (17,5%)
- Biothérapie	55 (68%)
- Pas de traitement	8 (10%)
Nombre moyen de ligne de biothérapie	1,36
Rhumatisme contrôlé à la transition	63 (78,75%)

IPD: interphalangienne distale

**Tableau 5: caractéristiques de la population totale à la transition**

## 2. Caractéristiques : analyse en sous-groupes

### 2.1. En fonction du type de rhumatisme

- AJI à début systémique (12 patients)

Dans le sous-groupe des AJI systémiques, l'âge médian de transition était plus tardif à 19,5 ans [17;27] et se répartissait en 8 filles (66,6%) et 4 garçons (33,4%). La durée d'évolution de la maladie à la transition était de 11,8 ans en moyenne. Sur le plan biologique, aucun patient ne présentait de FR ou d'anticorps anti-CCP, un patient avait un HLA-B27 positif et un patient avait des ACAN positifs. Onze patients étaient en rémission (91,6%). L'atteinte radiographique était notée dans 33,3% des cas, à savoir 16,6% d'érosions, 8,3% de carpites et 8,3% d'arthropathie des IPD (inter phalangienne distale). Les traitements étaient représentés par les corticoïdes dans 16,6% des cas, les DMARD'S dans 25% et les biothérapies dans 66,6%, dont 2 patients sous l'association etanercept et MTX (4 patients sous etanercept, 1 sous adalimumab et 3 sous anakinra). Un seul patient n'avait aucun traitement. Six patients étaient sous leur première ligne de biothérapie et 2 patients sous leur deuxième ligne.

- AJI à début polyarticulaire (17 patients)

Ce groupe se composait de 14 filles (82,4%) contre 3 garçons (17,6%) et l'âge médian était de 19 ans [18;21]. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 11,06 années. Treize patients étaient en rémission (76,5%). Trois patients étaient positifs pour le facteur rhumatoïde et classés AJI polyarticulaires FR+. Quatre patients soit 22,2% avaient des anti-CCP positifs. Aucun patient n'était positif pour le HLA-B27 et un patient avait des ACAN positifs. Une atteinte radiographique était retrouvée dans 41,2% des cas, soit 17,6% d'érosions et 23,5% de carpites.

Un patient (5,9%) était sous corticoïdes à la transition, 3 patients (17,6%) étaient traités par DMARD'S et 14 (82,3%) par biothérapie, la totalité en monothérapie (10 sous etanercept, 2 sous adalimumab et 2 sous tocilizumab). Dix patients étaient sous leur première ligne de biothérapie, 2 sous leur deuxième ligne, 1 sous sa troisième ligne et une patiente était sous sa sixième ligne de biomédicament.

- AJI à début oligoarticulaire (13 patients)

Ce groupe était constitué de 100% de filles à la transition. L'âge médian dans le sous-groupe des AJI oligoarticulaires était de 19 ans [18;24]. La durée d'évolution de la maladie était de 13 années à la transition en moyenne. Dix patients étaient en rémission soit 76,9%. Deux patients présentaient

des ACAN positifs, aucun ne présentait de FR, d'anti CCP ou la présence de l'antigène HLA B27. Une atteinte oculaire avec uvéite à oeil blanc avait été présente chez 6 patients. Aucune atteinte radiographique n'a été retrouvée. Au niveau des traitements, trois patients n'avaient aucun traitement (23%), 15 patients (15,4%) étaient traités par DMARD'S et 7 (53,8%) par biothérapie, la totalité en monothérapie (4 sous etanercept, 2 sous adalimumab et 1 sous infliximab). Cinq patients étaient à leur première ligne de biothérapie, un à sa deuxième ligne et un à sa troisième ligne.

- ERA (29 patients)

L'âge médian dans le sous-groupe des ERA était de 19 ans [18;22] et comportait une majorité de garçons (58,6%). La durée d'évolution de la maladie à la transition était de 4,46 ans en moyenne. Vingt-quatre patients sont en rémission soit 82,7%. Vingt patients (69%) étaient HLA B27 positifs. Une atteinte extra articulaire était présente chez 7 patients : 4 uvéites, une maladie de Crohn, une atteinte digestive sans maladie inflammatoire intestinale identifiée et 1 psoriasis. Une atteinte radiographique était présente dans 41,4% des cas, avec 11 sacroiliites et 1 patiente avec coxite bilatérale et fusion des vertèbres C1 et C2. Concernant les traitements, Trois patients n'avaient plus aucun traitement. 10% étaient sous AINS à la transition, 20,7% étaient traités par DMARD'S (3 patients sous MTX et 2 sous salazopyrine), et 65,5% par biothérapie, dont 2 patients sous l'association etanercept - MTX (14 sous etanercept et 5 sous adalimumab). Seize patients étaient sous leur première ligne de biothérapie et 3 sous leur deuxième ligne.

- Rhumatisme psoriasique (9 patients)

Les patients avec un rhumatisme psoriasique avaient un âge médian à la transition de 19 ans [18;20] et se divisait en 5 filles (55,6%) et 4 garçons (44,4%). Quatre patients sur 9 avaient des antécédents de psoriasis dans la famille. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 5,72 ans. Cinq patients étaient en rémission soit 55,5%. Un patient présentait des ACAN positifs, et 1 patient un facteur rhumatoïde positif. La totalité des patients présentait un psoriasis cutané, dont une forme palmo plantaire, une atteinte du cuir chevelu et un patient avec une maladie d'Halloppau. Une atteinte radiographique était présente chez 4 patients (44%), à savoir 2 carpites et 2 arthropathies des IPD. Concernant les traitements, 7 patients sur 9 étaient sous biothérapie (77,8%), la totalité en monothérapie (3 sous etanercept et 4 sous adalimumab). Quatre patients étaient à leur première ligne de biothérapie et 3 patients à leur deuxième ligne (tableau 6).

	AJI s. (n=12)	AJI poly (n=17)	AJI oligo (n=13)	ERA (n=29)	RP (n=9)
Age médian à la transition	19.5 [17;27]	19 [18;24]	19 [18;24]	19(18 ;22)	19 (18 ;20)
Durée moyenne d'évolution de la maladie à la transition (années)	11,8	11,06	13	4,46	5,72
Sexe					
- Féminin	8 (66,6%)	14 (82,4%)	13 (100%)	12 (41,4%)	5 (55,6%)
- Masculin	4 (33,4%)	3 (17,6%)	0	17 (58,6%)	4 (44,4%)
Biologie à la transition					
- FR positif	0	3 (17,6%)	0	0	1 (11%)
- Anti CCP positifs	0	4 (23,5%)	0	0	0
- ACAN positifs	1 (8,3%)	1 (5,8%)	2 (15,4%)	0	1 (11%)
- HLA B27 positif	1 (8,3%)	0	0	20 (69%)	0
Atteintes radiographiques:					
- érosions	2 (16,6%)	3 (17,6%)	0	0	0
- carpites	1 (8,3%)	4 (23,5%)	0	0	2 (22,2%)
- sacroiliites	0	0	0	11 (37,9%)	0
- arthropathie des IPD	1 (8,3%)	0	0	0	2 (22,2%)
- autres				1* (3,4%)	
Traitements à la transition :					
- Corticoïdes	2 (16,6%)	1 (5,9%)	0	0	1 (11,1%)
- DMARD'S	3 (25%)	3 (17,6%)	2 (15,4%)	5 (17,2%)	1 (11,1%)
- Biothérapie	8 (66,6%)	14 (82,3%)	7 (53,8%)	19 (65,5%)	7 (77,8%)
- Pas de traitement	1 (8,3%)	0	3 (23%)	4 (13,8%)	0
Nombre moyen de ligne de biothérapie	1,14	1,7	1,5	1,16	1,43
Rémission clinique	11 (91,6%)	13 (76,5%)	10 (76,9%)	24 (82,7%)	5 (55,5%)

**Tableau 6: Caractéristiques de la population à la transition en sous-groupes en fonction du type de rhumatisme**

\*Une patiente avec coxite bilatérale et fusion C1C2

AJI oligo: oligoarticulaire; AJI poly: polyarticulaire; AJI s.: systémique; RP: rhumatisme psoriasique

## 2.2. En fonction du type de traitement

- DMARD'S (14 patients)

Quatorze patients étaient sous DMARD'S à la transition (17,5%) soit: 3 AJI systémiques, 1 AJI polyarticulaire FR+, 2 AJI polyarticulaires FR-, 2 AJI oligoarticulaires, 5 ERA et 1 rhumatisme psoriasique. Onze patients soit 78,6% étaient en rémission. Sept patients (50%) présentaient une atteinte radiographique.

Sous méthotrexate, il existait 11 patients: 3 patients avec AJI systémique dont 2 en association à l'etanercept, 2 patients avec AJI oligoarticulaire, un cas d'AJI polyarticulaire FR+, 2 cas d'AJI polyarticulaire FR- et 3 ERA, dont 2 en association avec l'etanercept. La durée d'évolution de la maladie était de 9,13 ans. La dose médiane de méthotrexate utilisée était de 12,5mg/semaine (7,5 ; 15). Une atteinte structurale était retrouvée chez 54,4% des patients. Cinq patients sous méthotrexate en monothérapie étaient en rémission soit 71,4%. La totalité des patients sous méthotrexate en association à l'etanercept étaient en rémission.

Sous salazopyrine, il existait 3 patients: 2 ERA et 1 rhumatisme psoriasique. La durée d'évolution de la maladie était de 2,3 ans. Une atteinte radiographique de la sacroiliaque était retrouvée chez un cas d'ERA sous salazopyrine. 66,6% des patients sous salazopyrine étaient en rémission (tableau 7a).

En terme de tolérance aux DMARD'S, une cytolyse sous MTX a été observée, ayant conduit à l'arrêt du traitement (9%).

- Biothérapies (55 patients)

A la transition, 55 patients (69%) étaient sous biothérapie soit: 8 AJI systémiques, 2 AJI polyarticulaires FR+, 12 AJI polyarticulaires FR-, 7 AJI oligoarticulaires, 19 ERA et 7 rhumatismes psoriasiques. La rémission était observée chez 48 patients (87,3%). Une atteinte radiographique était retrouvée chez 17 patients (31%) avec 6 érosions, 3 carpites, 6 sacro-iliites et 2 atteintes des IPD.

Sous anti-TNF, il existait 50 patients : 5 AJI systémiques, 12 AJI polyarticulaires FR négatif, 7 AJI oligoarticulaires, 19 ERA et 7 rhumatismes psoriasiques. Trente-cinq patients (70%) étaient sous etanercept, 14 patients (28%) sous adalimumab et un patient (2%) sous infliximab. Parmi eux, 46 patients étaient en monothérapie (83,6%) et 9 patients avaient une association biothérapie-méthotrexate (16,4%). A la transition, 40 patients (80%) étaient en rémission. Une atteinte radiographique était notée chez 12 patients soit 24%. En termes de tolérance, 8 événements indésirables (16%) ont été observés :

- sous etanercept : une cytolysse à deux fois la normale après 8 mois de traitement ; un lupus induit avec test de Farr positif et péricardite à 1 an de traitement chez une patiente avec un rhumatisme psoriasique ; une connectivite mixte avec syndrome de Raynaud, éruption cutanée, retard de croissance et psychomoteur, ACAN et test de Farr positifs chez une patiente avec AJI polyarticulaire ; 2 maladies de Crohn dont une chez un patient avec ERA ; un psoriasis induit après 4 mois de prise. Chez 4 patients, ces effets secondaires ont été responsables d'un changement ou d'un arrêt de biothérapie.

- sous adalimumab : une pustulose infectieuse après 7 mois de traitement, le traitement ayant été repris sans problème après guérison cutanée ; un lupus induit avec éruption cutanée, syndrome de Raynaud, ACAN et Farr positifs après 3 ans de traitement chez une patiente avec un rhumatisme psoriasique chez qui la biothérapie a dû être interrompue.

Sous tocilizumab, il existait deux AJI polyarticulaires FR+, avec une durée d'évolution de leur maladie de 10,75 ans. On retrouve une patiente en rémission et une patiente en activité de sa maladie. Les 2 patientes présentaient une atteinte structurale radiographique avec notamment une carpité bilatérale. Le tocilizumab correspondait en moyenne à leur 4,5<sup>ème</sup> ligne de biothérapie avec un patient à la troisième ligne et un patient à la sixième ligne de traitement.

Sous anakinra, 3 AJI systémiques étaient retrouvées, toutes en rémission clinique à la transition. La durée d'évolution de la maladie était de 15,5 ans. Un cas sur les 3 présentait une atteinte destructrice radiographique avec carpité et érosions. L'anakinra était en moyenne la 1,3<sup>ème</sup> ligne de biothérapie avec 2 patients sous première ligne et 1 patient sous deuxième ligne de traitement (tableau 7b).

- Autres traitements

- Les corticoïdes étaient consommés chez 4 patients à la transition : AJI systémiques (2), 1 AJI polyarticulaire FR+ et 1 rhumatisme psoriasique. La dose moyenne était de 7,5mg/j. La plupart, soit 75% ne sont pas en rémission clinique. L'atteinte radiographique était retrouvée dans 75% des cas, à savoir 2 carpites et 1 érosion des tarses.

- Enfin, 8 patients étaient sans traitement à la transition: 4 ERA, 3 AJI oligoarticulaires et une AJI systémique. Leur durée d'évolution de la maladie était de 10,3 ans. Trois parmi eux présentaient une atteinte radiographique de leur rhumatisme dont 2 sacroiliites et une érosion. Parmi eux, 75% étaient en rémission (tableau 7c).

	Methotrexate n= 11	Salazopyrine n= 3
Age médian à la transition	19 [18;24]	18 [18 ;19]
Durée d'évolution de la maladie à la transition	9,13 années	2,3 années
Sexe		
- Féminin	10 (91%)	2 (66%)
- Masculin	1 (9%)	1 (33%)
Diagnostic		
- AJI oligoarticulaires	2 (18,2%)	0
- AJI polyarticulaires FR+	1 (9%)	0
- AJI polyarticulaires FR-	2 (18,2%)	0
- AJI systémiques	3 (27,3%)	0
- ERA	3 (27,3%)	2 (66,6%)
- Rhumatismes psoriasiques	0	1 (33,3%)
Dose médiane	12,5 mg/semaine (7,5 ; 15)	2 g/jour
Rémission à la transition	9 (82%)	2 (66,6%)
Atteintes radiologiques:		
- érosions	1 (9%)	0
- carpites	2 (18,2%)	0
- sacroiliites	2 (18,2%)	1
- arthropathie des IPD	1 (9%)	0

**Tableau 7a: Caractéristiques de la population à la transition en sous-groupes en fonction du type de traitement - DMARD'S.**

	Etanercept n= 35	Adalimumab n= 14	Infliximab n= 1	Tocilizumab n= 2	Anakinra n= 3
Age médian à la transition	19 [17;22]	19[18;19.5]	18.5	18.5 [18;19]	20 [18;27]
Durée d'évolution de la maladie à la transition	7,93 années	5,38 années	15,5 années	10,75 années	15,5 années
Sexe					
- Féminin	22 (62,9%)	7 (50%)	1 (100%)	2 (100%)	2 (66,6%)
- Masculin	13 (37,1%)	7 (50%)			1 (33,4%)
Diagnostic					
- AJI oligoarticulaires	4 (11,4%)	2 (14,3%)	1 (100%)	0	0
- AJI polyarticulaires FR+	0	0	0	2 (100%)	0
- AJI polyarticulaires FR-	10 (28,6%)	2 (14,3%)	0	0	0
- AJI systémiques	4 (11,4%)	1 (7%)	0	0	3 (100%)
- ERA	14 (40%)	5 (35,7%)	0	0	0
- Rhumatismes psoriasiques	3 (8,6%)	4 (28,5%)	0	0	0
Rémission clinique	30 (86%)	13 (92,8%)	1 (100%)	1 (50%)	3 (100%)
Atteintes radiologiques:					
- érosions	4 (11,4%)	0	0	1 (50%)	1 (33,3%)
- carpites	0	0	0	2 (100%)	1 (33,3%)
- sacroiliites	4 (11,4%)	2 (14,3%)	0	0	0
- arthropathie des IPD	1 (2,8%)	1 (7,1%)	0	0	0
Nombre de ligne de biothérapie	1	1,7	3	4,5	1,3

**Tableau 7b: Caractéristiques de la population à la transition en sous-groupes en fonction du type de traitement- Biothérapies.**

	AINS n= 5	Corticoïdes n= 4	Aucun traitement n= 8
Age médian à la transition	19 [18;22]	18.5 [18;23]	19 [18;20]
Durée d'évolution de la maladie à la transition	5 ,75 années	12,25 années	10,3 années
Sexe			
- Féminin	3 (60%)	3 (75%)	6 (75%)
- Masculin	2 (40%)	1 (25%)	2 (25%)
Diagnostic			
- AJI oligoarticulaires	1 (20%)	0	3 (37,5%)
- AJI polyarticulaires FR+	0	1 (25%)	0
- AJI polyarticulaires FR-	0	0	0
- AJI systémiques	0	2 (50%)	1 (12,5%)
- ERA	3 (60%)	0	4 (50%)
- Rhumatismes psoriasiques	1 (20%)	1 (25%)	0
Dose moyenne	\	7,5 mg/jour	\
Rémission à la transition	1 (20%)	1 (25%)	6 (75%)
Atteintes radiologiques:			
- érosions	0	1 (25%)	1 (12.5%)
- carpites	1 (20%)	2 (50%)	0
- sacroiliites	1 (20%)	0	2 (25%)
- arthropathie des IPD	0	0	0

**Tableau 7c: Caractéristiques de la population à la transition en sous-groupes en fonction du type de traitement- Autres traitements.**

### **3. Changements thérapeutiques réalisés à la transition**

Les changements thérapeutiques à la transition ont concerné 29 patients sur 80 soit 36,25%.

#### **3.1. Changements dans la population générale**

Un arrêt de la salazopyrine a été constaté et 5 introductions de MTX ont été réalisées. Concernant les corticoïdes, seulement un arrêt a été observé et il n'existait pas d'introduction de corticothérapie. Enfin pour les 55 biothérapies, il a été noté 6 espacements (1 pour le tocilizumab, 2 pour l'adalimumab et 3 pour l'etanercept) et 4 rapprochements des injections (1 pour l'adalimumab et 3 pour l'etanercept). Trois traitements par biothérapies, exclusivement l'etanercept, ont été introduits, et aucun arrêt n'a été réalisé (tableau 8a).

#### **3.2. Changements des traitements par DMARD'S et corticoïdes en fonction du rhumatisme**

Du MTX a été introduit chez 3 patients avec AJI oligoarticulaire. Aucun autre changement n'a été observé dans ce groupe. Dans les AJI polyarticulaires FR-, un arrêt de la corticothérapie a été observé. Dans le groupe des ERA, il existait 1 arrêt de salazopyrine et une introduction de MTX. Enfin, dans les rhumatismes psoriasiques, une introduction de MTX a été notée (tableau 8b).

#### **3.3. Changements dans la biothérapie en fonction du rhumatisme**

Dans les AJI oligoarticulaires, seulement un patient était concerné et débutait une biothérapie. Un espacement des injections de biomédicament était institué dans les AJI polyarticulaires FR+. Chez les AJI polyarticulaires FR-, il a été réalisé 4 espacements de biothérapie et une introduction d'etanercept. Dans les AJI systémiques, un rapprochement des injections a été noté. Concernant les ERA, il existait également quelques changements : 3 rapprochements des prises et une introduction de biothérapie. Enfin, un espacement des injections dans les rhumatismes psoriasiques a été observé (tableau 8c).

	Population générale n= 80
Arrêt du DMARD'S	1 (1,25%)
Introduction d'un DMARD'S	5 (6,25%)
Arrêt des corticoïdes	1 (1,25%)
Introduction de corticoïdes	0
Modification de la fréquence de la biothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>Espacement</li> <li>Rapprochement</li> </ul>	6 (7,5%) 4 (5%)
Arrêt de la biothérapie	0
Introduction d'une biothérapie	3 (3,75%)

**Tableau 8a : changements thérapeutiques institués à la transition dans la population générale de l'étude.**

	AJI oligo n= 13	AJI poly FR+ n= 3	AJI poly FR- n= 15	AJI s. n= 12	ERA n= 28	RP n= 9
Arrêt du DMARD'S	0	0	0	0	1 (3,6%)	0
Introduction d'un DMARD'S	3 (23%)	0	0	0	1 (3,6%)	1 (11%)
Arrêt des corticoïdes	0	0	1 (6,6%)	0	0	0
Introduction des corticoïdes	0	0	0	0	0	0

oligo: oligoarticulaire; poly: polyarticulaire; s.: systémique; RP: rhumatisme psoriasique

**Tableau 8b: changements thérapeutiques institués à la transition en fonction du rhumatisme pour les DMARD'S et corticoïdes.**

	AJI oligo n=13	AJI poly FR- n=14	AJI poly FR+ n=3	AJI s. n=12	ERA n=29	RP n=9
Fréquence:						
- espacement	0	4 (28,6%)	1	0	0	1 (11%)
- rapprochement	0	0	0	1 (8,3%)	3 (10,3%)	0
Arrêt de la biothérapie	0	0	0	0	0	0
Introduction d'une biothérapie	1 (7,7%)	1 (7,1%)	0	0	1 (3,4%)	0

**Tableau 8c: changements thérapeutiques institués à la transition en fonction du rhumatisme pour les biothérapies.**

#### **4. Comparaison aux critères de classification adulte et changements diagnostiques**

##### **4.1. Changements de diagnostic observés à la transition**

A la transition, 5 diagnostics sont revisités :

- 2 AJI systémiques sont revus pour des rhumatismes psoriasiques. Ces 2 patients ne répondaient pas aux critères de Yamaguchi pour la maladie de Still mais répondaient aux critères ASAS de spondyloarthrite périphérique avec psoriasis,
- 1 AJI oligoarticulaire est revue pour un rhumatisme psoriasique répondant aux critères ASAS de spondyloarthrite périphérique,
- 1 ERA est revu pour un rhumatisme psoriasique ne répondant pas aux critères ASAS de spondyloarthrite mais répondant aux critères CASPAR pour le rhumatisme psoriasique,
- 1 AJI polyarticulaire FR négatif est revue pour une connectivite mixte avec ACAN positifs.

##### **4.2. Comparaison aux critères de classification adulte**

En confrontant les différents rhumatismes pédiatriques aux critères de classification des rhumatismes adultes :

- 5 AJI à début systémique remplissent les critères de Yamaguchi pour la maladie de Still de l'adulte mais avec des données manquantes pour 4 patients. Un patient remplit les critères ASAS pour la spondyloarthrite périphérique articulaire avec un HLA-B27 positif, arthrite et psoriasis. Aucun patient ne remplit les critères ACR/EULAR de la PR.

- 5 AJI à début polyarticulaire, soit 29%, remplissent les critères ACR/EULAR de la polyarthrite rhumatoïde. Aucun patient ne remplit les critères de Yamaguchi pour la maladie de Still adulte ni les critères ASAS pour les spondyloarthrites.

- 7 AJI à début oligoarticulaire remplissent les critères ASAS pour la spondyloarthrite périphérique articulaire: 5 patients avec arthrites et uvéites, 1 patient avec arthrite et psoriasis et 1 patient avec arthrite, uvéite et MICI. Les uvéites sont en revanche des uvéites à œil blanc, mais la classification ASAS ne précise pas le type d'uvéite. Aucun patient ne valide les critères de Yamaguchi pour la maladie de Still ou ACR/EULAR pour la PR.

- 22 ERA remplissent les critères ASAS de la spondyloarthrite: 11 patients valident les critères ASAS de la spondyloarthrite axiale. La totalité correspond à des spondyloarthrites axiales radiographiques. Onze patients remplissent les critères de la spondyloarthrite périphérique. Parmi eux, 6 patients ont une forme enthésitique et arthritique, 3 ont une forme enthésitique pure et 2 ont une forme arthritique pure. Aucun patient ne remplit les critères de Yamaguchi et les critères ACR/EULAR.

- 9 rhumatismes psoriasiques soit 100% remplissent les critères ASAS des spondyloarthrites périphériques articulaires. Aucun patient ne remplit les critères de Yamaguchi et les critères ACR/EULAR (tableau 9).

	AJI poly n= 17	AJI s n= 12	AJI oligo n= 13	ERA n= 29	RP n= 9
Critères ACR/EULAR PR	5 (29%)	0	0	0	0
Critères de Yamaguchi maladie de Still	0	5*	0	0	0
Critères ASAS spondyloarthrite axiale	0	0	0	11 (38%)	0
Critères ASAS spondyloarthrite périphérique	0	1	7 (54%)	11 (38%)	9 (100%)

\* 4 manquant de données

**Tableau 9: Comparaison des AJI aux critères de classification des rhumatismes adulte**

## **PARTIE 4: DISCUSSION**

Cette étude paraissait nécessaire du fait du manque de données dans la littérature concernant les caractéristiques des patients avec AJI vus à l'âge de transition ainsi que les changements opérés à cette période charnière. La plupart des études ne décrivent pas le devenir des patients après l'âge pédiatrique. Hilderson et al. ont examiné les conditions pour un passage optimal de la pédiatrie à la médecine adulte chez les AJI, telles que la préparation des adolescents au transfert, ou encore le contrôle de la participation des parents, mais n'ont pas étudié la population que cela concernait ni les changements thérapeutiques observés à la transition (81). Dans cette étude, nous avons étudié les caractéristiques des patients avec AJI passant par la transition rhumatologie pédiatrique - rhumatologie adulte afin de mieux connaître le profil de leur maladie en vue de proposer une prise en charge et une surveillance adaptées. Nous avons voulu également montrer que la transition n'est pas seulement un transfert de dossiers, une étape pour le patient mais aussi l'occasion de réfléchir en équipe pour revoir la prise en charge, prendre des décisions et réaliser des changements lorsque ceux-ci sont nécessaires en collaboration pédiatre - rhumatologue adulte.

### **1. Analyse de la population**

#### **1.1 Épidémiologie des AJI**

Dans cette étude, les ERA sont les rhumatismes inflammatoires chroniques les plus représentés (36.2%), suivis par les AJI polyarticulaires (21.3%) et oligoarticulaires (16.3%), et enfin par les AJI systémiques (15%) et les rhumatismes psoriasiques (11.2%). La prévalence de ces différents rhumatismes est mal connue, peu de données existant dans la littérature. Les études ayant été réalisées retrouvent des chiffres un peu différents, avec plutôt une prédominance d'AJI oligo et polyarticulaires puis d'ERA (13). Ces constatations dans la littérature sont faites dans des études qui évaluent une population pédiatrique, dont l'âge s'étend de la naissance à 16 ans. Or, notre étude est ciblée sur les patients à l'âge de transition (âge médian 19 ans) et cette population diffère donc probablement de la population pédiatrique avec notamment l'inclusion de ERA vues à l'adolescence et l'exclusion de certaines AJI oligoarticulaires dont le suivi a été interrompu avant l'âge de transition du fait d'une rémission prolongée. La durée d'évolution de la maladie dans notre cohorte est ainsi bien plus courte pour les ERA (4.46 ans) en comparaison aux AJI oligo (13 ans) et polyarticulaires (11.06 ans), suggérant que les ERA sont des maladies débutant plus tardivement avec des patients le plus souvent encore suivis à l'âge de transition. La prédominance de garçons dans le groupe ERA et de filles dans les groupes AJI oligo et polyarticulaires est bien concordante avec les données des précédentes études (82).

## **1.2. Rémission clinique**

Concernant l'activité de la maladie, la plupart des patients de la cohorte (78,75%) arrivent à l'âge de transition en rémission de leur rhumatisme. L'important taux de rémission de l'étude tient en partie au souhait, lorsque cela est possible, de n'effectuer la transition pédiatrie-adulte que lorsque la maladie est en rémission ou peu active. Dans l'étude, les taux de rémission dans les différents types d'AJI sont comparables. En revanche, aucun test statistique n'a été réalisé pour comparer les groupes et donc aucune conclusion ne peut être faite. Dans la littérature, les études retrouvent en général un taux de rémission plus faible que dans notre cohorte avec la persistance de l'activité de la maladie chez un tiers des patients et une proportion plus importante d'AJI polyarticulaires et systémiques en activité que d'AJI oligoarticulaires (83). En effet, les AJI oligoarticulaires sont le sous-type parvenant le plus souvent à la rémission avec comme principal problème l'atteinte oculaire (uvéïtes), et finalement peu de destructions articulaires (84). Encore une fois, ces études ne sont pas réalisées sur une population exclusivement à l'âge de transition comme celle-ci et peut expliquer les divergences. Concernant le rhumatisme psoriasique, celui-ci est associé à un taux de rémission plus faible que les autres groupes d'AJI dans les différentes études, y compris dans notre cohorte, mais reste très variable en fonction de la présentation clinique (85). Les données de la littérature suggèrent également une moins bonne qualité de vie à l'âge adulte des rhumatismes psoriasiques ayant débuté dans l'enfance, ainsi que plus de douleurs chez les patients avec rhumatismes psoriasiques et ERA (86). Les études observationnelles montrent que moins de 20% des patients avec ERA sont en rémission de leur maladie à 5 ans (71, 86, 87). Une étude française de Wipff et al, réalisée à l'ère des biothérapies, montre que les ERA ont les scores d'évaluation psychique les moins bons alors que l'impact physique est finalement limité. Les auteurs expliquent ceci par le développement plus tardif, à l'adolescence, des spondyloarthropathies, qui pourrait avoir un impact psychologique plus important qu'une maladie à développement infantile comme les autres AJI (88). L'équipe de J. Davidson a mis en évidence des facteurs de risques d'avoir une maladie active et évolutive. Ces facteurs prennent en compte le sous type "rhumatisme psoriasique", un âge jeune de survenue de la maladie dans les AJI oligo et polyarticulaires FR négatif, des ACAN positifs (risque d'uvéïtes), un FR positif, la présence de nodules sous cutanés, le délai diagnostique et un contrôle de la maladie obtenu tardivement (85).

## **1.3. Atteinte structurale**

Sur le plan structural, les atteintes radiographiques dans notre étude concernent surtout les AJI polyarticulaires et systémiques en comparaison aux AJI oligoarticulaires, avec un nombre plus élevé d'érosions et de carpites. Ces données sont en accord avec l'étude de Giancane et al, ayant décrit une atteinte prépondérante des carpes dans les AJI, avec une fréquence plus importante dans les groupes

50

AJI polyarticulaires et systémiques que dans le groupe AJI oligoarticulaires (89). Dans la littérature, les deux atteintes articulaires radiographiques les plus fréquemment retrouvées sont le carpe et la hanche, avec une association entre carpite et maladie plus sévère, répondant moins bien aux thérapeutiques (90, 91). Dans la grande majorité des cas, la destruction articulaire a lieu dans la première année d'évolution de la maladie, d'où l'intérêt d'un contrôle rapide du rhumatisme par les traitements (92). Dans notre groupe d'ERA, il existe 39% de sacroiliites. Pagnini et al ont estimé que 30% des patients avec ERA développent une sacroiliite en IRM à 1 an d'évolution de la maladie (93). Dans l'étude de Lin et al, 64% des patients avec ERA présentent une sacroiliite à l'IRM, tandis que 40,6% sont positifs pour le HLA-B27. Les auteurs montrent également qu'une atteinte de hanche à l'IRM serait prédictive de la survenue d'une sacroiliite. Dans cette étude, 97% des patients avec sacroiliite à l'IRM sont symptomatiques et 87% ont un examen clinique anormal. Dans le suivi, ils ont mis en évidence que 69% des patients améliorent leur atteinte sacroiliaque à l'IRM après traitement par etanercept avec diminution de l'œdème osseux et de l'inflammation synoviale (94). Dans la cohorte, 22% des patients avec rhumatisme psoriasique présentent une arthropathie des IPD alors que la littérature retrouve un chiffre plus important, en général entre 40 et 50%. Des lésions des articulations sacroiliaques ont également été décrites chez l'enfant et l'adulte mais sont en revanche absentes de notre cohorte de rhumatismes psoriasiques (95).

#### **1.4. Atteintes extra articulaires**

- **Uvéites**

Dans notre étude, 6 patients sur 13 (46%) avec AJI oligoarticulaire présentent une uvéite à œil blanc dont 2 avec ACAN positifs. Il est important de noter que les uvéites des AJI oligoarticulaires sont le plus souvent asymptomatiques, avec un œil blanc non douloureux, à l'inverse des uvéites d'ERA qui sont représentées par un œil rouge et douloureux. Dans la littérature, la prévalence des uvéites est de 12% dans l'ensemble des AJI (96). Les AJI oligoarticulaires sont les plus touchées, avec un taux de 25% chez les patients avec AJI oligoarticulaires étendues et 16% chez les patients avec AJI oligoarticulaires persistantes (97). Les facteurs prédictifs de survenue d'une uvéite dans les AJI oligoarticulaires semblent être un âge d'installation de la maladie précoce et la présence d'ACAN (98, 99). Chez les patients avec ERA, 4 patients sur 29 (13,8%) présentent une uvéite dans la cohorte, tous positifs pour le HLA B27. Dans la littérature, Ramanathan et al décrivent en effet une fréquence plus importante d'uvéite chez les patients ERA lorsqu'ils sont positifs pour l'HLA B27. Ils rapportent la présence d'une uvéite davantage que dans notre cohorte, chez un patient sur trois (100).

- **Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)**

Dans notre étude, 1 patient avec ERA présente une maladie de Crohn et un patient ERA présente des manifestations digestives à type de diarrhées répétées sans maladie inflammatoire intestinale identifiée en endoscopie. Dans la littérature, environ 6,5% des patients avec ERA développent une MICI mais 60% des patients présentent une atteinte intestinale infra clinique (100). Une étude de Stoll et al a mis en évidence un taux de calprotectine fécale plus élevé chez les patients avec ERA que chez les patients avec un autre type d'AJI suggérant un lien très étroit des ERA avec les MICI (101).

- **Psoriasis**

La totalité de la population avec rhumatisme psoriasique de la cohorte présente une atteinte cutanée avec notamment un cas d'atteinte palmo plantaire et unguéale. Dans la littérature, dans 48% des cas l'atteinte articulaire précède l'atteinte cutanée, dans 11% des cas l'atteinte est simultanée et dans 41% des cas l'atteinte cutanée précède l'atteinte articulaire. Une atteinte unguéale serait présente chez 3/4 des patients (102). Cette présentation articulaire plus précoce que les lésions cutanées peut expliquer la difficulté du diagnostic pédiatrique et peut poser problème à l'âge adulte pour la classification de ces rhumatismes.

## **1.5. Traitements**

### **1.5.1. Utilisation**

Dans la population générale de la cohorte, 70% des patients sont sous biothérapie à la transition, avec un taux atteignant les 83% dans le sous-groupe AJI polyarticulaires. A l'inverse, le groupe AJI oligoarticulaires est le groupe qui présente le moins de biothérapies et le plus de patients sans traitement de fond. Cet aspect souligne encore une fois le caractère plus agressif et plus sévère des AJI polyarticulaires. Peu de patients (5%) ont une corticothérapie à la transition, certainement du fait de l'efficacité des traitements de fond. L'utilisation des corticoïdes a en effet nettement diminué ces dernières années avec l'arrivée des biothérapies. Leurs principales utilisations demeurent dans l'attente des effets bénéfiques des traitements de fond à l'introduction et également dans la survenue de complications des AJI, tels que le syndrome d'activation macrophagique. Dans les AJI systémiques, l'utilisation de la corticothérapie a laissé place aux biothérapies comme l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (anakinra) et l'anti-récepteur à l'IL-6 (tocilizumab) (103). Par ailleurs, les biothérapies les plus représentées dans l'étude sont les anti-TNF alpha. Ceci peut-être expliqué par le fait que les anti-TNF alpha ont l'AMM dans la totalité des AJI, à l'inverse de l'anakinra et du tocilizumab, et également par leur ancienneté d'utilisation. En effet, l'anti TNF alpha le plus utilisé

dans la cohorte est l'etanercept, première biothérapie ayant eu l'AMM dans les AJI en 2003 (72). Dans l'étude, aucun patient n'est traité par l'abatacept à la transition. Chez l'enfant, l'abatacept dispose de l'AMM dans l'AJI polyarticulaire à partir de 6 ans, ayant une réponse insuffisante à d'autres traitements incluant au moins un anti-TNF. Cette AMM dans les AJI polyarticulaires est récente et date seulement de 2010 (79). Par ailleurs, cette absence dans l'étude s'explique aussi par l'indication limitée aux AJI polyarticulaires et au fait que les patients sont pour la plupart encore sous leur 1ère ligne de biothérapie à la transition. En effet, le nombre moyen de ligne de biothérapie à la transition est de 1,36. Chez les patients avec AJI polyarticulaires, ce nombre est cependant plus élevé, sous-entendant une difficulté plus importante à induire une rémission dans ce sous-groupe. Il est également important de souligner dans l'étude que l'etanercept, lorsqu'il est prescrit, l'est systématiquement en 1ère ligne de biothérapie. Ces résultats sont en accord avec l'étude d'Horneff et al, qui montre que le changement de biothérapie est rare chez l'enfant et semble plutôt observé dans les AJI polyarticulaires et systémiques (104). Romano et al décrivent dans leur étude une majorité de patients conservant leur biothérapie initiale et de manière générale une moins bonne efficacité des 2ème et 3ème lignes de biothérapie (105).

### **1.5.2. Tolérance**

- **AINS**

Dans notre cohorte, la quasi totalité des patients a reçu dans l'histoire de leur maladie des AINS. Aucun effet secondaire n'a été rapporté. Dans la littérature, plusieurs études montrent un bon profil de tolérance des AINS chez les enfants avec AJI (106, 107). L'étude prospective de Szer et al, évaluant les complications rénales de l'utilisation des AINS en pédiatrie, montre qu'il existe 10% d'enfants avec hématurie microscopique et/ou protéinurie à la bandelette urinaire, évoluant tous favorablement spontanément sans hypertension artérielle associée (108). Les différents types d'atteinte rénale possibles sont l'insuffisance rénale vasomotrice en cas de traitement prolongé avec risque de nécrose tubulaire aiguë, une néphrite tubulo-interstitielle aiguë ou encore une tubulopathie proximale en cas d'ingestion massive d'aspirine (109). Sur le plan digestif, l'étude rétrospective de Keenan et al a mis en évidence 1% de gastropathie chez les enfants consommant des AINS. Au cours du suivi sur 15 ans, 10 patients sur 702 seulement développent une œsophagite, une gastrite ou un ulcère gastro-duodéal (110).

- **Corticoïdes**

Dans l'étude, 4 patients ayant consommé une corticothérapie prolongée présentent un retard de croissance, la totalité étant des AJI polyarticulaires. La littérature décrit en effet un impact sur la

croissance lorsque la durée de la corticothérapie dépasse un an, à des doses supérieures à 0,2-0,3 mg/kg/jour (111). Les effets d'un traitement par hormone de croissance sont controversés dans les retards de croissance cortico-induits (103). Dans la cohorte, un patient présente une ostéoporose cortisonique. Soybilgic et al ont mis en évidence dans leur étude que seuls 21% des enfants avec AJI avaient une évaluation densitométrique à l'initiation de la corticothérapie et 42% des patients au cours du suivi. En revanche, peu de recommandations existent sur l'utilisation de la densitométrie chez l'enfant sous corticothérapie (112).

- **Méthotrexate**

Dans la cohorte, seul un patient a présenté une cytolysé hépatique sous méthotrexate ayant conduit à l'arrêt du traitement. Les différentes études de tolérance du MTX en pédiatrie évaluent les effets secondaires sévères comme rares (cytolysé hépatique, cytopénie) (113). En revanche, les intolérances digestives tels que nausées, vomissements et troubles du transit sont fréquentes et représentent 10 à 20% des cas en fonction des études (114).

- **Biothérapies**

Sous biothérapie, 14,5% des patients ont présenté un effet indésirable dans l'étude, s'agissant dans la totalité des cas d'événements peu sévères. Ces données sont concordantes avec la littérature, rapportant une bonne tolérance des biothérapies débutées jeunes (115-118). Ces effets indésirables se sont déroulés sous etanercept et adalimumab exclusivement. Aucun effet secondaire n'a été décrit sous tocilizumab, infliximab ou anakinra. Les effets secondaires décrits sous anti-TNF alpha chez l'enfant sont:

- les néoplasies: aucun cas de néoplasie n'a été observé dans notre cohorte. Dans la littérature, Diak et al n'observent pas de sur risque de néoplasie sous anti-TNF alpha. Le nombre de lymphomes, leucémies, mélanomes ou autres cancers solides est similaire à la population générale (119). Simard et al observent dans leur étude une incidence plus importante de cancers chez les enfants avec AJI par rapport à la population générale en dehors de tout traitement par anti-TNF alpha (120). Les mêmes observations ont été faites chez l'adulte avec la PR (121).

- les infections sévères et tuberculose: aucun cas de tuberculose n'a été noté dans notre cohorte. Une pustulose infectieuse après 7 mois d'adalimumab a été observée. Dans la littérature, le taux d'infections peu sévères varie de 8 à 97% selon les études et est représenté essentiellement par des infections respiratoires hautes. Les infections sévères sont rares et varient de 0 à 9%. Il s'agit principalement d'infections respiratoires basses et ostéo-articulaires (122). Ces variations en fonction des études tiennent des différents sous types d'AJI inclus et des traitements par corticoïdes

ou DMARD'S associés. Ce risque faible peut notamment être expliqué par la vigilance des pédiatres concernant la vaccination des enfants. Les recommandations sont de suivre le calendrier vaccinal usuel et de systématiquement vacciner les enfants devant recevoir un immunosuppresseur ou une biothérapie contre la grippe et le pneumocoque (123). Concernant le risque de tuberculose, les différentes études montrent un risque faible, inférieur à 1%, de développer l'infection sous anti-TNF alpha (124-126).

- les effets paradoxaux: une fréquence d'effets paradoxaux est à noter dans l'étude avec 2 cas de lupus induits, 2 maladies de Crohn, un psoriasis et une connectivite mixte. Concernant les 2 cas de lupus: un concerne une patiente avec rhumatisme psoriasique ayant développé une péricardite ainsi que des ACAN et un test de Farr positifs après 1 an d'etanercept. L'autre cas concerne également une patiente avec rhumatisme psoriasique ayant développé un syndrome de Raynaud avec ACAN et Farr positifs après 3 ans d'adalimumab. Une maladie de Crohn a été développée chez une patiente avec AJI oligoarticulaire après 7 ans d'etanercept et une chez un patient avec ERA après 1 an d'etanercept. D'autres études ont montré une augmentation du risque de maladies auto immunes extra articulaires sous biothérapies chez l'enfant (127, 128). De nombreuses observations de lupus induit par les anti-TNF alpha ont été publiées. Dans la plupart des cas, il s'agit de formes cutanées avec hypocomplémentémie et apparition d'anticorps anti-ADN natif, rarement de formes disséminées sévères (129-131). Lim et al ont également montré que l'utilisation de l'etanercept était associée à un nombre plus important d'uvéïtes que l'adalimumab ou l'infliximab (132). Par ailleurs, un nombre important de maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI) a été observé chez des patients avec AJI sous etanercept (133). Ces observations font discuter de l'origine de ces MICI: effet paradoxal ou évolution naturelle de la maladie sous etanercept. Ces observations ne sont pas notées avec l'infliximab et l'adalimumab très probablement du fait de leur efficacité démontrée dans les manifestations digestives des MICI.

## **2. Modalités de transition**

L'âge médian de transition ici se situe à 19 ans. Dans le consensus de l'American college of physicians and American society of internal medicine, il est recommandé de créer un plan de soins pour la transition à partir de 14 ans avec le patient et sa famille (39). Les études à ce sujet sont controversées car pour R. Viner une cible de transition à 18 ans serait à privilégier. Selon lui, plus tôt, beaucoup de jeunes atteints de maladie chronique n'ont pas fini leur croissance et leur développement pubertaire, les services adultes n'étant pas habitués à gérer ce genre de problème (134). D'un autre côté, pour McDonagh qui a mené une étude sur l'impact d'une transition précoce

chez des patients atteints d'AJI, un âge entre 11 et 14 ans semble donner de meilleurs résultats qu'une transition effectuée vers l'âge de 17 ans (135). Dans d'autres pathologies chroniques comme le diabète ou les maladies digestives, il n'existe pas d'âge idéal de transition, bien que celui-ci se trouve en général entre 16 et 20 ans, et est fonction de la maturité physique et émotionnelle du patient ainsi que de son autonomie dans la gestion de sa maladie (37, 136). La transition doit donc probablement être un acte personnalisé, fonction de la préparation du patient et du statut de sa maladie, et doit avant tout être anticipée. A Lyon, la transition passe par une consultation commune pédiatre-rhumatologue, ayant lieu dans le département de médecine adulte. Plusieurs questions restent en suspend et nécessitent des études évaluant l'aspect qualitatif de la transition: combien de consultations communes seraient nécessaires avant de définitivement assurer le suivi en médecine adulte? Serait-il judicieux que le rhumatologue adulte vienne à la rencontre du jeune patient dans le service de pédiatrie plus tôt? Le contact en consultation avec des patients âgés, suivis pour leur rhumatisme et pouvant présenter des déformations articulaires, est-il à éviter pour ne pas brusquer les adolescents ou doit être au contraire favoriser pour permettre des échanges d'expérience?

Enfin, des programmes d'éducation thérapeutique à cette période critique pourraient très probablement aider ces jeunes dans leur transition. La rencontre avec d'autres patients permettrait un partage d'expériences, de questionnements et de doutes. Le dialogue avec les interlocuteurs médicaux et paramédicaux de médecine adulte serait un moyen d'appivoiser également l'adolescent et de gagner une certaine confiance. Plusieurs études montrent la nécessité de ces programmes d'éducation thérapeutique avec l'observation de meilleurs résultats médicaux en rhumatologie comme dans d'autres maladies chroniques (135).

### **3. Analyse des changements opérés à la transition**

#### **3.1. Changements thérapeutiques**

Dans la littérature, Schmeling et al ont mis en évidence le changement des pratiques professionnelles dans la prise en charge des AJI sur ces dernières années. Ils ont souligné l'importance du contrôle rapide de la maladie et la nécessité de la mise en route d'une biothérapie chez des patients présentant des facteurs de risque d'une maladie évolutive. Ils n'ont en revanche pas précisé les changements opérés à la transition (137). Beaucoup d'études évaluent la transition en s'intéressant aux recommandations pour établir une bonne transition: comment procéder, comment faire en sorte que le patient vive cette étape le mieux possible. En revanche, peu mettent l'accent sur la transition comme période de décisions, de revisites diagnostiques ou de changements thérapeutiques. Or, la transition est très souvent l'occasion de réfléchir sur un dossier, de compléter

parfois par des examens ou encore de réadapter les traitements en ayant à la fois l'expérience du pédiatre et celle du rhumatologue adulte. Dans la cohorte, 36% des patients observent un changement dans leur prise en charge thérapeutique. Parmi eux, 55,2% présentent un allègement de leur traitement et 44,8% un renforcement thérapeutique. Ceci est en accord avec une grande majorité de patients en rémission au moment de la transition dans l'étude. Les changements les plus observés sont des ajustements des DMARD'S, représentant 45% des modifications. Concernant les biothérapies, aucune d'entre elles n'a été arrêtée et une seule a été introduite. Les changements les plus fréquemment constatés sont des modifications de fréquence d'administration avec des espacements ou rapprochements des injections. Dans les AJI, il n'existe pas de recommandations concernant la décroissance thérapeutique sous MTX et/ou biothérapies pour les patients en rémission clinique. Chez l'adulte, de nombreuses études se sont intéressées à la conduite à tenir vis à vis des traitements pour un patient en rémission, à la fois dans un souci de tolérance et d'effets secondaires de ces traitement mais aussi par souci économique. L'étude OPTIMA évaluant les PR sous MTX et adalimumab pendant 6 mois puis MTX seul, a retrouvé que 44% des patients avaient une faible activité de leur maladie et seulement 34% étaient en poussée de leur maladie après 6 mois de monothérapie par MTX (138). A l'inverse, les études PRESERVE ou PRIZE qui comparent les PR qui arrêtent l'etanercept versus ceux qui diminuent les doses, ont montré un meilleur taux de rémission prolongée dans le groupe diminution de dose que dans le groupe arrêt de l'etanercept (139, 140). L'étude STRASS quant à elle a étudié l'espacement des injections d'etanercept et adalimumab chez des patients avec PR en rémission, et a montré que l'activité de la maladie restait contrôlée dans la stratégie d'espacement. En 2013, l'EULAR a recommandé pour les PR en rémission de commencer la décroissance thérapeutique en arrêtant dans un premier temps la biothérapie plutôt que le MTX. Une récente étude dans les AJI montre au contraire un intérêt à maintenir la biothérapie et a stoppé dans un premier temps le MTX avec une survie sans poussée de la maladie diminuée dans les AJI polyarticulaire et ERA après arrêt de l'anti-TNF alpha et maintien du MTX versus retrait du MTX et maintien de l'anti-TNF alpha (141). La question de la conduite à tenir devant un rhumatisme inflammatoire chronique en rémission sous biothérapie persiste donc et devient également un véritable enjeu économique.

Dans la cohorte, les ERA sont les rhumatismes les plus touchés par des modifications thérapeutiques visant à renforcer la prise en charge. Ceci est en accord avec les précédentes études d'Hersh et al. ou de Weiss et al. rapportant une difficulté plus importante à parvenir à la rémission dans les ERA et donc une nécessité de renforcement thérapeutique (86, 87).

### 3.2. Diagnostics revus à la transition

Dans l'étude, 4 diagnostics ont été redressés à l'âge adulte pour un rhumatisme psoriasique dont 3 ayant été sous anti-TNF alpha. Dans ces 3 cas on peut discuter soit d'un psoriasis cutané révélé plus tard dans la maladie faisant alors revoir le diagnostic, soit d'un effet paradoxal de la biothérapie. Le diagnostic de rhumatisme psoriasique est fréquemment fait après un précédent diagnostic d'AJI d'un autre type, avec le développement d'une atteinte cutanée plus tardive, quelques mois ou années après les premières manifestations de la maladie. Un tiers des patients subissent un changement de diagnostic pour un rhumatisme psoriasique en moyenne après 4,2 années d'évolution (142). Certains auteurs vont jusqu'à suggérer que le rhumatisme psoriasique ne serait pas une entité à part mais plutôt une manifestation extra-articulaire associée à un des sous-types d'AJI. La symptomatologie articulaire, l'évolution structurale et la réponse aux traitements seraient les mêmes chez les patients avec AJI oligo ou polyarticulaire et les patients avec rhumatisme psoriasique. L'exception est cependant la dactylite, qui n'est présente que dans les rhumatismes psoriasiques (142, 143). De nombreux auteurs affirment quant à eux que le rhumatisme psoriasique peut se présenter sous 2 formes: une forme proche des AJI oligo et polyarticulaires et une forme proche des spondyloarthrites avec atteinte des articulations sacro-iliaques (144).

Par ailleurs, dans l'étude, les différents types d'AJI ont été confrontés aux critères de classification des rhumatismes adultes. Seulement 29% des AJI polyarticulaires remplissent les critères ACR/EULAR de la PR et aucune ne remplit les autres critères de classification des rhumatismes adultes. En revanche, 100% des rhumatismes psoriasiques pédiatriques remplissent les critères ASAS de la spondyloarthrite périphérique. De plus, les ERA répondent aux critères ASAS des spondyloarthrites dans 76% des cas. Certaines différences ont été notées dans la littérature entre les ERA de l'enfant et les spondyloarthrites de l'adulte, avec des signes axiaux moins fréquents chez l'enfant mais en revanche une atteinte périphérique avec enthésite et arthrite de hanche plus fréquentes (145). Beaucoup de spondyloarthrites juvéniles sont classées ERA ou arthrites indifférenciées dans la classification ILAR. Cette classification diffère de la spondyloarthrite adulte par ses critères d'exclusion comprenant un antécédent de psoriasis personnel ou familial au 1er degré, ainsi que par l'absence de prise en compte des signes axiaux de la maladie. Or, malgré l'atteinte axiale moins fréquente que chez l'adulte, un certains nombres d'ERA remplissent les critères de classification des spondyloarthrites axiales, la moitié dans la cohorte, et une prise en compte de ce critère faciliterait la communication et la transition entre la rhumatologie pédiatrique et adulte (146). Enfin, concernant les AJI systémiques, seulement 5 patients remplissent les critères de maladie de Still adulte mais beaucoup de données sont manquantes. Dans une étude de 1990 de Cabane et al, il est démontré que la maladie de Still à début pédiatrique et la maladie de Still à début

plus tardif ne diffèrent pas sur la présentation et l'évolution clinique avec un pronostic articulaire prenant une place plus importante que les manifestations systémiques. Seul le nombre d'amyloses secondaires était plus important dans la forme adulte (147).

#### **4. Limites et problématiques rencontrées par l'étude**

Les principales limites de l'étude résident dans le caractère rétrospectif du recueil. En effet, ceci expose à certains biais, des données dans les dossiers étant parfois manquantes. Par ailleurs, cette étude est unicentrique et ne concernent que les patients suivis à l'HFME et vus à la transition au CHLS, avec une unique pratique de la transition.

Par ailleurs, l'étude a connu des difficultés pour coter la rémission. En effet, peu de données étaient disponibles pour calculer des scores d'activité à la transition. Ceci soulève la question de leur utilisation à cette période charnière: doit-on employer des scores pédiatriques comme le JADAS pour les AJI, ou bien des scores adultes tels que le DAS 28? Pouvons-nous utiliser le calcul du BASDAI pour les ERA?

Enfin, se pose la question également de ces AJI polyarticulaire FR négatif et de leur évolution à l'âge adulte. Évoluent-elles vers des formes similaires aux polyarthrites séronégatives de l'adulte? Sont-elles des prémices à d'autres connectivites ou maladies systémiques avec atteinte articulaire? Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant ce dernier sujet.



Nom, prénom du candidat : BEAUMEL, Amandine

## CONCLUSIONS

La transition des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) est une étape bien structurée de passage entre la rhumatologie pédiatrique et la rhumatologie adulte, comprenant de nombreuses recommandations sur les modalités. Peu d'études s'intéressent à la population concernée et aux décisions prises par l'équipe multidisciplinaire au moment de la transition.

Notre étude est rétrospective et monocentrique, et a pour objectif d'une part de déterminer les caractéristiques des AJI de la cohorte confiée par les rhumato-pédiatres à l'âge de transition, et d'autre part d'analyser les changements diagnostiques et thérapeutiques qui s'opèrent à cette étape.

Ce travail a porté sur 80 patients atteints d'AJI, soit 13 AJI à début oligoarticulaire, 17 AJI polyarticulaires dont 3 avec un facteur rhumatoïde positif, 12 AJI systémiques, 29 arthrites en rapport avec une enthésite (ERA) dont 20 HLA B27 positifs et 9 rhumatismes psoriasiques, avec une durée médiane d'évolution de la maladie de 7 ans et un âge de transition médian de 19 ans. A la transition, 78,75% des patients sont en rémission sous traitement. Les atteintes structurales radiographiques sont représentées par 12,5% d'érosions et 7,6% de carpites, majoritairement observées dans les groupes des AJI polyarticulaires et systémiques. Dans le groupe ERA, il existe 39,3% de sacroïlites, dont 82% HLA B27 positifs. Parmi les manifestations extra articulaires, 4 patients avec uvéites ont été observés dans le groupe ERA, tous HLA B27 positifs, et 6 dans le groupe AJI oligoarticulaires.

Concernant les traitements, 70% des patients de l'étude sont sous biothérapie au moment de la transition, avec un taux atteignant les 83% dans le groupe AJI polyarticulaires, et 8 patients (10%) seulement sont sans traitement de fond. Parmi les biothérapies, les anti TNF alpha sont les plus représentés (89%). Le nombre moyen de ligne de biothérapie est de 1,36. En termes de tolérance des biothérapies, 14% des patients ont présenté un effet indésirable, dont 3 cas de lupus induit et une maladie de Crohn. Les événements indésirables ont induit un arrêt ou un changement de biothérapie chez 5 patients.

Cette étude s'est également intéressée aux changements réalisés et aux décisions prises lors de la transition. 36% des patients ont bénéficié d'un changement thérapeutique. Aucun bio médicament n'a été arrêté. Trois introductions de biothérapie ont été observées et 12 ajustements ont été réalisés. Des



diagnostics ont également été revus: 3 patients ont eu un diagnostic redressé pour un rhumatisme psoriasique et une patiente pour une connectivite mixte.

Cette étude a donc permis de déterminer quelle population d'AJI est concernée par la transition en rhumatologie ainsi que leurs caractéristiques, avec l'accent sur un potentiel destructif articulaire des AJI polyarticulaires et systémiques, et le risque oculaire des AJI oligoarticulaires. La majorité des patients de l'étude sont en rémission à la transition du fait d'une volonté des pédiatres d'attendre que la maladie soit en faible activité pour réaliser le transfert vers la rhumatologie adulte. L'utilisation des biothérapies concerne les trois quarts des patients de l'étude et démontre une tolérance acceptable. Cette étude a également mis en évidence que malgré peu de changements thérapeutiques observés et une bonne maintenance des bio médicaments, la transition est aussi une étape de réflexion et de décisions aboutissant parfois à des modifications de traitement ou à des revisites diagnostiques.

Les perspectives de cette étude seraient d'évaluer la qualité de vie de la cohorte à l'âge adulte par l'intermédiaire de questionnaires jugeant du handicap fonctionnel ainsi que du retentissement sur les paramètres staturaux et pondéraux. Il serait également intéressant de connaître l'impact de la maladie sur la vie scolaire puis professionnelle, ainsi que sur la vie sociale des patients. Par ailleurs, Il serait utile de recueillir le vécu des patients sur leur propre transition et les manières de l'améliorer dans l'avenir, et pour finir d'évaluer l'éducation que les patients ont acquis avant l'âge de transition sur leur maladie et leur traitement.

Le Président de la thèse,  
Nom et Prénom du Président  
Signature

*J. T. L. h.*

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 09 JUL. 2015

VU :  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Lyon-Est

*Deuy*  
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
LYON EST  
Professeur Jérôme ETIENNE

VU :  
Pour Le Président de l'Université  
Le Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales

*[Signature]*  
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD  
LYON I  
Professeur François-Noël GILLY

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mozziconacci P, Hayem F. Formes cliniques de la polyarthrite chronique chez l'enfant. Rev Prat 1972;22: 2063-74
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis, second revision, Edmonton 2001. J Rheumatol 2004;31: 390-2
3. European League Against Rheumatism (EULAR). Nomenclature and classification of arthritis in children. Basel, National Zeitung AG 1977, bulletin n°4
4. Brewer EJ, Bass J, Baul J et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA subcommittee of diagnostic and therapeutic criteria. Criteria committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. Arthritis Rheum 1977;20: 195-9
5. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrell P et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort. Ethnicity as a risk factor. Arthritis and Rheumatism 2007;56: 1974-84
6. Kahn P. Juvenile Idiopathic Arthritis An Update for the Clinician. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2012;70: 152-66
7. Danner S, Sordet C, Terzic J et al. Epidemiology of juvenile arthritis in Alsace, France. J Rheumatol 2006;33: 1377-81
8. Oberle E, Harris J, Verbsky J. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis-epidemiology and management approaches. Clinical Epidemiology 2014;6: 379-93
9. Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritis evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. J Rheumatol 2001;28: 1083-90
10. Tse SM, Laxer RM. Juvenile spondylarthropathy. Curr Opin Rheumatol 2003;15: 374-9
11. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C et al. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy. A prospective study. J Rheumatol 1993;20: 1567-72
12. Fond L, Michel JL, Gentil-Perret A et al. Psoriasis chez l'enfant. Arch pediatr 1999;6: 669-674

13. Solau-Gervais E, Robin C, Gamber C et al. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Joint Bone Spine* 2010;77: 44-9
14. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971;30: 213-23
15. Choy EHS, Panayi GS. Mechanisms of disease: cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344: 907-16
16. Brulhart L, Gabay C. Diagnostic différentiel des ténosynovites. *Rev Med Suisse* 2011;7: 587-93
17. Cimmino MA, Parodi M, Zampogna G et al. Polymyalgia rheumatica is associated with extensor tendon tenosynovitis but no with synovitis of the hands: a magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford)* 2010
18. Tuttle KSL, Vargas SO, Callahan MJ et al. Enthesitis as a component of dactylitis in psoriatic juvenile idiopathic arthritis: histology of an established clinical entity. *Pediatric Rheumatology* 2015;13: 7-14
19. Lindsey CB. Seasonal variations in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30: 838-39
20. Hayem F. Is still's disease an autoinflammatory syndrome? *Joint bone spine* 2009;76: 7-9
21. Allantaz F, Chaussabel D, Stichweh D et al. Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2007;204: 2131-44
22. Pascual V, Allantaz F, Arce E et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201: 1479-86
23. Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatric* 2010;53: 921-30
24. Hacquard-Bouder C, Ittah M, Breban M. Animal models of HLA-B27-associated diseases: new outcomes. *Joint Bone Spine* 2006;73: 132-8
25. Silva-Ramirez B, Vargas-Alarcon G, Granados J et al. HLA antigens and juvenile onset spondyloarthritis: negative association with non-B27 alleles. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23: 721-3

26. Veale DJ, Ritchlin C, Fitzgerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64
27. Prieur AM, Chèdeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3: 371-8
28. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369: 767-78
29. Avcin C, Cimaz R, Falcini F et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 608-11
30. Twilt M, Schulten AJ, Verschure F et al. Long-term followup of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 546-552
31. Sim KT, Venning HE, Barrett S et al. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA-associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14: 353-7
32. Zeggini E, Packham J, Donn R et al. Association of HLA-DRB1\*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets. *Rheumatology* 2006;45: 972-4
33. Prieur AM, Louis JJ, Thollot F et al. Manifestations initiales des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant associés à la présence de l'antigène HLA-B27. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1983;50: 807-11
34. Hofer M. Spondylarthropathies in children: are they difference from those in adults? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20: 315-8
35. Flato B, Lien G, Smerdel-Ramoya A et al. Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differencation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36: 642-50
36. Hafner PJ, Laxer RM. Psoriatic arthritis in children. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8: 467-72
37. Italian Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP), Italian Association of Hospital Gastroenterologists and endoscopists (AIGO), Italian Society of Endoscopy (SIED), Italian Society of gastroenterology (SIGE). Transition of gastroenterological patients from paediatric to adult care: A position statement by the Italian Societies of Gastroenterology. *Dig Liver Dis* 2015: 1-7
38. Blum RW, Garell D, Hodgman CH et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for

adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health* 1993;14: 570-6

39. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A Consensus Statement on Health Care Transitions for Young Adults With Special Health Care Needs. *Pediatrics* 2002;110: 1304-6

40. Peters A, Laffel L. Diabetes Care for Emerging Adults: Recommendations for Transition From Pediatric to Adult Diabetes Care Systems. *Diabetes Care* 2011;34: 2477-85

41. Bobo N, Butler S. The Transition From Pediatric to Adult Diabetes Health Care. *NASN school nurse* 2010: 114-5

42. Niewerth M, Minden K, Klotsche J et al. Therapy of juvenile idiopathic arthritis in early adulthood with biologics: transition from pediatric to adult care. *Z Rheumatol* 2014;73: 532-40

43. Jensen P, Karnes J, Jones K et al. Quantitative evaluation of a pediatric rheumatology transition program. *Pediatric Rheumatology* 2015;13: 17-22

44. Shaw K, Southwood T, McDonagh J. Transitional care for adolescents with juvenile idiopathic arthritis: result of a Delphi study. *Rheumatology* 2004; 43: 1000-6

45. McDonagh J. Transition of care from paediatric to adult rheumatology. *Arch Dis Child* 2007;92: 802-7

46. Tuchman LK, Schwartz LA, Sawicki GS et al. Cystic fibrosis and transition to adults medical care. *Pediatrics* 2010;125: 566-73

47. Van Staa AL, Jedeloo S, Van Meeteren J et al. Crossing the transition chasm: experiences and recommendations for improving transitional care of young adults, parent providers. *Child Care Health Dev* 2011;37: 821-32

48. Suris JC, Akre C. Key elements for, and indicators of, a successful transition: an international Delphi study. *Journal of Adolescent Health* 2015;56: 612-8

49. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62: 2569-81

50. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19: 424-30
51. Fautrel B, Zinc E, Golmard JL et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine* 2002;81: 194-200
52. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 777-83
53. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 25-31
54. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61: 658-66
55. McErlane F, Beresford MW, Baidam EM et al. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2013;52: 1941-51
56. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N et al. Remission, minimal disease activity and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64: 2366-74
57. Van Der Heijde DM, Van't Hof MA, Van Riel PL et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49: 916-20
58. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21: 2286-91
59. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C et al. A 26 week randomised, double blind, placebocontrolled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondylarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 941-2
60. Sulpice M, Deslandre CJ, Quartier P. Efficacy and safety of TNFalpha antagonist therapy in patients with juvenile spondylarthropathies. *Joint Bone Spine* 2009;76: 24-7
61. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG 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* 2011;63: 465-82

62. Haines KA, Juvenile idiopathic arthritis. Therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2007;65: 205-11

63. Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a pediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59: 718-23

64. Job-Deslandre C, Menkès CJ. Traitement des spondylarthropathies juvéniles par la sulfasalazine. *Rev Rhum Mal Ostéoarthr* 1993;60: 489-91

65. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatric Rheumatology* 2014;12: 13

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

67. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate in an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32: 362-5

68. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children's study Group. *N Engl J Med* 1992;326: 1043-9

69. Chédeville G, Scuccimarri R, Duffy CM. Survey on the use of methotrexate by pediatric rheumatologists in Canada. *J Rheumatol* 2007;34: 818-22

70. Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1998;41: 381-91

71. Weiss PF. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics* 2012;3: 67-74

72. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000, 342: 763-9

73. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359: 810-20

74. Stoll ML, Gotte AC. Biological therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: lessons from the adult and pediatric experiences. *Biologics: Targets and Therapy* 2008;2: 229-52
75. UCB Biosciences GmbH. Pediatric arthritis study of certolizumab pegol (PASCAL).
76. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70: 747-54
77. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67: 302-8
78. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371: 998-1006
79. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372: 383-91
80. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30: 1163-72
81. Hilderson D, Eyckmans L et al. Transfer from paediatric rheumatology to the adult rheumatology setting: experiences and expectations of young adults with juvenile idiopathic arthritis, *Clin Rheumatol* 2013;32:575-83
82. Danner S, Sordet C, Terzic J et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006;33: 1377-81
83. Foster HE, Marshall N, Myers A et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis. A quality of life study. *Arthritis and Rheumatism* 2003;48: 767-75
84. Ansell BM, Wood PHN. Prognosis in juvenile chronic polyarthritis. *Clin Rheum Dis* 1976;2: 397-412
85. Davidson J, Cruikshank M. Outcome for juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics and child health* 2009;20: 73-8

86. Hersh A, Von Scheven E, Yelin Ed. Adult outcomes of childhood-onset rheumatic diseases. *NatRev Rheumatol* 2011;7: 290-5
87. Weiss PF, Beukelamn T, Schanberg LE et al. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison to other categories of juvenile idiopathic arthritis: Cross-sectional analysis of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2012;39: 2341-51
88. Wipff J, Sparsa L, Lohse A et al. Impact of juvenile idiopathic arthritis on quality of life during transition period at the era of biotherapies. *Joint Bone Spine* 2015
89. Giancane G, Pederzoli S, Norambuena X et al. Frequency of radiographic damage and progression in individual joints in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research* 2014;66: 27-33
90. Cassone R, Falcone A, Rossi F et al. Unilateral destructive wrist synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22: 637-42
91. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 2708-15
92. Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16: 347-60
93. Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, Fonda C et al. Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. *The journal of Rheumatology*;37: 2395-401
94. Lin C, MacKenzie JD, Courtier JL et al. Magnetic resonance imaging findings in juvenile spondyloarthropathy and effects of treatment observed on subsequent imaging. *Pediatric Rheumatology* 2014;12: 25-32
95. Shore A, Ansell BM. Juvenile psoriatic arthritis-an analysis of 60 cases. *The journal of Pediatrics* 82;100:529-35
96. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G et al. 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* 2007;46: 1015-19

97. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C et al. The Section on Rheumatology, and the Section on Ophthalmology. Ophthalmic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117: 1843–5
98. Kanski JJ. Anterior uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Ophthalmol* 1977;95: 1794–7
99. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Perspective. Arthritis and uveitis in children: a paediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol* 2003;135: 879–84
100. Ramanathan A, Srinivasalu H, Colbert RA. Update on juvenile spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39: 767-88
101. Stoll ML, Patel AS, Punaro M. Fecal calprotectin in children with the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011;38: 2274-5
102. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis and Rheumatism* 1989;32: 1007-13
103. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S et al. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2015;22: 112-8
104. Horneff G, Ebert A. et al, Safety and efficacy of once weekly etanercept 0,8mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology* 2009;48:916-9
105. Romano M, Pontikaki I et al, Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 301 juvenile idiopathic arthritis patients, *Reumatismo* 2014;17:278-85
106. Vora SS, Bengtson CE, Syverson GD et al. An evaluation of the utility of routine laboratory monitoring of juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a retrospective review. *Pediatric Rheumatology* 2010;8: 11-5
107. Lindsley CB. Uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatrics. *Am J Dis Child* 1993;147: 229
108. Szer IS, Goldenstein-Schainberg C, Kurtin PS. Paucity of renal complications associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs in children with chronic arthritis. *J Pediatr* 1991;119: 815-7
109. Isnard-Bagnis C, Izzedine H, Debray G. Toxicité rénale des médicaments. *Paris Méditations international* 2004: 31

110. Keenan GF, Giannini EH, Athreya BH. Clinically significant gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22: 1149-51
111. Wang SJ, Yang YH, Lin YT et al. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002;21: 363-8
112. Soybilgic A, Tesher M, Wagner-Weiner L et al. A survey of steroid-related osteoporosis diagnosis, prevention and treatment practices of pediatric rheumatologists in North America. *Pediatric Rheumatology* 2014;12: 24-9
113. Lin YT, Tsai MJ, Wang LH et al. Efficacy and safety of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc* 2000;99: 623-9
114. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis. Development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis and Rheumatism* 2011;63: 2007-13
115. Sevcic K, Orban I et al, Experiences with tumour necrosis factor-  $\alpha$  inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: hungarian data from the national institute of rheumatology and physiotherapy registry, *Rheumatology* 2011;50: 1337-40
116. Prince FHM, Twilt M et al, Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the dutch national register, *Ann Rheum Dis* 2009;68:635-41
117. Horneff G, De Bock F et al, Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the german JIA registry, *Ann Rheum Dis* 2009;68:519-25
118. Minden K, Klotsche J et al, Biologics register JuMBO. Long-term safety of biologic therapy of juvenile idiopathic arthritis, *Z Rheumatol* 2013;72:339-46
119. Diak P, Siegel J, La GL et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62:2517-24
120. Simard J, Neovius M, Hagelberg S et al. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum* 2010;62:3776-82

121. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Research and Therapy* 2015;17: 212-21
122. Toussi SS, Pan N, Walters HM. Infections in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis and Inflammatory Bowel Disease Treated With Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors: Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57: 1318-30
123. Arthrite juvénile idiopathique. Protocole national de diagnostic et de soins. Haute Autorité de Santé 2009
124. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y et al. Is it safe to use anti-TNF-alpha agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int* 2012;32: 2675-9
125. Cagatay T, Aydin M, Sunmez S et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int* 2010;30: 1459-63
126. Rybar I, Rozborilova E, Zanova E et al. The effectiveness for prevention of tuberculosis in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with TNF inhibitors. *Bratisl Lek Listy* 2008;109:164-7
127. Minden K, Niewerth M, Zink A et al, Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO, *Rheumatology* 2012;51:1407-15
128. Tarkiainen M, Tynjala P, Vahasalo P et al. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (oxford)* 2014;54: 1170-6
- Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007;56: 3248-52
129. West ES, Nanda K, ofodile Oo et al. Adalimumab-induced cutaneous lupus erythematosus in a 16-year-old girl with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol* 2015;32: 140-4
130. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37: 381-7
131. De Brand M, Sibilla J, Le Noel X et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:545-51
132. Lin J, Ziring D, Desai S et al. TNF alpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008;126: 13-30

133. Dijken TD, Vastert SJ, Gerloni VM et al. Development of inflammatory Bowel Disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *The journal of Rheumatology* 2011;38: 1441-6
134. Viner R. Barriers and good practice in transition from paediatric to adult care. *J R Soc Med* 2001;94: 2-4
135. McDonagh JE, Southwood TR, Shaw KL. The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2007;46: 161-8
136. Linebarger JS, Ajayi TA, Jones BL. Adolescents, young adults with life-threatening illness: special considerations, transitions in care, and the role of pediatric palliative care. *Pediatric Clinics of North America* 2014;61: 785-96
137. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I et al. Twelve years' experience with etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: how it has changed practice- The German Biologics JIA Registry (BiKeR), *Arthritis and Rheumatology* 2014; 66: 58
138. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomized, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72: 64-71
139. Smolen JS, Nash P, Durez P et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381: 918-29
140. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis* 2013;72: A399
141. Chang CY, Meyer RML, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care and Research* 2015;67: 658-66
142. Aviel YB, Tyrell PN, Schneider R et al. Juvenile psoriatic arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatric rheumatology* 2013;11: 11-8

143. Aviel YB, Tyrell PN, Schneider R et al. Comparison of patients with juvenile psoriatic arthritis and nonpsoriatic juvenile idiopathic arthritis: how different are they? *J Rheumatol* 2009;36: 2033-41
144. Stoll ML, Nigrovic PA. Subpopulations within juvenile psoriatic arthritis: a review of the literature. *Clinical and Developmental Immunology* 2006;13: 377-80
145. Duartea AP, Marques CDL, Bortoluzzob AB et al. Epidemiologic profile of juvenile-onset compared to adult-onset spondyloarthritis in a large Brazilian cohort. *Rev Bras Reumatol* 2014;54: 424-30
146. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6: 477-85
147. Cabane J, Michon A, Ziza JM et al. Comparison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still's disease, both followed up for more than 10 years. *Annals of Rheumatic Diseases* 1990;49: 283-5

**BEAUMEL Amandine** : La transition des arthrites juvéniles idiopathiques à l'âge adulte. Etude transversale de 80 patients de la cohorte Lyonnaise.

Nbr f. ill. tab.

Th. Méd : Lyon 2015 n° 160

---

**Résumé :**

Les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) sont les rhumatismes inflammatoires chroniques les plus fréquents de l'enfant. La classification ILAR compte sept sous-groupes: AJI systémique, AJI polyarticulaire, AJI oligoarticulaire, Enthésite en rapport avec une arthrite (ERA), rhumatisme psoriasique et arthrite indifférenciée. La plupart de ces rhumatismes pédiatriques persistant à l'âge adulte, une transition de la pédiatrie à la rhumatologie adulte est donc une étape nécessaire. La qualité de la prise en charge dépend d'une bonne connaissance des AJI et de leur évolution. La difficulté pour le rhumatologue adulte réside dans les différences de classification des rhumatismes pédiatriques et adultes. L'objectif principal est de déterminer quelles sont les caractéristiques des AJI vus à l'âge de transition.

Quatre-vingt patients ont été inclus: 12 AJI systémiques, 17 polyarticulaires, 13 oligoarticulaires, 29 ERA et 9 rhumatismes psoriasiques. La durée médiane d'évolution de la maladie était de 7 ans et l'âge médian à la transition de 19 ans. La majorité des patients de l'étude sont en rémission à la transition. La confrontation des AJI aux critères de classification des rhumatismes adultes a mis en évidence que la majorité des ERA et rhumatismes psoriasiques remplissent les critères ASAS des spondyloarthropathies, les AJI polyarticulaires avec facteur rhumatoïde (FR) positif remplissent les critères ACR/EULAR de la polyarthrite rhumatoïde, mais les AJI oligo et polyarticulaires avec FR négatif ne rentrent pas dans une famille de rhumatismes adultes et semblent être des entités pédiatriques à part entière.

---

**MOTS CLES** : Arthrites juvéniles idiopathiques, transition, classifications

---

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur TEBIB  
Membres : Monsieur le Professeur CHAPURLAT  
Monsieur le Professeur COCHAT  
Monsieur le Docteur HOFER  
Madame le Docteur COURRY

---

**DATE DE SOUTENANCE** : Mardi 15 septembre 2015

---

**Adresse de l'auteur** : 18 avenue de la constellation, allée D 69160 TASSIN LA DEMI LUNE  
amandine.beaumel@chu-lyon.fr