

UNIVERSITÉ DE POITIERS
Faculté de Médecine et Pharmacie

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

**Etude REAJI : facteurs prédictifs de Rechute lors de l'Espacement et/ou arrêt
des thérapies ciblées dans l'Arthrite Juvénile Idiopathique**

Présentée et soutenue publiquement
le 07/06/2024 à Poitiers

Par

PALLUEAU Marine

Présidente du Jury : Madame le Professeur PERAULT Marie-Christine

Membres du Jury :

Docteur BRAULT Rachel

Docteur MAMMOU MRAGHNI Saloua

Dirigée par : Madame le Professeur GERVAIS Elisabeth

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri- opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesneur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesneur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesneur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLÈRE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesneur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesneur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire –

- **Assesneur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologie
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro- entérologie, hépatologie – **Assesneur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesneur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **assesneur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie – **assesneur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesneur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique

- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaèle
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2026)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)

- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARQC Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Johann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAERKER Henri, botanique et cryptogamie
- FORTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

ABRÉVIATIONS

AAN : Anticorps Anti-Nucléaires
Ac anti-CCP : anticorps anti-peptides citrullinés
ACR : American College of Rheumatology
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique
AJIo : AJI oligoarticulaire
AJIp : AJI polyarticulaire
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOSD : Adult Onset Still's disease
CID : Clinical Inactivity Disease
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRP : c-reactive protein
DMARDs : disease modifying anti-rheumatic drugs

- csDMARDs : conventional synthetic DMARDs
- bDMARDs : biologic DMARDs
- tsDMARDs : targeted synthetic DMARDs

ETN : Etanercept
ERA : Enthesitis Related Arthritis
EULAR : European League of Associations of Rheumatologists
FR : Facteur Rhumatoïde
HAS : Haute Autorité de Santé
ILAR : International League of Associations of Rheumatologists
IRM : imagerie à résonance magnétique
JADAS : Juvenile Arthritides Disease Activity Score
LES : Lupus érythémateux systémique
MTX : MÉTHOTREXATE
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRINTO : Pediatric Rheumatology International Trials Organization
SOFREMIP : SOCIÉTÉ Francophone de Rhumatologie Et des Maladies Inflammatoires Pédiatriques
TNF : Tumor Necrosis Factor
VS : Vitesse de sédimentation

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, le Pr Gervais, pour ses conseils, son expertise et sa disponibilité lors de la rédaction de cette thèse et de mon encadrement tout au long de cet internat,

Aux Pr PERAULT, aux Dr BRAULT et MAMMOU MRAGHNI, membres du jury, pour leur contribution à cette étape importante de mon parcours,

Au service de rhumatologie du CHU de Poitiers,

Au centre le Grand Feu,

Aux équipes médicales et paramédicales,

A ceux qui étaient présents hier (Armelle et Mamad)

A mes co-internes de spécialité (Alexis, Elisabeth, Clarisse, Alice, JB, Lamia, Julien, Louis, Maud, Gaspard, Hortense, Victor, Baptiste, Lara et Nicolas) et à tous les autres, qui ont joué un rôle essentiel au cours de cet internat,

Au Dr Lehuede, qui a été, depuis mon enfance, bien plus qu'un simple médecin,

Merci d'avoir contribué à façonner l'avenir que je poursuis aujourd'hui,

A mes parents, qui me soutiennent depuis le premier jour, les piliers de mon parcours,

Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour, mon admiration et ma reconnaissance,

Cette thèse est aussi la vôtre,

A mon frère, à sa présence et son soutien constants, à sa fierté à chaque épreuve,

A Alex, à ces années sportives partagées et à ce futur construit ensemble,

à ta présence à mes côtés et ta bienveillance quotidienne,

à ton soutien sans faille à chaque épreuve,

à ton amour et ta fierté,

A Alice, à ces 17 années de complicité, de voyages partagés, de révisions en duo,

à nos séances sportives partagées et celles improvisées sur le tapis du salon,

à nos pauses café prolongées,

à nos soirées films pour oublier,

à nos commandes réconfortantes,

Même si ta présence n'est plus quotidienne, même si nos villes se sont séparées, tu resteras l'emblème de ces années passées,

Merci d'avoir rendu cette aventure bien plus agréable,

Merci d'être cette amie incroyable,

Une attention particulière et un immense merci à nos parents pour leur soutien quotidien pendant ces années de concours,

A Maelys, à ta bienveillance permanente, à ta bonne humeur quotidienne, à nos pauses café cookie interminables dans les couloirs de la fac, à tous nos souvenirs partagés et à tous ceux qui continueront de se créer,

A mes copines de médecine (Manon, Emeline, Zoé, Maud), merci d'avoir rendu cette période meilleure,

A mes copines extraordinaires, ce trio inarrêtable (Marine, Adèle et Adèle), sans qui cette aventure Poitevine n'aurait pas eu la même saveur,

A mes copains de toujours (Axelle, Arthur, Elodie, Maxime, Fanny, Val, Marion, Quentin, Louise, Bob, Agathe, Corentin, Orlane, Antoine, Aurélien, Amandine, Thomas x2, Mathilde, Alban, Nicolas, Victor, Camille, Nathan, Hafsa, Marvin, Louis x2) qui ont été d'un soutien inestimable et d'une distraction précieuse dans les moments difficiles,

Et à Pierre,

Tu as peut-être raté le bouquet final mais je te garde une place privilégiée dans mes remerciements,

Merci pour les rires et tous ces moments partagés,

Nous resterons incroyablement fiers de ton courage et de ton combat,

Tu nous manques,

Ces derniers mots seront pour toi.

PLAN

PARTIE 1 : INTRODUCTION	p 10 - 25
1.1. Définition et contextualisation	p 10
1.2. Epidémiologie	p 10
1.3. Présentation clinique et évolution	p 10 - 15
1.3.1. Classification ILAR 2001	
1.3.1.1. AJI systémique	
1.3.1.2. AJI polyarticulaires	
1.3.1.3. AJI oligoarticulaires	
1.3.1.4. Arthrite avec enthésite (ERA)	
1.3.1.5. AJI psoriasiques	
1.3.2. Classification PRINTO 2019	
1.3.2.1. AJI systémique	
1.3.2.2. AJI avec FR + et/ou anticorps anti-CCP	
1.3.2.3. AJI associée à une enthésite	
1.3.2.4. AJI à début précoce (< 6 ans) avec AAN +	
1.3.2.5. Autres AJI	
1.3.2.6. AJI non classables	
1.4. Traitements	p 16 - 19
1.4.1. AINS	
1.4.2. Corticothérapie	
1.4.3. csDMARDs	
1.4.4. bDMARDs	
1.4.5. tsDMARDs	
1.5. Etat actuel des connaissances	p 19 - 24
1.5.1. Contextualisation	
1.5.2. Données de la littérature	
1.6. Notre étude	p 24 - 25
1.6.1. Description	
1.6.2. Critères d'inclusion	
1.6.3. Critères de non inclusion	
1.6.4. Ethique	
 PARTIE 2 : PATIENTS ET MÉTHODES	 p 26 - 29
2.1 Population	p 26 - 27
2.2 Recueil de données	p 28
2.3 Analyses statistiques	p 28 - 29

PARTIE 3 : RÉSULTATS	p 30 - 61
3.1 Caractéristiques de la population totale	p 30 - 31
3.2 Caractéristiques de la population d'intérêt	p 32 - 34
3.3 Caractéristiques non analysables	p 35 - 36
3.4 Principaux résultats	p 36 - 44
3.5 Résultats à 1 an	p 45 - 57
3.5.1 Analyse univariée	
3.5.2 Analyses exploratoires complémentaires	
3.5.2.1 Selon la classe thérapeutique	
3.5.2.2 Selon le mode d'action	
3.5.2.3 Etanercept et Adalimumab	
A- Analyse descriptive	
B- Analyse univariée	
C- Données de survie	
3.6 Résultats au terme de la période étudiée	p 57 - 61
PARTIE 4 : DISCUSSION	p 62 - 66
PARTIE 5 : CONCLUSION	p 67 - 68
RÉFÉRENCES	p 69 - 73
ANNEXES	p 74 - 80
RÉSUMÉ	p 81
SERMENT	p 82

1. Introduction

1.1. Définition et contextualisation

La première description des rhumatismes inflammatoires de l'enfant date du XIX^{ème} siècle avec une publication française du Dr Victor Cornil en 1861.

De célèbres pédiatres français, tels que le Dr Robert DEBRÉ et le Dr Pierre MOZZICONACCI, se sont principalement intéressés à ces maladies et ont introduit la notion de "rhumatisme déformant progressif". Ce n'est qu'à la fin des années 1960 qu'est décrite la grande hétérogénéité des rhumatismes inflammatoires de l'enfant [1].

Face à de nombreuses discordances, des organisations ont été créées au niveau européen avec l'EULAR (European League Against Rheumatism) et au niveau international avec l'ILAR (International League of Associations of Rheumatologists), afin d'émettre des consensus d'experts.

C'est à cette collaboration internationale, l'ILAR, que nous devons le terme d'"arthrite juvénile idiopathique" (AJI), adopté en 1997 lors du consensus international de Durban, en remplacement d'"Arthrite Chronique Juvénile".

La dénomination "AJI" regroupe l'ensemble des atteintes articulaires inflammatoires débutant avant le 18^{ème} anniversaire, de durée supérieure ou égale à 6 semaines et sans cause identifiable (après exclusion d'un certain nombre d'affections) [2].

Au niveau international, il a été fondé en 1996 la Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) par Alberto MARTINI et Nicolino RUPERTO. Ce réseau a pour objectifs de favoriser et de coordonner des essais thérapeutiques multicentriques dans la population de maladies rhumatismales pédiatriques.

Au niveau national, il a été créé en 2001 la SOciété Francophone de Rhumatologie Et des Maladies Inflammatoires Pédiatriques (SOFREMIP) par le Dr Anne-Marie Prieur.

Un premier Protocole National de Diagnostic et de Soins a été établi en 2017 et révisé récemment en décembre 2023.

1.2. Epidémiologie

L'arthrite juvénile idiopathique est la pathologie rhumatismale pédiatrique la plus fréquente avec une prévalence en France estimée à 5 000 enfants [3].

1.3. Présentation clinique et évolution

L'AJI n'est pas une maladie unique. Elle regroupe plusieurs entités cliniques et biologiques distinctes partageant la caractéristique commune de l'inflammation articulaire chronique avec un début dans l'enfance.

De nombreuses classifications ont été émises puis révisées.

Nous allons détailler ci-après les deux principales classifications utilisées.

1.3.1. Classification ILAR 2001 - confer annexe n°1

Une première classification a été établie par un groupe d'experts de l'ILAR en 1995 puis révisée en 1997 (classification de Durban) et en 2001 (classification d'Edmonton) [4, 5].

Elle est basée essentiellement sur les manifestations initiales et sur des critères clinico-biologiques différents. Elle identifie six maladies et un septième groupe mentionné pour les arthrites inclassées répondant soit à plusieurs critères soit à aucun. Elle se définit en cinq grandes catégories selon les manifestations initiales, notamment le nombre d'articulations atteintes et le type d'atteinte.

1.3.1.1. AJI systémique

Ce groupe représente 10 à 15% des AJI.

La maladie débute le plus souvent entre 1 et 5 ans. Elle affecte autant les filles que les garçons (sauf avant 1 an où la prédominance est féminine avec 90%).

Sa pathogénie la rapproche des maladies auto-inflammatoires.

Nous détaillerons ci-après la maladie en paragraphe 1.3.2.1.

1.3.1.2. AJI polyarticulaires

La maladie débute le plus souvent à l'adolescence avec un pic de fréquence vers 10-12 ans. La prédominance est féminine (80% des cas).

Il s'agit d'une forme symétrique, à prédominance distale (mains, pieds), caractérisée par l'atteinte initiale de 5 articulations ou plus. Elle peut également atteindre les hanches, les articulations temporo-mandibulaires et le rachis cervical. Les atteintes extra-articulaires sont rares.

La présence de facteur rhumatoïde est recherchée. Sa positivité expose à une évolution plus péjorative avec des atteintes radiologiques plus sévères et rapides (pincements des interlignes articulaires, érosions, atteinte cervicale C1-C2).

1.3.1.3. AJI oligo-articulaires

Cette forme est la plus fréquente. Elle débute habituellement entre 2 et 4 ans et est caractérisée par une nette prédominance féminine (80% des cas).

Elle se présente par une atteinte asymétrique, caractérisée par l'atteinte initiale de 4 articulations au plus, avec une présentation le plus souvent à type de mono-arthrite (dans 70% des cas, amenant à discuter l'hypothèse infectieuse), touchant principalement de plus grosses articulations (genoux, chevilles, poignets).

Deux sous-catégories ont été établies en fonction de l'évolution :

- oligoarthritis persistante : persistance de l'atteinte de quatre articulations au plus dans les six premiers mois ;
- oligoarthritis étendue : évolution vers une polyarthrite dans les six premiers mois.

La présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN) est recherchée : positivité dans 60 à 70% des cas.

Il a été signalé, dans tous les sous-types d'AJI dans des proportions variables, un titre positif d'AAN dans 30 à 50% des cas, bien qu'il soit le plus répandu dans l'AJI oligo-articulaire. Il est important de garder en tête que la détection d'AAN manque de spécificité et qu'ils peuvent être présents dans beaucoup d'autres conditions à faibles titres (notamment 12-18% de positifs en population saine).

Le dépistage en population pédiatrique est souvent envisagé lors de douleurs articulaires afin de déterminer la possibilité d'un diagnostic alternatif à l'AJI tel que le LES. Sa présence sans spécificité anti-ADN ni spécificité anti-antigène soluble est donc fréquente dans l'AJI et associée à un risque élevé de survenue d'uvéite. L'association entre la positivité des AAN et l'uvéite a été décrite pour la 1ère fois en 1968. Initialement, sa détection n'a pas été utilisée comme une aide au diagnostic de l'AJI, mais comme un risque biomarqueur du développement de l'uvéite et impacte donc la fréquence de l'évaluation oculaire des asymptomatiques [6].

Ces formes ci sont liées à des atteintes ophtalmiques (dans 10 à 30% des cas), notamment des uvéites, et sont donc à rechercher systématiquement par des dépistages réguliers. Il s'agit de la manifestation extra-articulaire la plus fréquente dans l'AJI ; et l'AJI est, elle, la cause la plus fréquente d'uvéite chez l'enfant. Il a été rapporté que ces atteintes peuvent précéder l'atteinte articulaire dans 3 à 7% des cas et ne sont pas corrélées à l'activité du rhumatisme.

Les uvéites sont le plus souvent à oeil blanc, bilatérales, subaigues voire chroniques, insidieuses, peu ou pas symptomatiques. L'atteinte antérieure est la plus fréquemment retrouvée. L'atteinte postérieure peut être associée (panuvéite). Elle peut être bilatérale d'emblée ou le devenir dans la majorité des cas.

Elles exposent à certaines complications en l'absence de dépistage précoce et de prise en charge appropriée : synéchies, kératopathie, oedème papillaire, oedème maculaire, cataracte et baisse de l'acuité visuelle jusqu'à la cécité. La cataracte peut être également secondaire à l'utilisation d'une corticothérapie locale prolongée.

Les facteurs de risque identifiés d'uvéite chronique sont : un jeune âge aux premiers symptômes d'AJI (< 6 ans), la présence d'une forme oligo-articulaire et la présence d'anticorps antinucléaires.

L'uvéite peut avoir un impact significatif sur la morbidité si sa détection et son traitement sont retardés. La survenue d'une uvéite torpide est l'une des complications les plus redoutables de l'AJI. La prévention des complications repose sur un dépistage précoce avec un examen systématique à la lampe à fente, une mesure de l'acuité visuelle et de la tension intra-oculaire. Ils sont nécessaires et recommandés au diagnostic puis tous les 3 mois pendant les 5 premières années d'évolution de la maladie. Après cette période, une évaluation ophtalmologique annuelle est recommandée.

1.3.1.4. Arthrite avec enthésite (ERA)

Il s'agit d'une forme particulière d'AJI associée à des atteintes axiales ou de l'enthèse, survenant essentiellement chez le garçon (80% des cas) à l'âge de 10 ans environ.

Dans $\frac{1}{3}$ des cas, il existe des antécédents familiaux de spondylarthropathie, d'uvéite ou d'entéropathie inflammatoire.

Elle débute le plus souvent par des arthrites des membres inférieurs limitées à 4 articulations, en général asymétrique, ou des enthésopathies le plus souvent localisées au niveau du pied et du genou. L'atteinte inaugurale axiale est rare.

La présence de l'antigène HLA B27 est recherchée (70 à 80% des cas).

Le pronostic fonctionnel peut être entaché par la survenue d'une coxite destructrice, bien que cette complication soit rare dans la forme ERA.

Une atteinte ophtalmique peut être associée dans 30 à 40% des cas, au diagnostic ou au cours de l'évolution. Elle se présente par un tableau bruyant avec des uvéites antérieures aiguës (à oeil rouge douloureux) le plus souvent. Elles ne peuvent passer inaperçues et de par ce fait, ne nécessitent pas de dépistage systématique. Les facteurs de risques de leur survenue sont le sexe masculin, la présence de l'antigène HLA B27 et la forme d'AJI de type ERA.

1.3.1.5. AJI psoriasiques

L'âge moyen de début est estimé à 6 ans. Elle se distingue par une prédominance féminine à début précoce et une prédominance masculine à début plus tardif.

Dans $\frac{1}{3}$ à $\frac{1}{2}$ des cas, il existe des antécédents familiaux de psoriasis.

Le tableau initial articulaire est le plus souvent oligo-articulaire et asymétrique. Il existe également des atteintes caractéristiques des articulations inter-phalangiennes distales et des dactylites. L'atteinte axiale est rare.

Il peut s'y associer une atteinte cutanée avec la présence de psoriasis, pouvant précéder l'atteinte articulaire dans presque la moitié des cas. Celle-ci se présente le plus souvent par un psoriasis en plaques ou en gouttes avec une atteinte préférentielle des faces d'extension des membres et du cuir chevelu. L'atteinte unguéale est également très caractéristique.

1.3.2 Classification récente PRINTO 2019 - confer annexe n°2

La dernière classification érigée a été proposée en 2019 par Martini et al. via le collectif PRINTO (Pediatric Rheumatology INTERNATIONAL Trials Organization).

Avec cette nouvelle classification, la présence d'arthrite n'est plus obligatoire puisque les patients sans arthrite ont été inclus dans la définition de l'AJI systémique et sa durée supérieure ou égale à six semaines a été mentionnée dans les critères pertinents.

Le nombre d'articulations concernées et la présence de psoriasis ne sont plus considérés comme des critères fiables et indispensables.

Le début de la maladie a été modifié en "avant 18 ans".

Cette classification est encore provisoire à ce jour du fait de nombreuses critiques [2].

1.3.2.1. AJI systémique

L'arthrite systémique a été considérée comme équivalente à l'AOSD (Adult Onset Still's disease), Maladie de Still à l'âge adulte.

Elle est définie par une fièvre d'origine inconnue (excluant donc les causes infectieuses, néoplasiques, auto-immunes, auto-inflammatoires) quotidienne perdurant pendant au moins 3 jours, se reproduisant sur une durée d'au moins 2 semaines, accompagnée de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et de deux critères mineurs.

Les critères majeurs sont (1) une éruption érythémateuse non fixe et (2) une arthrite. Comme chez l'adulte, il existe des patients qui n'ont pas d'arthrite mais qui ont les autres symptômes systémiques observés dans l'AJI systémique classique.

De plus, la durée de l'arthrite a disparu puisque dans la pratique, un enfant atteint d'AJI de forme systémique est vraisemblablement traité avant que ces 6 semaines d'arthrite ne soient écoulées.

Les critères mineurs sont (1) une hypertrophie ganglionnaire généralisée et/ou une hépatomégalie et/ou une splénomégalie ; (2) une sérosité ; (3) des arthralgies durant 2 semaines ou plus en l'absence d'arthrite et (4) une leucocytose ($\geq 15\ 000/\text{mm}^3$) avec neutrophilie.

1.3.2.2. AJI Facteur Rhumatoïde + et/ou anticorps anti-CCP

Ce groupe représente 5% des AJI.

Sa définition nécessite la présence d'un critère clinique, celui d'une arthrite présente depuis au moins 6 semaines, et d'un critère biologique par l'association à 2 tests FR positifs (afin d'éviter les résultats erronés) à au moins 3 mois d'intervalle ou bien 1 test positif pour les Ac anti-CCP (désormais alternative valable).

Le nombre d'articulations concernées ne constitue plus un critère de classification. Ce groupe est considéré comme l'équivalent à la polyarthrite rhumatoïde FR+ de l'adulte : même phénotype clinique avec prédominance féminine, apparition tardive (10-12 ans), arthrite symétrique touchant principalement poignets et les petites articulations des mains et des pieds.

1.3.2.3. AJI associée à une enthésite

Ce groupe représente 5 à 10% des AJI.

Il existe une prédominance masculine avec apparition tardive vers 10-12 ans.

L'AJI liée à l'enthésite était auparavant considérée comme une Spondyloarthrite indifférenciée. Ce terme a été adopté pour exprimer le fait que dans 85% des cas au diagnostic, il n'y avait pas d'atteinte axiale. Toutes les formes de spondyloarthrite de l'adulte peuvent être retrouvées chez l'enfant. Toutefois, la différence majeure est la plus grande proportion de formes indifférenciées chez l'enfant. Il n'existe pas de caractéristiques différentes de celles de l'adulte.

La définition a ainsi été harmonisée avec celle de l'adulte intégrant un critère d'imagerie (radiographique ou IRM) et la définition de Sieper concernant les lombalgies inflammatoires [7].

Le terme ERA a été abandonné car il pouvait suggérer à tort l'existence d'une forme de spondyloarthrite spécifique à l'enfant.

Ce trouble peut se définir selon 3 formes différentes :

- soit la présence d'une arthrite périphérique et d'une enthésite ;
- soit la présence d'une arthrite ou enthésite associée à au moins 3 mois de lombalgies inflammatoires et à la présence d'une sacro-iliite à l'imagerie (introduction d'un critère radiologique) ;
- soit la présence d'une arthrite ou enthésite et deux éléments parmi les suivants :

- (1) sensibilité des articulations sacro-iliaques (plus rare que chez l'adulte) ;
- (2) lombalgie inflammatoire ;
- (3) présence d'antigène HLA-B27;
- (4) uvéite antérieure aiguë ;
- (5) histoire d'une spondylarthropathie chez un parent au premier degré.

A noter, s'il existe une arthrite périphérique, celle-ci doit persister pendant au moins 6 semaines (confer critère classique de l'AJI).

1.3.2.4. AJI à début précoce (< 6 ans) avec AAN +

Il s'agit d'une nouvelle forme intégrant la classification. Sa création est basée sur des travaux antérieurs ayant soutenu l'identification d'une forme homogène de caractéristiques de l'arthrite marquée par une apparition précoce avant 6 ans, une prédominance féminine, une incidence élevée d'uvéite chronique (risque dans 30% des cas) et une positivité AAN [8].

Cette forme apparaît uniquement chez l'enfant et n'a pas d'équivalent chez l'adulte. Ce groupe est la forme la plus fréquente en Occident, représentant jusqu'à 50% des AJI. Elle représente la majorité des patients auparavant classés dans la catégorie oligo-articulaire.

Sa définition associe la présence d'une arthrite pendant au moins 6 semaines, d'apparition précoce avant 6 ans inclus, fondée sur travaux de Barnes et al [9], et d'un critère biologique avec la présence de 2 tests AAN positifs (titre $\geq 1/160$ testé par immunofluorescence) à au moins 3 mois d'intervalle.

La détection des AAN est actuellement une part entière du diagnostic depuis son intégration comme critère de classification. Le schéma de dépistage des uvéites est inchangé.

1.3.2.5. Autres AJI

Ce groupe est défini par la présence d'une arthrite pendant au moins 6 semaines et ne correspondant pas aux critères des catégories précédentes. Il a été présenté comme une solution provisoire en attendant de meilleures preuves de classification.

1.3.2.6. AJI non classables

Ce groupe est défini par la présence d'une arthrite depuis au moins 6 semaines et correspondant à plus d'une des quatre premières catégories. Il s'agit également d'un groupe résiduel provisoire.

1.4. Traitements [10] *sauf mentions contraires**

L'objectif principal de la prise en charge est l'obtention d'une rémission la plus rapide possible permettant d'assurer une meilleure qualité de vie et un bon développement psycho-social de l'enfant.

Plusieurs catégories thérapeutiques peuvent être utilisées. Un algorithme thérapeutique a été proposé dans le PNDS de décembre 2023 [3]. Il est présenté en annexe n°3.

1.4.1. AINS

Les AINS représentent dans la plupart des cas le traitement de 1^{ère} intention des AJI du fait de leurs effets antalgiques, anti-inflammatoires et anti-pyrétique.

Les molécules disposant d'une AMM pédiatrique sont les suivantes :

Tableau n° 1 - Principaux AINS utilisés dans l'AJI.

Nom	AMM	Posologie
Indométacine	A partir de 15 ans	2-3 mg/kg/jour en 2-3 prises (dose maximale de 150 mg/jour)
Naproxène	A partir de 15 ans	20-30 mg/kg/jour en 2 prises (dose maximale de 1 100 mg/jour)
Ibuprofène	> 20 kg	20-30 mg/kg/jour en 3 prises - 20 à 30 kg : max 600 mg/jour - > 30 kg : max 1200 mg/jour
Diclofénac	> 6 ans	2-3 mg/kg/jour en 2-3 prises (dose maximale 150 mg/jour).
Celecoxib	A partir de 15 ans	100 à 200 mg par prise, 1 ou 2 prises (dose maximale 400 mg/jour) <i>7,5 mg à 15 mg/jour en 1 à 2 prises*</i>
Kétoprofène	A partir de 15 ans	2 à 4 prises par jour selon le dosage (dose maximale 200 mg/jour) <i>0,5 mg/kg en 3 à 4 prises*</i>

**En pratique, les AINS sont souvent proposés à des doses supérieures ou à un âge inférieur à l'AMM [3].*

L'utilisation d'AINS seuls est très souvent employée, notamment dans les formes mineures oligo- articulaires, permettant un bon contrôle de la maladie. En revanche, dans les formes plus sévères, poly-articulaires, leur efficacité reste limitée et d'autres traitements de fond sont souvent nécessaires.

Les AINS sont les traitements de première intention des formes ERA [11].

L'American College of Rheumatology recommande de ne pas utiliser les AINS seuls au-delà de 2 mois si la maladie est toujours active [12].

Il existe des effets secondaires, notamment digestifs et rénaux, à ne pas sous-estimer malgré une bonne tolérance globale chez l'enfant.

1.4.2. Corticothérapie

Cette classe thérapeutique peut être divisée en deux grandes entités :

- Les traitements oraux qui représentent une alternative contestée du fait de leurs effets indésirables, en particulier sur la croissance.

En effet, en cas de traitement prolongé chez l'enfant, il entraîne : prise de poids, retard de croissance, déminéralisation osseuse avec risque de fractures, HTA, cataracte, diabète etc.

Sa principale indication à ce jour reste les formes systémiques sévères.

Dans les autres formes d'AJI, son indication reste exceptionnelle et pour une durée inférieure à 1 mois dans l'attente de l'efficacité après initiation du traitement de fond et dans les uvéites sévères.

- Les infiltrations qui sont largement utilisées en rhumatologie pédiatrique et qui permettent le plus souvent l'amélioration locale.

L'agent pharmacologique recommandé est l'hexacétonide de triamcinolone, à utiliser en intra-articulaire strict, et qui permet un effet plus long dans le temps.

1.4.3. csDMARDs

Le **MÉTHOTREXATE** est à ce jour le seul csDMARD utilisé dans les AJI.

Il est utilisé en 1^{ère} intention dans les formes poly-articulaires, oligo-articulaires étendues et oligo-articulaires résistantes au traitement par AINS et au traitement local.

Il est utilisé à posologie de 0,3 à 0,6 mg/kg ou 10-15 mg/m² hebdomadaire (posologie maximale hebdomadaire de 25 mg), en forme orale ou sous-cutanée.

Cependant, il est responsable d'effets indésirables digestifs plus fréquents que chez l'adulte (nausées et vomissements, douleurs abdominales, dégoût du médicament), hépatiques (élévation des transaminases réversibles), céphalées, aphtes buccaux et cassure de la courbe de poids principalement.

1.4.4. bDMARDs

Environ un tiers des enfants atteints d'AJI reçoivent un traitement biologique [13].

Les **anti-TNF alpha** constituent les 1^{ères} molécules utilisées en rhumatologie pédiatrique.

Seules deux molécules disposent d'une AMM et d'un remboursement :

- Etanercept : première molécule à avoir obtenu l'AMM ; en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec ou de réponse inadéquate au traitement conventionnel, dans le traitement de la polyarthrite et de l'oligoarthrite extensive chez l'enfant à partir de 2 ans ; de l'arthrite psoriasique et de l'enthésite de l'adolescent à partir de 12 ans.

➤ Adalimumab :

- traitement de la polyarthrite chez l'enfant à partir de 2 ans en association au MTX ou en monothérapie en cas de contre-indication, d'intolérance ou lorsque sa poursuite est inadaptée.
- traitement de l'enthésite chez l'enfant à partir de 6 ans, en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec ou de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
- traitement des uvéites chroniques non infectieuses chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

➤ Golimumab :

- traitement de la polyarthrite chez l'enfant à partir de 2 ans en association au MTX, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

A noter que ce traitement dispose d'une AMM européenne mais pas d'un remboursement en France.

➤ L'infliximab est également utilisé dans les AJI de manière efficace malgré l'absence d'AMM.

Les **antagonistes du récepteur de l'interleukine 1** sont utilisés dans les AJI systémiques en cas d'échec des AINS ou des glucocorticoïdes et en cas de manifestations systémiques actives d'intensité modérée à sévère. Ils n'ont cependant pas d'efficacité dans les autres formes d'AJI.

- Anakinra : nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg.
- Canakinumab : enfants à partir de 2 ans, pesant au moins 7.5kg.

L'**anti-récepteur de l'interleukine 6**, Tocilizumab, est également dans les :

- traitement des formes systémiques actives en échec des AINS et glucocorticoïdes chez les enfants à partir de 2 ans ;
- traitement des formes poly-articulaires et oligo-articulaires étendues chez les enfants à partir de 2 ans, en association au MTX ou en monothérapie, en cas de contre-indication, d'intolérance ou lorsque sa poursuite est inadaptée.

Les **CTLA4-Ig**, Abatacept, est indiqué dans le traitement des formes polyarticulaires ou oligo-articulaires étendues ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD incluant au moins un anti-TNF alpha. Il peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou si sa poursuite est inadaptée. Il existe 2 voies d'administration :

- Injection intra-veineuse chez les enfants à partir de 6 ans ;
- Injection sous-cutanée chez les enfants à partir de 2 ans.

Parmi les **anti-IL 17A**, seul le Sécukinumab dispose d'une AMM. Il est indiqué chez l'enfant à partir de 6 ans dans l'AJI psoriasique ou associée aux enthésites, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au traitement conventionnel, seul ou en association au MTX.

L'anticorps monoclonal **anti-CD20**, le Rituximab, ne dispose aujourd'hui pas d'AMM dans cette pathologie.

1.4.5. tsDMARDS

Parmi les **JAK inhibiteurs**,

- Le Baricitinib dispose d'une AMM dans les formes polyarticulaires, oligo-articulaires étendues, associées aux enthésites et au psoriasis, chez les enfants à partir de 2 ans, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur [14].
- Le Tofacitinib dispose d'une AMM dans les formes poly-articulaires, oligo-articulaires étendues et rhumatisme psoriasique chez les enfants à partir de 2 ans, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur dont au moins un anti-TNF alpha lorsque cela est possible ; ainsi que pour les patients de plus de 6 ans avec AJI associée aux enthésites en échec d'au moins un biologique [15].

Un tableau récapitulatif des indications (AMM et remboursement, AMM seule, utilisation hors AMM) des thérapies ciblées dans l'AJI est présenté en annexe n°4.

1.5. Etat actuel des connaissances

1.5.1. Contextualisation

Bien que la classification optimale de l'AJI n'ait pas encore été définitivement établie, son hétérogénéité génétique, la variabilité des définitions et de la composition des populations représentent des enjeux majeurs pour dessiner des conclusions fermes concernant l'arrêt du traitement.

Le diagnostic et traitement précoces de l'AJI par les DMARD conventionnels ou biologiques apportent d'excellents résultats avec des améliorations à court et long terme sur les symptômes et la prévention des dommages articulaires. Actuellement, une grande partie des enfants atteints d'AJI sont capables d'obtenir une maladie cliniquement inactive voire une rémission.

Les états d'activité de la maladie ont été définis dans des termes principalement cliniques et appliqués de manière variable dans la littérature. Il n'existe pas de définition universelle. [16, 17, 18]

- Le CID (Clinical Inactivity Disease) fait la plupart du temps référence à un état d'activité à un moment donné avec une évaluation médicale objectivant une arthrite inactive et un score global d'activité faible (le score JADAS est le plus utilisé - confer annexe n°5).

S'y intègrent parfois d'autres caractéristiques comme les marqueurs biologiques.

Cette définition est discutable et pose la question de la fiabilité et de la variabilité inter-opérateurs.

- La rémission, quant à elle, est définie comme une CID soutenue sur 6 mois sous traitement ou sur 12 mois après l'arrêt de toutes les thérapeutiques. Les critères de Wallace la définissent de la manière suivante : absence d'arthrite, d'uvéïte, VS et CRP normales, EVA médecin à 0 et dérouillage matinal de moins de 15 minutes.
- La rechute est le plus souvent définie comme la réapparition d'une activité au moins modérée de la maladie ou la nécessité de reprendre un DMARD.

Avec ce succès sont venues des questions importantes concernant la poursuite du traitement, sa balance bénéfice/risque et les modalités d'adaptation réalisables.

En effet, le maintien de la rémission sous médication a de nombreux coûts potentiels pour les patients, les familles et la société. Tout médicament est un potentiel pourvoyeur d'effets secondaires et de toxicité. Les conséquences de la toxicité sont variables, tels que l'hépatotoxicité, l'immunosuppression, l'infection, les réactions allergiques, la tératogénicité ou la malignité (bien que les dernières données chez l'enfant concernant les anti-TNF soient rassurantes [19, 20, 21, 22]).

Beaucoup de traitements, en particulier les bDMARD, présentent un coût financier conséquent pour la société.

Ces médicaments ont également des coûts supplémentaires cachés pour les patients et leurs familles avec l'inconvénient lié à l'administration des injections ou des perfusions, l'impossibilité de recevoir des vaccins vivants ; le coût social avec le manquement de l'école, des activités ou du travail ; le coût psychologique de prendre/donner des traitements, de ressentir ou de craindre les toxicités.

Il paraît ainsi raisonnable d'envisager de sevrer ces patients, pouvant permettre une nette amélioration de la qualité de vie et être ressenti comme un soulagement. Toutefois, il n'y a pas de consensus clair sur la manière d'arrêter le ou les médicaments chez les patients en rémission. Dans la pratique, une grande variabilité des procédés a été observée.

Plusieurs options existent pour interrompre le traitement de l'AJI. Certains utilisent la diminution progressive, pouvant impliquer une diminution de posologie de médicament ou une augmentation de l'intervalle entre les doses ou encore une combinaison des deux. D'autres préfèrent, au contraire, un arrêt brutal sans adaptation préalable. Il existe une dernière option chez l'enfant, celle du maintien à l'identique du traitement au cours de la croissance, équivalente à une réduction progressive.

Certaines études ont analysé les prédicteurs possibles de poussée chez les patients en rémission ayant bénéficié d'un allègement thérapeutique (diminution, espacement et/ou arrêt). Les résultats sont hétérogènes et contradictoires. La plupart des études ont été observationnelles et de faible qualité avec des interprétations limitées par des différences dans les populations, durées de maladie et rémission, médicaments impliqués et approches d'adaptation thérapeutique. Aucun prédicteur n'a à ce jour été validé dans l'abord des stratégies thérapeutiques.

Il reste important de garder à l'esprit que l'arrêt du traitement n'est pas sans conséquence. Certains patients vont voir les poussées ressurgir entraînant de nouvelles douleurs, une invalidité et une interruption des activités. Des dommages irréversibles aux articulations, aux yeux ou à d'autres organes peuvent en résulter. Certains ne répondront plus aux schémas thérapeutiques antérieurs et nécessiteront alors l'utilisation d'autres thérapeutiques potentiellement toxiques ou coûteuses.

L'impact psychologique de cette évolution est majeur avec l'inquiétude des patients et familles, l'impossibilité du médecin à prédire de nouvelles poussées et la réponse au traitement.

En somme, le sevrage des traitements chez les enfants atteints d'AJI en rémission est un enjeu considérable. Nous manquons à l'heure actuelle de preuves de qualité et de lignes directrices pour établir une stratégie. Par conséquent, les approches varient considérablement d'un praticien à l'autre et d'un centre à l'autre.

1.5.2. Données de la littérature

Si l'on s'intéresse plus précisément à une partie des données de la littérature concernant les facteurs prédictifs de rechute lors de l'allègement des thérapies ciblées, les résultats sont contrastés.

Influence des caractéristiques générales des patients ?

L'impact du sexe et de l'âge sur la réussite de l'arrêt est contradictoire. Il est rapporté plus de poussées chez les garçons que chez les filles ($n = 110$, $p = 0,02$) pour Aquilani [23], résultat non confirmé par Lovell ou Klotsche [24, 25]. Lovell et Tanatar ont découvert une association entre le jeune âge et une chance accrue d'obtenir des poussées, alors que Aquilani non [24, 26, 23]. D'autres études, quant à elles, n'indiquent aucune corrélation significative entre l'âge ou le sexe, et les taux de poussée [27, 28, 29, 30] ; ni âge au diagnostic et taux de poussée [27].

La plupart des études n'ont trouvé aucune corrélation entre le sous-type d'AJI, taux d'anticorps et taux de rechute ou délai de rechute [24, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 33]. Seulement 3 études ont décrit un taux de rechute plus élevé dans les AAN ou patients FR+. Deux études [23, 26] ont retrouvé une différence significative dans les poussées entre les groupes AAN+ (48 sur 71 ont eu une poussée) et - (18 sur 39 ont eu une poussée), soit ($p=0,047$) [23] et ($p=0,02$) [26]. Une étude [35] a quant à elle objectivé que la présence de FR était liée négativement à la rémission. Cependant cette étude n'incluait que 2 patients FR positifs. Les conclusions à en tirer sont donc donc peu fiables.

Influence du type de bDMARD ou des variables associées ?

Seules 2 études ont étudié la relation entre les différents bDMARDs et poussées, concluant que le type de le traitement biologique n'était pas un prédicteur d'une rémission durable [24, 33].

Le délai entre le diagnostic et le début du traitement par bDMARD [25, 28, 29, 31] et la durée totale du traitement [25, 33] n'étaient pas liés au taux de rechute ou au délai de rechute dans la plupart des études. Seule une étude a identifié le délai prolongé entre le diagnostic et le début du bDMARD comme facteur prédictif de rechute ($p = 0,03$) [26].

Certaines ont rapporté des résultats contradictoires concernant la durée du traitement par

bDMARD. Prince et Otten ont retrouvé une tendance vers un taux de poussée plus élevé après une durée de traitement par Etanercept (ETN) plus courte (2,1 vs 3,5 ans $p=0,21$ et 2,4 vs 3,8 ans $p=0,03$ resp.) [35, 36] ; alors que Su a montré le contraire (15,8 vs 6,1 mois $p=0,0006$) [30].

Aucune différence dans le taux de poussée en comparant la durée du traitement bDMARD n'a été retrouvée dans quatre études [23, 25, 28, 29].

Concernant la durée totale de la maladie, là encore les résultats ne sont pas confirmés : une durée longue est liée à des taux élevés de poussées ($p = 0,01$) dans une étude [26] ; plus courte liée à une diminution des taux de poussées dans Lovell ($n=105$, Hazard Ratio (HR) 1,12 $p<0,01$) [24] ; mais pas dans Léong ni Aires où il n'est pas retrouvé de différence significative [27, 37].

Influence du temps passé en rémission ?

Des données contradictoires ont également été trouvées concernant la relation entre le temps en rémission clinique avant arrêt et la rechute. La plupart des articles ne signalent aucune association entre le temps passé en rémission clinique et le taux de poussée [23, 25, 27, 28, 31, 37, 38]. Lovell a trouvé qu'un plus long temps en rémission était un prédicteur de poussées plus fréquentes avec un HR 1,16 ($p = 0,04$), tout comme Su qui a observé une période plus longue de maladie cliniquement inactive dans leur groupe de rechute (8,4 contre 4,2 mois, $p = 0,046$) [24, 30]. Simonini a constaté qu'une rémission clinique de plus de 2 ans était liée à une réduction des poussées avec l'utilisation de bDMARD ($p < 0,002$) [33]. Le même lien entre une longue rémission clinique et le nombre de poussées a été observé par Prince, cependant, leurs données étaient fortement faussées par un nombre disproportionné de rémission clinique particulièrement longue dans le groupe so-AJI (systemic onset). Par conséquent, des conclusions concernant les non-soJIA les patients n'ont pas pu être établis de manière fiable sur la base de cette étude spécifique [35].

Influence du temps pour obtenir une rémission ?

Su a noté qu'une rémission retardée était un facteur de risque de poussée [30]. La durée entre le début de l'Etanercept et l'obtention de la rémission était de 8 mois dans le groupe non récidivant contre 14,9 mois dans le groupe en rechute, ce qui entraîne une HR de 1,12 ($p = 0,0004$) lorsque la rémission est retardée de 1 mois. Cette donnée n'a pas été confirmée par Klotsche qui a trouvé que la réponse à l'Etanercept au cours des 6 premiers mois n'était pas liée à la réapparition d'une maladie active après l'arrêt de l'Etanercept. [25].

Influence de la réduction progressive ou arrêt brutal ?

Prince a trouvé dans son étude que 4 patients sur 5 avec une AJI non systémique présentaient une poussée après un arrêt brutal contre 4 sur 9 chez qui l'Etanercept a été diminué avant son arrêt [35].

D'autres études n'ont signalé aucune différence dans le taux de rechute et délai de rechute entre un arrêt progressif et un arrêt brutal [23, 27, 34, 38].

Aucune corrélation n'a été trouvée entre la méthode de réduction progressive (par exemple, réduction de dose ou allongement de l'intervalle) et les rechutes.

Deux études n'ont pas identifié de perte d'efficacité après avoir réduit de moitié la dose standard d'Etanercept de 0,4 mg/kg à 0,2 mg/kg, montrant un faible taux de rechute après une diminution progressive. Cependant, les bDMARD n'ont pas été complètement stoppés ces études [39, 40].

Influence d'un traitement concomitant ?

Un traitement concomitant par méthotrexate (MTX) n'affecte pas le nombre de poussées après l'arrêt du traitement par TNFi dans la plupart des études [23, 24, 33, 41].

Lovell a signalé une diminution du risque de poussées chez les utilisateurs concomitants de MTX par rapport aux non-utilisateurs de MTX avec un HR de 11,6 (IC 95% 1,20, 112.78) mais l'a observé uniquement dans le sous-groupe "poursuite de l'adalimumab" (ADA) et pas dans les autres bDMARD [24].

Les patients qui ont utilisé des bDMARD + csDMARD ont présenté plus de poussées (77,8 % contre 29,5 % respectivement, $p = 0,008$) et des périodes plus courtes d'inactivité sans médicament ($15,3 \pm 24,7$ vs $32,3 \pm 31,7$ mois respectivement, $p=0,049$) par rapport à ceux qui ont utilisé uniquement des csDMARD [27].

Pratsidou-Gertsi a trouvé un délai moyen de rechute plus court lorsque le MTX a été poursuivi après l'arrêt de l'Etanercept (8 vs 2,5 mois, $p = 0,04$, $n = 11$) [34].

Chang a comparé le taux de rechute des patients atteints d'AJI sous Thérapie combinée TNFi-MTX après l'arrêt de TNFi ou de MTX tout en continuant l'autre. Il existait un taux de rechute plus élevé après l'arrêt du TNFi par rapport à l'arrêt du MTX (47 %, 78 % contre 16 % et 19 % à 6 et 12 mois, $P < 0,0005$) et des taux de rechute cohérents entre arrêt précoce ou tardif du TNFi (48 % et 76 % à 6 et 12 mois). En somme, le taux de rechute après l'arrêt du TNFi ne semblait pas être affecté par l'utilisation du MTX [31].

En somme, bien que ces résultats ne soient pas confirmés, les principaux facteurs prédictifs cliniques et biologiques de rechute évoqués sont le sexe masculin, le début précoce de la maladie, la présence d'AAN, le délai prolongé entre le diagnostic et de le début du bDMARD, la durée courte du traitement, la durée longue de la maladie, le temps passé en rémission clinique, la rémission retardée et l'arrêt brutal.

En plus des caractéristiques et des variables des patients, les biomarqueurs pourraient également être utiles pour prédire le succès de l'arrêt complet [37, 41, 42].

Comme pour les biomarqueurs, l'imagerie (échographie et IRM) a été étudiée comme un moyen de détection d'une inflammation subclinique, non prise en compte par les définitions cliniques de l'inactivité. Là encore, les résultats sont partagés :

➤ L'échographie :

Une étude [43] a permis d'objectiver que les anomalies échographiques initiales étaient un puissant prédicteur de rechute. Elles étaient plus fréquentes chez les patients présentant une forme oligoarticulaire étendue et polyarticulaire FR -. Les articulations anormales étaient plus susceptibles de développer des poussées dans les 4 ans (75 %) que les articulations normales (38 %). La probabilité de rémission à 1 an était de 94 % pour ceux qui avaient des articulations normales et de 55 % pour ceux qui avaient des articulations anormales. Quel que soit le traitement, le risque de poussée chez les patients avec anomalies échographiques (hyperplasie synoviale, épanchement, signal doppler) initiales par rapport à ceux sans anomalie, était multiplié par 4.

Trois études utilisant l'échographie chez les enfants atteints d'AJI en CID, une en Italie (N = 39), une autre aux États-Unis (N = 40) et la dernière en Espagne (N = 56), n'ont montré aucune association apparente entre anomalies et risque de poussée d'AJI [44, 45, 46].

En revanche, deux autres études (au Brésil avec n=35 et en Italie avec n=88) portant sur des enfants en CID sous traitement et hors traitement ont montré significativement plus de poussées associées à des anomalies articulaires à l'échographie, avec une meilleure capacité prédictive en combinant les résultats en échelle de gris et Doppler puissance [43, 47].

➤ L'IRM :

L'IRM a également été étudiée. Elle permet de détecter une synovite subclinique chez les patients en CID. Cependant, les études à l'heure actuelle n'ont pas apporté de preuve de l'impact de sa détection sur le risque de poussée après retrait du traitement [18, 48].

1.6. Notre étude

1.6.1. Description

Il est donc nécessaire d'effectuer de nouvelles recherches. Pour cela, nous proposons la réalisation d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective monocentrique sur le CHU de Poitiers nommée REAJI (Rechute lors de l'Espacement et/ou arrêt des thérapies ciblées dans l'Arthrite Juvénile Idiopathique). Avec cette étude, nous espérons pouvoir identifier les facteurs prédictifs de rechute lors de l'espacement et/ou arrêt des thérapies ciblées (bDMARD) dans les Arthrites Juvéniles Idiopathiques (AJI) non-systémiques en rémission. Nous aspirons ainsi pouvoir contribuer à l'amélioration de la prise en charge des AJI par la découverte d'éléments permettant de mieux guider la dégressivité et/ou l'arrêt des bDMARD.

Les données utilisées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, après analyse exhaustive de l'ensemble des consultations, sur une période de 11 ans du 01/01/2012 au 01/01/2023.

Le critère d'évaluation principal est la survenue d'une rechute, définie par la reprise d'un traitement biologique (bDMARD) à dose AMM. Il est étudié de façon systématique pour chaque cas à 12 mois puis au terme de l'étude.

L'espacement réussi est défini par le maintien d'une thérapie ciblée à une posologie inférieure à celle définie par l'AMM pendant une période d'au moins 12 mois.

L'arrêt du traitement réussi est défini par le maintien de l'absence de thérapie ciblée pendant une période d'au moins 12 mois.

Nous avons pris le parti de ne prendre en compte que la dernière modification thérapeutique dans les analyses ; ce qui implique, en cas d'espacement progressif jusqu'à arrêt total du traitement biologique, la seule prise en compte de l'arrêt comme technique d'allègement finale.

Ces définitions impliquent donc un recul minimum de 12 mois sur l'espacement ou l'arrêt du bDMARD.

Le diagnostic devait donc avoir été posé entre le 01/01/2012 et le 01/01/2022 afin d'assurer un suivi minimal de 1 an.

L'utilisation d'un traitement d'appoint local (AINS, corticothérapie générale, infiltrations de corticostéroïdes) n'est pas considérée comme une rechute.

1.6.2. Critères d'inclusion

Tous les patients inclus dans cette étude devaient vérifier l'ensemble des critères listés ci-dessous :

- Diagnostic d'AJI de forme articulaire établi avant leur 18ème anniversaire (âge défini en accord avec la définition établie par le collectif PRINTO en 2019) ;
- Suivi réalisé en consultation de rhumatologie pédiatrique au CHU de Poitiers ;
- Patient en rémission sous thérapie ciblée, seule ou en combinaison au MÉTHOTREXATE ;
- Ayant vu leur traitement être espacé et/ou arrêté.

1.6.3. Critères de non inclusion

Les patients âgés de plus de 18 ans au diagnostic et/ou présentant une forme systémique d'AJI et/ou des uvéites isolées et/ou une maladie active et/ou traités par un traitement autre qu'une thérapie ciblée (AINS ou corticothérapie seuls, MTX seul, traitement local seul (injections intra-articulaires)).

1.6.4. Ethique

Les patients étaient informés d'une recherche rétrospective sans impact sur leur suivi. Leur consentement a été recherché par l'envoi d'une lettre d'information, qui en l'absence de retour dans les 15 jours valait non-opposition (confer annexe n°6).

Les données recueillies ont été anonymisées et ne font donc pas apparaître l'identité des patients.

Le recueil de ces informations n'a aucune incidence sur la prise en charge médicale ou sur la surveillance de la maladie. Cette recherche ne donne lieu à aucun examen particulier ni consultation supplémentaire et ne remet pas en cause les traitements ou soins reçus.

L'enregistrement de l'étude a été effectué conformément, après dépôt du dossier auprès de la CNIL.

2. Patients et méthodes

2.1. Population

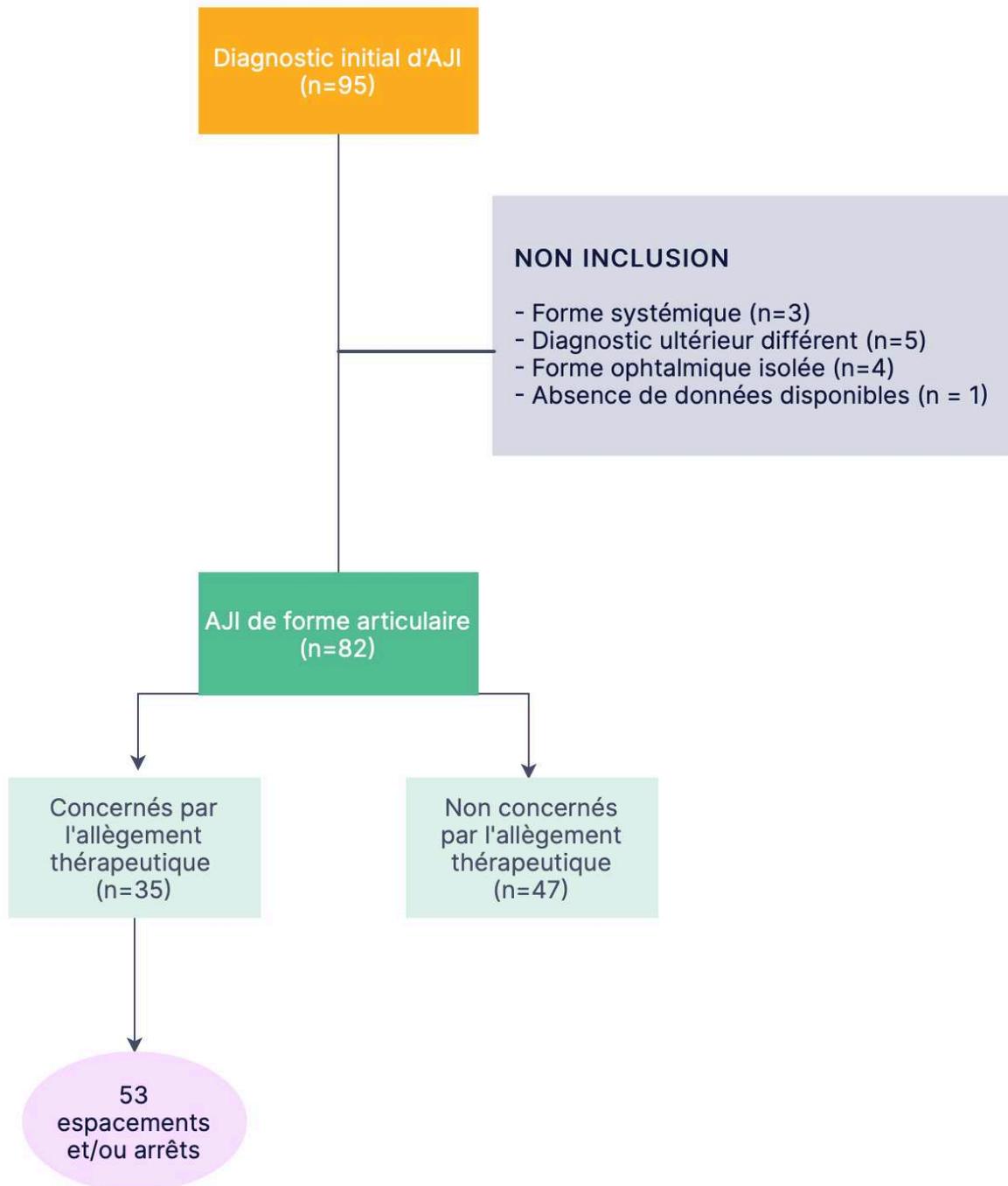
Nous avons inclus dans cette étude les patients diagnostiqués pendant l'enfance d'une AJI de forme articulaire et suivis au CHU de Poitiers (Vienne - 86) par les Pr GERVAIS (rhumatologue) et Dr GAMBERT-ABDEL RAHMAN (pédiatre). Les patients étaient atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique ayant débuté avant l'âge de 18 ans, traités par thérapie ciblée (bDMARD ou tsDMARD), seule ou en association à un csDMARD, et ayant vu leur traitement être espacé et/ou arrêté.

Après analyse des dossiers, parmi les 95 patients pour lesquels un diagnostic initial d'AJI avait été posé entre 2012 et 2022, 82 présentent une AJI de forme articulaire.

Parmi les patients non inclus (n = 13), 3 présentent une AJI de forme systémique, 4 une forme ophtalmique isolée, 5 ont bénéficié d'un diagnostic ultérieur différent et 1 en raison de l'indisponibilité de ses données, causée par un problème sur le dossier informatique.

Au total, seuls 35 patients, parmi les 82 (soit près de 1 patient sur 2 avec 43%) présentant une AJI de forme articulaire, répondent aux critères d'inclusion et ont pu être inclus dans notre étude. Au sein de cette population, 14 patients ont bénéficié de plusieurs tentatives d'espacement : 12 patients ont été espacés 2 fois, et 2 patients 4 fois ; permettant de comptabiliser un nombre total d'espacement et/ou d'arrêt de thérapie ciblée s'élevant à 53.

Figure n° 1 - Flowchart des patients étudiés.



2.2. Recueil de données

Les données ont été recueillies de manière rétrospective après analyse exhaustive des dossiers médicaux informatiques.

Les paramètres recueillis pour chaque patient comprenaient :

- les données démographiques : date de naissance et sexe ;
- les caractéristiques cliniques : sous-type d'AJI établi selon les classification ILAR de 2001 et PRINTO de 2019, la présence d'uvéites associées, l'âge au début des symptômes, l'âge au diagnostic ;
- les caractéristiques biologiques : la présence de Facteurs Rhumatoïdes, d'anticorps anti-CCP, d'anticorps anti-nucléaires, le dosage de la VS et de la CRP à J1 ;
- les données d'imagerie : la réalisation d'une échographie articulaire à J1 ou dans les six premiers mois et son résultat (normale, hyperplasie synoviale, épanchement articulaire, signal doppler positif) ;
- les données concernant les traitements : le type de thérapie ciblée espacée, la date de son initiation, la date du début de l'espacement, la date à partir de laquelle l'espacement était maximal, la date d'arrêt si concerné, le délai entre le début de la maladie et l'espacement et/ou arrêt, le délai entre le début du traitement et l'espacement et/ou arrêt, l'espacement à la demande de l'enfant / des parents / les deux, le pourcentage de dose mensuelle la plus faible répertoriée, la ligne de thérapie ciblée et ainsi le nombre et types de thérapies ciblées antérieures, la présence de MTX associé à J1 soit le jour de l'espacement et/ou arrêt, l'arrêt du MTX à J1, l'arrêt ultérieur du MTX ;
- les données concernant la rechute : la présence ou non d'une rechute, sa date, son type (articulaire (mono-, oligo-, poly-), ophtalmique, biologique), la durée du traitement espacé et/ou arrêté, le résultat à 12 mois, l'évolution thérapeutique finale définie en 5 classes (maintien de l'espacement maximal avec le même traitement, poursuite de l'espacement mais inférieur, maintien de l'arrêt du traitement, échec de l'espacement ou de l'arrêt avec maintien/reprise du même traitement à dose AMM, changement de traitement).

2.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été conduites via l'utilisation du logiciel en ligne *Pvalue* [49].

Les variables quantitatives sont présentées sous la forme de médianes +/- interquartiles en l'absence de distribution normale. Les effectifs comparés étant faibles, un test non paramétrique a été réalisé (Mann-Whitney).

Les variables qualitatives quant à elles, sont exprimées en effectifs et en pourcentages. Elles ont été analysées en réalisant un test Chi2 ou, lorsque les conditions n'étaient pas réunies (un des effectifs théoriques inférieur à 5), un test exact de Fisher.

Notre étude visant à identifier les facteurs prédictifs de rechute lors de l'espacement et/ou de l'arrêt des thérapies ciblées dans l'AJI, nous avons adopté une approche méthodologique

combinant une analyse de survie en utilisant des courbes de Kaplan Meier (estimation de la probabilité de survie) et de Log Rank (comparaison de 2 courbes en univarié).

Il n'a pas été réalisé d'analyse multivariée pour plusieurs raisons : la faible taille de l'échantillon (moins fiable en raison du risque de surajustement des modèles statistiques), l'utilisation de données simples (relations entre les variables assez directes), l'objectif principal étant dans un premier temps d'explorer les tendances générales ou les associations simples entre certaines variables sans tenir compte de l'influence d'autres variables.

Le niveau de risque alpha a été fixé à 5%, conformément aux standards conventionnels, afin de garantir la fiabilité des résultats. Les résultats ont été interprétés en prenant en compte un intervalle de confiance à 95% permettant d'assurer la robustesse de nos conclusions.

3. Résultats

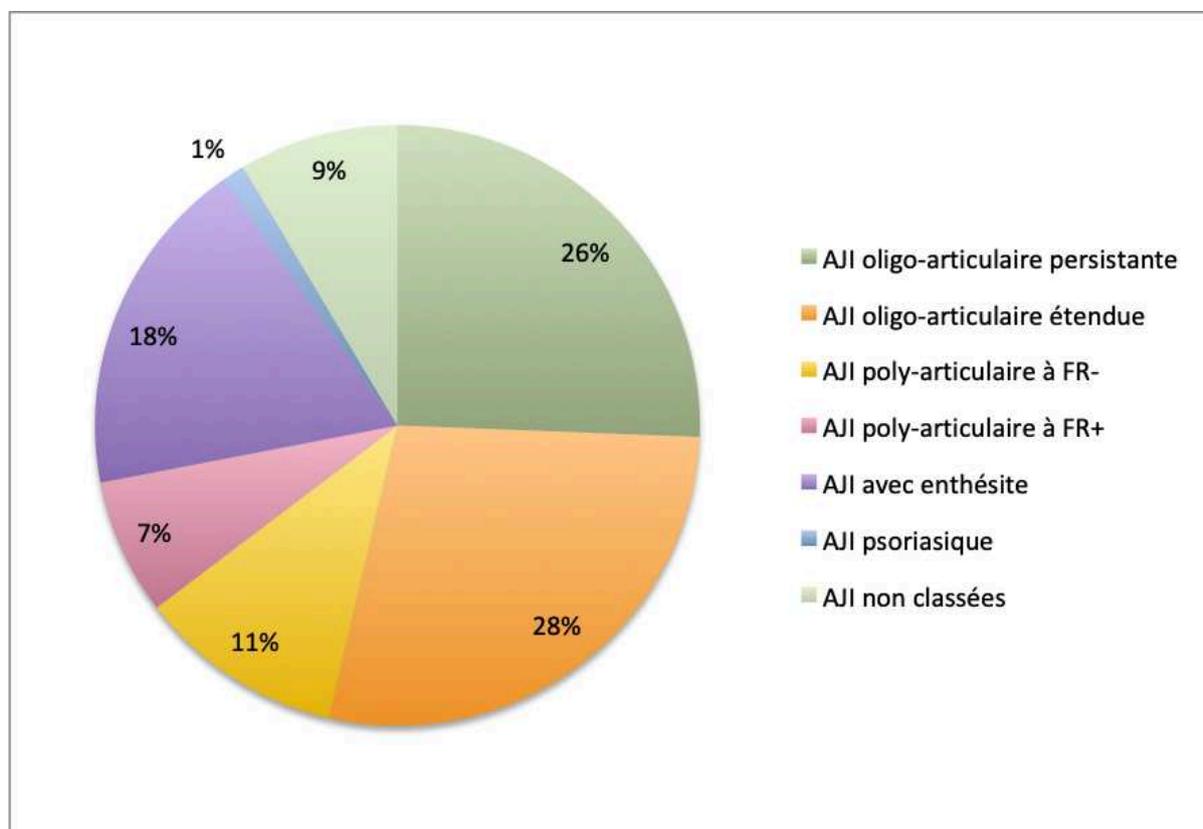
3.1. Caractéristiques de la population totale

Sur les 82 AJI de forme articulaire, 57 patients étaient de sexe féminin (soit près de 70%) contre 25 de sexe masculin (soit près de 30%). 15 patients ont présenté des uvéites associées (soit moins de 1/5).

L'âge médian au début des symptômes et au diagnostic sont proches avec respectivement 6 et 6,5 années écoulées.

D'après la classification ILAR de 2001, la catégorie la plus représentée était la forme oligo-articulaire étendue avec 23 patients (soit près de 28% de l'effectif), suivie de près par la forme oligo-articulaire persistante avec 21 patients (soit 25,6% de l'effectif), puis la forme associée aux enthésites avec 15 patients (soit 18,3%), puis la forme poly-articulaire à FR- puis à FR+ avec respectivement 9 et 6 patients (soit 11 et 7,3%), puis la forme non classée avec 7 patients (soit 8,6%) et enfin la forme psoriasique avec uniquement 1 patient (soit 1,2%).

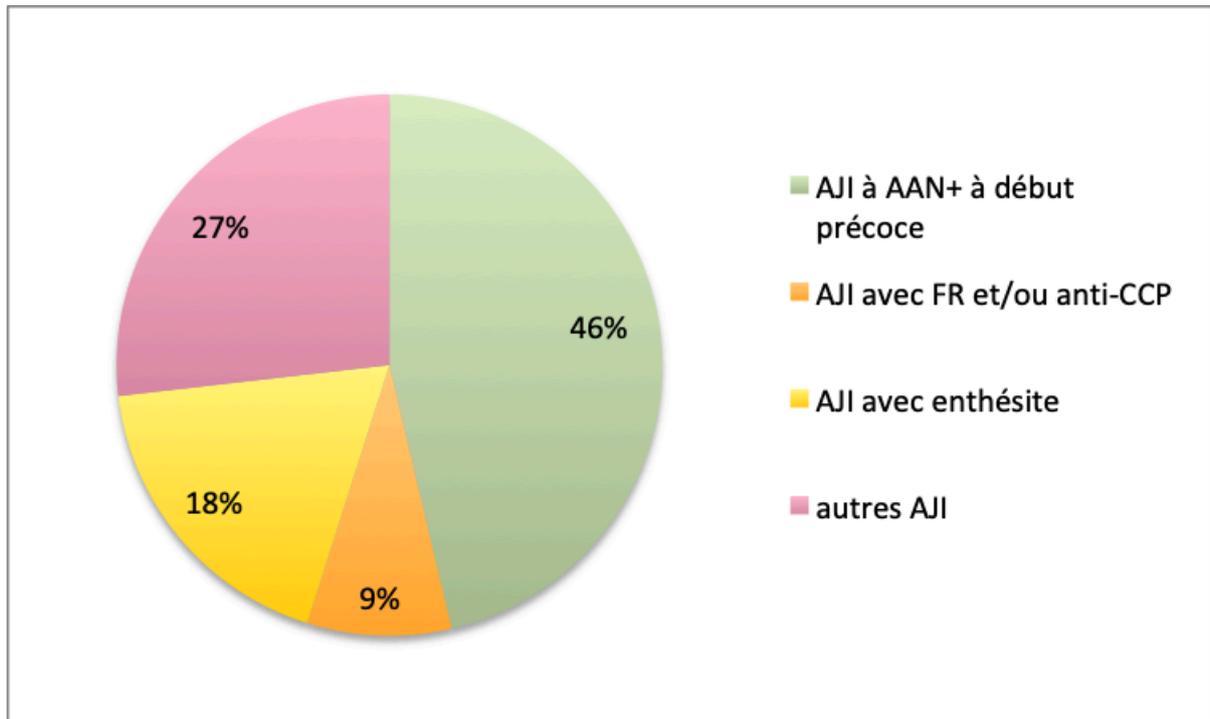
Figure n° 2 - Répartition des AJI articulaires selon la classification ILAR 2001.



D'après la classification PRINTO de 2019, la catégorie prédominante est celle à AAN+ à début précoce avant 6 ans avec 38 patients (soit près de 46%), suivie de la catégorie provisoire "autres AJI" comportant 22 patients (soit près de 27%), puis de la forme associée aux enthésites avec 15 patients (soit 18,3%) et enfin de la forme à FR+ et/ou anti-CCP avec

seulement 7 patients (soit 8,5%). La catégorie AJI non classables ne comporte, elle, aucun patient.

Figure n° 3 - Répartition des AJI articulaires selon la classification PRINTO 2019.



Sur le plan auto-immun, la présence d'AAN + est majoritaire avec 56 positifs (soit près de 70% des patients), contre 6 patients avec FR+ (7,3%) et seulement 4 patients avec anti-CCP+ (4,9%). Il est retrouvé l'absence d'auto-immunité dans 8 cas et l'absence de données disponibles dans 16 cas.

3.2. Caractéristiques de la population d'intérêt

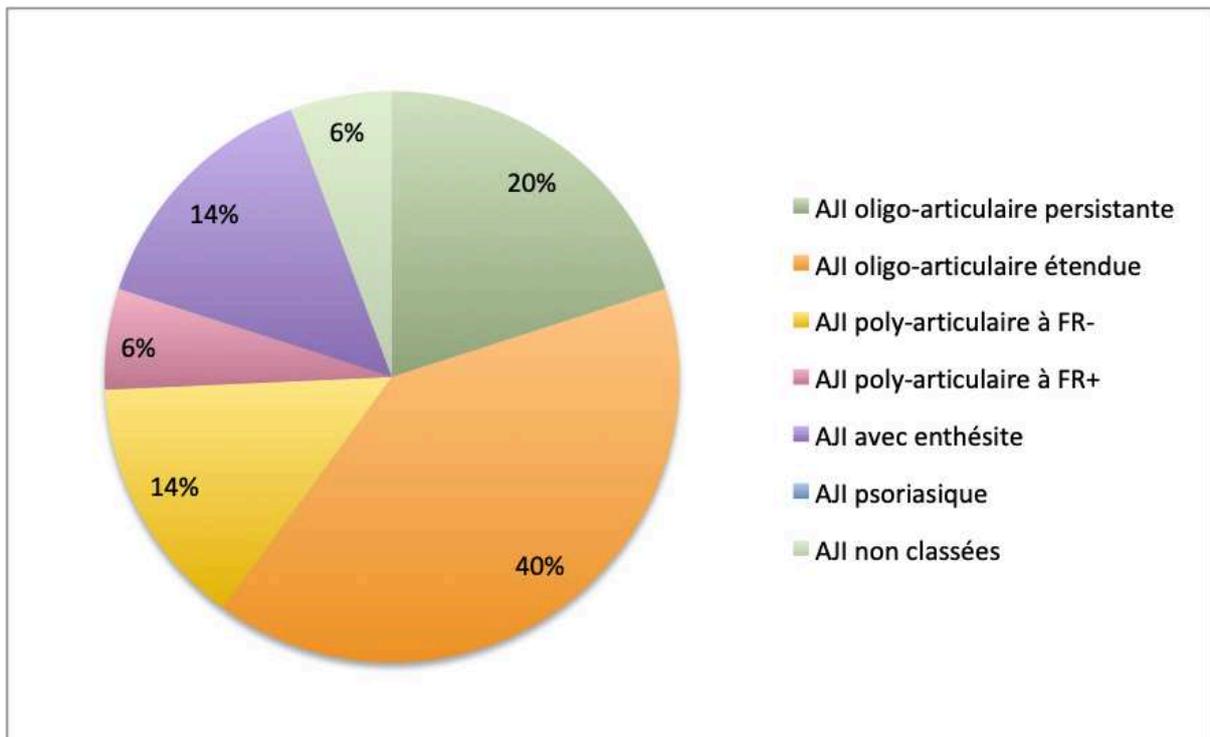
Notre population d'intérêt dans cette étude, celle concernée par l'espacement et/ou l'arrêt d'une thérapie ciblée au cours de la période analysée, comporte, pour rappel, 35 patients.

Parmi ces derniers, 27 étaient de sexe féminin (soit près de 8 patients sur 10 avec 77%) contre 8 de sexe masculin (soit près d'1/4 de la population avec 23%). 8 patients ont présenté des uvéites associées (soit environ 1/3). Ces caractéristiques sont semblables à celles de la population totale.

L'âge médian au début des symptômes et au diagnostic diffèrent eux de la population totale avec respectivement 3 et 4 années écoulées. Nous observons donc dans cette population des patients plus jeunes de 3 ans sur l'âge médian au début des symptômes et de 2,5 ans sur celui au diagnostic.

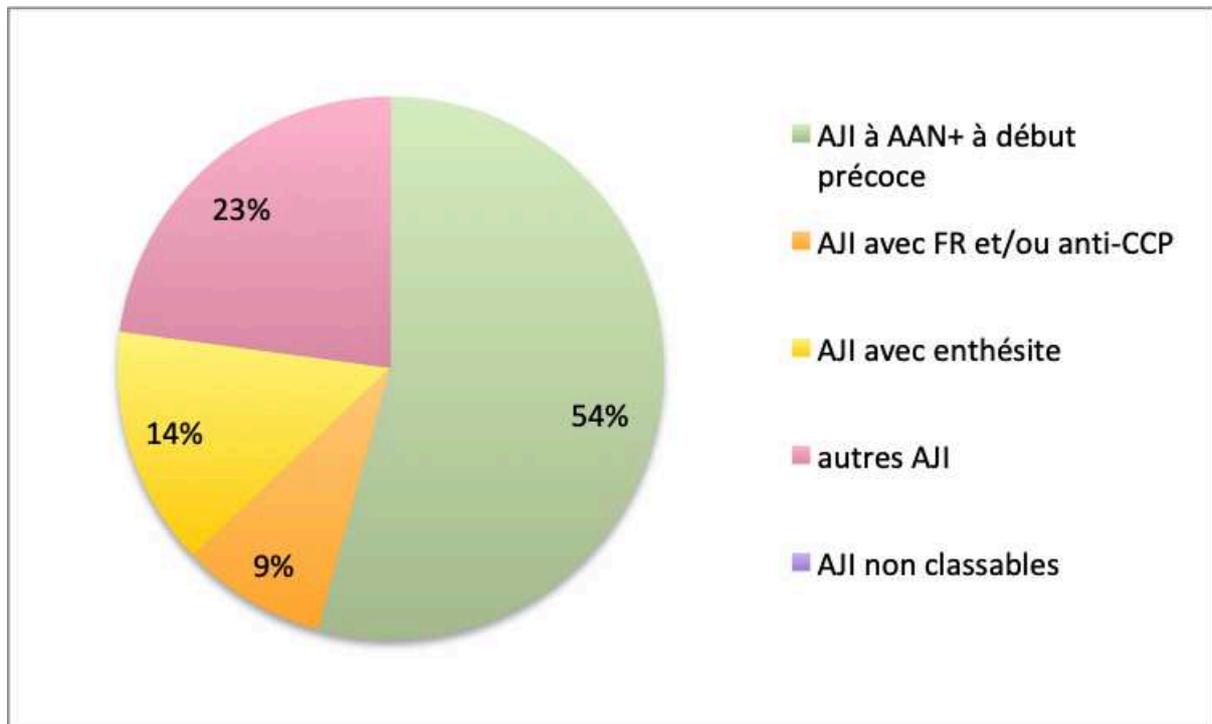
D'après la classification ILAR de 2001, la catégorie la plus représentée était là aussi la forme oligo-articulaire étendue avec 14 patients (soit près de 40% de l'effectif), suivie par la forme oligo-articulaire persistante avec 7 patients (soit 20% de l'effectif), puis à égalité par les formes associées aux enthésites et poly-articulaire à FR- avec 5 patients chacune (soit 15% chacune), puis à équivalence également les formes poly-articulaires à FR+ et non classées avec 2 patients chacune (soit 5%). L'unique patient à forme psoriasique n'a pas été concerné par un espacement et/ou un arrêt de son traitement.

Figure n° 4 - Répartition des AJI articulaires ayant bénéficié d'un allègement thérapeutique selon la classification ILAR 2001.



D'après la classification PRINTO de 2019, la catégorie prédominante est là encore celle à AAN+ à début précoce avant 6 ans avec 19 patients (soit plus de la moitié de l'effectif avec 55%), suivie de la catégorie provisoire "autres AJI" comportant 8 patients (soit près de 23%), puis de la forme associée aux enthésites avec 5 patients (soit 15%) et enfin de la forme à FR+ et/ou anti-CCP avec seulement 3 patients (soit 8,5%).

Figure n° 5 - Répartition des AJI articulaires ayant bénéficié d'un allègement thérapeutique selon la classification PRINTO.



Sur le plan auto-immun, la présence d'AAN + est majoritaire avec 28 positifs (soit près de 80% des patients), contre 2 patients avec FR+ et 2 avec anti-CCP+ (soit 5,7% pour chaque catégorie). Il est retrouvé l'absence d'auto-immunité dans 2 cas et l'absence de données disponibles dans 5 cas.

Tableau n° 2 - Principales caractéristiques des AJI articulaires.

		Population totale		Population d'intérêt	
		n	%	n	%
Sexe	Féminin	57	69,51%	27	77,14%
	Masculin	25	30,49%	8	22,86%
Sous-ensemble d'AJI selon ILAR 2001	AJI oligo-articulaire persistante	21	25,61%	7	20,00%
	AJI oligo-articulaire étendue	23	28,05%	14	40,00%
	AJI poly-articulaire à FR-	9	10,98%	5	14,29%
	AJI poly-articulaire à FR+	6	7,32%	2	5,71%
	AJI avec enthésite	15	18,29%	5	14,29%
	AJI psoriasique	1	1,22%	0	0,00%
	AJI non classées	7	8,54%	2	5,71%
Sous-ensemble d'AJI selon PRINTO 2019	AJI à AAN + à début précoce	38	46,34%	19	54,29%
	AJI avec FR + et/ou anti-CCP	7	8,54%	3	8,57%
	AJI avec enthésite	15	18,29%	5	14,29%
	autres AJI	22	26,83%	8	22,86%
	AJI non classables	0	0,00%	0	0,00%
Auto-immunité	Facteurs Rhumatoïdes (FR)	6	7,32%	2	5,71%
	Ac anti-CCP	4	4,88%	2	5,71%
	AAN	56	68,29%	28	80,00%
	Absence d'anticorps	8	9,8%	2	5,71%
Présence d'uvéites	15	18,29%	8	22,86%	
Age médian au début des symptômes en années, médiane [Q25-75]	6 (IQR 2 - 11)		3 (IQR 2 - 7)		
Age médian au diagnostic en années, médiane [Q25-75]	6,5 (IQR 2,5 - 13)		4 (IQR 2 - 8)		

3.3. Caractéristiques non analysables

Certaines données recueillies n'ont pu être intégrées à l'analyse statistique devant la présence d'un trop grand nombre de données manquantes. Nous avons fixé, conformément aux standards utilisés dans la littérature, un seuil d'exclusion du critère en cas de données manquantes supérieures à 20%.

Les critères biologiques (VS, CRP) au moment de l'allègement thérapeutique (à J1 de l'espacement et/ou de l'arrêt) et au de la rechute avaient été recherchés. L'objectif était de contribuer à la recherche d'une inflammation biologique subclinique avant modification thérapeutique et à celle d'une éventuelle rechute biologique.

Nous avons fait face à l'absence de 19 données biologiques à la lecture des dossiers médicaux lors de l'allègement et de 21 lors de la rechute (soit près de 40%).

Nous disposons également de peu de données concernant la réalisation d'une échographie au moment de l'espacement ou à proximité de celui-ci avec uniquement 14 examens disponibles représentant seulement ¼ des données totales (26%) :

- examen réalisé à J1 : uniquement 10 échographies
- examen réalisé dans les 6 premiers mois : 4 examens.

Nous avons décidé de caractériser les résultats d'échographie en 4 catégories définies préalablement selon : résultat normal ; présence d'une hyperplasie synoviale, d'un épanchement articulaire ou bien d'un signal doppler positif. Parmi les 14 examens réalisés, nous observons environ ⅔ d'hyperplasie synoviale (64% avec 9 résultats) et ⅓ sans particularité (36% avec 5 résultats).

Tableau n° 3 - Résultats des échographies réalisées à J1 ou dans les six premiers mois, classés selon 4 catégories.

Résultat	n (%)
Echographie normale	5 (36%)
Hyperplasie synoviale	9 (64%)
Epanchement articulaire	0 (0%)
Signal doppler +	0 (0%)

La préférence des patients / familles est elle aussi peu notifiée dans les dossiers. Nous observons l'absence de données pour 40 des 53 espacements, soit dans 75% des événements étudiés.

Dans le peu de données disponibles retracées, les enfants ont été à l'initiative de la demande dans 7 cas sur 13 (54%), les parents dans 4 cas sur 13 (31%) et les deux dans 2 cas sur 13 (15%).

Il avait été identifié dans la littérature, la préférence des patients et/ou des familles, comme le principal moteur du report de l'arrêt du traitement (avant la présence d'une poussée

articulaire et d'une uvéite dans la période de traitement en cours). Nous ne pouvons donc pas réaliser de comparatif avec notre étude devant le faible nombre de données disponibles [50].

3.4. Principaux résultats

Parmi les 53 tentatives d'allègement thérapeutique, 30 sont concernées par un espacement seul, 5 par un arrêt seul et 18 par un espacement suivi d'un arrêt.

Nous disposons de 4 résultats manquants sur l'évènement à 1 an (perdus de vue ou suivi non réalisé à 1 an) motivant leur exclusion de l'analyse. Les patients concernés ont bénéficié d'un espacement seul pour 3 d'entre eux et d'un espacement suivi d'un arrêt pour 1 autre.

Au sein de la catégorie espacement seul, nous observons à 1 an 11 rechutes (41%) et 16 absences de rechute (59%) ; et au terme de la période étudiée, 19 rechutes (70%) et 8 absences de rechute (30%).

Au sein de la catégorie arrêt brutal, nous retrouvons à 1 an 1 rechute (20%) et 4 absences de rechute (80%) ; et au terme de la période étudiée, 3 rechutes (60%) et 2 absences de rechute (40%).

Au sein de la catégorie espacement suivi d'un arrêt ultérieur, nous observons à 1 an 12 rechutes (71%) et 5 absences de rechute (29%) ; et au terme de la période étudiée, une rechute dans les $\frac{3}{4}$ des cas (76%).

Au sein de la catégorie arrêt final (brutal ou secondaire à l'espacement), nous retrouvons à 1 an 13 rechutes (59%) et 9 absences de rechute (41%) ; au terme de la période étudiée, 16 rechutes (73%) et 6 absences de rechute (27%).

En somme, nous observons donc à 1 an un total de 24 rechutes représentant 49% de la population pour 25 absences de rechute représentant 51%.

Au terme de la période étudiée au 01/01/2023, il existe une prédominance de rechutes avec un total de 35 soit 71% des évènements pour 14 maintiens de la rémission soit 29%.

Le temps médian d'arrêt du traitement est estimé à 6 mois (IQR 4-17) et celui de l'espacement seul à 12 mois (IQR 7-16).

Le temps médian tout confondu est de 10 mois (IQR 5-16).

Tableau n° 4 - Présentation des principaux résultats, à 1 an et au terme de la période étudiée, selon la stratégie thérapeutique adoptée.

Stratégie thérapeutique	Rechute, n (%)		Absence de rechute, n (%)	
	A 1 an	Au terme de la période étudiée	A 1 an	Au terme de la période étudiée
Espacement seul	11 (41%)	19 (70%)	16 (59%)	8 (30%)
Arrêt brutal	1 (20%)	3 (60%)	4 (80%)	2 (40%)
Espacement puis arrêt	12 (71%)	13 (76%)	5 (29%)	4 (24%)
Arrêt final	13 (59%)	16 (73%)	9 (41%)	6 (27%)
Total	24 (49%)	35 (71%)	25 (51%)	14 (29%)

*Exclusion de 4 données manquantes ; nombre d'espacements analysables s'élevant à 49.

Figure n° 6 - Présentation des principaux résultats, à 1 an et au terme de la période étudiée, selon la stratégie thérapeutique adoptée.

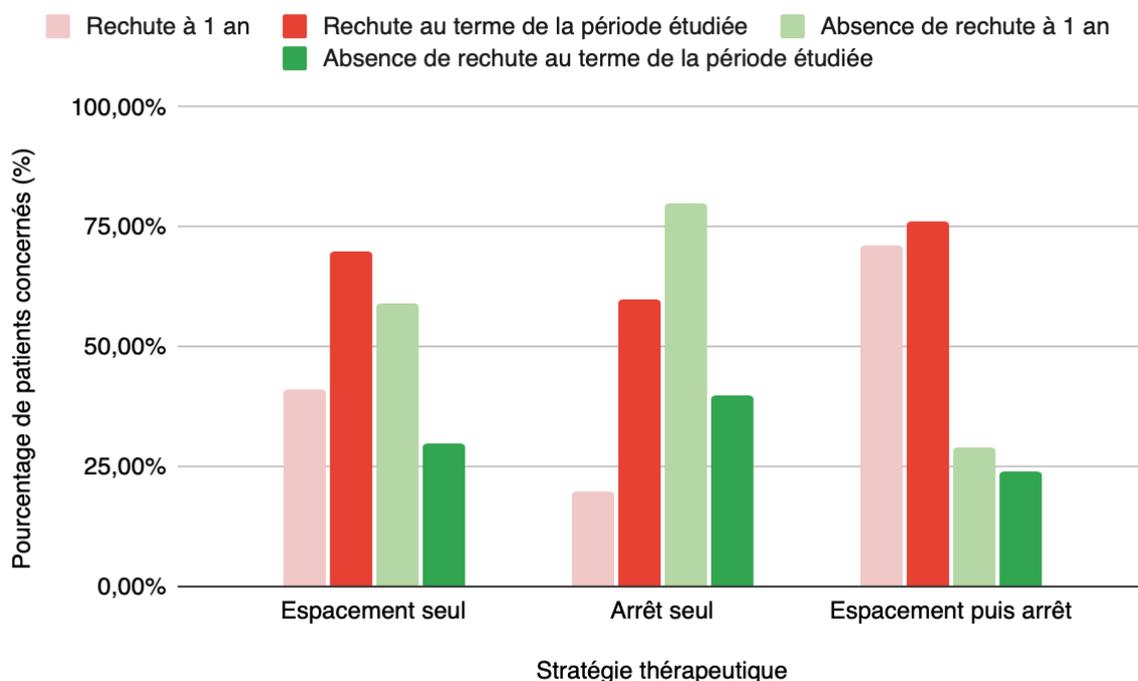
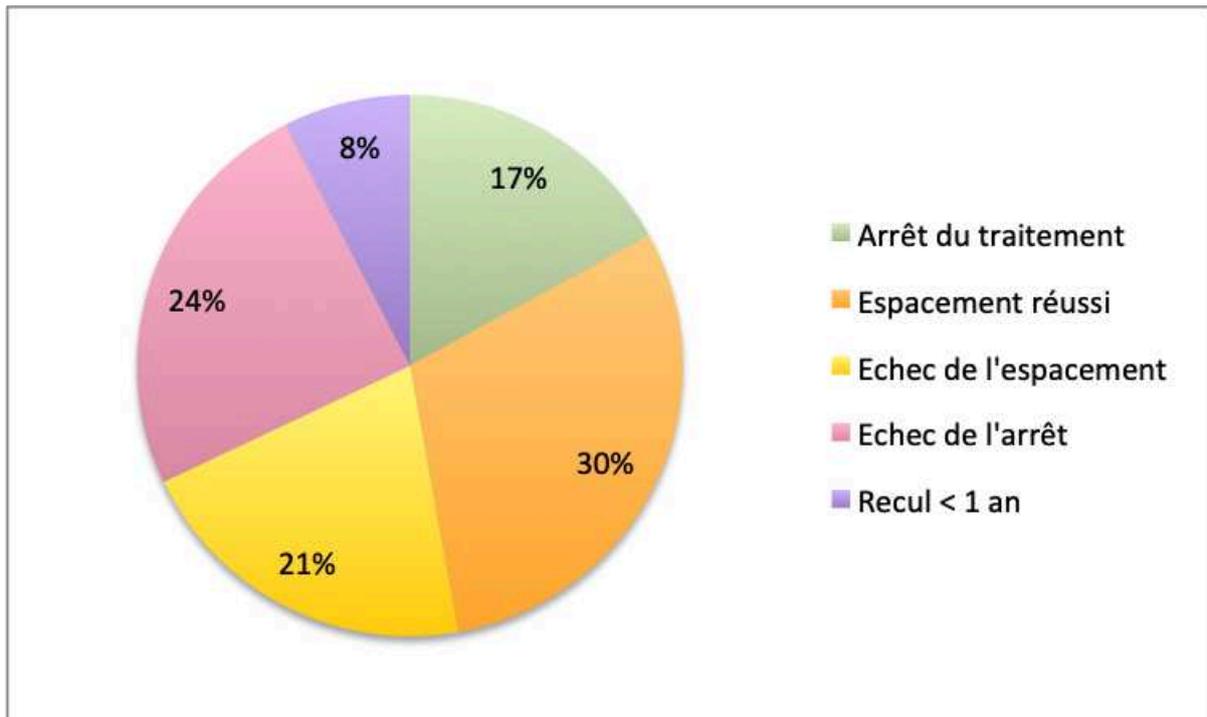


Figure n° 7 - Représentation de la répartition des résultats à 1 an de l'allègement thérapeutique.



Le taux de rechute est donc estimé à 71% : 35 événements sur 49 tentatives d'allègement thérapeutique.

Nous présentons ci-dessous les caractéristiques détaillées des rechutes observées au terme de la période étudiée.

Parmi les 35 rechutes comptabilisées, près de 90% le sont sur le plan articulaire contre 8% de rechutes ophtalmiques.

Au sein des rechutes articulaires, nous constatons une majorité sous formes mono- et poly-articulaires avec 42% chacune (13/31) et en moindre proportion oligoarticulaire avec 16% (5/31).

Il convient de noter qu'un patient a été concerné par une rechute multiple, à la fois mono-articulaire et ophtalmique.

Nous disposons de 2 données manquantes soit 6% du total.

Nous avons échoué à caractériser une rechute biologique. Nous retrouvons 21 données manquantes concernant le chiffre de VS ou CRP au moment de la rechute. Dans ce contexte, nous avons exclu ces données des résultats.

Tableau n° 5 - Caractéristiques détaillées des rechutes observées au terme de la période étudiée.

Nombre total de rechutes	35
Articulaire	31*
Monoarticulaire	13*
Oligoarticulaire	5
Polyarticulaire	13
Ophtalmique	3*
<i>Données non disponibles</i>	2

**1 patient concerné par une rechute multiple (mono-articulaire et ophtalmique).*

Nous avons retracé l'évolution finale de chaque espacement ou arrêt au terme de l'étude.

La majorité des rechutes a nécessité le maintien ou la reprise du même traitement ciblé (bDMARD) à posologie définie par l'AMM (n = 24) pour presque la moitié des cas étudiés (49%).

En 2ème position, dans presque ¼ des cas avec 22.4%, la rechute a été suivie d'un changement de ligne thérapeutique.

Dans 6 cas, soit 12.2%, nous observons un maintien de l'arrêt du traitement.

Dans 10% des cas (n = 5), un espacement maximal avec le même traitement a pu être maintenu.

Enfin, dans 3 cas représentant 6% du total, un espacement a été poursuivi à un intervalle inférieur à celui initial.

Tableau n° 6 - Evolution finale au terme de la période étudiée - n = 49 (%).

Maintien de l'espacement maximal avec le même traitement	5 (10,2%)
Poursuite de l'espacement mais moindre	3 (6,2%)
Echec de l'espacement ou de l'arrêt <u>mais</u> maintien ou reprise du même traitement à dose AMM	24 (49%)
Changement de traitement	11 (22,4%)
Maintien de l'arrêt du traitement	6 (12,2%)

Pour permettre une lecture simple des intervalles d'espacements pratiqués, nous avons calculé le pourcentage de dose mensuelle de traitement la plus faible de chaque patient, selon la stratégie thérapeutique finale adoptée lors de la dernière évaluation.

Nous avons établi 4 catégories : % de dose mensuelle > 50% de celle reçue avant l'allègement ; compris entre 50 et 25% ; inférieur ou égal à 25% ; ou enfin de 0% en cas d'arrêt.

Pour les patients ayant bénéficié d'un espacement seul (n = 27), la majorité avec les $\frac{2}{3}$ (n = 18), a reçu une dose divisée entre 4 et 2 fois (exemple : Etanercept ou Adalimumab espacé mensuellement soit respectivement divisé par 4 et par 2). 30% (n = 8) ont bénéficié d'un espacement plus faible avec une dose mensuelle minimale divisée par moins de 2 fois (exemple : Adalimumab espacé toutes les 3 semaines).

Parmi les patients ayant bénéficié d'un arrêt (n= 22)

- 5 patients ont bénéficié d'un arrêt brutal. Le pourcentage est ainsi pour eux d'emblée à 0.
- 17 ont bénéficié d'un espacement avant l'arrêt : la dose mensuelle la plus faible avant arrêt était divisée entre 4 et 2 fois pour la plupart également (50% des cas). 18% ont bénéficié d'une dose très faible divisée par plus de 4 fois et 9% ont bénéficié d'une dose divisée par moins de 2 fois.

Tableau n° 7 - Répartition des doses les plus faibles reçues selon la stratégie thérapeutique finale adoptée.

% dose mensuelle la plus faible reçue	Approche selon la stratégie thérapeutique finale (n = 49 ; %)	
	Espacement seul (n = 27)	Arrêt (n = 22)
0%	0 (0%)	5 (23%)
≤ 25%	1 (3%)	4 (18%)
25 - ≤ 50%	18 (67%)	11 (50%)
> 50%	8 (30%)	2 (9%)

Figure n° 8 - Représentation globale par intervalles des doses les plus faibles reçues.

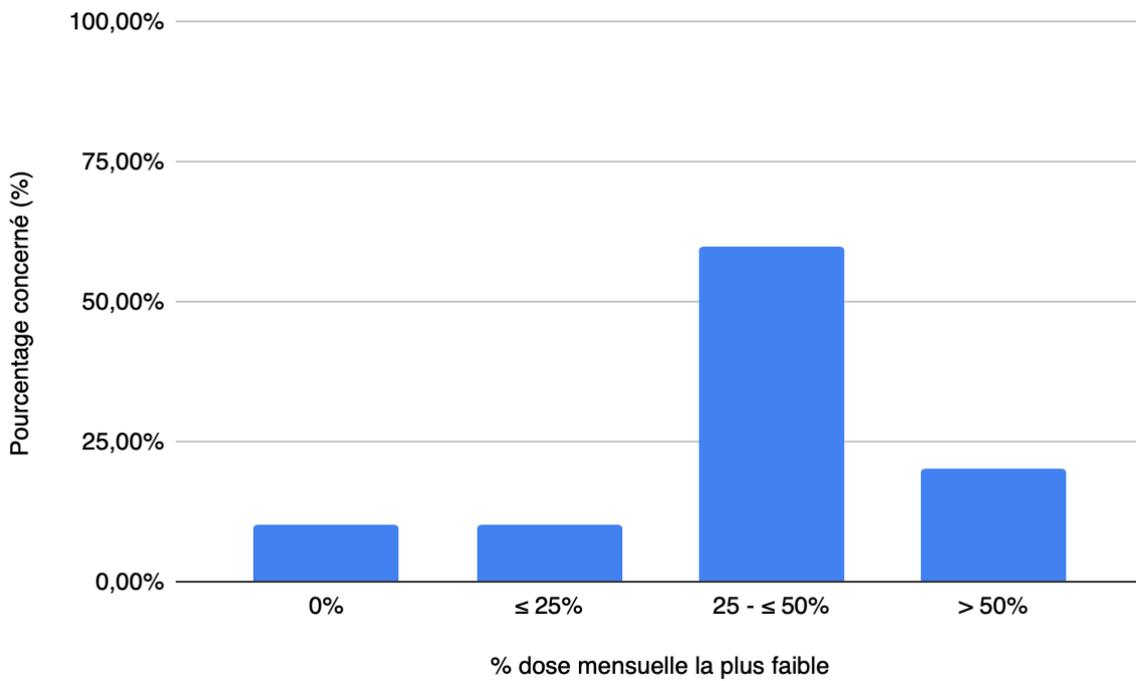
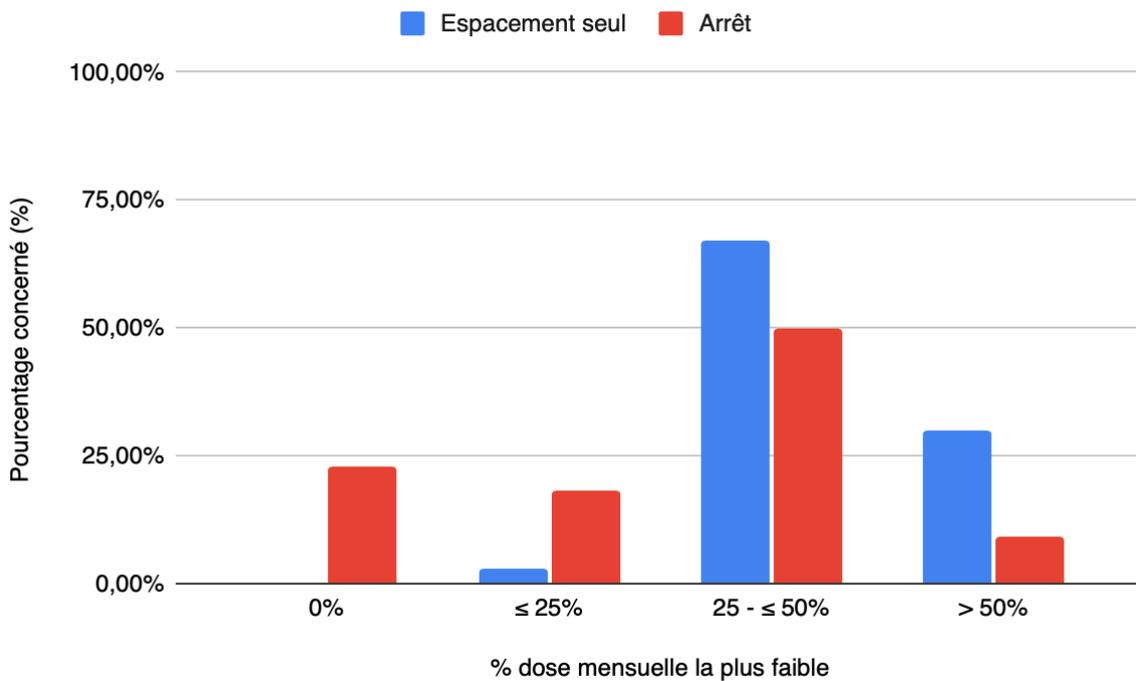


Figure n° 9 - Représentation par intervalles, des doses les plus faibles reçues, selon la stratégie thérapeutique finale adoptée.



Le délai médian entre le début du traitement et de l'espacement pour la population étudiée est estimé à 27,4 mois soit un peu plus de 2 ans ; avec 75% des patients entre 15,2 et 60,9 mois, soit entre 1 et 5 ans.

Le délai médian entre le début de la maladie et de l'espacement est lui estimé à 80,1 mois soit près de 7 ans ; avec 75% des patients entre 42,7 et 117 mois, soit environ entre 3,5 et 9,5 ans.

Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement est estimé à 30.4 mois soit près de 2,5 ans ; avec 75% des patients entre 17.2 et 66.9 mois, soit environ entre 1,5 et 5,5 ans.

Tableau n° 8 - Analyse descriptive des variables quantitatives de la population d'intérêt.	médiane [Q25-75]	min	max	n
Age au début des symptômes, en années	3.00 [2.00; 7.00]	1.00	17.0	49
Age au diagnostic, en années	4.00 [2.00; 8.00]	1.00	17.0	49
Délai entre les débuts du traitement et de l'espacement, en mois	27.4 [15.2; 60.9]	4.00	97.4	49
Délai entre les débuts de la maladie et de l'espacement, en mois	80.1 [42.7; 117]	17.3	179	49
Délai entre le diagnostic et le début du traitement, en mois	30.4 [17.2; 66.9]	4.00	147	49

Nous retrouvons la présence d'anticorps anti-nucléaires dans 82% des tentatives d'espacement et/ou d'arrêt (n = 49). Pour rappel, leur présence dans la population d'intérêt est proche avec 80% des patients présentant une positivité de ceux-ci (n = 35).

Les sous-ensembles d'AJI ayant en majorité bénéficié d'espacement et/ou arrêt sont les AJI oligoarticulaires représentant 65% des tentatives selon la classification ILAR de 2001 (43% pour la forme étendue (n = 21) et 22.4% pour la forme persistante (n = 11)), reclassifiées dans la majeure partie des cas en AJI à AAN+ à début précoce selon PRINTO avec 61.2% (n = 30).

Nous retrouvons ensuite les AJI avec enthésite représentant 14% des tentatives d'allègement (n = 7). Cette catégorie n'a pas été impactée par la classification PRINTO de 2019. Le pourcentage est ainsi identique entre les deux classifications.

Les AJI de forme polyarticulaire bénéficient elles de peu d'allègement thérapeutique : elles représentent 16% des tentatives selon ILAR (n = 8) dont 12% à FR- (n = 6); et 6% selon PRINTO dans sa forme à FR+ et/ou anti-CCP (n = 3).

Il est important de noter que dans la nouvelle classification PRINTO, 18% des tentatives se retrouvent au sein de la catégorie provisoire "Autres AJI" (n = 9).

Les $\frac{3}{4}$ des espacements et/ou arrêts (76% soit n = 37) concernent la première ligne de thérapie ciblée. Il existe $\frac{1}{4}$ des tentatives d'allègement thérapeutique concernant au moins plus d'une ligne antérieure de thérapie ciblée avec 14% (n = 7) ayant bénéficié d'1, 8% (n = 4) de 2 et 2% (n = 1) de 4 lignes antérieures.

La présence de MÉTHOTREXATE associé au moment de l'espacement et/ou de l'arrêt est faible avec 16% concernés (n = 8).

Peu d'espacements et/ou d'arrêts, environ $\frac{1}{5}$, ont concerné des patients avec antécédent d'uvéite (n = 10).

La majorité des espacements et/ou arrêts concernent une population féminine (82% des cas soit n = 40), à intégrer dans une population d'AJI articulaire composée majoritairement de sexe féminin à 70% (confer tableau n°2).

Les anti-TNF sont le type de thérapie ciblée le plus souvent fréquemment retrouvé (88% des cas étudiés, n = 43) avec en premier lieu l'Adalimumab concernant presque la moitié des allègements thérapeutiques inclus (40% ; n = 24) ; suivi par l'Etanercept avec près d' $\frac{1}{3}$ des cas (35% ; n = 17) ; puis par le Golimumab (4% ; n = 2).

A égalité (6% ; n = 3), nous observons les anti-IL6 avec le Tocilizumab et les anti-CTLA4 avec l'Abatacept.

Tableau n° 9 - Analyse descriptive des variables qualitatives de la population d'intérêt.		n (%)
AAN	Négatifs	9 (18%)
	Positifs	40 (82%)
Sous-ensemble d'AJI selon la classification ILAR (2001)	AJI oligoarticulaire persistante	11 (22.4%)
	AJI oligoarticulaire étendue	21 (43%)
	AJI polyarticulaire à FR -	6 (12.2%)
	AJI polyarticulaire à FR +	2 (4.1%)
	AJI avec enthésite	7 (14.2%)
	AJI non classées	2 (4.1%)
Ligne(s) de thérapies ciblées antérieures	0	37 (76%)
	1	7 (14%)
	2	4 (8%)
	4	1 (2%)
MTX en cours à J1	Non	41 (84%)
	Oui	8 (16%)
Présence d'uvéïtes associées	Non	39 (80%)
	Oui	10 (20%)
Sous-ensemble d'AJI selon la classification PRINTO (2019)	AJI à AAN+ à début précoce	30 (61.2%)
	AJI avec FR et/ou anti-CCP	3 (6.1%)
	AJI avec enthésite	7 (14.3%)
	Autres AJI	9 (18.4%)
Sexe	Masculin	9 (18%)
	Féminin	40 (82%)
Thérapie ciblée	Etanercept	17 (35%)
	Adalimumab	24 (49%)
	Abatacept	3 (6%)
	Tocilizumab	3 (6%)
	Golimumab	2 (4%)

3.5. Résultats à 1 an

Comme énoncé plus haut, l'analyse des données à 1 an retrouve des taux de maintien de la rémission et de rechute proches avec respectivement 25 absences de rechute représentant 51% du total versus 24 rechutes pour 49%.

3.5.1. Analyse univariée

L'âge médian au début des symptômes n'est pas significativement différent entre le groupe rechute et absence de rechute à 1 an avec respectivement un résultat de 2 et 4 ans ($p = 0.072$). Malgré l'absence de significativité, nous observons un âge multiplié par 2 dans le groupe absence de rechute.

L'âge médian au diagnostic n'est pas significativement différent entre le groupe rechute et absence de rechute à 1 an avec respectivement un résultat de 3.50 et 5.00 ans ($p = 0.28$).

Le délai médian entre le début du traitement et de l'espaceur n'est pas significativement différent entre le groupe rechute et absence de rechute à 1 an avec respectivement un résultat de 20.8 et de 41.6 mois ($p = 0.087$).

Le délai médian entre le début de la maladie et de l'espaceur n'est pas significativement différent entre le groupe rechute et absence de rechute à 1 an avec respectivement un résultat de 73.5 et de 87.3 mois ($p = 0.65$), soit 14 mois supplémentaires dans le groupe absence de rechute.

La présence d'anticorps anti-nucléaires ne diffère pas significativement entre les 2 groupes ($p = 0.14$).

Le taux d'anticorps anti-nucléaires négatifs est de 73% dans la catégorie absence de rechute à 1 an (faible échantillon avec $n = 7$). Sa positivité est par contre proche dans les 2 groupes avec 55% dans le groupe rechute et 45% dans le groupe absence de rechute.

La répartition en catégories selon les 2 classifications connues n'apporte pas de différence significative.

L'analyse établie selon la classification ILAR ($p = 0,12$) met en évidence 81% de rechutes dans la forme oligo-articulaire persistante ($n = 9$). Nous retrouvons une équité parfaite entre les deux groupes (50%) pour les formes polyarticulaires à FR - et + avec des effectifs respectifs dans chaque groupe à 3 et 1.

Il existe une majorité de maintiens de la rémission dans les formes oligo-articulaire étendue et associée aux enthésites avec respectivement 57% ($n = 12$) et 71% ($n = 5$). La forme AJI non classées ne comporte elle que des maintiens de la rémission ($n = 2$).

L'analyse établie selon la classification PRINTO ($p = 0,55$) observe une prédominance de rechutes pour la forme à AAN+ à début précoce avec un taux de rechute à 57% ($n = 17$). Il existe une majorité de maintiens de la rémission pour les formes à FR et/ou anti-CCP positifs et associée aux enthésites avec respectivement 67% ($n = 2$) et 71% ($n = 5$). La différence tend à se diminuer pour la forme Autres AJI avec 55% de maintien de la rémission ($n = 5$) contre 45% de rechutes ($n = 4$).

Le nombre de lignes de thérapies ciblées antérieures n'est pas significativement différent entre les 2 groupes ($p = 1$).

Il s'agit de la 1ère ligne de traitement dans 49% dans le groupe rechute contre 51% du groupe absence de rechute. Il existe au moins 1 ligne thérapeutique antérieure dans 50% des cas dans les 2 groupes ($n = 12$).

L'association au METHOTREXATE au moment de l'espacement et/ou de l'arrêt ne diffère pas significativement entre les 2 groupes ($p = 0.7$).

En l'absence de MÉTHOTREXATE associé, il est retrouvé des taux similaires entre les 2 groupes avec 51% de rechutes ($n = 21$) et 49% de maintiens de la rémission ($n = 20$).

Il existe seulement 8 allègements thérapeutiques en association au MTX pour lesquels nous retrouvons une prédominance d'absence de rechute avec 62,5%, à confronter au faible effectif de l'échantillon.

La présence d'uvéites associées est similaire entre les 2 groupes. Le taux d'antécédent d'uvéites est de 50% dans chaque groupe ($n = 5$) et son absence est de 49% dans le groupe rechute ($n = 19$) et de 51% dans le groupe absence de rechute ($n = 20$). Il n'existe donc pas de différence significative ($p = 1$).

Il n'est pas retrouvé d'influence du sexe entre les 2 groupes ($p = 1$). Le taux de sexe masculin est de 45% dans le groupe rechute à 1 an ($n = 4$) contre 55% dans le groupe absence de rechute ($n = 5$) versus un taux équivalent de 50% dans chaque groupe pour le sexe féminin ($n = 20$ dans chaque groupe).

Le type de thérapie ciblée n'est pas significativement différent entre les 2 groupes ($p = 0.25$). Cependant la présence de 71% de maintiens de la rémission pour l'Etanercept et de 62.5% de rechutes pour l'Adalimumab ont motivé des analyses complémentaires. Les autres thérapies ciblées (Abatacept, Tocilizumab, Golimumab) ne concernent que de petits échantillons avec moins de 3 cas.

Tableau n° 10 - Analyse univariée des résultats à 1 an.		Rechute (n = 24)	Absence de rechute (n = 25)	n	p	test
Age au début des symptômes, en années, médiane [Q25-75]		2.00 [1.73; 6.88]	4.00 [3.00; 7.00]	49	0.072	Mann-Whitney
Age au diagnostic, en années, médiane [Q25-75]		3.50 [1.95; 6.88]	5.00 [3.00; 8.00]	49	0.28	Mann-Whitney
Délai entre le début du traitement et de l'espacement, en mois, médiane [Q25-75]		20.8 [15.2; 36.9]	41.6 [16.2; 69.0]	49	0.087	Mann-Whitney
Délai entre le début maladie et de l'espacement, en mois, médiane [Q25-75]		73.5 [34.2; 117]	87.3 [47.7; 117]	49	0.65	Mann-Whitney
Délai entre le diagnostic et le début du bDMARD, en mois, médiane [Q25-75]		43.6 [16.2; 69.7]	27.3 [17.2; 54.8]	49	0.63	Mann-Whitney
AAN, n	Négatifs	2 (22%)	7 (73%)	9	0.14	Fisher
	Positifs	22 (55%)	18 (45%)	40	-	-
Sous-ensemble d'AJI selon la classification ILAR, n	AJIo persistante	9 (81%)	2 (19%)	11	0.12	Fisher
	AJIo étendue	9 (43%)	12 (57%)	21	-	-
	AJIp à FR-	3 (50%)	3 (50%)	6	-	-
	AJIp à FR+	1 (50%)	1 (50%)	2	-	-
	AJI avec enthésite	2 (29%)	5 (71%)	7	-	-
	AJI non classées	0 (0%)	2 (100%)	2	-	-
Ligne(s) de thérapies ciblées antérieures, n	0	18 (49%)	19 (51%)	37	1	Fisher
	1	4 (58%)	3 (42%)	7	-	-
	2	2 (50%)	2 (50%)	4	-	-
	4	0 (0%)	1 (100%)	1	-	-
MTX en cours à J1, n	Non	21 (51%)	20 (49%)	41	0.7	Fisher
	Oui	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8	-	-

Tableau n° 10 - Analyse univariée des résultats à 1 an.		Rechute (n = 24)	Absence de rechute (n = 25)	n	p	test
Présence d'uvéites associées, n	Non	19 (49%)	20 (51%)	39	1	Fisher
	Oui	5 (50%)	5 (50%)	10	-	-
Sous-ensemble d'AJI selon la classification PRINTO, n	AJI à AAN+ à début précoce	17 (57%)	13 (43%)	30	0.55	Fisher
	AJI avec FR et/ou anti-CCP	1 (33%)	2 (67%)	3	-	-
	AJI avec enthésite	2 (29%)	5 (71%)	7	-	-
	Autres AJI	4 (45%)	5 (55%)	9	-	-
Sexe, n	Masculin	4 (45%)	5 (55%)	9	1	Fisher
	Féminin	20 (50%)	20 (50%)	40	-	-
Thérapie ciblée, n	Etanercept	5 (29%)	12 (71%)	17	0.25	Fisher
	Adalimumab	15 (62,5%)	9 (37,5%)	24	-	-
	Abatacept	1 (33%)	2 (67%)	3	-	-
	Tocilizumab	2 (67%)	1 (33%)	3	-	-
	Golimumab	1 (50%)	1 (50%)	2	-	-

3.5.2. Analyses exploratoires complémentaires

Les résultats précédents ont motivé la réalisation d'analyses exploratoires complémentaires, ciblées sur le regroupement des thérapies ciblées.

3.5.2.1. Selon la classe thérapeutique

Une première analyse regroupant les classes thérapeutiques (anti-TNF, anti-IL6, CTLA4-Ig) a été menée. Elle ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 1$).

Tableau n° 11 - Résultats à 1 an après analyse complémentaire : regroupement des traitements par classe thérapeutique.		Rechute (n = 24)	Absence de rechute (n = 25)	n	p	test
Thérapie ciblée, n	anti-TNF	21 (49%)	22 (51%)	43	1	Fisher
	anti-IL6	2 (67%)	1 (33%)	3	-	-
	CTLA4-Ig	1 (33%)	2 (67%)	3	-	-

3.5.2.2. Selon le mode d'action

Une seconde analyse a été menée selon le mode d'action, scindant en deux la classe des anti-TNF (récepteur soluble, Ac monoclonaux) versus les 2 autres classes (IL6, CTLA4). Cette dernière ne retrouve pas non plus de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0.15$).

Tableau n° 12 - Résultats à 1 an après analyse complémentaire : regroupement par mode d'action.		Rechute (n = 24)	Absence de rechute (n = 25)	n	p	test
Thérapie ciblée, n	anti-TNF rcpt	5 (29%)	12 (71%)	17	0.15	Fisher
	anti-TNF Ac	16 (62%)	10 (38%)	26	-	-
	anti-IL6	1 (33%)	2 (67%)	3	-	-
	CTLA4-Ig	2 (67%)	1 (33%)	3	-	-

3.5.2.3. Etanercept et Adalimumab

Les résultats descriptifs des thérapies ciblées par Etanercept et Adalimumab montrant une proportion majoritaire respective de maintien de la rémission et de rechute, une troisième analyse complémentaire ciblée uniquement sur l'emploi de ces 2 molécules a été conduite. Nous avons choisi de ne cibler que ces 2 molécules et non pas une analyse comparant le récepteur soluble du TNF α et les Ac monoclonaux ciblant le TNF α devant la très faible présence de Golimumab (2 cas).

Le nombre de tentatives d'allègement thérapeutique s'abaisse donc à 41 avec 17 tentatives pour l'Etanercept versus 24 pour l'Adalimumab. Elles représentent donc à elles deux 84% des résultats globaux (41/49).

Dans ce contexte, nous avons mené une nouvelle analyse complète des variables d'intérêt.

A- Analyse descriptive

Les âges médians au début des symptômes et au diagnostic ne diffèrent pas.

Les délais médians entre les débuts du traitement ou de la maladie et de l'espacement sont plus faibles, respectivement de 3 (24.4 vs 27.4) et 4 mois (76.1 vs 80.1).

Tableau n° 13 - Analyse descriptive des variables quantitatives de l'analyse complémentaire ETN - ADA.	médiane [Q25-75]	min	max	n
Age au début des symptômes, en années	3.00 [2.00; 7.00]	1.00	13.0	41
Age au diagnostic, en années	4.00 [2.00; 7.00]	1.00	15.0	41
Délai entre les débuts du traitement et de l'espacement, en mois	24.4 [15.2; 57.8]	6.07	97.4	41
Délai entre les débuts de la maladie et de l'espacement, en mois	76.1 [39.6; 116]	17.3	167	41
Délai entre le diagnostic et le début du bDMARD, en mois	27.0 [13.0; 67.0]	4.00	135	41

Nous recensons 20 rechutes pour 21 absences de rechute soit une proportion identique à celle comprenant les 49 tentatives d'allègement thérapeutique avec 49 et 51% respectivement.

Nous retrouvons la présence d'anticorps anti-nucléaires dans 83% des tentatives d'espacement et/ou d'arrêt. Le taux diffère peu de l'analyse précédente et du taux dans la population d'AJI articulaire.

Nous retrouvons une augmentation de 4% des allègements concernés par la première ligne de thérapie ciblée (84% ; n = 33).

La présence de MÉTHOTREXATE associé au moment de l'espacement et/ou de l'arrêt est similaire avec 17% concernés (7 cas).

Nous observons une proportion de tentatives concernées par un antécédent d'uvéite discrètement supérieure avec 24% (n = 10) vs 20%.

Les sous-types d'AJI sont globalement similaires en pourcentage.

Selon la classification ILAR, les formes oligo-articulaires prédominent avec 63% dont 27% persistantes (n = 11) et 46% étendues (n = 19) ; suivies par les formes associées aux enthésites avec 12% (n = 5), puis les formes poly-articulaires à FR- avec 7,3% (n = 3), puis les non classées avec 4,9% (n = 2) et enfin les polyarticulaires à FR+ avec 2,4% (n = 1).

Selon la classification PRINTO, l'ordre est également conservé avec la majorité représentée par la forme à AAN + à début précoce avec 63% (n = 26) puis les autres AJI avec 20% (n = 8) puis associée aux enthésites avec 12% (n = 5) puis les formes à FR+ et/ou anti-CCP avec 4,9% (n = 2).

La majorité des espacements et/ou arrêts concernent également une population féminine (78% des cas vs 82 précédemment), à intégrer dans une population d'AJI articulaire composée de 70% de sexe féminin (confer tableau n°2).

Tableau n° 14 - Analyse descriptive des variables qualitatives de l'analyse complémentaire ETN - ADA.		n (%)
Résultat à 1 an	Rechute	20 (49%)
	Absence de rechute	21 (51%)
AAN	Négatifs	7 (17%)
	Positifs	34 (83%)
Sous-ensemble d'AJI selon la classification ILAR	AJI oligoarticulaire persistante	11 (27%)
	AJI oligoarticulaire étendue	19 (46%)
	AJI polyarticulaire à FR -	3 (7.3%)
	AJI polyarticulaire à FR +	1 (2.4%)
	AJI avec enthésite	5 (12%)
	AJI non classées	2 (4.9%)
Ligne de thérapies ciblées antérieures	0	33 (80%)
	≥ 1	8 (20%)
MTX en cours à J1	Non	34 (83%)
	Oui	7 (17%)
Présence d'uvéites associées	Non	31 (76%)
	Oui	10 (24%)
Sous-ensemble d'AJI selon la classification PRINTO	AJI à AAN+ à début précoce	26 (63%)
	AJI avec FR et/ou anti-CCP	2 (4.9%)
	AJI avec enthésite	5 (12%)
	Autres AJI	8 (20%)
Sexe	Masculin	9 (22%)
	Féminin	32 (78%)
Thérapie ciblée	Etanercept	17 (41%)
	Adalimumab	24 (59%)

B- Analyse univariée

Cette analyse ciblée a permis de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes sur les éléments suivants :

- la variable de l'**âge au début des symptômes** avec un âge médian dans le groupe rechute à 2 ans (IQR 1,73 - 4,25) contre 5 ans (IQR 3 - 7) dans le groupe absence de rechute ($p = 0,013$), soit des patients 2,5 fois plus jeunes dans le groupe rechute ;
- la **durée du traitement** représentée par le délai médian entre le début du traitement et de l'espacement : 18,3 mois dans le groupe rechute à 1 an (IQR 15,2 - 33,2) contre 41,6 mois (IQR 16,2 - 64,9) dans le groupe absence de rechute, soit un délai près de 2,3 fois supérieur dans le groupe absence de rechute ($p = 0,05$) ;
- la **classification ILAR** avec une prédominance de rechutes à 1 an dans le groupe AJI oligo-articulaire persistante (82%) et d'absences de rechute à 1 an dans le groupe AJI associée aux enthésites (80%) ($p = 0,05$) ;
- le **type de bDMARD** avec les 2 thérapies ciblées étudiées, l'Etanercept et l'Adalimumab ($p = 0,037$). Le taux de rechute de l'Etanercept à 1 an est 29% contre 71% d'absences de rechute. Celui de l'Adalimumab est de 62,5% contre 37,5% d'absences de rechute.

Le délai médian entre le diagnostic et le début du bDAMRD n'est pas significativement différent entre les 2 groupes ($p = 0,57$) avec 37 mois dans le groupe rechute (IQR 11,5 - 69,8) contre 26 mois dans le groupe absence de rechute (IQR 13 - 50), soit environ 1 an d'écart (11 mois).

L'âge médian au diagnostic n'est pas significativement différent entre les 2 groupes avec 2,75 ans dans le groupe rechute (IQR 1,95 - 6) et 5 dans le groupe absence de rechute (IQR 3 - 8) ($p = 0,078$).

Le délai médian entre le début de la maladie et de l'espacement n'est lui non plus pas significativement différent ($p = 0,74$) avec 73,5 mois dans le groupe rechute (IQR 33 - 117) et 80,1 mois dans le groupe absence de rechute (IQR 47,7 - 97,4).

La catégorie ILAR AJI oligo-articulaire étendue dispose d'un taux équivalent dans les deux groupes avec 47% de rechutes à 1 an contre 53% d'absences de rechute. Les autres catégories disposent d'effectifs faibles avec moins de 3 cas.

Le taux d'anticorps anti-nucléaires négatifs est de 86% dans la catégorie absence de rechute à 1 an. Sa positivité est par contre proche dans les 2 groupes avec 56% dans le groupe rechute et 44% dans le groupe absence de rechute.

Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,093$).

Le nombre de lignes de thérapies ciblées antérieures n'est pas significativement différent entre les 2 groupes ($p = 0,7$). Il s'agit de la 1ère ligne de traitement dans 52% dans le groupe rechute ($n = 17$) contre 48% du groupe absence de rechute ($n = 16$). Il existe au moins 1 ligne thérapeutique antérieure dans 37,5% des cas dans le groupe rechute ($n = 3$) et dans 62,5% des cas dans le groupe absence de rechute ($n = 5$). Cependant, cette catégorie dispose d'un petit échantillon avec seulement 8 cas.

L'association au METHOTREXATE au moment de l'espacement et/ou de l'arrêt ne diffère pas significativement entre les 2 groupes ($p = 0.41$). En l'absence de MÉTHOTREXATE associé, il est retrouvé des taux similaires dans les 2 groupes avec 53% de rechutes ($n = 18$) et 47% d'absences de rechute ($n = 16$).

Il existe seulement 7 allègements thérapeutiques en association au MTX pour lesquels nous retrouvons une prédominance d'absences de rechute avec 71%, à confronter au faible effectif de l'échantillon.

La présence d'uvéites associées est similaire entre les 2 groupes avec quasi-équité. Il n'existe donc pas de différence significative ($p = 1$).

Il n'est pas retrouvé d'influence du sexe entre les 2 groupes ($p = 1$). Le taux de sexe masculin est de 44% dans le groupe rechute à 1 an ($n = 4$) contre 56% dans le groupe absence de rechute ($n = 5$) versus un taux équivalent de 50% dans chaque groupe pour le sexe féminin ($n = 16$).

Tableau n° 15 - Analyse univariée complémentaire ETN vs ADA à 1 an.		Rechute (n = 20)	Absence de rechute (n = 21)	n	p	test
Age au début des symptômes, en années, médiane [Q25-75]		2.00 [1.73; 4.25]	5.00 [3.00; 7.00]	41	0.013	Mann-Whitney
Age au diagnostic, en années, médiane [Q25-75]		2.75 [1.95; 6.00]	5.00 [3.00; 8.00]	41	0.078	Mann-Whitney
Délai entre le début du traitement et de l'espacement, en mois, médiane [Q25-75]		18.3 [15.2; 33.2]	41.6 [16.2; 64.9]	41	0.05	Mann-Whitney
Délai entre le début de la maladie et de l'espacement, en mois, médiane [Q25-75]		73.5 [33.0; 117]	80.1 [47.7; 97.4]	41	0.74	Mann-Whitney
Délai entre le diagnostic et le début du bDMARD, en mois, médiane [Q25-75]		37.0 [11.5; 69.8]	26.0 [13.0; 50.0]	41	0.57	Mann-Whitney
AAN, n	Négatifs	1 (14%)	6 (86%)	7	0.093	Fisher
	Positifs	19 (56%)	15 (44%)	34	-	-
Sous-ensemble d'AJI selon la classification ILAR, n	AJlo persistante	9 (82%)	2 (18%)	11	0.05	Fisher
	AJlo étendue	9 (47%)	10 (53%)	19	-	-
	AJlp à FR-	1 (33%)	2 (67%)	3	-	-
	AJlp à FR+	0 (0%)	1 (100%)	1	-	-
	AJI avec enthésite	1 (20%)	4 (80%)	5	-	-
	AJI non classées	0 (0%)	2 (100%)	2	-	-
Ligne(s) de thérapies ciblées antérieures, n	0	17 (52%)	16 (48%)	33	0.7	Fisher
	≥ 1	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8	-	-
MTX en cours à J1, n	Non	18 (53%)	16 (47%)	34	0.41	Fisher
	Oui	2 (29%)	5 (71%)	7	-	-
Présence d'uvéites associées, n	Non	15 (48%)	16 (52%)	31	1	Fisher
	Oui	5 (50%)	5 (50%)	10	-	-

Tableau n° 15 - Analyse univariée complémentaire ETN vs ADA à 1 an.		Rechute (n = 20)	Absence de rechute (n = 21)	n	p	test
Sous-ensemble d'AJI selon la classification PRINTO, n	AJI à AAN+ à début précoce	16 (62%)	10 (38%)	26	0.15	Fisher
	AJI avec FR et/ou anti-CCP	0 (0%)	2 (100%)	2	-	-
	AJI avec enthésite	1 (20%)	4 (80%)	5	-	-
	Autres AJI	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8	-	-
Sexe, n	Masculin	4 (44%)	5 (56%)	9	1	Fisher
	Féminin	16 (50%)	16 (50%)	32	-	-
Thérapie ciblée, n	Etanercept	5 (29%)	12 (71%)	17	0.037	Chi2
	Adalimumab	15 (62,5%)	9 (37,5%)	24	-	-

C- Données de survie

Ces données ont été complétées par la réalisation d'une analyse de survie.

Sur les 41 données, nous comptabilisons 20 rechutes à 1 an dont 5 avec l'Etanercept (¼) et 15 avec l'Adalimumab (¾).

Le taux de survie calculé est de 51,2% avec un IC 95% (38% ; 69,1%).

Le taux de rechute globale à 3 mois est estimé à 10% (4/41), à 6 mois à 27% (11/41), à 9 mois à 41% (17/41) et à 12 mois à 49% (20/41).

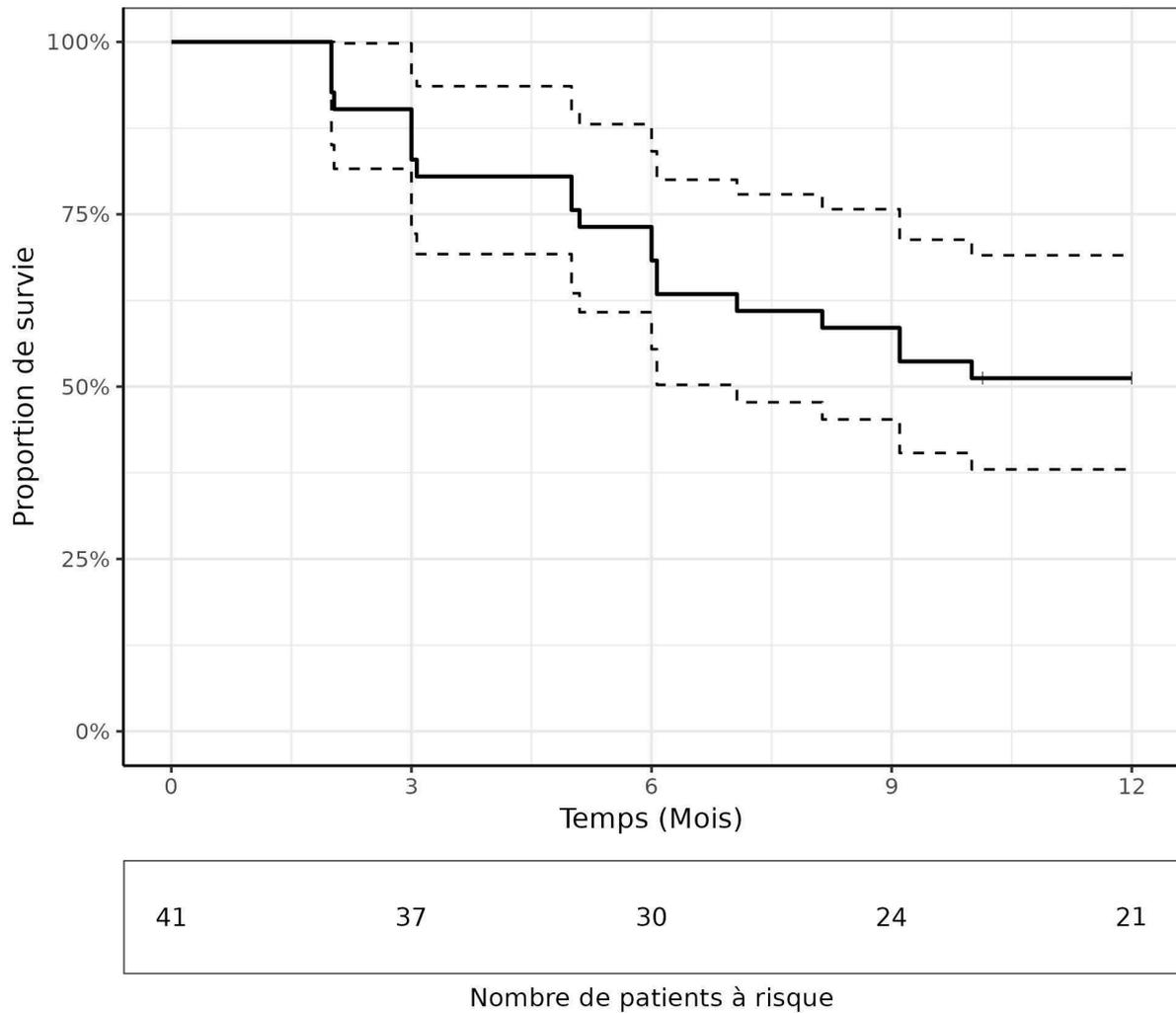
L'analyse univariée par le test du Log Rank a permis de mettre en évidence une différence significative dans la survie à 1 an entre les 2 molécules (p = 0,024). Le taux de survie de l'Etanercept est calculé à 70.6% avec un IC 95% à (51.9%; 95.9%). Celui de l'Adalimumab est estimé à près de 2 fois moins avec 37.5% et un IC 95% à (22.4%; 62.9%).

Le taux de rechute de l'Etanercept à 3 mois est de 0% (0/17), à 6 mois de 6% (1/17), à 9 mois de 24% (4/17) et à 1 an de 29% (5/17).

Le taux de rechute de l'Adalimumab à 3 mois est de 17% (4/24), à 6 mois de 42% (10/24), à 9 mois de 54% (13/24) et à 1 an de 62,5% (15/24).

Le délai médian global de rechute sur 1 an est estimé à 5 mois avec 6 mois pour l'Etanercept et 5 pour l'Adalimumab.

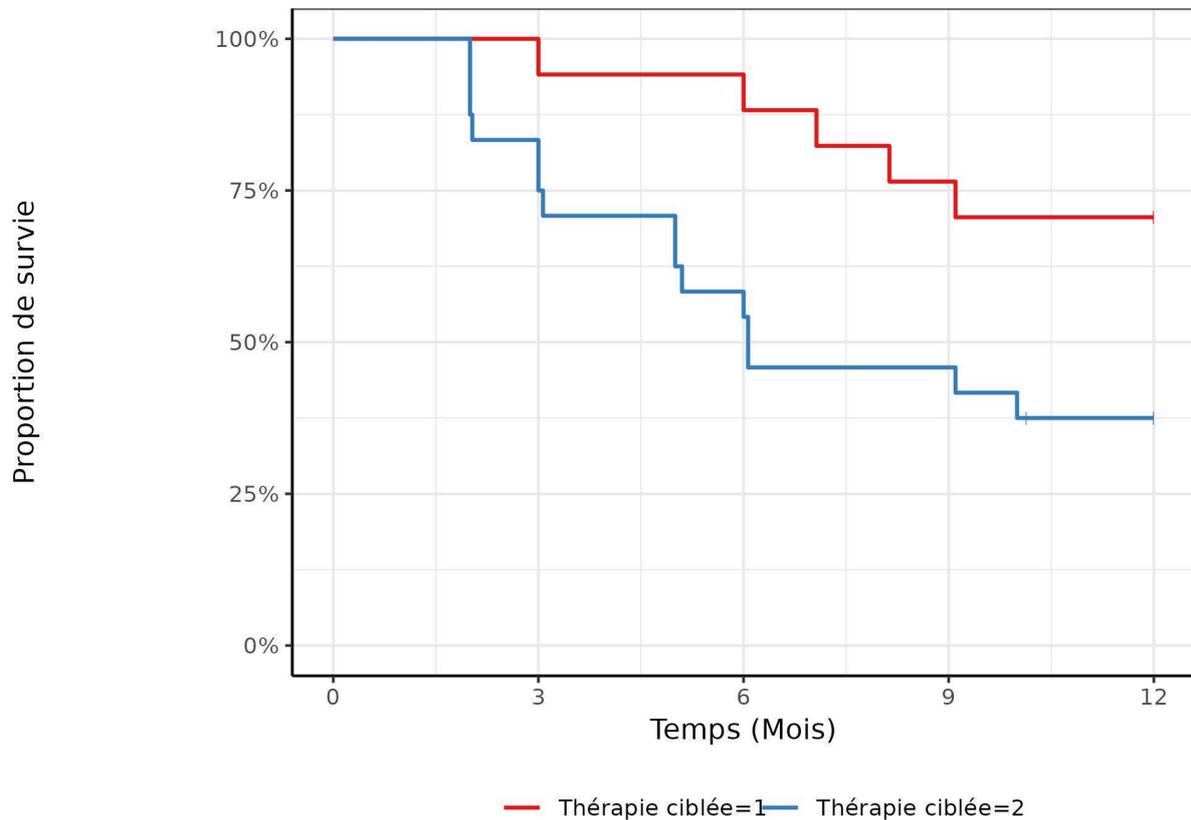
Figure n° 10 - Courbe de survie de Kaplan-Meier pour la survie globale à 1 an.



Thérapie ciblée	suivi max	n	n événements	taux de survie (IC 95%)	p	Test
Etanercept	12.0	17	5	70.6% (51.9%; 95.9%)	0.024	Logrank
Adalimumab	12.0	24	15	37.5% (22.4%; 62.9%)	-	-

Tableau n° 16 - Données de survie de l'Etanercept et de l'Adalimumab à 1 an.

Figure n° 11 - Courbe de survie de Kaplan-Meier pour la survie de l'Etanercept (Thérapie ciblée 1 ; en rouge) et de l'Adalimumab (Thérapie ciblée 2 ; en bleu) à 1 an.



Thérapie ciblée=1	17	17	16	13	12
Thérapie ciblée=2	24	20	14	11	9
	Nombre de patients à risque				

3.6. Résultats au terme de la période étudiée

L'analyse de ces données concerne l'évolution finale de chaque espacement et/ou arrêt au terme de l'étude, soit au 01/01/2023.

Parmi les 49 allègements thérapeutiques réalisés, il est observé un taux de rechute prédominant avec 71% (n = 35) versus 29% d'absences de rechute (n = 14).

Les âges médians au début des symptômes et au diagnostic ne sont pas significativement différents entre les groupes rechute et absence de rechute avec des résultats superposables entre chaque groupe, respectivement de 3 et 4 ans (p = 0.55).

Le délai médian entre le début du traitement et de l'espaceur n'est pas significativement différent entre le groupe rechute et absence de rechute avec un résultat respectif de 24.3 (IQR 15.2 - 47.2) et de 61.4 mois (IQR 15.5 - 68) ($p = 0.22$).

Malgré l'absence de significativité, nous observons un délai multiplié par 2,5 dans le groupe absence de rechute.

Le délai médian entre le début de la maladie et de l'espaceur n'est lui non plus pas significatif ($p = 0.16$) avec des valeurs de 71 mois (IQR 37 - 112) dans le groupe rechute versus 90.3 mois (IQR 66.7 - 137) dans le groupe absence de rechute, soit presque 2 ans d'écart (21 mois).

Le délai médian entre le diagnostic et de le début du bDMARD n'est pas significativement différent entre les deux groupes avec 27.4 (IQR 13.2 - 64.9) dans le groupe rechute et 41.6 mois (IQR 17.7 - 75.1) dans le groupe absence de rechute ($p = 0,5$).

La présence d'anticorps anti-nucléaires ne diffère pas significativement entre les 2 groupes ($p = 0.25$).

Le taux d'anticorps anti-nucléaires négatifs est similaire entre les 2 groupes avec 55% dans le groupe rechute versus 45% dans le groupe absence de rechute (faibles échantillons avec respectivement $n = 5$ et 4). Sa positivité prédomine par contre dans le groupe rechute avec 75% des cas ($n = 30$) versus 25% dans le groupe absence de rechute ($n = 10$).

La répartition en catégories selon les 2 classifications connues n'apporte pas de différence significative.

L'analyse établie selon la classification ILAR ($p = 0,13$) met en évidence 91% de rechutes dans la forme oligo-articulaire persistante ($n = 10$), 67% dans la forme étendue ($n = 14$), 83% dans la forme poly-articulaire à FR- ($n = 5$), 100% dans celle à FR positifs ($n = 2$). La différence des taux tend à se diminuer entre les 2 groupes dans la forme associée aux enthésites avec 57% de rechutes contre 43% d'absences de rechute. La dernière forme AJI non classées comporte elle ses deux cas dans la catégorie absence de rechute (100%).

L'analyse établie selon la classification PRINTO ($p = 0,65$) retrouve, sans différence significative, une prédominance de rechutes pour les catégories à AAN+ à début précoce, à FR + et/ou anti-CCP et autres AJI avec respectivement 73% ($n = 22$), 100% ($n = 3$) et 67% ($n = 6$). Là encore la différence tend à se diminuer pour la forme associée aux enthésites avec 57% de rechutes ($n = 4$) contre 43% d'absences de rechute ($n = 3$).

Le nombre de lignes de thérapies ciblées antérieures n'est pas significativement différent entre les 2 groupes ($p = 0.4$).

Les tentatives d'allègement thérapeutique de la 1ère ligne de traitement représentent 70% dans le groupe rechute contre ($n = 26$) contre 30% du groupe absence de rechute ($n = 11$). Il existe au moins 1 ligne thérapeutique antérieure dans le groupe rechute dans 75% des cas ($n = 9$) contre 25% ($n = 3$) dans le groupe absence de rechute, avec en détails : 1 ligne antérieure dans 6 cas dans le groupe rechute (86%) et 1 seul cas dans le groupe absence de rechute (14%), 2 lignes antérieures dans 3 cas dans le groupe rechute (75%) et 1 cas dans le groupe absence de rechute (25%) et enfin 4 lignes antérieures dans 1 seul et unique cas que l'on retrouve dans le groupe absence de rechute (100%).

L'association au MÉTHOTREXATE au moment de l'espacement et/ou de l'arrêt ne diffère pas significativement entre les 2 groupes ($p = 1$).

En l'absence de MÉTHOTREXATE associé, il est retrouvé une majorité des cas dans le groupe rechute avec 71% ($n = 29$) contre 29% dans le groupe absence de rechute ($n = 12$). Il existe seulement 8 allègements thérapeutiques en association au MTX pour lesquels nous retrouvons là aussi une prédominance de rechutes avec 75%, à confronter au faible effectif de l'échantillon.

Il n'existe pas de différence significative quant au critère de la présence d'uvéites associées ($p = 1$). Son taux de présence ou non, dans le groupe rechute, est similaire avec environ 70%. L'effectif lui diffère avec seulement 7 rechutes en cas d'antécédent d'uvéites contre 28 en l'absence.

Il n'est pas retrouvé d'influence du sexe entre les 2 groupes ($p = 0.7$). Le taux de sexe masculin est de 67% dans le groupe rechute ($n = 6$) contre 33% dans le groupe absence de rechute ($n = 3$).

Le taux de sexe féminin diffère lui de l'analyse à 1 an, avec une prédominance ici dans le groupe rechute ($n = 29$) représentant 72,5%.

Le type de thérapie ciblée n'est lui non plus pas significativement différent entre les 2 groupes ($p = 0.47$). Nous comptabilisons des taux similaires dans le groupe rechute pour l'Etanercept et l'Adalimumab avec environ les $\frac{3}{4}$ des cas (respectivement $n = 13$ et 18).

Les autres thérapies ciblées (Abatacept, Tocilizumab, Golimumab) ne concernent que de petits échantillons avec 3 cas ou moins. Il existe 2 allègements thérapeutiques réussis avec l'Abatacept (67%) contre 2 rechutes cs pour le Tocilizumab (67%). Pour le Golimumab, nous retrouvons 1 rechute et une 1 absence de rechute (50 - 50%).

Tableau n° 17 - Analyse univariée des résultats au terme de l'étude.		Rechute (n = 35)	Absence de rechute (n = 14)	n	p	test
Age au début des symptômes (en années), médiane [Q25-75]		3.00 [1.90; 7.00]	3.00 [2.00; 9.88]	49	0.55	Mann-Whitney
Age au diagnostic (en années), médiane [Q25-75]		4.00 [2.25; 7.00]	4.00 [2.00; 12.9]	49	0.55	Mann-Whitney
Délai entre le début du traitement et de l'espacement (en mois), médiane [Q25-75]		24.3 [15.2; 47.2]	61.4 [15.5; 68.0]	49	0.22	Mann-Whitney
Délai entre le début de la maladie et de l'espacement (en mois), médiane [Q25-75]		71.0 [37.0; 112]	90.3 [66.7; 137]	49	0.16	Mann-Whitney
Délai entre le diagnostic et le début du bDMARD (en mois), médiane [Q25-75]		27.4 [13.2; 64.9]	41.6 [17.7; 75.1]	49	0.5	Mann-Whitney
AAN, n	Négatifs	5 (55%)	4 (45%)	9	0.25	Fisher
	Positifs	30 (75%)	10 (25%)	40	-	-
Sous-ensemble d'AJI selon la classification ILAR, n	AJlo persistante	10 (91%)	1 (9%)	11	0.13	Fisher
	AJlo étendue	14 (67%)	7 (33%)	21	-	-
	AJlp à FR-	5 (83%)	1 (17%)	6	-	-
	AJlp à FR+	2 (100%)	0 (0%)	2	-	-
	AJI avec enthésite	4 (57%)	3 (43%)	7	-	-
	AJI non classées	0 (0%)	2 (100%)	2	-	-
Ligne(s) de thérapies ciblées antérieures, n	0	26 (70%)	11 (30%)	37	0.4	Fisher
	1	6 (86%)	1 (14%)	7	-	-
	2	3 (75%)	1 (25%)	4	-	-
	4	0 (0%)	1 (100%)	1	-	-
MTX en cours à J1, n	Non	29 (71%)	12 (29%)	41	1	Fisher
	Oui	6 (75%)	2 (25%)	8	-	-

Tableau n° 17 - Analyse univariée des résultats au terme de l'étude.		Rechute (n = 35)	Absence de rechute (n = 14)	n	p	test
Présence d'uvéites associées, n	Non	28 (72%)	11 (28%)	39	1	Fisher
	Oui	7 (70%)	3 (30%)	10	-	-
Sous-ensemble d'AJI selon la classification PRINTO, n	AJI à AAN+ à début précoce	22 (73%)	8 (27%)	30	0.65	Fisher
	AJI avec FR et/ou anti-CCP	3 (100%)	0 (0%)	3	-	-
	AJI avec enthésite	4 (57%)	3 (43%)	7	-	-
	Autres AJI	6 (67%)	3 (33%)	9	-	-
Sexe, n	Masculin	6 (67%)	3 (33%)	9	0.7	Fisher
	Féminin	29 (72,5%)	11 (27,5%)	40	-	-
Thérapie ciblée, n	Etanercept	13 (76%)	4 (24%)	17	0.47	Fisher
	Adalimumab	18 (75%)	6 (25%)	24	-	-
	Abatacept	1 (33%)	2 (67%)	3	-	-
	Tocilizumab	2 (67%)	1 (33%)	3	-	-
	Golimumab	1 (50%)	1 (50%)	2	-	-

4. Discussion

A 1 an, la moitié de la population a pu maintenir l'allègement thérapeutique avec 51% d'absences de rechute (n = 25). L'analyse permet d'observer des tendances divergentes en fonction de la méthode d'allègement thérapeutique employée. Nous observons une majorité d'absences de rechute lors de l'espacement seul avec 59% (n = 16). Il existe une majorité de rechutes lors de l'arrêt final du traitement avec 59% (n = 13) avec au sein de cette catégorie, deux résultats opposés : plus d'absences de rechute lors d'un arrêt brutal avec 80% (n = 4) et plus de rechutes lors de l'espacement progressif jusqu'à l'arrêt avec 71% (n = 12).

En somme, sans pour autant qu'il existe une différence significative, nous retrouvons à 1 an une tendance au maintien de la rémission lorsqu'est pratiqué un espacement seul. Il est difficile d'évaluer la tendance de l'"Arrêt brutal" devant le faible effectif que comporte ce groupe (n = 5) ; d'autant plus que celle du groupe "Espacement progressif jusqu'à l'arrêt" (n = 17) évolue vers la rechute, et influe donc dans le même sens la tendance du groupe "Arrêt final" grâce à son plus fort effectif.

Dans la plupart des études, il n'avait été retrouvé aucune différence entre l'arrêt brutal ou progressif [23, 27, 34, 38]. Prince, de son côté, avait trouvé moins de rechutes après l'espacement progressif jusqu'à l'arrêt de l'Etanercept que l'arrêt brutal [35]. D'autre part, 2 études centrées sur l'espacement progressif seul [39, 40], avaient montré un faible taux de rechute après une diminution progressive jusqu'à 50% de la dose.

Il n'existe pas d'étude randomisée comparant l'espacement à l'arrêt. Les études rétrospectives, de leur côté, présentent un biais majeur du fait que le praticien décide d'arrêter un traitement chez les patients les moins sévères.

De notre côté, nous constatons que la majeure partie de la population a bénéficié d'une diminution progressive du traitement jusqu'à recevoir 25 à 50% inclus de la dose, soit une posologie mensuelle entre 2 et 4 fois moins que celle de l'AMM. Ce résultat concerne $\frac{2}{3}$ des espacements seuls et 50% des espacements progressifs jusqu'à l'arrêt.

Conformément aux études citées ci-dessus, nous pouvons ainsi supposer qu'un espacement moindre, ne dépassant pas 50% de la dose, serait moins à risque de rechute.

Nos résultats au 01/01/2023 mettent en évidence un taux de rechute de 71% (35/49) dont 90% de rechutes articulaires et 8% ophtalmiques.

Cette donnée reste cohérente avec la littérature qui retrouve un taux de rechute global variable entre 60 et 78% au cours des 12 premiers mois, bien que la plupart des études concernent l'arrêt final du bDMARD et non l'espacement seul. [23, 24, 28, 31, 33, 38, 41]

Nous observons plus d' $\frac{1}{4}$ de la population d'intérêt (28,6%) ayant eu une évolution positive avec un maintien de la rémission en poursuivant un espacement maximal (10,2%), un espacement moindre (6,2%) ou l'arrêt de la thérapie ciblée (12,2%).

Il a été possible pour la moitié de la population d'intérêt (49%), en rechute, de poursuivre la même thérapie ciblée en la reprenant à la posologie définie par l'AMM et retrouver ainsi un état d'activité faible ou de rémission.

Cependant, force est de constater que les allègements thérapeutiques ne sont pas sans conséquences. Il existe dans notre étude une part non négligeable représentant presque $\frac{1}{4}$ de la population (22,4%), qui n'a plus répondu au schéma thérapeutique antérieur suite à la

rechute et a donc eu recours à un changement de traitement. Cette finalité n'est pas à sous-estimer au vu du pourcentage conséquent et des impacts négatifs impliqués (douleurs, invalidité, interruption des activités, impact psychologique).

Il est tout de même important de garder à l'esprit que les poussées se produisent fréquemment chez les patients atteints d'AJI avec une maladie inactive, même lorsque le traitement n'est pas arrêté. Guzman a collecté des données sur plus de 1 000 patients atteints d'AJI inactive recevant différents bDMARD et a constaté que plus de 40% développaient une poussée dans l'année suivante dont ¼ développant une poussée importante, nécessitant intensification du traitement [52]. Par conséquent, les poussées pourraient également être dûes à l'évolution naturelle de la maladie et non pas directement à l'arrêt du traitement.

Nous ne retrouvons pas d'influence de la durée totale de la maladie, tout comme Leong et Aires [27, 37], ni du délai prolongé entre le diagnostic et le début du bDMARD, qui était lui prédictif dans 1 étude [26].

La durée du traitement dans le groupe rechute à 1 an varie considérablement de quelques mois à plusieurs années (médiane 20,8 mois ; IC 95% - [15.2; 36.9]). Une durée plus courte influe sur la rechute dans l'analyse ciblée Etanercept-Adalimumab. Ce résultat concorde avec Prince et Otten qui avaient trouvé un taux de poussée plus élevé après une durée de traitement par Etanercept plus courte [35, 36].

Nous avons recruté des patients présentant tous les sous-ensembles d'AJI, ce qui donne lieu à des groupes plus hétérogènes. Les AJI oligo- et poly-articulaires représentent plus des ¾ de l'effectif global (81,7%) selon la classification ILAR.

Le risque de la non sélection survient principalement au sein de la classification PRINTO où presque 1 espacement sur 5 (18%) concerne la catégorie provisoire "Autres AJI".

Cette hétérogénéité est retrouvée dans la plupart des études mais dans de moindres proportions : le plus souvent, 2/3 d'AJIo et d'AJIp et 1/3 de tous les autres sous-types. Il convient de noter l'exception de l'étude de Pratsidou-Gertsi et al qui n'a sélectionné que des formes oligo- et poly-articulaires (11 patients dont 9 AJIp et 2 AJIo) [34].

Nous sommes étonnés du taux de rechute au sein de la forme oligo-articulaire persistante avec plus de ¾ de rechutes à 1 an (81%). Il pourrait s'expliquer par de multiples facteurs :

1. l'hétérogénéité de la maladie : certaines formes peuvent présenter une évolution plus agressive et résister aux tentatives d'espacement et/ou d'arrêt des traitements ;
2. des facteurs de risque additionnels qui le rendent plus susceptibles de connaître une rechute lors de l'allègement thérapeutique ;
3. la persistance d'une inflammation subclinique, ce qui rend le processus plus risqué et plus à même de conduire à des rechutes ;
4. et une éventuelle mauvaise compliance au traitement.

La tendance est plus équilibrée dans la forme étendue avec une très discrète prédominance au maintien de la rémission à 1 an (57%).

Les formes polyarticulaires bénéficient moins de la démarche d'allègement thérapeutique puisqu'elles sont souvent associées à une maladie plus sévère et agressive. La nécessité

de maintenir un contrôle plus strict de la maladie peut entraîner une réticence à l'espacement et/ou l'arrêt.

Malgré un faible échantillon, l'orientation des AJI avec enthésite est en faveur du maintien de la rémission dans presque $\frac{3}{4}$ des cas. Il serait intéressant de confronter l'analyse à un plus fort effectif permettant d'obtenir une meilleure puissance afin de corroborer ces résultats.

L'analyse centrée sur les deux thérapies ciblées les plus fréquentes, l'Etanercept et l'Adalimumab, a permis de mettre en évidence l'influence du sous-type d'AJI selon la classification ILAR sur la rechute ($p = 0,05$).

Nous ne retrouvons pas dans notre étude d'influence des AAN comme la plupart des études dans la littérature [24, 25, 27, 28, 29 31, 32, 33]. Seules 2 études avaient décrit un taux de rechute plus élevé en présence d'AAN [23, 26].

L'influence de la présence de FR n'est pas analysable devant le faible effectif au sein de notre population ($n = 2$ pour les FR positifs).

La grande majorité ($\frac{3}{4}$) des allègements thérapeutiques se concentre sur la 1ère ligne thérapeutique. Cette observation apparaît cohérente avec la situation. Elle sous-entend une bonne réponse initiale au traitement. Des patients affectés par des échecs de traitements antérieurs indiquent généralement un moins bon contrôle de la maladie et sont donc moins à même de bénéficier de cette démarche.

Néanmoins, la présence de lignes antérieures de thérapie ciblée n'apparaît pas dans cette étude comme un prédicteur de rechute ; sous réserve d'un faible effectif ($n = 8$).

Un traitement concomitant par MÉTHOTREXATE n'affecte pas le risque de rechute dans notre étude. Ce résultat est similaire à un grand nombre de données de la littérature [23, 24, 33, 41].

Nous faisons face à un faible échantillon associant traitements conventionnel (csDMARD) et biologique (bDMARD) au moment de l'allègement thérapeutique (16%).

Cette donnée s'aligne avec la pratique courante qui consiste, lors d'une rémission, à procéder à un sevrage progressif des traitements, commençant généralement par le traitement conventionnel avant d'aborder la thérapie ciblée. L'arrêt simultané des deux traitements ne permettrait pas de déterminer lequel est responsable en cas d'échec. De plus, les patients pour lesquels les deux traitements sont maintenus sont souvent ceux présentant les formes les plus graves ou agressives de la maladie, ce qui rend le processus d'allègement moins approprié pour eux.

Malgré l'absence de différence significative, nous remarquons en cas d'association de la thérapie ciblée à un traitement par MTX, une tendance au maintien de la rémission (62,5% dans le groupe global absence de rechute à 1 an et 71% dans le groupe ciblé Etanercept-Adalimumab). Lovell [24] retrouvait une diminution du risque de rechute chez les utilisateurs concomitants de MTX uniquement dans le sous-groupe Adalimumab. Il serait bénéfique de mener des études complémentaires de meilleure qualité afin d'approfondir ce sujet.

L'uvéite étant une complication potentiellement grave de l'AJI, il paraît raisonnable de n'observer dans notre étude qu'un faible échantillon ($\frac{1}{5}$) ayant bénéficié d'un allègement

thérapeutique. Le maintien continu de la suppression de l'inflammation permet la prévention des récurrences et des complications à moyen et long terme.

Nous ne retrouvons pas d'influence du sexe sur le risque de rechute. Ce résultat est similaire à ceux de Lovell et Klotsche [24, 25]. Il avait été rapporté par Aquilani [23] un risque plus important de poussées chez les garçons. Nous faisons face dans notre étude à un très faible échantillon de sexe masculin ($n = 9$) représentant moins d' $\frac{1}{4}$ de l'effectif global. Nous manquons donc de puissance pour affirmer l'absence d'association.

Les anti-TNF sont le type de thérapie ciblée le plus fréquemment retrouvé dans notre étude avec en premier lieu l'Adalimumab concernant presque la moitié des allègements thérapeutiques, suivi par l'Étanercept dans près d' $\frac{1}{3}$ des cas. Il s'agit des premières molécules à avoir bénéficié de l'AMM. Leur efficacité est démontrée. Leur tolérance et sécurité sont acceptables. Elles correspondent le plus souvent au traitement de 1^{ère} intention. Sur 20 récurrences, $\frac{1}{4}$ sont survenues sous Etanercept contre $\frac{3}{4}$ sous Adalimumab.

Dans le but d'analyser un groupe plus homogène, nous avons donc ciblé la recherche sur les deux thérapies ciblées les plus fréquemment impliquées, l'Etanercept et l'Adalimumab. Nous obtenons des éléments associés à une rechute à 1 an ($p \leq 0,05$). Un âge plus jeune au début des symptômes (âge médian 2,5 fois plus jeune dans le groupe rechute) et un délai plus court entre le début du traitement par thérapie ciblée et l'espacement (délai 2,3 fois plus court dans le groupe rechute) sont plus à risque de rechute lors de l'allègement thérapeutique à 1 an.

Le jeune âge avait déjà été identifié comme un risque accru de rechute par Lovell et Tanatar [24, 26] tout comme la durée de traitement plus courte par Prince et Otten [35, 36].

Le type de thérapie ciblée a lui aussi un impact sur l'évènement à 1 an : l'Etanercept est associé à un meilleur maintien de la rémission et l'Adalimumab à une tendance à la rechute. Seules deux études ont rapporté la relation entre les différents bDMARDs et la rechute, concluant que le type de traitement biologique n'était pas un prédicteur d'une rémission durable [24, 33]. La principale différence entre ces 2 molécules réside dans leur mode d'action. L'hypothèse qu'une réelle distinction puisse être attribuée à cette variation dans leur mécanisme d'action respectif reste à explorer.

La plupart des tendances des résultats observées à 1 an s'atténuent lors de l'analyse au terme de la période étudiée (au 01/01/2023) et les différences significatives précédemment signalées disparaissent.

Nous remarquons une convergence des valeurs d'âge au début des symptômes et du diagnostic.

Le délai entre le début de la maladie et de l'espacement reste relativement stable.

Cependant, nous observons une légère tendance à une augmentation de la durée du traitement dans le groupe maintenant la rémission, avec une différence médiane notable de 20 mois par rapport aux analyses antérieures, bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative.

Étant donné la prédominance des récurrences, il est logique de percevoir des résultats défavorables dans la plupart des catégories.

L'une des principales critiques de notre étude est l'absence de données concernant le temps passé en rémission ou en CID avant l'allègement thérapeutique.

Il s'agit dans la littérature de l'un des éléments phares répertoriés. Dans l'étude de Prince et al portant sur un petit effectif avec 19 patients, une CID plus longue sous traitement était associée à une rémission clinique plus longue après l'arrêt [35]. Dans un travail plus récent [33], il a été rapporté que les patients de tous les sous-groupes d'AJI ayant reçu des thérapies ciblées plus de 2 ans après avoir atteint une CID, avaient une probabilité plus élevée de maintenir une rémission sans traitement.

Il est important de garder à l'esprit que nous faisons face à une grande hétérogénéité au sein de la littérature : dates de publication, modalités d'arrêt, politiques de traitement etc.

La plupart des études n'ont pas sélectionné le taux de poussée comme critère de jugement principal. De ce fait, les variables associées aux poussées ne pouvaient pas toujours être vérifiées.

Ces éléments peuvent donc en partie expliquer les différences entre les auteurs.

Un autre aspect à considérer est que le suivi dans les études ne dépasse que rarement 1 an. Seul Klotsche a signalé des poussées jusqu'à 48 mois après l'arrêt [25].

5. Conclusion

Le succès du maintien de la rémission soulève des questions cruciales concernant la balance bénéfique/risque/coûts de la poursuite du traitement et les modalités d'adaptation. L'allègement thérapeutique chez les enfants atteints d'AJI en rémission est un enjeu majeur. L'absence de lignes directrices pour guider la dégressivité et/ou l'arrêt des bDMARD a conduit à de nombreuses études qui n'ont pu aboutir à un consensus par manque de preuves concluantes.

Notre étude REAJI rétrospective sur une période de 11 ans, monocentrique sur le CHU de Poitiers, a permis d'examiner la population d'intérêt et les pratiques, dans le but d'identifier des prédicteurs de poussée.

Ce travail porte sur la cohorte de patients suivis au CHU comportant 82 enfants atteints d'AJI de forme articulaire, dont 43% ont bénéficié d'un allègement thérapeutique. 53 allègements thérapeutiques ont été réalisés et ont conduit à 49% de rechutes à 1 an et 71% de rechutes au terme de la période étudiée. Le pourcentage de rechutes est similaire à la littérature.

Nos résultats révèlent, dans l'analyse complémentaire Etanercept vs Adalimumab, une augmentation significative du risque de rechute à 1 an en cas de jeune âge au début des symptômes, de durée de traitement plus courte avant l'allègement, de la présence d'un sous-ensemble d'AJI oligo-articulaire persistante et de traitement par Adalimumab. Le sous-ensemble AJI associée aux enthésites et l'Etanercept sont associés à un meilleur maintien de la rémission à 1 an.

Les variables cliniques et démographiques de base ne permettent pas une identification correcte des patients qui feront une rechute. D'autres prédicteurs sont nécessaires.

Aucune des potentielles variables associées à la rechute n'ont pu être liées au terme de l'étude.

En somme, peu de prédicteurs ont pu être identifiés probablement en raison de la faible puissance de l'étude, de l'hétérogénéité des patients inclus, de la variabilité de la durée du traitement, des différentes pratiques utilisées (espacement seul, espacement progressif jusqu'à l'arrêt, arrêt brutal) ou de l'absence réelle de facteurs d'influence.

Les principales limites de cette étude sont inhérentes au caractère monocentrique de l'étude et à la taille restreinte de l'échantillon. Elle est à considérer ici comme un premier éclairage.

Malgré ces limites, les données présentées dans cette étude donnent une représentation superposable à certaines données de la littérature.

Si les arguments identifiés venaient à être confirmés par des études de meilleure qualité, ils pourraient avoir un impact pertinent en pratique clinique pour orienter les décisions thérapeutiques.

Il serait intéressant, dans un projet futur, d'étendre cette analyse à grande échelle au niveau national afin de garantir une meilleure puissance, d'inclure la CID permettant de s'amender des facteurs de confusion liés à un arrêt ou un espacement trop précoces, une potentielle durée minimale de traitement limitant une trop grande hétérogénéité au sein de la population ; ainsi que des biomarqueurs sanguins de l'inflammation résiduelle et des études d'imagerie. Un enregistrement minutieux des variables serait nécessaire. Cela permettrait de déterminer si les tendances observées dans notre centre reflètent la réalité.

L'approche idéale pour étudier ce sujet serait un essai contrôlé randomisé sur l'allègement de l'Etanercept et de l'Adalimumab en association avec le MTX ; permettant une comparaison rigoureuse des différentes interventions et assurant une répartition aléatoire des participants pour minimiser les biais potentiels.

RÉFÉRENCES

1. Prieur A. ; Maladies systémiques et articulaires en rhumatologie pédiatrique ; Médecine-Sciences Flammarion ; 2009.
2. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. ; Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus ; The journal of Rheumatology ; 2019.
3. Quartier-Dit-Maire P. et al. ; Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Arthrites Juvéniles Idiopathiques ; HAS ; Décembre 2023.
4. Lamot L. ; Classification criteria for chronic arthritis in children : a work in progress”, ARP Rheumatology 2022?
5. Petty R., Southwood TR., Manners P., Baum J. et al International League of Associations for Rheumatology. Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis : second revision, Edmonton 2001 J. Rheumatol. 2004; 31 : 390-392.
6. Storwick J. ; Prevalence and titres of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis ; 2022.
7. Sieper J, Van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis 2009;68:784-8.
8. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. Arthritis Rheum. 2005;52(3):826-32.
9. Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, Griffin TA, Luyrink LK, Colbert RA, et al. Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2010;62:3249-58.
10. Base de données publiques des médicaments en ligne : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
11. Job-Deslandre C, Menkès CJ. Traitement des spondylarthropathies juvéniles par la sulfasalazine. Rev Rhum Mal Ostéoarthric 1993;60: 489-91.
12. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. Pediatric Rheumatology 2014;12: 13.
13. Janine A. van Til1 ; Withdrawing biologics in non-systemic JIA: what matters to pediatric rheumatologists? ; Pediatric Rheumatology volume 21, Article number: 69 ; 2023.

14. Mise à jour des indications : OLUMIANT (Baricitinib) - AJI ; ANSM ; Feb 2024
<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/03/06/20240306-marr-olumiant-guide-prescripteurs.pdf>
15. Mise à jour des indications : XELJANZ (Tofacitinib) - AJI ; Opinions on drugs ; HAS : Jan 2024
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3486233/en/xeljanz-tofacitinib-arthrite-juvenile-idiopathique-ajj
16. Wallace CA, Ravelli A, Huang B, Giannini EH. Preliminary validation of clinical remission criteria using the OMERACT filter for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2006 4;33(4):789–95.
17. Azevedo S., Tavares-Costa J. et al ; Predictive factors of relapse after methotrexate discontinuation in juvenile idiopathic arthritis patients with inactive disease ; *ARP Rheumatol.* 2022 Jan-Mar;1(1):12-20.
18. Halyabar O. ; Treatment withdrawal following remission in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of the literature ; *Paediatr Drugs* 2019 Dec;21(6):469-492.
19. 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.
20. Beukelman T, Xie F, Chen L, Horton DB, Lewis JD, Mamtani R, et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2018 7;77(7):1012–6.
21. 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.
22. Aeschlimann FA, Chong SL, Lyons TW, Beinvogl BC, Goetz-Mogollon LM, Tan S, et al. Risk of Serious Infections Associated with Biologic Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Pediatr.* 2019 1;204:162–71 e3.
23. Aquilani A, Marafon DP, Marasco E, Nicolai R, Messia V, Perfetti F, et al. Predictors of flare following etanercept withdrawal in patients with rheumatoid factor-negative juvenile idiopathic arthritis who reached remission while taking medication. *J Rheumatol.* 2018;45(7):956–61.
24. Lovell DJ, Johnson AL, Huang B, Gottlieb BS, Morris PW, Kimura Y, et al. Risk, timing, and predictors of disease flare after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis with clinically inactive disease. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(9):1508–18.
25. Klotsche J, Klein A, Niewerth M, Hof P, Windschall D, Foeldvari I, et al. Re-treatment with etanercept is as effective as the initial first-line treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):118.
26. Tanatar A, Akgün O. Withdrawal of biologic therapy in juvenile idiopathic arthritis due to remission : predictors of flare and outcomes. *Expert Opin Biol Ther.* 2023;305-313.

27. Aires PP, Terreri MTRA, Silva VBM, Vieira MM, Len CA. Duration of inactive disease while off disease-modifying anti-rheumatic drugs seems to influence flare rates in juvenile idiopathic arthritis: an observational retrospective study. *Acta Reumatol Port.* 2021 Apr-Jun;46(2):120-125. English. PMID: 34226433.
28. Baszis K, Garbutt J, Toib D, Mao J, King A, White A, et al. Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: a twelve-year experience. *ArthritisRheum.* 2011;63(10):3163–8.
29. Postepski J, Kobusinska K, Olesinska E, Osinska V, Opoka-Winiarska V. Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. *Rheumatol Int.* 2013;33(10):2657–60.
30. Su Y, Yang YH, Chiang BL. Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes. *Clin Rheumatol.* 2017;36(9):1997–2004.
31. Chang CY, Meyer RM, Reif AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(5):658–66.
32. Iglesias E, Torrente-Segarra V, Bou R, Ricart S, Gonzalez MI, Sanchez J, et al. Non-systemic juvenile idiopathic arthritis outcome after reaching clinical remission with anti-TNF-alpha therapy: a clinical practice observational study of patients who discontinued treatment. *Rheumatol Int.* 2014;34(8):1053–7.
33. Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I, Scoccimarro E, Giani T, Taddio A, et al. Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory correlates of remission duration. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(7):1046–51.
34. Pratsidou-Gertsis P, Trachana M, Pardalos G, Kanakoudi-Tsakalidou F. A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(6):919–22.
35. Prince FH, Twilt M, Simon SC, van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1228–9.
36. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijns EP, Twilt M, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA.* 2011;306(21):2340–7.
37. Leong JY, Chen P, Yeo JG, Ally F, Chua C, Nur Hazirah S, et al. Immunome perturbation is present in patients with juvenile idiopathic arthritis who are in remission and will relapse upon anti-TNFalpha withdrawal. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(12):1712–21.
38. Remesal A, DEI J, Merino R, Garcia-Consuegra J. Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(9):1970–1.

39. Mori M, Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Nerome Y, Kurosawa R, et al. Etanercept in the treatment of disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD)-refractory polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: experience from Japanese clinical trials. *Mod Rheumatol*. 2011;21(6):572–8.
40. Cai Y, Liu X, Zhang W, Xu J, Cao L. Clinical trial of etanercept tapering in juvenile idiopathic arthritis during remission. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2277–82.
41. Anink J, Van Suijlekom-Smit LW, Otten MH, Prince FH, van Rossum MA, Dolman KM, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:200.
42. Mor-Vaknin N, Rivas M, Legendre M, Mohan S, Yuanfan Y, Mau T, et al. High Levels of DEK autoantibodies in Sera of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and with early disease fares following cessation of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(4):594–605.
43. De Lucia O, Ravagnani V, Pregnotato F, Hila A, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Baseline ultrasound examination as possible predictor of relapse in patients affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA) ; *Ann Rheum Dis* 2018 Oct;77(10):1426-1431.
44. Magni-Manzoni S, Scire CA, Ravelli A, Klersy C, Rossi S, Muratore V, et al. Ultrasound-detected synovial abnormalities are frequent in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis, but do not predict a flare of synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2013 2;72(2):223–8.
45. Zhao Y, Rascoff NE, Iyer RS, Thapa M, Reichley L, Oron AP, et al. Flares of Disease in Children with Clinically Inactive Juvenile Idiopathic Arthritis Were Not Correlated with Ultrasound Findings. *J Rheumatol*. 2018 6;45(6):851–7.
46. Nieto-Gonzalez JC, Rodriguez A, Gamir-Gamir ML, Boteanu A, Lopez-Robledillo JC, Garulo DC, et al. Can ultrasound-detected subclinical synovitis be an indicator of fare recurrence in juvenile idiopathic arthritis remission patients on tapered TNFi? *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):705–12.
47. Miotto ESVB, Mitraud SAV, Furtado RNV, Natour J, Len CA, Terreri M. Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joint ultrasonography have an increased rate of clinical flare: a prospective study. *PediatrRheumatol Online J*. 2017 11 13;15(1):80.
48. Van Gulik EC, Hemke R, Welsink-Karssies MM, Schonenberg-Meinema D, Dolman KM, Barendregt AM, et al. Normal MRI findings of the knee in patients with clinically active juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Radiol*. 2018 5;102:36–40.
49. Medistica. pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications. 2019-24.
50. Van Til, J.A., Kip, M.M.A., Schatorjé, E.J.H. et al. Withdrawing biologics in non-systemic JIA: what matters to pediatric rheumatologists?. *Pediatr Rheumatol* 21, 69 (2023).
51. Guzman J, Oen K, Huber AM, Watanabe Dufy K, Boire G, Shif N, et al. The risk and nature of fares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1092–8.

52. Quartier-Dit-Maire P. et al. ; Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Uvéites chroniques non infectieuses de l'enfant et de l'adulte ; HAS ; Mai 2020i .

ANNEXES

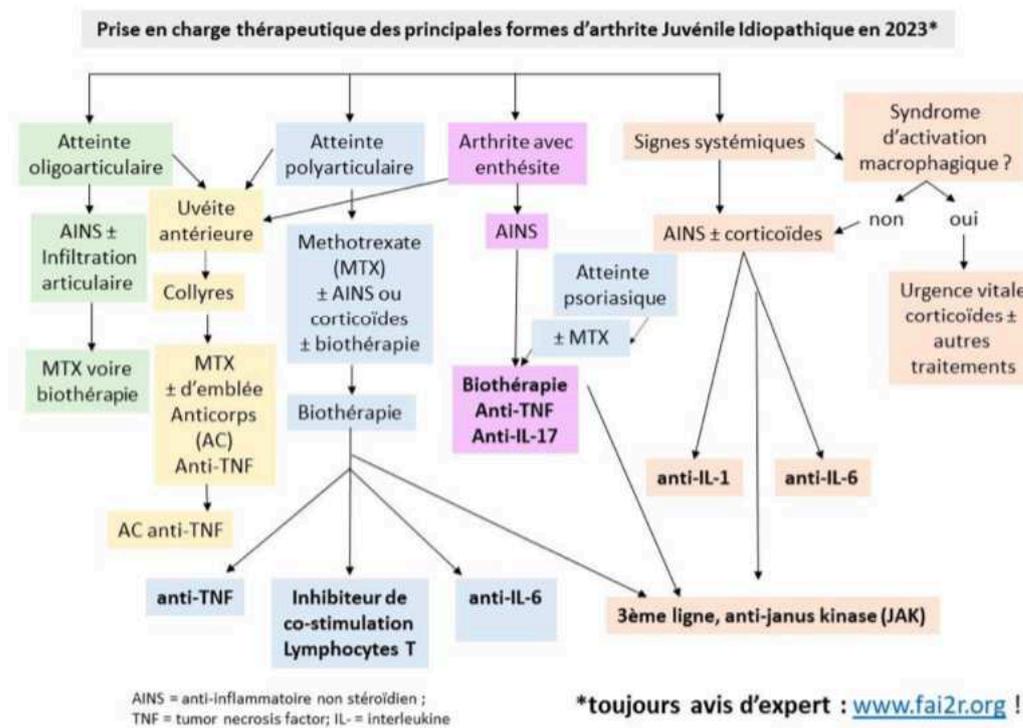
Annexe n°1 - Classification selon ILAR (2001)

ILAR (2001)
AJI systémique
AJI à début oligo-articulaire
AJI à début poly-articulaire FR-
AJI à début poly-articulaire FR+
AJI avec enthésite
AJI psoriasique
AJI non classées

Annexe n°2 - Classification selon PRINTO (2019)

PRINTO (2019)
AJI systémique
AJI à AAN positifs à début précoce (< 6 ans)
AJI avec FR+ et/ou anti-CCP
AJI avec enthésite
Autres AJI
AJI non classées

Annexe n°3 - Algorithme thérapeutique



[3] Quartier-Dit-Maire P. et al. ; Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Arthrites Juvéniles Idiopathiques ; HAS ; Décembre 2023.

Annexe n°4 - Tableau des indications des thérapies ciblées dans l'AJI.
 [3, 10, 14, 15, 52]

Pathologies	Traitements de l'AJI													
	anti-TNF alpha				anti-IL 1		anti-IL6	CTLA4+Ig	anti-IL 17A	anti-CD20	JAK inhibiteurs			
	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Infliximab	Anakira	Canakinumab	Tocilizumab	Abatacept	Secukinumab	Rituximab	Baricitinib	Tofacitinib		
AJI systémique														
AJI oligoarticulaire étendue														
AJI polyarticulaire														
Arthrite avec enthésite (ERA)														
AJI psoriasique														
Uvètes AJI														

- AMM et remboursement
- AMM seule
- Utilisation hors AMM

Annexe n°5 - Score JADAS

Le Juvenile Arthritis Disease Activity Score (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
- et la vitesse de sédimentation.

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

- 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.

Les manifestations extra-articulaires (uvéites, rash, fièvre, sérite) ne sont pas prises en compte.

Annexe n°6 - Lettre d'information de l'étude.



REAJI

Rechute lors de l'Espacement des thérapies ciblées dans l'Arthrite Juvénile Idiopathique

REAJI

Lettre d'information

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de ses missions de soin, de recherche et d'enseignement, le CHU de Poitiers met en place des recherches scientifiques dans un but d'amélioration de la prévention, du dépistage et du soin, dans l'intérêt public dans le domaine de la santé.

Le CHU de Poitiers réalise actuellement une étude rétrospective sur les patients atteints d'Arthrites Juvéniles Idiopathiques. Cette étude a pour but d'identifier les facteurs prédictifs de rechute lors de l'espacement des thérapies ciblées dans l'Arthrite Juvénile Idiopathique.

Dans ce contexte, nous souhaitons réutiliser les données médicales collectées et générées lors de votre prise en charge en rhumatologie au titre du suivi de votre Arthrite Juvénile Idiopathique.

Les informations recueillies dans votre dossier médical concernent les éléments suivants : données démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

Après le recueil de ces données à caractère personnel, l'interne de rhumatologie PALLUEAU Marine, sous la responsabilité du Pr GERVAIS Elisabeth (Service de RHUMATOLOGIE - Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, CS90577, 86021 POITIERS cedex, Tél. : 05.49.44.44.65 / 05.49.44.38.59), s'engage à les traiter dans les 12 mois qui suivent.

Le recueil de ces informations n'a aucune incidence sur votre prise en charge médicale ou sur la surveillance de votre maladie. Cette recherche ne donne lieu à aucun examen particulier ou consultation supplémentaire et ne remet pas en cause les traitements/soins que vous avez reçus. Elle permettra d'améliorer les connaissances sur l'Arthrite Juvénile Idiopathique.

Ces données ne feront pas apparaître votre identité qui sera remplacée par un numéro. Les informations concernant votre identité ne seront accessibles qu'aux personnes habilitées, dans le respect de la confidentialité et des lois de bioéthique en vigueur. Aucune identification en tant qu'individu ne sera présente dans les rapports provenant de cette étude. L'ensemble des intervenants sur le projet est soumis au secret professionnel.

Vos données pseudonymisées peuvent être partagées avec des chercheurs ne participant pas à cette étude et uniquement à des fins de recherche ou pour faire progresser la science et la santé publique. Le cas échéant, le CHU de Poitiers veillera à supprimer toute information qui permettrait de vous identifier conformément à sa politique de partage des données cliniques.

Conformément au Règlement Général sur la Protection des Données, vous avez le droit :

- d'accéder, via le médecin de l'étude à toutes vos données recueillies pendant l'étude et, le cas échéant, de demander des rectifications, si vos données s'avéraient inexactes ou de les compléter si elles étaient incomplètes.

- de vous opposer à la transmission ou de demander la suppression des données à l'occasion de cette étude, couvertes par le secret professionnel qui sont susceptibles d'être utilisées et traitées dans cette étude à tout moment et sans justification.
- de vous retirer de l'étude ; les données recueillies avant votre retrait pourront encore être traitées avec les autres données de l'étude, si leur effacement compromet la réalisation des objectifs de l'étude. Aucune nouvelle donnée vous concernant ne sera recueillie pour la base de données de l'étude.
- d'exercer votre droit de limitation du traitement de vos données dans les situations prévues par la loi.
- de déposer une réclamation concernant les modalités du traitement de vos données auprès de l'autorité de surveillance chargées d'appliquer la loi relative à la protection des données. En France, il s'agit de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) dont l'adresse est la suivante : <https://www.cnil.fr>.

Si vous avez des questions ou des réclamations au sujet du traitement de vos données au cours de cette étude, vous devez tout d'abord prendre contact auprès du médecin qui vous suit et qui pourra orienter votre demande.

- ✦ **Pr GERVAIS Elisabeth,**
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - Service de RHUMATOLOGIE - 2 rue de la Milétrie-CS 90577- 86021 POITIERS Cedex
Tél : 05.49.44.44.65 / 05.49.44.38.59

Où vous pouvez contacter le représentant légal des traitements des données en exercice par l'intermédiaire du Délégué à la Protection des Données du CHU de Poitiers

- ✦ **Responsable du Traitement, le CHU de Poitiers**
Direction de la Recherche- 2 rue de la Milétrie - CS90577 - 86021 POITIERS Cedex
Tél :05.49.44.33.89
- ✦ **Délégué à la Protection des Données du CHU de Poitiers :**
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers – Service Informatique - 2 rue de la Milétrie-CS 90577- 86021 POITIERS Cedex
dpd@chu-poitiers.fr

Si vous estimez, après avoir contacté le Délégué à Protection des Données du CHU de Poitiers, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL :

- Déposer une plainte en ligne : <https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte>.
- Adresser un message à la CNIL : <https://www.cnil.fr/fr/webform/nous-contacter>

Vous retrouverez toutes ces informations sur le site internet du CHU de Poitiers
<https://www.chu-poitiers.fr>

Les données recueillies pour l'étude seront conservées en base active pendant 1 an après publication des résultats de la recherche puis archivées pendant 1 an ; avec un accès très restreint, conforme à la réglementation.

Ce courrier est informatif et vous est adressé en raison d'obligations légales selon les dispositions réglementaires en vigueur.

Si vous souhaitez vous opposer à l'utilisation de vos données de santé et à vos prélèvements, vous devez contacter, dans les 15 jours,

Par courrier :

Pr GERVAIS Elisabeth
Service de RHUMATOLOGIE,
CHU de Poitiers,
CS90577,
86021 POITIERS Cedex

Par téléphone :

05.49.44.44.65 / 05.49.44.38.59

Par mail :

elisabeth.gervais@chu-poitiers.fr

En revanche, aucune réponse n'est attendue à ce courrier, si vous êtes d'accord pour que vos données soient utilisées pour cette recherche.

Recevez, Madame, Monsieur, l'expression de notre considération.

Fait à Poitiers, le jeudi 12 octobre 2023

PALLUEAU Marine
Interne



Pr E. GERVAIS
N° RPPS : 10002254224
SERVICE DE RHUMATOLOGIE
CHU - 86021 POITIERS CEDEX
TEL : 05 49 44 44 65



RÉSUMÉ

Malgré l'enjeu majeur de l'allègement thérapeutique chez les enfants atteints d'AJI en rémission, il n'existe pas à l'heure actuelle de lignes directrices.

Le but de cette étude était d'évaluer les prédicteurs de rechute chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) en rémission sous bDMARD. Cette étude observationnelle rétrospective a été menée entre janvier 2012 et janvier 2023 auprès de 35 enfants atteints d'AJI de forme articulaire pure qui ont obtenu une rémission sous bDMARD. Les relations entre le statut de rechute et les résultats cliniques, démographiques, biologiques et d'imagerie, ainsi que les détails du traitement, ont été évaluées à l'aide de dossiers médicaux informatiques.

Parmi les 35 enfants atteints d'AJI ayant obtenu une rémission, 53 allègements thérapeutiques ont été conduits. 77% concernaient le sexe féminin. Une rechute est survenue chez 24 cas à 1 an (49 %) et dans 35 cas au terme de l'étude (71%).

Le durée médiane de 10 mois (IQR 5-16).

Aucune relation statistiquement significative n'a été trouvée entre le sexe, l'âge au moment du diagnostic, le délai entre le diagnostic et le début du bDMARD, la présence d'AAN, la présence de lignes antérieures de traitements, un traitement concomitant par MTX, un antécédent d'uvéite(s) et la rechute à 1 an chez les enfants atteints d'AJI de forme articulaire qui ont obtenu une rémission sous thérapie ciblée ($p = 1$, $p = 0,078$, $p = 0,57$, $p = 0,093$, $p = 0,7$, $p = 0,41$, $p = 1$ respectivement). Il existait une relation statistiquement significative entre l'âge au début des symptômes, la durée du traitement, le sous-type d'AJI, le bDMARD et la rechute à 1 an ($p = 0,013$, $p = 0,05$, $p = 0,05$, $p = 0,037$ respectivement) dans le sous-groupe traité par Etanercept ou Adalimumab. Il n'a pas été possible d'analyser une relation entre la rechute et les caractéristiques biologiques et d'imagerie face à un trop grand nombre de données manquantes.

Bien que cette étude présente des limites inhérentes à son caractère et à sa réalisation, les résultats donnent une représentation superposable à certaines données de la littérature.

De nouvelles études de meilleure qualité seront nécessaires pour permettre d'orienter les décisions thérapeutiques en pratique clinique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !