



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année : 2021

Thèse N° 120

**Biothérapie et arthrite juvénile idiopathique**  
**Expérience du service de pédiatrie B**  
**au CHU Mohammed VI de Marrakech**

---

**THÈSE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/07/2021

---

PAR

**Mlle. Soukaina OUMLIL**

Née le 13 Septembre 1993 à Casablanca

**Ancienne interne au CHU Mohammed VI de Marrakech**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

**MOTS-CLES**

Arthrite juvénile idiopathique - Biothérapie - Efficacité - Tolérance

---

**JURY**

**Mme. L. ESSAADOUNI**

Professeur de Médecine interne

**PRESIDENT**

**Mme. I. AIT SAB**

Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mr. R. NIAAMANE**

Professeur de Rhumatologie

**Mr. E. AGHOUTANE**

Professeur de Chirurgie pédiatrique

} **JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





**LISTE DES  
PROFESSEURS**



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine ELHOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE EI Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie

BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl Mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie –réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie –virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL FIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino –Laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino –Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youssef	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie

BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de Catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
EL JAMILI Mohammed	Cardiologie		

**LISTE ARRÊTÉE LE 01/02/2021**



# DÉDICACES





*Je dédie ce modeste travail*

*A*



### *A ma chère mère Mina HAYATE*

*Tu m'as toujours soutenue et encouragée, et tu as su être pour moi une mère, une amie intime et une confidente.*

*C'est grâce à tes prières sincères, ton amour inconditionnel et ton affection inépuisable, que je me suis accomplie.*

*Tu n'as épargné aucun effort pour me rendre heureuse.*

*Tu as partagé mes joies et mes souffrances.*

*Ta bienveillance me guide et ta présence m'emplit de confiance et de force, et quoi que je fasse, je ne n'arriverai jamais à t'exprimer ma gratitude.*

*Puisse Dieu tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie.*

### *A mon cher père Abderrahim OUMELIL*

*Tu m'as inculqué les valeurs vertueuses de la vie.*

*Tu m'as appris le respect de l'autre, le sens de la responsabilité et de la persévérance.*

*Tu m'as toujours fait confiance, tu as été à mes côtés pour m'encourager, me guider, m'orienter, me soutenir et m'épauler.*

*Malgré ta rigueur, tu as su satisfaire mes désirs, sans pour autant me gâter.*

*Je ne saurais exprimer ma gratitude pour ta tendresse, ton amour et tes sacrifices.*

*J'ai toujours apprécié tes qualités humaines, et je me suis toujours inspirée de ta sagesse et ton sang-froid aux moments difficiles.*

*Je te dois, cher père, ce que je suis aujourd'hui, et je tacherais d'être digne de ta confiance et de tes sacrifices.*

*Que DIEU tout puissant te garde, te préserve et t'accorde une bonne santé et une longue vie.*



*A ma chère sœur Zineb,*

*Tu m'as toujours soutenue et encouragée,  
J'ai toujours apprécié ton grand cœur, l'estime et l'amour que  
tu portes pour moi.*

*Je ne saurais décrire ma joie d'avoir une sœur adorable  
comme toi.*

*Tu resteras toujours la petite sœur que j'aime, et je serais  
toujours là pour toi.*

*J'implore DIEU tout puissant de t'apporter bonheur et santé,  
qu'il te protège du malet de la souffrance, et qu'il t'aide à  
réaliser tous tes projets.*

*A Mes défunts grands-parents*

*Mhamed OUMLIL & Taher HAYATE*

*J'aurais tant aimé vous avoir à mes côtés aujourd'hui, mais  
c'est la volonté de DIEU tout puissant.*

*Je vous porte toujours dans mon cœur, et je sais que vous  
seriez fiers de moi aujourd'hui comme vous l'avez toujours été  
dès mes petits exploits d'enfance.*

*Puisse Dieu tout puissant accueillir vos âmes dans sa sainte  
miséricorde et dans son éternel paradis.*

*A toute la famille OUMLIL et HAYATE :*

*Mes grand-mères, tantes, oncles, cousins et cousines.*



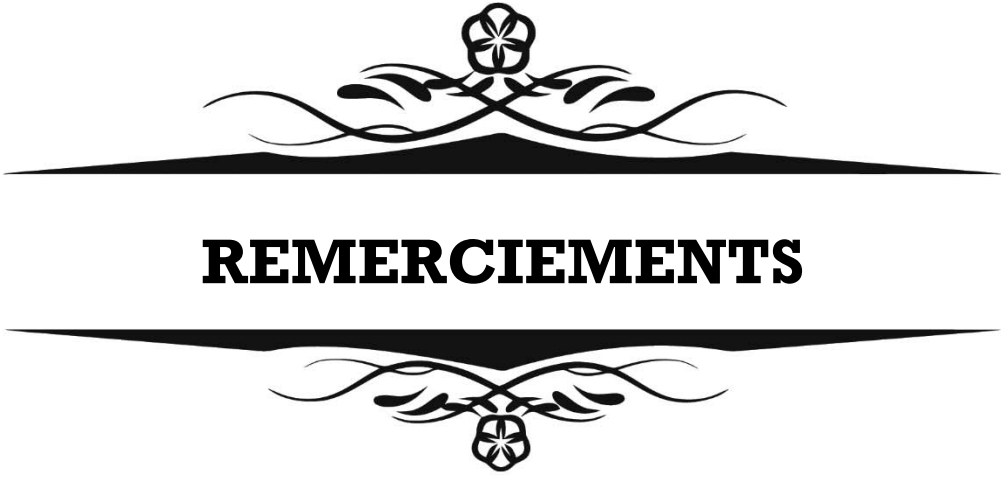
*A mes amis d'enfance.*

*À mes chers amis et collègues que la médecine m'a offerts.*

*A toute l'équipe de médecine interne à laquelle je suis fière d'appartenir.*

*A toute l'équipe de pédiatrie.*

*A la 17ème promotion d'internat.*



**REMERCIEMENTS**





***A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE  
MADAME LE PROFESSEUR LAMIAA ESSAADOUNI***

*Je ne saurais trouver les mots pour vous remercier pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de ma thèse, malgré vos responsabilités et votre calendrier chargé.*

*Pour moi, c'est l'occasion de vous exprimer, Professeur, mon admiration pour vos qualités humaines, votre modestie, votre sympathie et votre compétence professionnelle.*

*Veillez accepter, Professeur, mes sincères remerciements pour votre présence et votre engagement.*


***A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE  
MADAME LE PROFESSEUR IMANE AIT SAB***

*C'est un grand honneur pour moi, Professeur, d'avoir eu votre confiance pour me confier ce travail.*

*Au cours de nos séances de travail, j'ai découvert votre modestie exemplaire, votre gentillesse, votre engagement, votre patience et vos compétences professionnelles.*

*Vous avez toujours été à mon écoute, prête à me guider et à me conseiller tout au long de la réalisation de ce travail, en dépit de vos engagements et des circonstances difficiles de la période de confinement.*

*Veillez, chère Professeur, croire en mon profond respect et gratitude et accepter mes vifs remerciements pour votre précieuse et grande contribution pour la réalisation de ce travail.*



*A MON MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*MONSIEUR LE PROFESSEUR RADOUANE NIAMANE*

*Je vous remercie, Professeur, de m'avoir honorée de votre présence et d'avoir accepté cette fonction au sein du collège de ma thèse et ce malgré vos engagements.*

*Je ne saurais vous exprimer mes sentiments d'estime et de gratitude pour votre gentillesse, votre modestie, vos compétences professionnelles et vos relations humaines. Veuillez, Professeur, croire en mon profond respect.*

*A MON MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*MONSIEUR LE PROFESSEUR EL MOUHTADI AGHOUTANE*

*Je ne saurais vous exprimer, Professeur, ma joie et mon bonheur pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'assister à ma thèse en tant que juge.*

*Je vous en remercie, Professeur, et vous prie de croire en ma plus grande estime, pour votre sérieux, votre rigueur au travail et vos compétences professionnelles.*



## **ABBREVIATIONS**



## Liste des abréviations

AAN : Anticorps anti-nucléaires.

ACR : American College of Rheumatology.

ACR pédi : ACR pédiatrique.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AJI : Arthrite juvénile idiopathique.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

Anti-CCP : Anti-peptides cycliques citrullinés.

Anti-DNA : Anti-acide désoxyribonucléique.

CHAQ : Childhood Health Assessment Questionnaire.

CHU : Centre hospitalier universitaire.

CRP : C réactive protéine.

CTLA4-Ig : Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 immunoglobulin.

DMARD : Disease-modifying antirheumatic drugs .

DS : Déviations standards.

EBV : Epstein Barr virus.

EPP : Electrophorèse des protéines sériques.

EVA : Echelle visuelle analogique.

FR : facteur rhumatoïde.

HLA : Human Leukocyte Antigen.

IL : Interleukine.

ILAR : International League of Associations for Rheumatology.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

PR : Polyarthrite rhumatoïde.

RAA : Rhumatisme articulaire aigu .

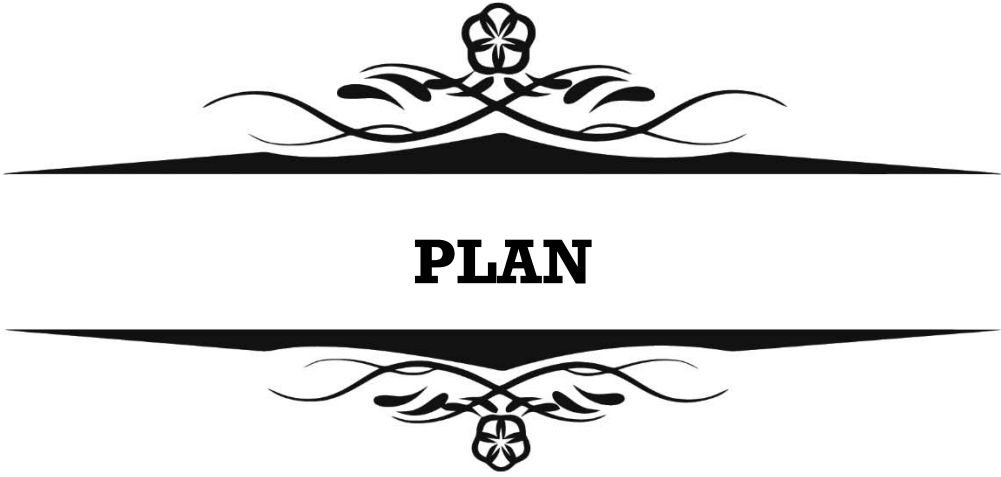
SAM : Syndrome d'activation macrophagique.

SPA : Spondylarthrite ankylosante.

TDM : Tomodensitométrie.

TNF : Tumor necrosis factor .

VS : Vitesse de sédimentation.



<b>INTRODUCTION</b> .....	- 1 -
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	- 3 -
I. Type de l'étude .....	- 4 -
II. Population.....	- 4 -
1. Critères d'inclusion.....	- 4 -
2. Critères d'exclusion.....	- 4 -
III. Méthodologie .....	- 4 -
1. Recueil des données .....	- 4 -
2. L'étude statistique .....	- 4 -
3. Définitions utilisées .....	- 4 -
IV. Considérations éthiques .....	- 6 -
<b>RESULTATS</b> .....	- 7 -
I. Données épidémiologiques .....	- 8 -
1. Age .....	- 8 -
2. Sexe .....	- 8 -
3. Lieu de résidence.....	- 9 -
4. Niveau socio-économique .....	- 9 -
5. Couverture sociale .....	- 10 -
II. Antécédents personnels et familiaux .....	- 10 -
III. Consanguinité .....	- 11 -
IV. Données cliniques .....	- 12 -
1. Type d'AJI.....	- 12 -
2. Age de début.....	- 12 -
3. Age au moment du diagnostic .....	- 12 -
4. Délai moyen du diagnostic.....	- 13 -
5. Signes articulaires.....	- 13 -
6. Signes extra-articulaires .....	- 17 -
7. Autres .....	- 17 -
V. Données paracliniques .....	- 18 -
1. Bilan inflammatoire.....	- 18 -

2.	Bilan immunologique .....	- 20 -
3.	Etude génétique.....	- 20 -
4.	Données radiologiques .....	- 21 -
VI.	Traitements reçus hormis la biothérapie .....	- 22 -
1.	Traitement médical.....	- 22 -
2.	Traitement chirurgical.....	- 24 -
3.	Rééducation physique.....	- 24 -
VII.	Biothérapie .....	- 24 -
1.	Âge de début.....	- 24 -
2.	Délai par rapport au 1 <sup>er</sup> signe .....	- 24 -
3.	Indications.....	- 25 -
4.	Durée .....	- 25 -
5.	Molécules utilisées.....	- 25 -
6.	Causes du switch.....	- 30 -
VIII.	Données évolutives sous biothérapie .....	- 30 -
1.	Evolution globale .....	- 30 -
2.	Efficacité.....	- 31 -
3.	Tolérance .....	- 35 -
<b>DISCUSSION</b> .....		- 38 -
I.	Classification de l’AJI.....	- 39 -
1.	AJI systémique .....	- 39 -
2.	AJI polyarticulaire à facteur rhumatoïde négatif.....	- 40 -
3.	AJI polyarticulaire à facteur rhumatoïde positif.....	- 40 -
4.	AJI oligo-articulaire.....	- 40 -
5.	AJI psoriasique.....	- 40 -
6.	AJI associée aux enthésopathies.....	- 41 -
7.	Arthrites inclassables.....	- 41 -
II.	Données épidémiologiques .....	- 41 -
1.	Age .....	- 41 -
2.	Age de début de la biothérapie .....	- 42 -
3.	Sexe .....	- 42 -

4.	Délai diagnostique.....	- 43 -
5.	Fréquence et délai d'introduction de la biothérapie.....	- 43 -
6.	Type d'AJI.....	- 44 -
III.	Données cliniques et paracliniques .....	- 44 -
1.	Signes articulaires.....	- 44 -
2.	Signes extra-articulaires .....	- 45 -
IV.	Moyens thérapeutiques hormis la biothérapie .....	- 47 -
1.	Les antalgiques.....	- 47 -
2.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	- 47 -
3.	Les anti-inflammatoires stéroïdiens .....	- 48 -
4.	DMARDs conventionnels .....	- 48 -
5.	Autogreffe de moelle osseuse.....	- 48 -
6.	Rééducation fonctionnelle.....	- 49 -
7.	Traitement chirurgical.....	- 49 -
V.	Biothérapie.....	- 49 -
1.	Rappel .....	- 49 -
2.	Les molécules utilisées dans le traitement de l'AJI.....	- 51 -
3.	Indications.....	- 52 -
4.	Efficacité des molécules .....	- 53 -
5.	Tolérance .....	- 58 -
6.	Le switch .....	- 62 -
7.	Durée de la biothérapie .....	- 63 -
VI.	Limites de l'étude .....	- 64 -
VII.	Stratégie thérapeutique.....	- 64 -
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>- 70 -</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>- 72 -</b>
	<b>RESUME .....</b>	<b>- 86 -</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 90 -</b>



# **INTRODUCTION**



L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) regroupe plusieurs entités ayant en commun des arthrites débutant avant l'âge de 16 ans, pour une durée évolutive de plus de 6 semaines sans cause identifiée (1).

La classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) qui repose sur des critères cliniques et biologiques, définit de façon précise chacune des AJI : systémique, oligo-articulaire, polyarticulaire avec et sans facteur rhumatoïde, arthrite avec enthésite, arthrite psoriasique et arthrite inclassable (1).

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge de l'AJI depuis une dizaine d'années. Elles comportent principalement les anti-tumor necrosis factor (TNF) alpha, les anti-interleukines (IL-1 et 6) et le CTLA4-Ig. Leur tolérance est généralement bonne chez l'enfant, mais le recul est encore faible pour évaluer la tolérance à long terme. Le risque principal à court et moyen terme est la survenue d'infections, parfois sévères. La surveillance de ces traitements doit être rigoureuse afin de guetter ces effets secondaires (2).

L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients atteints d'AJI et ayant reçu un traitement par biothérapie au sein du service de pédiatrie B au CHU Mohammed VI de Marrakech, l'efficacité et la tolérance de ces molécules, et enfin discuter nos résultats à la lumière des données récentes de la littérature.



# **MATÉRIEL ET MÉTHODES**



## I. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique, sur un suivi longitudinal prospectif. Elle est menée auprès des enfants suivis au service de Pédiatrie B au CHU Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 4 ans étendue de Janvier 2017 à Janvier 2021.

## II. Population

### 1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude tous les dossiers des patients suivis pour AJI retenue selon les critères d'Edmonton (3) (Annexe 1) et traités par biothérapie.

### 2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les patients traités initialement par biothérapie pour AJI, dont le diagnostic a été remis en question.

## III. Méthodologie

### 1. Recueil des données

Le recueil des données relatives aux patients a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comportait les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients ainsi que leur évolution post-thérapeutique (Annexe 2).

### 2. L'étude statistique

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 26 et Microsoft Excel 2016.

### 3. Définitions utilisées

Les patients ont été répartis en sept entités cliniques définies par les critères d'Edmonton (3) (Annexe 1) .

**La durée de suivi** a été calculée à partir de la différence entre la date de la première cure de la biothérapie et la date de la dernière consultation.

Dans notre étude, la **réponse thérapeutique** aux molécules de biothérapie a été évaluée en se basant sur le score American College of Rheumatology (ACR) pédiatrique (Tableau I) (4).

**Tableau I : Score ACR pédiatrique**

- L'ACR pédiatrique tient compte des éléments suivants :
  1. Nombre d'articulations inflammatoires (avec gonflement articulaire lié à une synovite active ou bien limitation articulaire+ douleur à la mobilisation).
  2. Nombre d'articulations de mobilité limitée (hors ankylose irréversible).
  3. Score fonctionnel CHAQ.
  4. Évaluation visuelle analogique (EVA 0 à 100mm) du bien-être de l'enfant par les parents.
  5. EVA (0 à 100mm) de l'activité de la maladie par le médecin (annexe 4).
  6. Vitesse de sédimentation à la première heure (variante du score: CRP au lieu de VS).
- **Amélioration de 30% (ACRpédi30)** : est définie comme au moins 30% d'amélioration de 3 au moins des 6 items du score avec au maximum 1 item aggravé de 30% ou plus.
- **Amélioration ACR pédi 50 ,70 ou 90%** : au moins 50%, 70% ou 90% d'amélioration respectivement d'au moins 3 items avec au maximum 1 item aggravé de 30% ou plus.
- **Une poussée / rechute de la maladie** est définie en miroir par une aggravation d'au moins 30% de 3 items au moins du score (pour les articulations inflammatoires, nécessité d'avoir au moins deux articulations supplémentaires et pour l'EVA médecin d'une progression d'au moins 20/100) avec pas plus d'un item amélioré de 30 % ou plus.
- **Critères de réponse proposés pour la forme systémique d'AJI**  
Réponse = Amélioration ACR Pédi30 + absence de fièvre liée à la maladie et de rash (sur 7 à 14jours) ± amélioration ou normalisation de paramètres biologiques tels la VS ou la CRP (absence de définition consensuelle, propositions variant d'un essai thérapeutique à un autre).

Le **CHAQ** (Annexe 3) est un outil très couramment utilisé en rhumatologie pédiatrique, il a été validé aux enfants marocains ayant les AJI (5), c'est un questionnaire d'incapacité fonctionnelle habituellement rempli par les parents qui permet de juger l'évolution de la maladie en appréciant la qualité de vie quotidienne de l'enfant.

La **classification radiologique** utilisée est celle de Steinbrocker (6), détaillée dans le tableau suivant :

**Tableau II : Classification radiologique de Steinbrocker**

Stade	Définition
Stade I	Ostéoporose
Stade II	Plus pincement des interlignes
Stade III	Plus érosions des interlignes
Stade IV	Plus fusion des interlignes

#### **IV. Considérations éthiques**

Les parents des enfants recrutés ont été informés et ont accepté de participer à l'étude par consentement verbal.

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



## **RESULTATS**

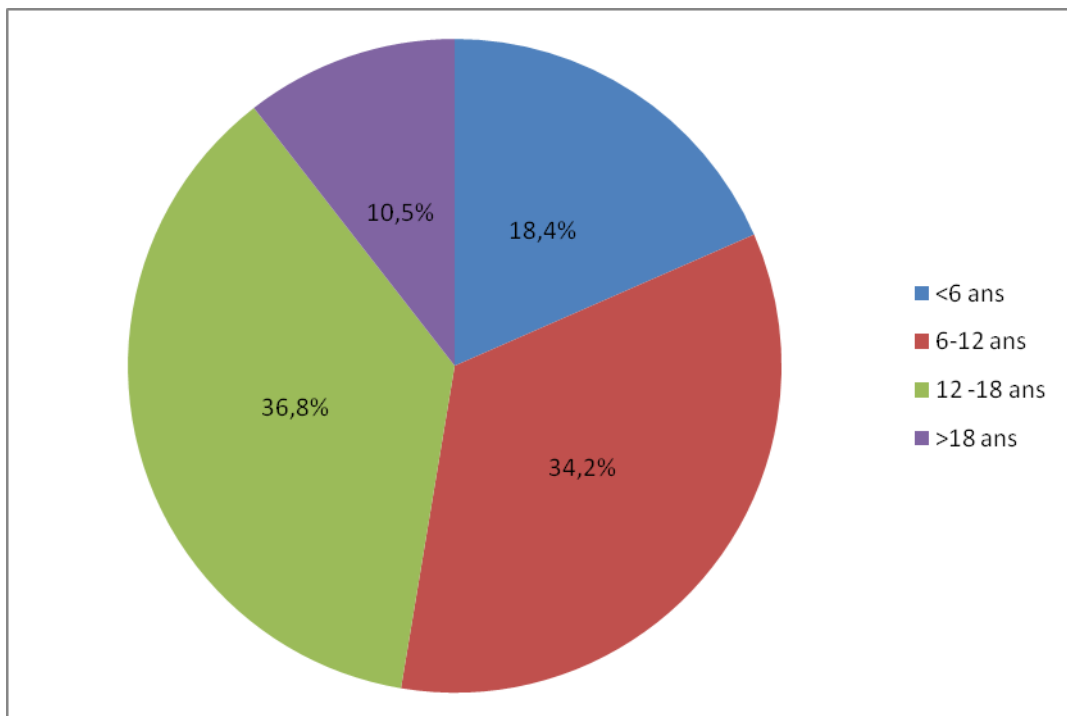


Nous avons inclus trente-huit enfants atteints d'AJI ayant reçu un traitement par biothérapie. La durée moyenne de suivi était de 25.5 mois avec des extrêmes allant de 3 mois à 4 ans.

## I. Données épidémiologiques

### 1. Age

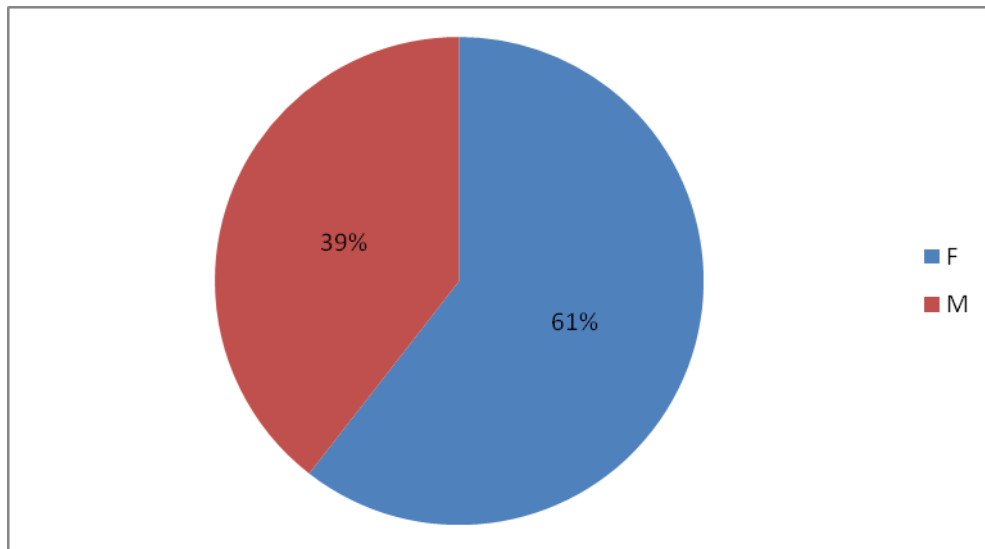
L'âge moyen des patients était de 12 ans, variant entre 4 ans et 21 ans (Figure 1).



**Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge**

### 2. Sexe

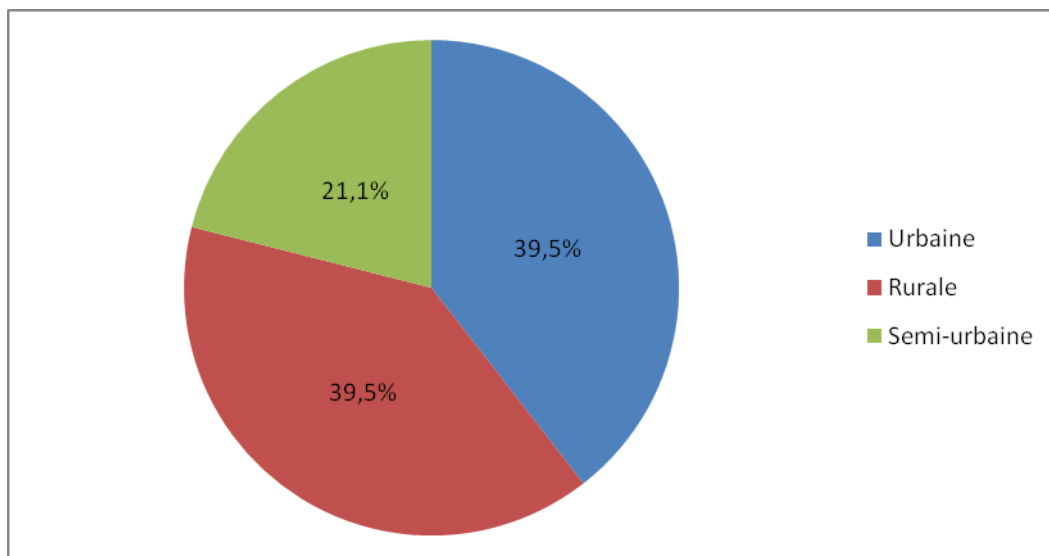
Les 38 cas concernaient 23 filles (60,5 %) et 15 garçons (39,5%), soit un sexe-ratio de 1,53 (Figure 2).



**Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe**

### **3. Lieu de résidence**

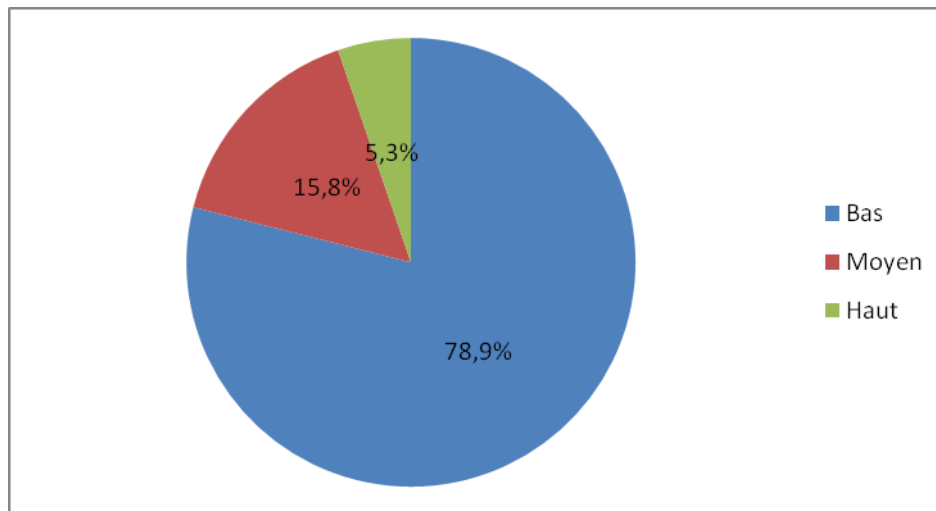
Quinze patients (39,5%) résidaient dans un milieu urbain, huit patients (21,1%) dans un milieu semi-urbain et quinze patients (39,5%) dans un milieu rural (Figure 3).



**Figure 3 : Répartition géographique des patients**

### **4. Niveau socio-économique**

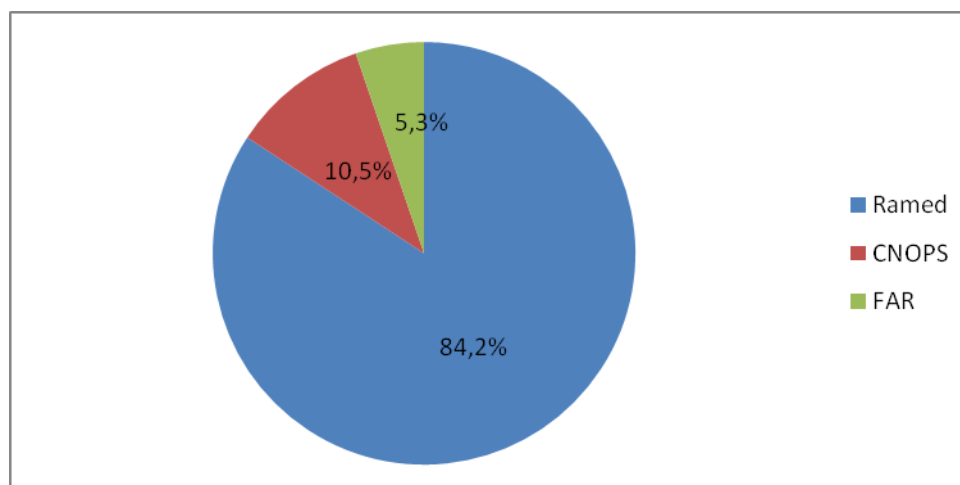
La majorité de nos patients appartenait à un bas niveau socio-économique (78,9%) (Figure 4).



**Figure 4 : Répartition des patients selon le niveau socio-économique**

## 5. Couverture sociale

Trente-deux enfants (84,2%) étaient ramedistes. Les mutualistes représentaient 15,8% soit 6 patients (Figure 5).



**Figure 5 : Répartition des patients selon la couverture sanitaire**

## II. Antécédents personnels et familiaux

Les antécédents de nos patients sont rapportés dans le tableau III.

**Tableau III: Antécédents personnels et familiaux des patients**

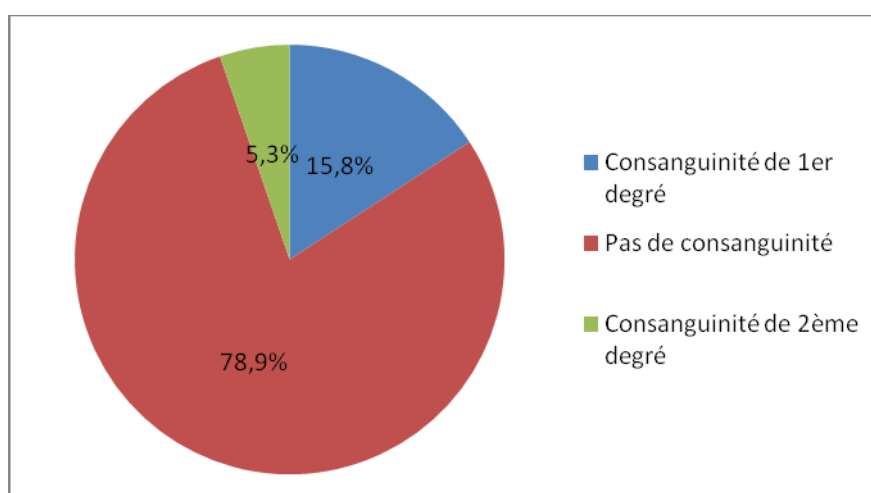
Antécédents	Nombre	Pourcentage %
Angines à répétition	4	10,5
RAA	2	5,3
Diabète de type 1	1	2,6
Thyroïdite	1	2,6
Méningite	1	2,6
Epilepsie	1	2,6
Hépatite A	1	2,6
Amygdalectomie	1	2,6
PR dans la famille	1	2,6
SPA dans la famille	1	2,6
AJI dans la famille	1	2,6

AJI : Arthrite juvénile idiopathique ; PR : Polyarthrite rhumatoïde ; SPA : spondylarthrite ankylosante  
RAA : Rhumatisme articulaire aigu

Par ailleurs, aucun antécédent de psoriasis ou d'entéropathie inflammatoire n'a été rapporté.

### III. Consanguinité

L'interrogatoire a retrouvé une notion de consanguinité chez 8 patients soit 21,1%, dont six étaient de 1<sup>er</sup> degré et deux de 2<sup>ème</sup> degré (Figure 6).



**Figure 6 : Répartition des patients selon la consanguinité**

## IV. Données cliniques

### 1. Type d'AJI

Le type d'AJI chez nos patients selon la classification de l'ILAR, est réparti comme suit (Tableau IV).

**Tableau IV: Répartition des patients selon la forme d'AJI et le sexe-ratio**

Formes cliniques d'AJI	Nombre de patients	Pourcentage %	Sexe-ratio (F/M)
Forme systémique	22	57,9	1,2
Forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde	8	21	7
Forme oligo-articulaire	3	7,9	2
Forme associée aux enthésopathies	3	7,9	0,5
Forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde	2	5,3	1
Forme associée au psoriasis	0	0	-
Arthrites inclassables	0	0	-

### 2. Age de début

L'âge de début des signes cliniques variait entre 9 mois et 12 ans avec une moyenne de 4,4 ans.

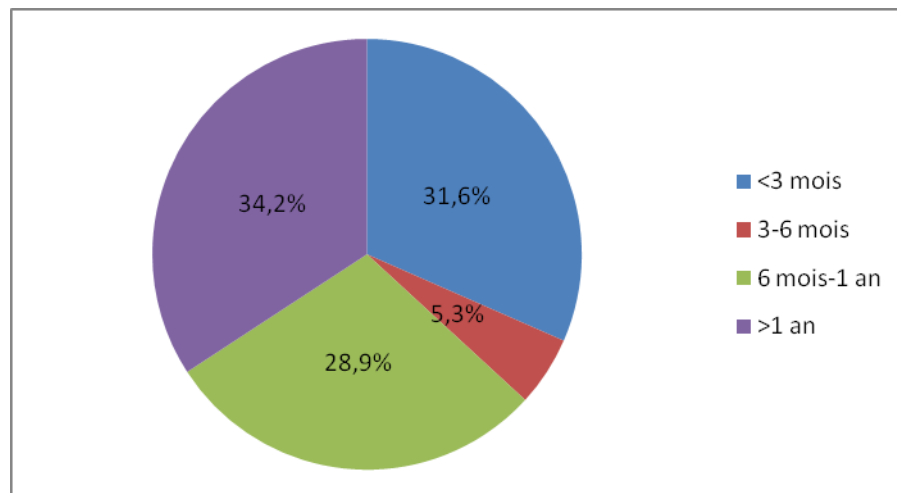
### 3. Age au moment du diagnostic

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 5,84 ans, variant entre 1 an et 12 ans.

#### 4. Délai moyen du diagnostic

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic était compris entre 1 mois et 8 ans, avec une moyenne de 16,5 mois.

Un retard diagnostique était observé chez la majorité des patients, puisque 34,2% avaient un délai diagnostique dépassant 1 an (figure 7).



**Figure 7 : Répartition des patients selon le délai diagnostique**

#### 5. Signes articulaires

##### a) Arthralgies

Dans notre série, tous les patients avaient des arthralgies. Les articulations les plus touchées étaient le genou (94,7%), le poignet (71,1%), et la cheville (68,4%) (Tableau V).

**Tableau V : Sièges des arthralgies**

Articulations	Nombre	Pourcentage %
Genou	36	94,7
Poignet	27	71,1
Cheville	26	68,4
Coude	22	57,9
Rachis	20	52,6
Petites articulations des mains et des pieds	20	52,6
Epaule	18	47,4
Hanche	16	42,1
Articulation sacro-iliaque	4	10,5
Articulation temporo-mandibulaire	1	2,6

**b) Arthrites et enthésites**

Les arthrites étaient présentes chez 31 patients soit 81,6 %, alors que l'enthésite était retrouvée chez 3 patients (7,9%), siégeant au niveau du tendon calcanéen.



**Figure 8 : Arthrites des genoux**

**c) Déformations articulaires**

Les déformations articulaires étaient présentes chez 11 patients soit 28,9 % (Figure 9-11).



**Figure 9 : Déformations articulaires des mains**



**Figure10 : Déformation articulaire à type de genu valgum**



**Figure 11 : Déformations chez une patiente suivie pour AJI avec enthésopathie**

## 6. Signes extra-articulaires

La fièvre prolongée était présente chez tous les patients porteurs de la forme systémique, avec des atteintes dermatologiques à type d'éruption maculaire érythémateuse chez 81,8% (n=18), et atteintes hématologiques à type d'adénopathies (n=14), hépatomégalie (n=2) et splénomégalie (n=6).

L'atteinte oculaire était à type d'uvéite antérieure chez six patients, compliquée de cataracte uvéitique chez un patient et cortisonique chez deux.

Aucune atteinte neurologique, pulmonaire ou rénale n'a été décelée chez nos patients.

Les signes extra-articulaires retrouvés dans notre série sont résumés dans le tableau VI.

**Tableau VI : Les signes extra-articulaires retrouvés chez nos patients**

Signes extra-articulaires	Nombre de cas	Pourcentage %
Fièvre prolongée	23	60,5
Eruption maculaire	18	47,4
Adénopathies	14	36,8
Splénomégalie	6	15,8
Hépatomégalie	2	5,3
Epanchement des séreuses (péritonéale et péricardique)	2	5,3
Atteinte oculaire	6	15,8

## 7. Autres

Un retard de croissance a été retrouvé chez 47,4% de nos patients (Tableau VII).

**Tableau VII : Répartition des patients selon la croissance**

	Nombre de cas	Pourcentage %
Croissance normale	20	52,6
Retard staturo-pondéral $\leq -2DS$	18	47,4

Sur les 38 patients, 30 avaient une impotence fonctionnelle avec handicap majeur, avant l'instauration de la biothérapie.

## **V. Données paracliniques**

### **1. Bilan inflammatoire**

#### **a) Numération formule sanguine**

Une **anémie hypochrome microcytaire** était observée chez 26 patients (68,4 %).

La **thrombocytose** était présente chez 24 patients (63%).

Une **hyperleucocytose** à prédominance polynucléaires neutrophiles était observée chez 23 patients soit 60,5%.

**Tableau VIII : Paramètres de la numération formule sanguine**

	<b>Valeur moyenne</b>	<b>Extrêmes</b>	
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	10,25 +/-1,93	7,10	14,00
<b>Globules blancs (éléments/mm<sup>3</sup>)</b>	13565 +/- 6248	4560	29610
<b>Polynucléaires neutrophiles (éléments /mm<sup>3</sup>)</b>	8623 +/- 5108,7	1720	22270
<b>Plaquettes (éléments /mm<sup>3</sup>)</b>	502868,4 +/- 177154,9	166000	832000

#### **b) Vitesse de sédimentation**

La valeur moyenne de la VS à la première heure était de 68,5 mm variant entre 15 mm et 121 mm.

Les valeurs moyennes de la VS selon les formes d'AJI sont représentées dans le tableau IX.

**Tableau IX : La valeur moyenne de la VS en fonction de la forme d'AJI**

Forme de l'AJI	Valeur moyenne de la VS (mm)
Forme systémique	81,7
Forme polyarticulaire avec FR	81
Forme polyarticulaire sans FR	50,4
Forme associée aux enthésopathies	45,7
Forme oligoarticulaire	35

**c) C réactive protéine**

La CRP était positive chez 37 patients (soit 97,3%), avec une moyenne de 103,9 mg/l (0,3 à 285,6 mg/l). Les valeurs moyennes de la CRP selon les formes d'AJI sont représentées dans le tableau X.

**Tableau X :La valeur moyenne de la CRP en fonction de la forme d'AJI**

Forme de l'AJI	Valeur moyenne de la CRP (mg/l)
Forme systémique	143,52
Forme polyarticulaire avec FR	65,6
Forme associée aux enthésopathies	48,4
Forme polyarticulaire sans FR	47,2
Forme oligoarticulaire	45,2

**d) Fibrinogène**

Le dosage du fibrinogène était réalisé chez 2 patients, chez qui il était légèrement augmenté à 4,29 et 5 g/l.

**e) Electrophorèse des protéines sériques**

L'EPP était réalisée chez 10 patients, et était en faveur d'un syndrome inflammatoire modéré.

**f) Ferritinémie**

La ferritinémie était élevée chez 30 enfants soit 79%. Les valeurs moyennes de la ferritinémie en fonction des formes d'AJI sont représentées dans le tableau XI.

**Tableau XI : La valeur moyenne de la ferritinémie en fonction de la forme d'AJI**

Forme de l'AJI	Valeur moyenne de la ferritinémie ( $\mu\text{g/l}$ )
Forme systémique	819,3
Forme associée aux enthésopathies	316,7
Forme polyarticulaire sans FR	303,9
Forme oligoarticulaire	31,7
Forme polyarticulaire avec FR	155

**2. Bilan immunologique**

Les anticorps anti-nucléaires (AAN) étaient recherchés chez tous nos patients. Ils étaient positifs chez 14 cas (36,8%) avec un taux de 1/80 chez 12 patients, et 1/640 chez les 2 restants, d'aspect moucheté chez 9 enfants, homogène chez 4 enfants et mixte chez un autre.

Les anticorps anti-DNA natifs étaient positifs chez un patient atteint d'AJI oligoarticulaire.

Le facteur rhumatoïde était positif chez les 2 patients porteurs d'AJI polyarticulaire à FR positif. Alors que les anticorps anti-CCP étaient positifs chez l'un des deux.

Le taux du complément était normal chez tous les patients de notre série.

**Tableau XII : Résultats du bilan immunologique selon la forme d'AJI**

	AAN	Anti-DNA	Facteur rhumatoïde	Anti-CCP	Dosage du complément
Forme systémique	2 cas (1/80)	-	-	-	Normal
Forme associée aux enthésopathies	1 cas (1/80)	-	-	-	Normal
Forme polyarticulaire sans FR	4 cas (1/80)	-	-	-	Normal
Forme oligoarticulaire	2 cas (1/640)	1 cas	-	-	Normal
Forme polyarticulaire avec FR	5 cas (1/80)	-	2 cas	1 cas	Normal

**3. Etude génétique**

L'HLA B27 était positif chez 3 enfants atteints d'AJI associée aux enthésopathies (7,9%).

#### 4. Données radiologiques

##### a) Radiographie des articulations atteintes

Dans notre série, tous les patients ont eu des radiographies de toutes les articulations atteintes (tableau XIII).

**Tableau XIII : Les lésions radiologiques selon la classification de Steinbrocker**

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Normale	15	39,4
Stade I	9	23,7
Stade II	5	13,2
Stade III	3	7,9
Stade IV	6	15,8

##### b) Radiographie thoracique

La radiographie thoracique était normale chez tous les patients.

##### c) Echographie ostéo-articulaire

Six patients avaient eu une échographie ostéo-articulaire ayant objectivé des synovites.

##### d) TDM/IRM

La TDM du bassin réalisée chez un enfant atteint d'AJI associée aux enthésopathies a objectivé une sacro-ilite stade 1 selon la classification de Forestier.

Une IRM réalisée chez deux enfants atteint d'AJI associée aux enthésopathies a mis en évidence une sacro-ilite stade 3.

##### e) Echocardiographie transthoracique

Elle était effectuée chez tous les patients dans notre série et était anormale chez un patient montrant un épanchement péricardique de moyenne abondance.

##### f) Echographie abdominale

L'échographie abdominale était normale dans 29 cas (76,3%). Elle a révélé des adénopathies mésentériques infra centimétriques chez un patient, et une hépatosplénomégalie homogène chez 4 enfants.

## VI. Traitements reçus hormis la biothérapie

### 1. Traitement médical

#### a) Traitement antalgique

Tous nos patients ont reçu un traitement antalgique de palier 1 à type de paracétamol.

#### b) Traitement de première ligne

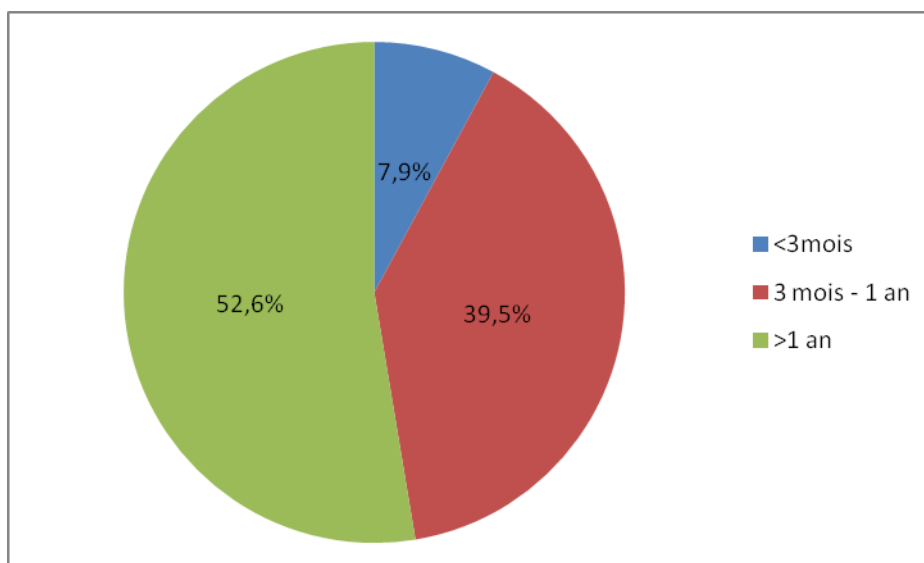
Les traitements de première intention administrés dans notre série sont résumés dans le tableau XIV.

**Tableau XIV : Les traitements de première intention reçus par les patients de notre série**

	Traitement	Posologie	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Anti-Inflammatoires non stéroïdiens	Indométacine	2 à 3 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises	29	76,3
	Diclofénac	2 à 3 mg/kg/jour en 2 prises	6	15,8
	Ibuprofène	30–40 mg/kg/jour en 3 à 4 prises	1	2,6
Corticoïdes	Prednisone	1 à 2 mg/kg/j puis dégression	25	65,8
	Méthylprednisolone	1g/1,73m <sup>2</sup> pendant 3 jours puis relai oral par la prednisone	35	92,1

La corticothérapie par voie orale était prescrite chez tous les patients atteints de forme systémique (57,9%). Cependant, elle était initiée à titre externe chez deux patients atteints d'AJI oligoarticulaire, et un patient avec forme polyarticulaire à facteur rhumatoïde positif. Le principal but de la corticothérapie était d'accélérer la rémission et diminuer la douleur.

Un traitement adjuvant était associé à la corticothérapie : Potassium, calcium, vitamine D et mesures hygiéno-diénétiques. La majorité de nos patients étaient sous corticothérapie pour une durée supérieure à 1 an (Figure 12).



**Figure 12: Répartition des patients selon la durée de la corticothérapie**

Des bolus de méthylprednisolone étaient indiqués chez des patients ayant une péricardite associée ou une poussée sévère de la maladie avec un syndrome inflammatoire clinique et biologique important. Ces cas incluaient une AJI systémique dans 52,6% des cas (20 enfants), une AJI polyarticulaire sans FR dans 5,2% (2 enfants), ainsi qu'une AJI oligoarticulaire, polyarticulaire avec FR et une AJI associée aux enthésopathies avec 1 cas chacune soit 2,6%.

c) **Traitement de deuxième ligne**

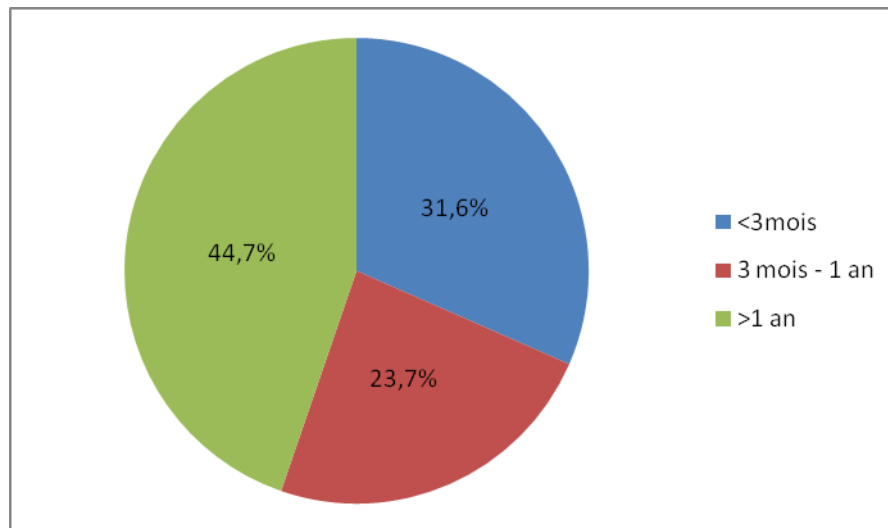
➤ **Méthotrexate**

Tous nos patients ont reçu un traitement à base de méthotrexate ; par voie intra-musculaire chez 35 patients (92,1%) et orale chez les 3 restants.

Les principales indications étaient l'atteinte oculaire, la cortico-dépendance, l'inefficacité des AINS et des corticoïdes avec persistance du syndrome inflammatoire biologique et des signes ostéo-articulaires notamment devant l'atteinte destructrice du bassin.

Seul un patient avait présenté une cytolyse hépatique transitoire, indiquant un arrêt temporaire du traitement puis reprise.

La majorité des patients étaient sous méthotrexate pour une durée supérieure à un an (44.7%) (Figure 13).



**Figure 13 : Répartition des patients selon la durée du traitement par le méthotrexate**

➤ **Sulfasalazine**

Un seul cas d’AJI associée aux enthésopathies avait reçu la sulfasalazine (2,6%) à dose de 50mg/kg/j, initiée à titre externe.

**2. Traitement chirurgical**

Dans notre série, un seul cas était opéré pour ténolyse digitale.

**3. Rééducation physique**

La rééducation était indiquée chez 30 patients, dont seulement 15 (39,5%) en ont eu recours.

**VII. Biothérapie**

**1. Âge de début**

L’âge moyen de début de la biothérapie était de 8,9 ans avec des extrêmes allant de 2 à 17 ans.

**2. Délai par rapport au 1<sup>er</sup> signe**

Le délai moyen d’introduction de la biothérapie était de 4,6 ans après le 1<sup>er</sup> signe avec des extrêmes allant de 6 mois à 12 ans.

### 3. Indications

Les principales indications de la biothérapie dans notre série étaient l'échec des traitements de première et deuxième ligne (AINS, corticoïdes et immunosuppresseurs), et l'apparition de **déformations articulaires et images de lyse** du bassin et des sacro-iliaques chez 11 patients (28,9%). Deux patients soit 5,3%, avaient une uvéite antérieure réfractaire, ayant justifié un traitement par biothérapie.

### 4. Durée

La durée de la biothérapie variait entre 3 mois et 4 ans avec une moyenne de 2 ans.

Parmi nos 38 patients, la biothérapie était arrêtée définitivement chez deux patients ayant une AJI systémique devant la rémission clinico-biologique. L'évolution était marquée par l'absence de rechute avec un recul de 6 mois.

### 5. Molécules utilisées

L'utilisation des molécules de biothérapie est décrite dans le tableau XV.

**Tableau XV : Les molécules de biothérapie utilisées**

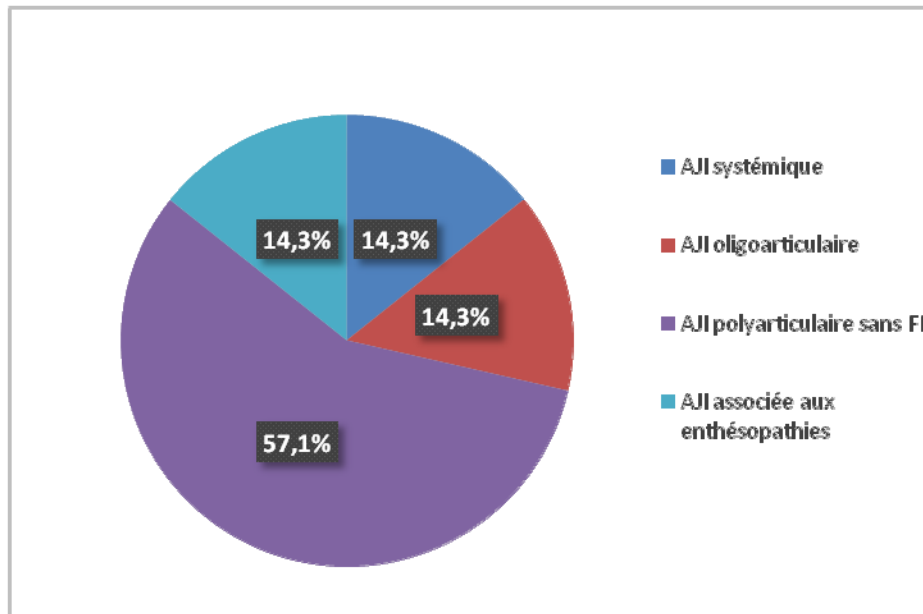
	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention	3 <sup>ème</sup> intention
<b>Tocilizumab</b>	15 patients (39,5%)	9 patients (23,7%)	3 patients (7,9%)
<b>Anakinra</b>	6 patients (15,8%)	-	-
<b>Adalimumab</b>	10 patients (26,3%)	7 patients (18,4%)	2 patients (5,3%)
<b>Etanercept</b>	7 patients (18,4%)	17 patients (44,7%)	10 patients (26,3%)

Cinq patients n'ont pas eu recours à un traitement de 2<sup>ème</sup> intention (13,2%) et 23 patients (60,5%) n'ont pas eu recours à un traitement de 3<sup>ème</sup> intention.

#### a) Etanercept

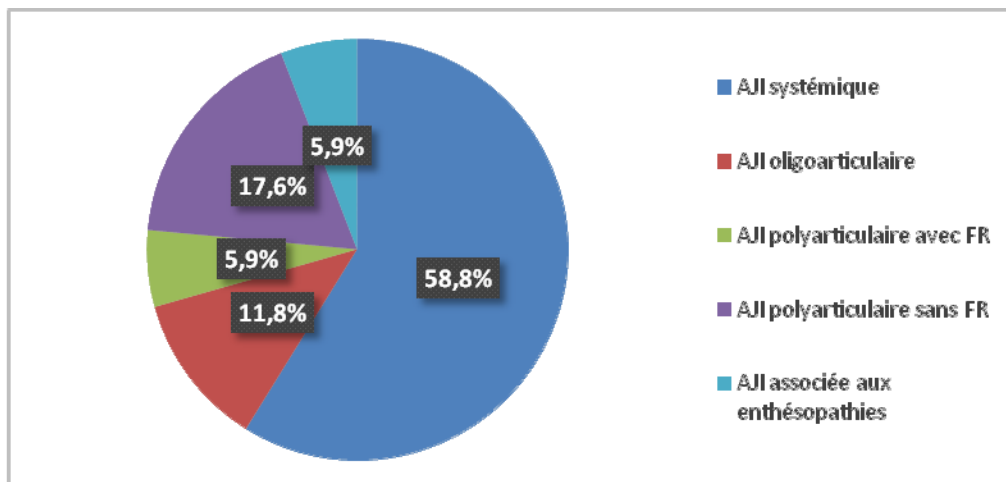
La répartition de la prise de l'éтанercept selon le type d'AJI est représentée dans les figures 14-16.

❖ **En 1<sup>ère</sup> intention** : L'éтанercept était prescrit chez 7 patients soit 18,4%, dont 4 cas d'AJI polyarticulaire sans FR (57,1%), et 1 cas chacun pour l'AJI oligoarticulaire, systémique et associée aux enthésopathies (14,3%).



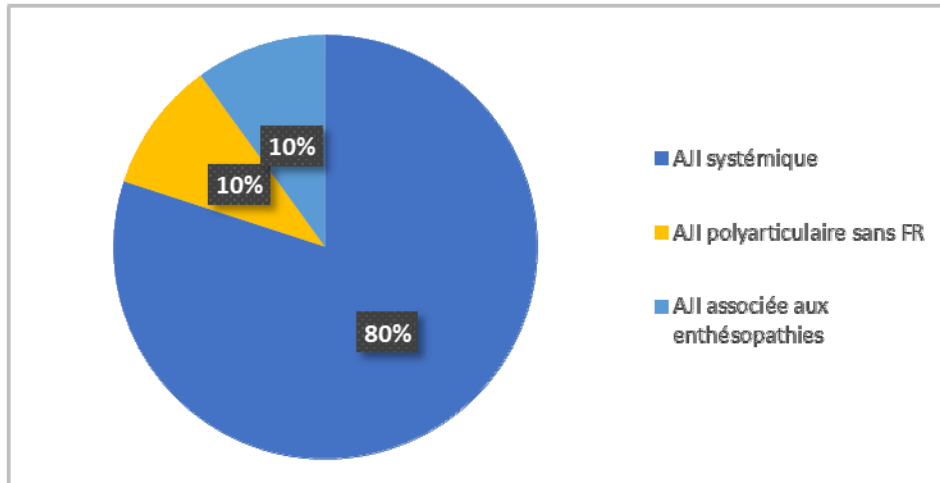
**Figure 14 : Répartition de la prise de l'étanercept en 1<sup>ère</sup> intention selon le type d'AII**

- ❖ **En 2<sup>ème</sup> intention** : 17 patients (44,7 %) avaient eu recours à l'étanercept dont 10 cas (58,8%) d'AII systémique, 3 cas d'AII polyarticulaire sans FR (17,6%), 2 cas d'AII oligoarticulaire (11,8%), 1 cas d'AII polyarticulaire avec FR (5,9%) et 1 cas d'AII associée aux enthésopathies (5,9%).



**Figure 15: Répartition de la prise de l'étanercept en 2<sup>ème</sup> intention selon le type d'AII**

- ❖ **En 3<sup>ème</sup> intention** : 10 patients (26,3%) avaient reçu un traitement par l'éтанercept ; dont 8 cas d'AJI systémique (80%), 1 cas (10%) d'AJI polyarticulaire, et un cas d'AJI associée aux enthésopathies.

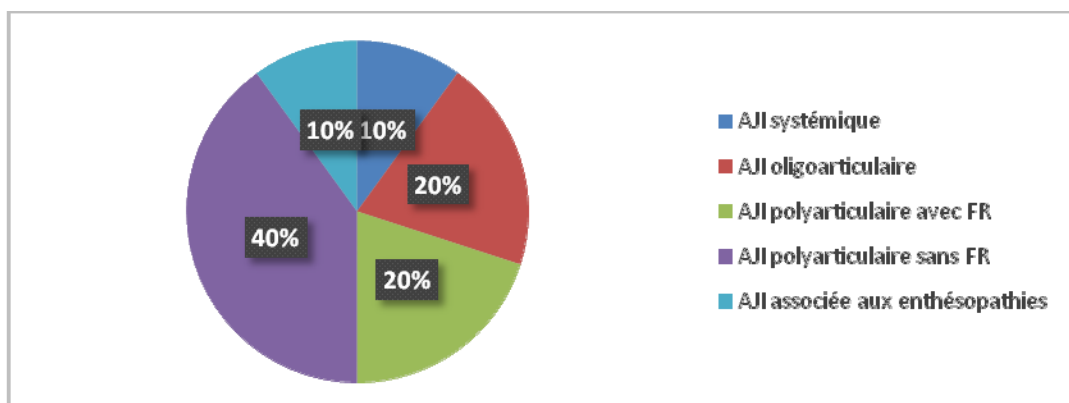


**Figure 16 : Répartition de la prise de l'éтанercept en 3<sup>ème</sup> intention selon le type d'AJI**

**b) Adalimumab**

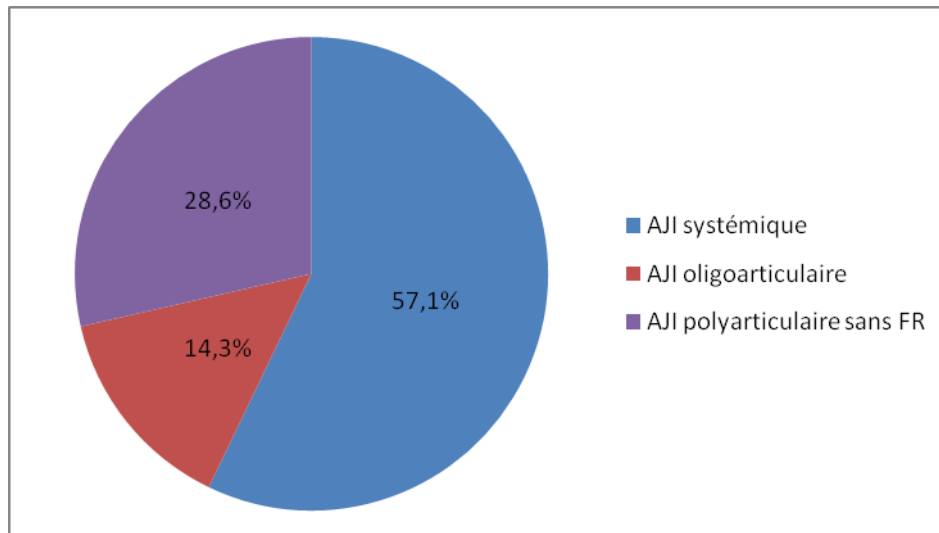
La répartition de la prise de l'adalimumab selon le type d'AJI est représentée dans les figures 17 et 18.

- ❖ **En 1<sup>ère</sup> intention** : L'adalimumab était utilisé chez 10 patients (26,3%), dont 4 cas d'AJI polyarticulaire sans FR (40%) , 2 cas chacun pour l'AJI oligoarticulaire et polyarticulaire avec FR (20%), et 1 cas chacun d'AJI systémique, et associée aux enthésopathies (10 %).



**Figure 17: Répartition de la prise de l'adalimumab en 1<sup>ère</sup> intention selon le type d'AJI**

- ❖ **En 2<sup>ème</sup> intention** : il était administré chez 7 patients (18,4%), dont 4 cas d'AJI systémique (57,1%), 2 cas d'AJI polyarticulaire sans FR (28,6%) et 1 cas d'AJI oligoarticulaire (14,3%).



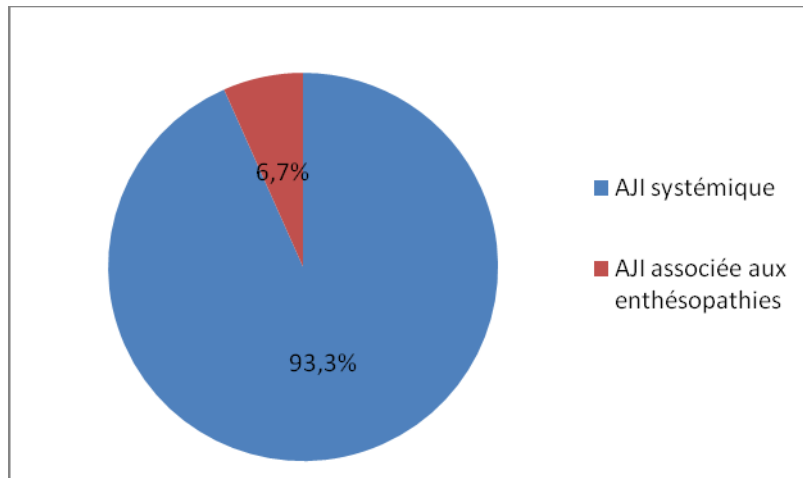
**Figure 18: Répartition de la prise de l'adalimumab en 2<sup>ème</sup> intention selon le type d'AJI**

- ❖ **En 3<sup>ème</sup> intention** : L'adalimumab était administré chez deux patients atteints d'AJI systémique.

**c) Tocilizumab**

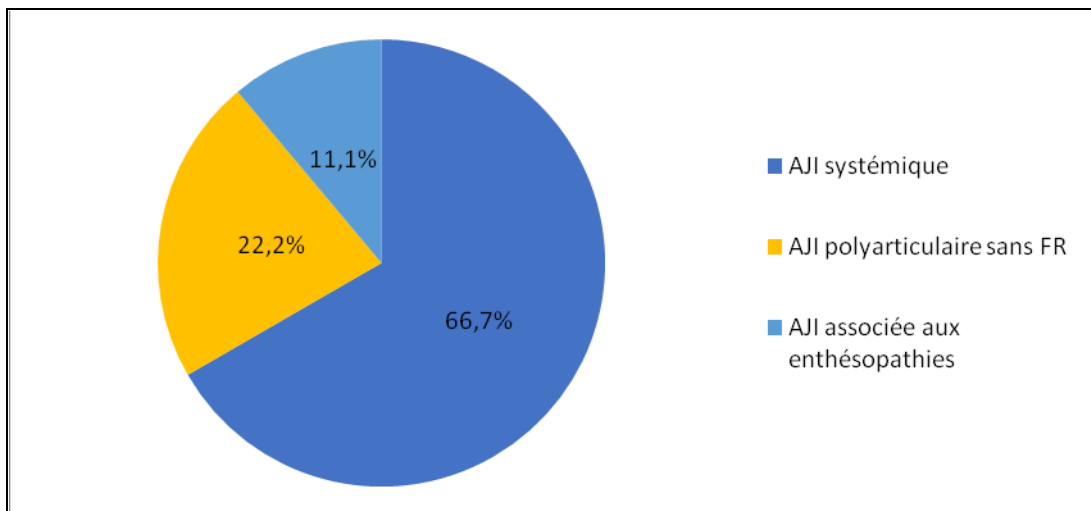
La répartition de la prise du tocilizumab selon le type d'AJI est représentée dans les figures 19-21.

- ❖ **En 1<sup>ère</sup> intention** : Le tocilizumab était administré chez 39,5%, dont 14 cas d'AJI systémique (93,3%), et 1 cas d'AJI associée aux enthésopathies (6,7%).



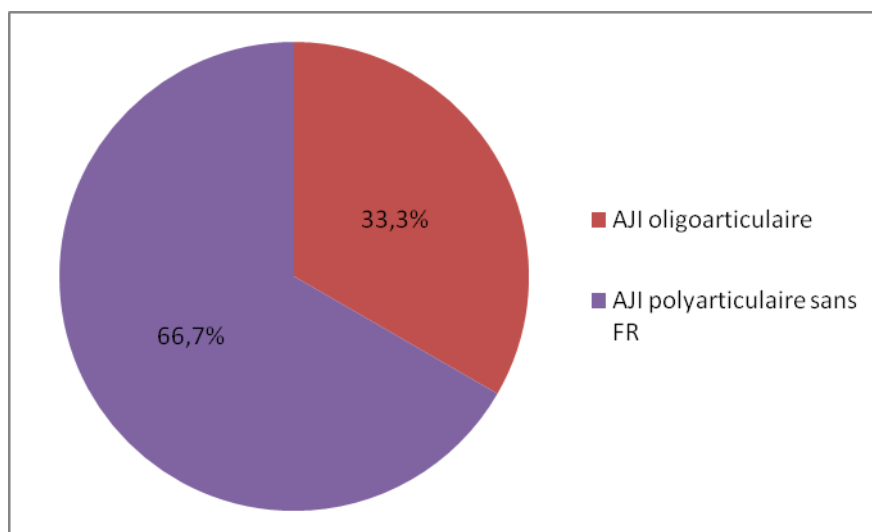
**Figure 19 : Répartition de la prise du tocilizumab en 1<sup>ère</sup> intention selon le type d'AJI**

- ❖ **En 2<sup>ème</sup> intention :** 9 patients (23,7%) avaient eu recours au tocilizumab dont 6 cas d'AJI systémique (66,7%), 2 cas d'AJI polyarticulaire sans FR (22,2%) et 1 cas d'AJI associée aux enthésopathies (11,1%).



**Figure 20: Répartition de la prise du tocilizumab en 2<sup>ème</sup> intention selon le type d'AJI**

- ❖ **En 3<sup>ème</sup> intention :** Le tocilizumab était indiqué chez 3 patients (7,9%), dont 2 cas d'AJI polyarticulaire sans FR (66,7%) et 1 cas d'AJI oligoarticulaire (33,3%).



**Figure 21: Répartition de la prise du tocilizumab en 3<sup>ème</sup> intention selon le type d'AJI**

d) Anakinra

L'anakinra était administré en première intention dans 6 cas d'AJI systémique (15,8%).

## 6. Causes du switch

Trente-trois patients (86,8%) avaient switché vers une autre molécule en 2<sup>ème</sup> intention, à cause de l'échec de la molécule précédente dans 2 cas (6,1%), et suite à la **non disponibilité** du traitement à l'hôpital dans 31 cas (93,9%).

Quinze patients (39,5%) avaient switché vers une autre molécule en 3<sup>ème</sup> intention. Les principales causes de ce switch étaient une **réaction allergique** chez 1 patient (6,7%) et la **non disponibilité** du traitement dans 14 cas (93,3%).

## VIII. Données évolutives sous biothérapie

### 1. Evolution globale

a) Sur le plan clinique

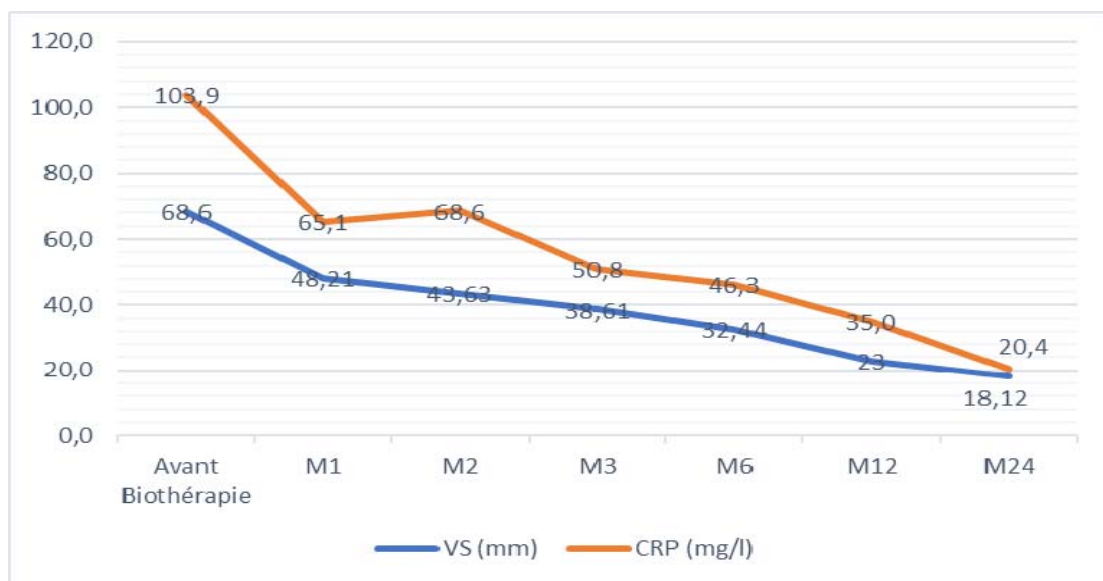
L'utilisation de la biothérapie a permis une diminution significative de l'activité de la maladie chez tous nos patients avec sevrage cortisonique dans 30 cas soit 78,9%.

Nous avons noté une disparition totale de la fièvre et des arthrites chez tous nos patients porteurs de forme systémique.

**b) Sur le plan biologique**

On note une amélioration significative du syndrome inflammatoire biologique (Figure 22).

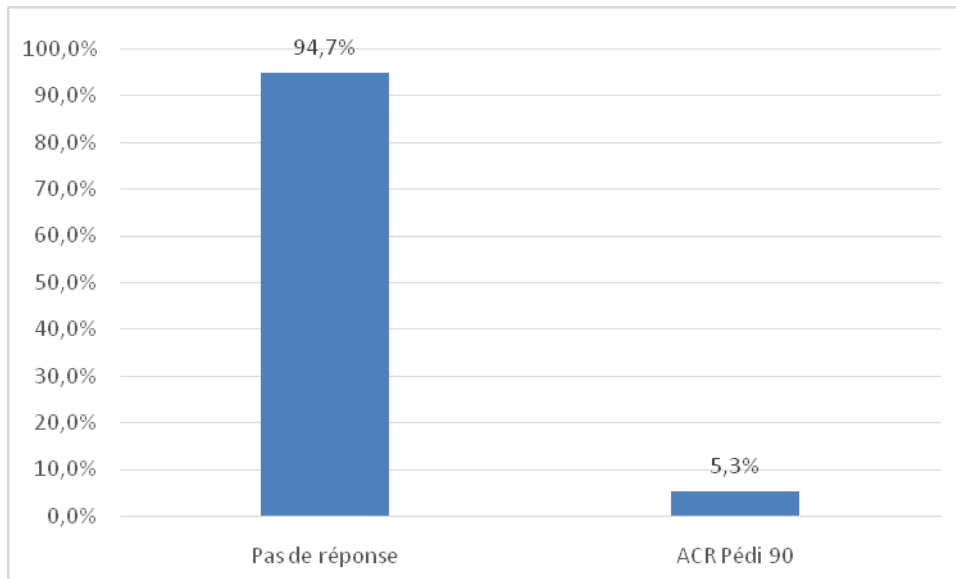
La valeur moyenne de la VS est passée de 68,6 mm avant la biothérapie à 18,1 mm. Alors que la CRP est passée de 103,9 à 20,4 mg/l.



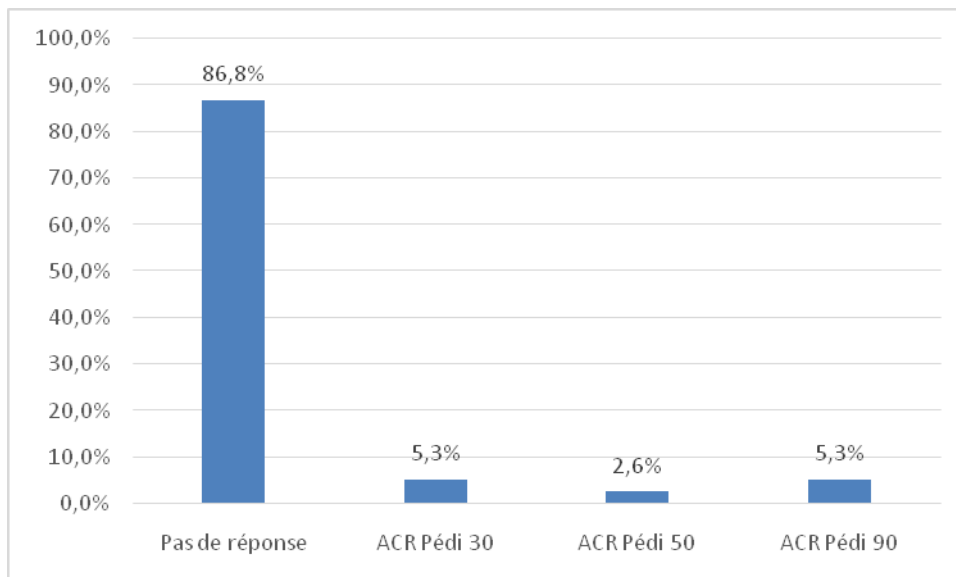
**Figure 22 : Evolution de la VS et de la CRP**

**2. Efficacité**

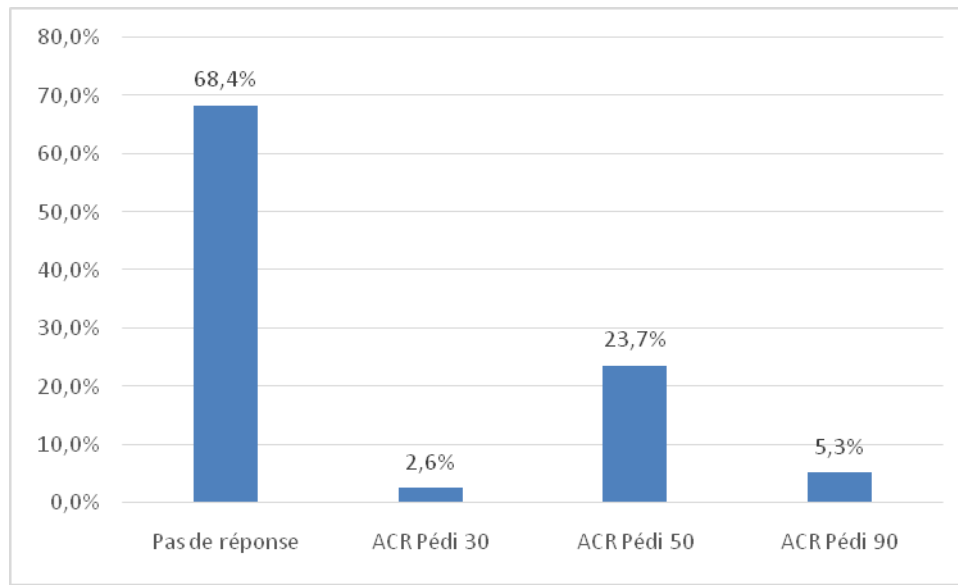
L'efficacité des différentes molécules de biothérapie était évaluée par le score ACR pédiatrique après 1, 2, 3, 6, 12 et 24 mois de traitement (Figures 23– 28).



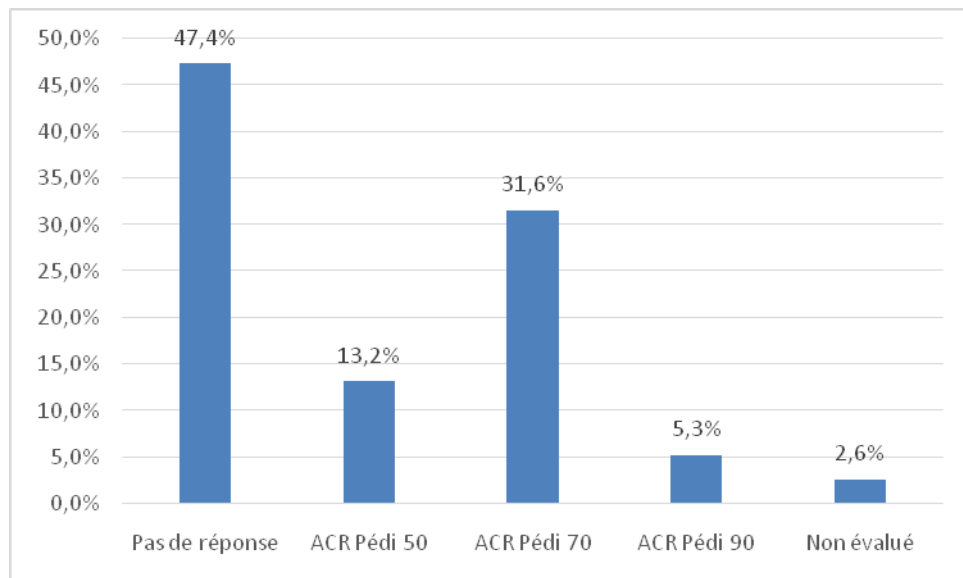
**Figure 23 : Evaluation de l'ACRpédi après 1 mois de traitement**



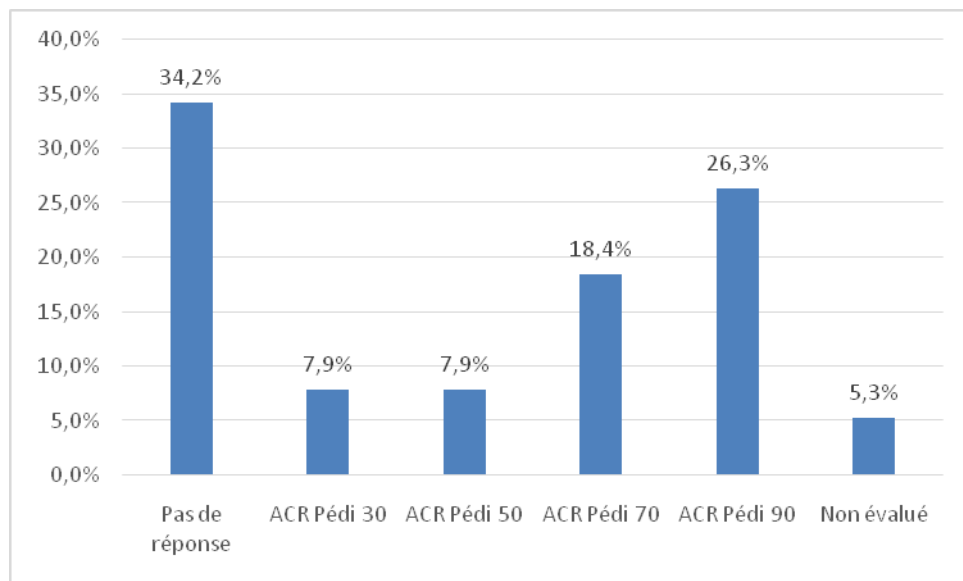
**Figure 24 : Evaluation de l'ACRpédi après 2 mois de traitement**



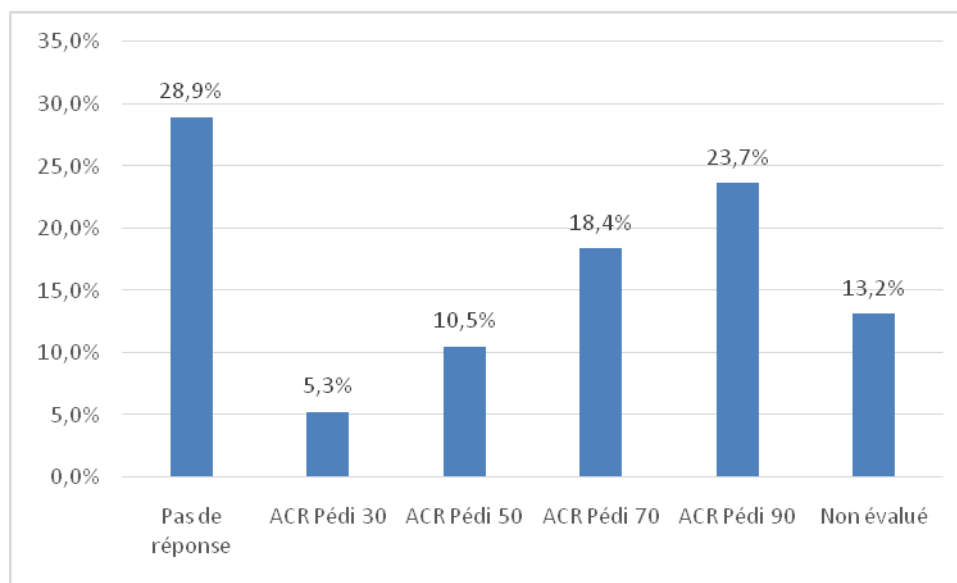
**Figure 25 : Evaluation de l'ACRpédi après 3 mois de traitement**



**Figure 26 : Evaluation de l'ACRpédi après 6 mois de traitement**

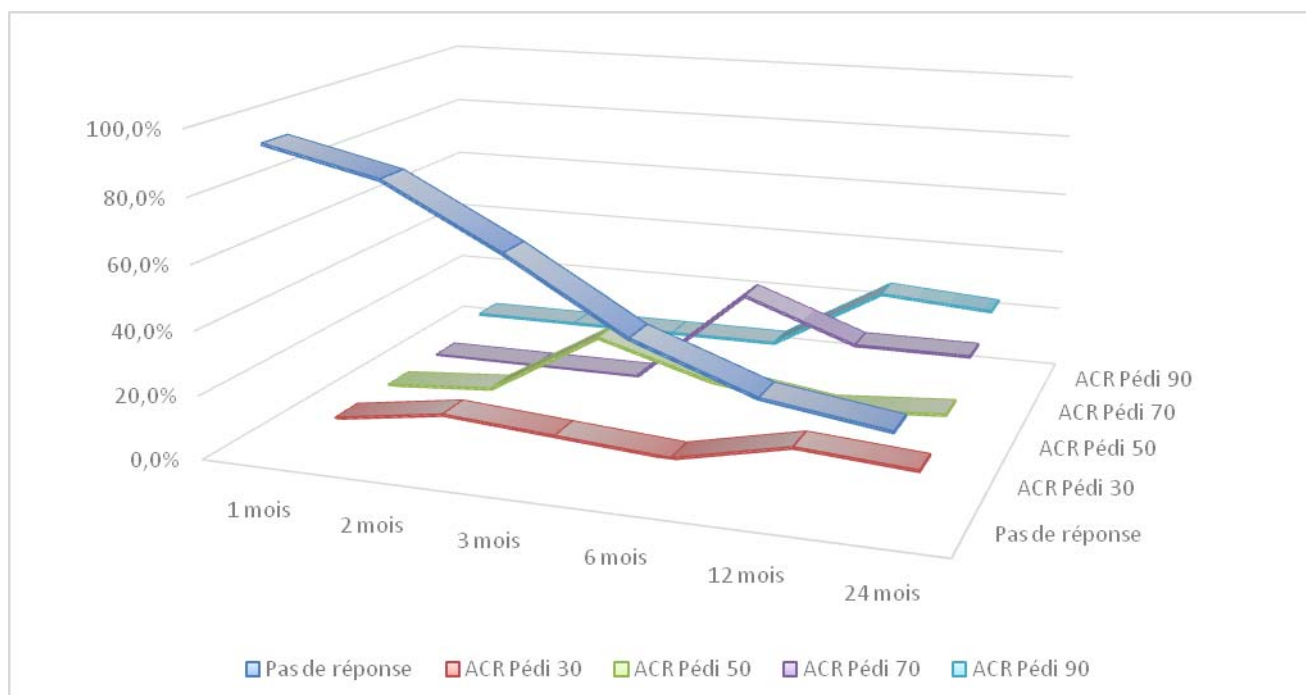


**Figure 27 : Evaluation de l'ACRpédi après 12 mois de traitement**



**Figure 28 : Evaluation de l'ACRpédi après 24 mois de traitement**

L'évolution de la réponse ACR pédiatrique tout au long de la période de suivi est schématisée dans la figure 29.



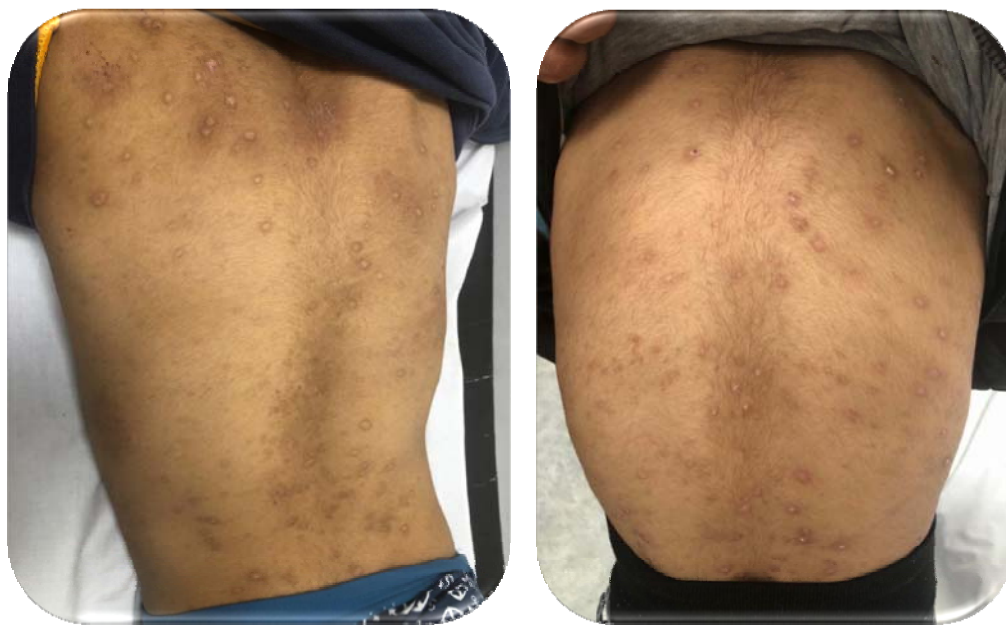
**Figure 29 : Evolution de la réponse ACRpédi**

### 3. Tolérance

La tolérance était globalement bonne. La surveillance régulière et étroite à court et à moyen terme de nos patients avait révélé les effets secondaires cités dans le tableau suivant.

**Tableau XVI : Les effets secondaires selon les molécules de biothérapie utilisées**

<b>Adalimumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction allergique cutanée au site d'injection chez 1 patient (2,6%)</li> <li>• Fièvre chez 1 patient (2,6%)</li> <li>• Varicelle maligne chez 1 patient (2,6%)</li> </ul>
<b>Etanercept</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancytopénie chez 1 patient (2,6%)</li> <li>• Neutropénie fébrile chez 1 patient (2,6%)</li> <li>• Varicelle maligne chez 1 patient (2,6%)</li> </ul>
<b>Anakinra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varicelle cutanée chez 1 patient (2,6%) (Figure 30)</li> <li>• Toxidermie chez 1 patient (2,6%) (figure 31)</li> </ul>
<b>Tocilizumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre chez 1 patient (2,6%)</li> <li>• Infection respiratoire chez 1 patient (2,6%)</li> </ul>



**Figure 30 : Cicatrices de varicelle chez un patient sous anakinra**



**Figure 31 : Toxidermie chez un patient sous anakinra**



## **DISCUSSION**



## I. Classification de l'AJI

L'AJI (anciennement arthrite chronique juvénile ou arthrite rhumatoïde juvénile) fut l'objet d'une première classification internationale en 1996, révisée en 1997 lors de la réunion de l'International League of Association of Rheumatologists (ILAR) à Durban, puis en 2001 à Edmonton (Annexe1)(3). Le but de ces révisions était d'améliorer la spécificité et sensibilité des critères permettant de réduire l'hétérogénéité de chaque groupe ainsi que le pourcentage d'arthrites inclassables (3). Selon la classification ILAR 2001, les AJI comportent sept entités cliniques.

### 1. AJI systémique

Le diagnostic de l'AJI systémique est un diagnostic d'élimination. Selon les critères de l'ILAR définis à Edmonton en 2001, il nécessite la présence (7) :

- D'une fièvre : quotidienne, habituellement élevée (supérieure à 39 °C), oscillante dans la journée, pendant au moins 15 jours.
- D'une ou plusieurs arthrites, qui peuvent cependant n'apparaître qu'après plusieurs mois ou années. Des arthralgies et des myalgies sont souvent associées.
- Et au moins de l'un des éléments suivants :
  - Éruption cutanée : Un rash maculo-papuleux au moment des pics fébriles. Sa présence associée à celle d'arthrite(s) est particulièrement évocatrice du diagnostic. Il s'agit d'érythèmes localisés, fugaces, souvent très discrets, favorisés par l'exposition à l'air, le bain et surtout au moment du pic fébrile.  
Un dermographisme ou un aspect urticarien sont plus rares.
  - Hépatomégalie, splénomégalie et/ou adénomégalie.
  - Sérite : péricardite, épanchement pleural ou épanchement péritonéal.
- Avec une évolution des symptômes sur au moins 6 semaines.

Sur le plan biologique, Il n'existe pas de marqueurs spécifiques à l'AJI systémique. On observe au cours de la forme typique un important syndrome inflammatoire biologique et un taux de complément hémolytique total élevé. Le facteur rhumatoïde et les anticorps antinucléaires sont négatifs. L'échographie cardiaque peut montrer une péricardite et plus rarement une myocardite (6,7).

## **2. AJI polyarticulaire à facteur rhumatoïde négatif**

Il s'agit de polyarthrites qui se manifestent par l'atteinte de 5 articulations ou plus dès les six premiers mois d'évolution (7). Dans la forme classique, l'atteinte articulaire est symétrique et à prédominance distale ; la fièvre est absente ou modérée. Dans certains cas, l'atteinte articulaire débute de façon insidieuse et se manifeste par un épaissement synovial important. À l'inverse, il existe des formes « sèches » avec peu ou pas de synovites, se manifestant par une raideur d'installation progressive. L'association à une uvéite antérieure chronique, insidieuse «à œil blanc» est fréquente (9).

Les signes biologiques sont ceux d'une inflammation d'intensité variable, parfois absente. La présence d'anticorps antinucléaires est fréquente et associée à un risque plus élevé de survenue d'uvéite (9).

## **3. AJI polyarticulaire à facteur rhumatoïde positif**

Appelée également polyarthrite rhumatoïde juvénile. C'est la seule forme d'AJI associée à des anticorps anti-CCP, dont le taux élevé est un facteur de mauvais pronostic pouvant évoluer rapidement vers la destruction articulaire avec fréquence des nodules rhumatoïdes (10-14).

## **4. AJI oligo-articulaire**

Il s'agit d'une oligoarthrite asymétrique d'une à quatre articulations durant les 6 premiers mois d'évolution, notamment le genou (70 %), la cheville (40 %) et le poignet (20 %) (7). La fièvre est absente ou modérée et transitoire. L'association à une uvéite est particulièrement fréquente dans ces formes surtout en cas d'AAN associés.

L'évolution après 6 mois permet de distinguer entre l'oligoarthrite persistante de bon pronostic et l'oligoarthrite extensive avec atteinte d'au moins 5 articulations (15).

Contrairement aux formes polyarticulaires, la recherche de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-CCP est inutile. Les facteurs antinucléaires peuvent être présents dans 80 % des cas (7).

## **5. AJI psoriasique**

Il s'agit d'une entité hétérogène qui se définit par l'association :

- D'une arthrite et d'un psoriasis cutané ;
- Ou d'une arthrite accompagnée d'au moins deux des signes suivants : dactylite, piqueté unguéal ou onycholyse, antécédent familial de psoriasis chez un parent du premier degré (7).

## **6. AJI associée aux enthésopathies**

Elle se caractérise initialement par une arthrite du membre inférieur (monoarthrite du genou ou du pied, oligoarthrite, voire polyarthrite asymétrique), souvent associée à une enthésite. À la différence des spondyloarthrites de l'adulte, les rachialgies inflammatoires et la douleur des sacro-iliaques sont rarement présentes initialement, même si une atteinte rachidienne et sacro-iliaque s'observe juste chez deux tiers des patients après 10 ans d'évolution (16). Une uvéite douloureuse à œil rouge peut survenir soit au début soit en cours d'évolution (7) .

Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire d'intensité variable peut être observé mais il est souvent absent. La recherche de l'antigène HLA B27 peut être proposée mais ne saurait permettre d'affirmer ou d'infirmier le diagnostic. Il n'y a habituellement pas d'AAN (10). Leur recherche peut être demandée, notamment chez les filles, pour exclure le diagnostic d'oligoarthrite (7).

## **7. Arthrites inclassables**

Il s'agit d'arthrites ne répondant pas aux critères des formes précédentes, ou de formes combinées (10) .

# **II. Données épidémiologiques**

## **1. Age**

L'âge moyen de nos patients était de 12 ans, variant entre 4 ans et 21 ans. Des résultats proches ont été retrouvés dans la littérature (Tableau XVII).

**Tableau XVII : L'âge des patients dans les séries de la littérature**

Série	Pays	Age
C. Stradic et al. (17)	France	12,9 ans
Demir et al.(18)	Turquie	9 ans
Uettwiller et al.(19)	France	11 ans
Notre série	Maroc (Marrakech)	6,7 ans

## 2. Age de début de la biothérapie

L'âge moyen de début de la biothérapie était de 8,9 ans, ceci est concordant aux résultats de la littérature (Tableau XVIII).

**Tableau XVIII : L'âge de début de la biothérapie dans les séries de la littérature**

Série	Pays	Age
Aygun et al. (20)	Turquie	9 ans (1-19 ans)
Uettwiller et al. (19)	France	7.1 ans (1.6-15.7 ans)
Demir et al.(18)	Turquie	13 ans (3-17)
Notre série	Maroc (Marrakech)	8,9 ans ( 2 - 17 ans)

## 3. Sexe

A l'exception de l'AJI associée aux enthésopathies, une prédominance féminine était notée dans notre série avec un sexe ratio de 1,53. Le même constat était retrouvé dans les séries d'Aygun (20) , Cabrera (21) et Verazza (22).

**Tableau XIX : Le sexe ratio dans les séries de la littérature**

Série	Pays	Sexe ratio F/M
C. Stradic et al. (17)	France	1
F H M Prince et al. (23)	Néerlande	2,2
Cabrera et al.(21)	France	1,86
Aygun et al. (20)	Turquie	1,26
Verazza et al. (22)	Italie	3
Notre série	Maroc (Marrakech)	1,53

#### **4. Délai diagnostique**

Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic était de 16,5 mois. Le délai le plus court était de 1 mois, alors que le plus long était de 8 ans.

Un retard diagnostique dépassant 1 an était observé chez 34,2% des patients de notre série.

Ceci peut être expliqué par la fréquente confusion de l'AJI avec les autres affections rhumatismales notamment les arthrites septiques (en particulier en cas de forme oligoarticulaire) et le RAA. D'autre part, l'apparition des manifestations extra-articulaires au 1<sup>er</sup> plan, notamment les uvéites, est responsable d'un retard diagnostique.

#### **5. Fréquence et délai d'introduction de la biothérapie**

Entre 2002 et 2021 soit 19 ans, 165 patients étaient suivis pour AJI au service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI de Marrakech. Seulement trente-huit patients soit 23% ont eu recours à la biothérapie.

Le délai moyen d'introduction de la biothérapie était de 4,6 ans après le 1<sup>er</sup> signe avec des extrêmes allant de 6 mois à 12 ans. Le même résultat était retrouvé dans les séries de la littérature (Tableau XX).

Cela peut être expliqué en partie par la non disponibilité de ces molécules avant 2017, le retard diagnostique, leur coût très élevé non compatible avec le bas niveau socio-économique de la majorité des patients. Mais également par la non disponibilité permanente de ce traitement au CHU par rupture du stock et par insuffisance de la quantité, à l'origine d'une mauvaise observance.

**Tableau XX: Le délai moyen d'introduction de la biothérapie selon la littérature**

<b>Série</b>	<b>Pays</b>	<b>Le délai moyen d'introduction de la biothérapie</b>
<b>Aygun et al.(20)</b>	Turquie	2,5 ans (0-15 ans)
<b>Demir et al. (18)</b>	Turquie	5,25 ans (0.5-12 ans)
<b>Notre série</b>	Maroc (Marrakech)	4,6 ans (6 mois et 12 ans)

## 6. Type d'AJI

Même si la forme oligoarticulaire est la forme d'AJI la plus fréquente (27-56 % des cas) (7), on constate une prédominance des formes systémiques et polyarticulaires dans les différentes séries de la littérature étudiant la biothérapie au cours de l'AJI (Tableau XXI).

Ces deux formes d'AJI sont considérées comme des formes sévères pouvant aboutir à plusieurs complications menaçant le pronostic vital et fonctionnel, d'où la fréquente utilisation de la biothérapie (24) .

**Tableau XXI: Répartition des patients selon le type d'AJI dans la littérature**

	Aygun et al. (20)	Vinod et al. (25)	Demir et al. (18)	Verazza et al. (22)	F H M Prince et al. (23)	Notre série
Forme systémique	16.9%	7%	61.1%	10.2%	27%	57,9%
Forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde	27.7%	35%	38.9%	31.7%	38%	21%
Forme oligo-articulaire	32.6%	17%	0 %	44,7%	19%	7,9%
Forme associée aux enthésopathies	13.6%	24%	0 %	4.6%	3%	7,9%
Forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde	5.9%	5%	0 %	4.8 %	8%	5,3%
Forme associée au psoriasis	3.3%	12%	0 %	3.3%	5%	0 %
Arthrites inclassables	0 %	0 %	0 %	0.7%	0%	0 %

## III. Données cliniques et paracliniques

### 1. Signes articulaires

Au cours de l'AJI, les signes articulaires sont au premier plan, dominés par les arthralgies et les arthrites (Tableau XXII).

Dans notre série, les articulations les plus touchées étaient le genou (94,7%), le poignet (71,1%), et la cheville (68,4%), concordant avec les données de la littérature.

En raison des caractéristiques uniques du squelette en croissance, l'imagerie articulaire est très difficile à interpréter chez les enfants. La radiographie standard reste la référence pour la mise en évidence des signes d'arthrite chronique (26). Bien que l'IRM est plus performante dans l'évaluation des structures articulaires (27), l'échographie est bien adaptée au diagnostic des synovites (26).

Au moment du diagnostic, 15,8% des patients avaient des lésions radiologiques classées stade IV de Steinbroker témoignant de la longue durée d'évolution de la maladie et du long délai avant l'introduction de la biothérapie allant jusqu'à plusieurs années.

## **2. Signes extra-articulaires**

### **a) Signes généraux**

Dans notre étude, la fièvre prolongée était présente chez tous les patients porteurs de forme systémique. Le même résultat était trouvé dans les séries de Verbsky (28), Zeft (29), Wulffraat (30), Ohlossen (31), Hedrich (32), Nigrovic (33) et Pardeo (34). Cependant la fièvre était présente chez seulement 37,5 % des cas dans l'étude de Quartier (35), 45% dans l'étude de Lequerré (36) et 64% dans l'étude d'Irigoyen (37).

### **b) Atteinte cutanée**

Dans notre série, 81,8% de patients porteurs d'AJI systémique avaient une éruption maculaire érythémateuse. Ceci concorde avec les données de littérature où l'atteinte cutanée était dominante, pouvant aller jusqu'à 100% des cas (Tableau XXII).

### **c) Atteinte des organes lymphoïdes et des séreuses**

Dans notre série, l'atteinte des séreuses était observée chez 5,3% des patients avec AJI systémique. Les adénopathies, l'hépatomégalie et la splénomégalie étaient présentes dans 63,6%, 9% et 27,3% respectivement. Cela est différent des résultats des autres études dont celle de Hedrich (32) qui a trouvé une atteinte des organes lymphoïdes dans 100% des cas (Tableau XXII).

**Tableau XXII: Répartition des signes articulaires et extra-articulaires au cours de l’AJI systémique dans la littérature**

	Atteinte articulaire	Eruption cutanée	Fièvre	Adénopathies	Hépto-splénomégalie	Sérites
Pascual et al.(38)	88,88 %	77,8 %	77,8 %	-	-	-
Gattorno et al. (39)	100 %	54,5 %	77 %	-	-	-
Lequerré et al.(36)	95 %	40 %	45 %	-	-	15 %
Ohlossen et al.(31)	100 %	100 %	100 %	-	14,3 %	14,3 %
Hedrich et al.(32)	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	-
Nigrovic et al.(33)	97,8 %	100 %	100 %	30,4 %	23,9 %	23,9 %
Zeft et al.(29)	97 %	100 %	100 %	-	-	21 %
Pardeo et al.(34)	100 %	76 %	92 %	-	-	-
Notre série	100 %	86,3 %	100 %	63,6 %	36,3 %	5,3 %

**d) Atteinte oculaire**

La survenue d’une uvéite torpide est l’une des complications les plus redoutables de l’AJI. Celle-ci représente la cause la plus fréquente d’uvéite chez l’enfant. Elle peut précéder le diagnostic d’arthrite juvénile dans 3 à 7 % des cas (7).

Les facteurs de risque le plus souvent identifiés sont : un jeune âge au diagnostic (< 6 ans), le sexe (fille), une durée d’évolution de moins de 5 ans, et la forme d’AJI (oligoarticulaire, polyarticulaire sans facteur rhumatoïde, et psoriasique) (9,40,41).

L'uvéite est le plus souvent bilatérale, chronique et insidieuse, en général peu ou pas symptomatique, sans rougeur oculaire. L'atteinte est majoritairement antérieure, chronique ou aiguë récidivante, cependant une atteinte postérieure peut être associée (7).

L'atteinte oculaire dans notre série était à type d'uvéite antérieure dans 15,8%, compliquée de cataracte uvéitique chez un patient et cortisonique chez deux.

Des résultats proches ont été enregistrés dans la série de Marvillet et ses collaborateurs où cette atteinte a été relevée dans 10.5% des cas (42) . Un taux plus élevé (55%) était noté dans la série de Danner (43).

L'uvéite sévère, ne répondant pas au traitement 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne, était identifiée comme facteur de mauvais pronostic nécessitant un traitement par biothérapie avant le stade de complications : cécité, glaucome, cataracte, kératite en bande, œdème papillaire et œdème maculaire (7) .

#### **IV. Moyens thérapeutiques hormis la biothérapie**

##### **1. Les antalgiques**

Les antalgiques du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> palier sont utilisés dans toutes les formes d'AJI. Leur efficacité sera appréciée par les échelles d'évaluation de la douleur, adaptées en fonction de l'âge de l'enfant (Annexe 4)(10) .

##### **2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les principaux AINS utilisés figurent dans l'annexe 5.

La molécule la plus efficace chez la plupart des patients est l'indométacine, cependant l'utilisation d'autres AINS peut être considérée notamment chez l'enfant jeune avec des doses supérieures à celles de l'AMM (7).

### 3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

La corticothérapie par voie orale est administrée initialement en 2 prises à une dose de 1 ou 2 mg/kg/jour (maximum 60 mg/jour) de prednisone ou équivalent puis en une prise matinale.

Lorsqu'on a recours à des bolus de corticoïdes, la méthylprednisolone est généralement utilisée à la posologie de 15–30 mg/kg, sans dépasser 1 g/jour pour 3 jours consécutifs.

La prise de corticoïdes par voie générale nécessite une prévention (régime hyposodé et hypoglycémique, supplémentation calcique et +/- potassique) et un suivi rapproché pour la détection des effets secondaires, en particulier le retard de croissance.

Les injections intra-articulaires de corticoïdes doivent être proposées d'emblée en cas d'épanchement intra-articulaire volumineux, ou après plusieurs semaines de traitement général bien conduit, et si une arthrite importante persiste. Ces injections sont rapidement efficaces et peuvent être répétées tous les 4 à 6 mois si nécessaire (7).

### 4. DMARDs conventionnels

Le **méthotrexate** constitue la pierre angulaire des traitements de l'AJI. Son efficacité a été démontrée en particulier chez les enfants porteurs d'AJI polyarticulaire. Plusieurs études suggèrent que plus le délai d'introduction du méthotrexate est court, meilleure est la réponse clinique. Une surveillance mensuelle hématologique et hépatique est recommandée les trois premiers mois, puis tous les trois mois (7).

Il existe peu de données concernant l'efficacité du **léflunomide** et du **sulfasalazine** sur l'atteinte articulaire et enthésites chez l'enfant, ce qui a conduit à quasiment abandonner ce traitement dans cette pathologie (7).

### 5. Autogreffe de moelle osseuse

Cette procédure, constitue une issue thérapeutique intéressante dans les formes graves. Mais c'est une procédure non dénuée de risques puisqu'un taux de mortalité de presque 10% a été constaté (44). L'avènement des biothérapies a rendu cette indication exceptionnelle (6). Aucun patient de notre série n'a eu recours à ce traitement.

## 6. Rééducation fonctionnelle

La rééducation vise à prévenir la survenue de la raideur, des déformations articulaires et de l'amyotrophie. Ses indications varient selon les signes inflammatoires, leur intensité, leur évolutivité et la topographie articulaire, et dépendent également du stade de la maladie, son ancienneté et des traitements médicamenteux envisagés (7).

Bien que la rééducation fût indiquée chez 79% de nos patients, seulement 39,5% ont eu recours.

## 7. Traitement chirurgical

La chirurgie est indiquée en cas d'insuffisance de la rééducation et du traitement médical. Elle ne saurait cependant se concevoir qu'encadrée par une rééducation de qualité afin de donner le maximum de chances de réussite à toute intervention.

- ❖ **Les techniques prophylactiques** suppriment le processus inflammatoire articulaire lorsque les moyens médicaux locaux ont échoué : synovectomie sous arthroscopie, ténosynovectomie. Elles sont d'autant plus efficaces que l'articulation est moins lésée.
- ❖ **Les techniques conservatrices** sont celles qui libèrent les articulations fixées en attitude vicieuse ou très enraidies malgré une bonne kinésithérapie (ténocapsulotomie), et celles qui modifient un axe osseux en déplaçant le secteur de mobilité d'une articulation dans une position fonctionnelle satisfaisante (ostéotomie).
- ❖ **Les techniques reconstructrices** proposent les remplacements prothétiques des articulations détruites par le processus rhumatismal. Leur échéance doit être repoussée au plus tard, lorsque la croissance est accomplie. Il est préférable, quand cela est possible, d'attendre le refroidissement de la maladie pour un tel acte (6).

## V. Biothérapie

### 1. Rappel

La biothérapie correspond à l'utilisation d'une molécule, de cellules, ou d'organismes issus du vivant, voire de tissus, à des fins thérapeutiques (45). Elle regroupe les thérapies cellulaires, géniques, et immunologiques (46).

Les biothérapies vont cibler spécifiquement les médiateurs de l'inflammation soit en reproduisant l'action d'un inhibiteur naturel (Par exemple: l'étanercept est un récepteur soluble du  $TNF\alpha$ ), soit en contrant l'action d'une molécule inflammatoire (anticorps de synthèse dirigé contre les interleukines) (figure 32) (46).

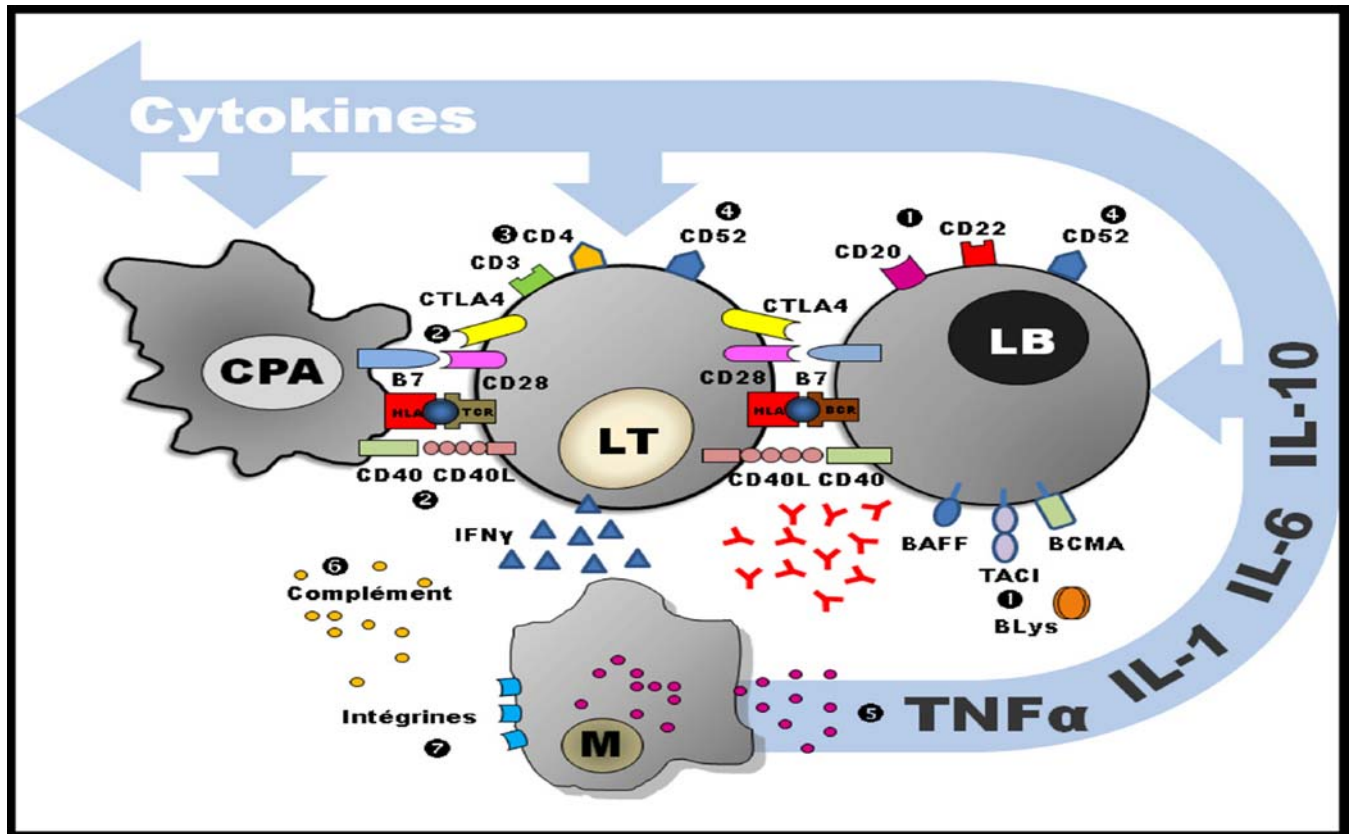


Figure 32:Cibles des biothérapies (46)

CPA : cellule présentatrice d'antigènes ; IL : interleukine ;LB : lymphocyte B ; LT: lymphocyte T ;  
 $TNF-\alpha$  :tumor necrosis factor- $\alpha$ , M :macrophage, ❶:Inhibiteurs des lymphocytes B,  
 ❷:Inhibiteurs de la costimulation ,❸ :Inhibiteurs des lymphocytes T ,  
 ❹ :Inhibiteurs globaux des lymphocytes B et T ,  
 ❺ :Modulateurs du réseau cytokinique,❻ :Inhibiteurs du complément ,  
 ❼ :Inhibiteurs du recrutement cellulaire

## 2. Les molécules utilisées dans le traitement de l’AJI

Les principales molécules de biothérapie utilisées au cours de l’AJI sont représentées dans le tableau suivant.

**Tableau XXIII : Principales molécules de biothérapie utilisées dans le traitement de l’AJI**

Les antagonistes de l’Il-1	Anakinra (Kineret®)	Protéine recombinante analogue de l’antagoniste endogène du récepteur de l’interleukine-1, produite sur des cellules d’Escherichia coli par la technique de l’ADN recombinant (47).
	<i>Canakinumab* (Ilaris®)</i>	Anticorps monoclonal humain. Il a prouvé son efficacité dans une étude internationale de phase III et obtenu une AMM dans l’AJI systémique en échec des AINS et des corticostéroïdes.
Les anti-TNFα	Adalimumab (Humira®)	Anticorps monoclonal IgG1 humanisé.
	Etanercept (Enbrel®)	Protéine de fusion.
	<i>Infliximab* (Remicade®)</i>	Anticorps monoclonal IgG1 kappa chimérique N’a pas d’AMM pour le traitement de l’AJI.
Les antagonistes de l’Il-6	Tocilizumab (Actemra®)	Anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l’IL-6.
<i>* Non utilisés dans notre série</i>		

### 3. Indications

#### a) Les anti-TNF alpha

L'étanercept était utilisé en 1<sup>ère</sup> intention chez 7 de nos patients (soit 18,4%) tandis que l'adalimumab était indiqué en 1<sup>ère</sup> intention chez 10 patients (26,3%). Conformément aux recommandations internationales, la majorité de ces patients était porteurs d'AJI polyarticulaire et oligoarticulaire étendues.

Par contre ,les anti-TNF $\alpha$  ne sont toujours pas approuvés chez l'enfant pour le traitement des AJI associées aux enthésopathies même s'ils ont été utilisés avec succès en essais ouverts dans les spondylarthropathies juvéniles réfractaires aux traitements usuels (AINS, corticoïdes et immunosuppresseurs) (48,49) .

#### b) Les antagonistes de l'IL-6

Dans notre série, le tocilizumab était utilisé en 1<sup>ère</sup> intention chez 39,5% (14 cas), dont les AJI systémiques représentaient 93,3% des cas.

Les essais thérapeutiques (50-52) placent le Tocilizumab parmi les traitements les plus prometteurs de l'AJI systémique (17,51,53-63), souvent fortement cortico-dépendante (50%) et/ou résistante à de nombreux traitements de fond classiques (64), voire même biothérapies anti-TNF $\alpha$  et anti-IL1 (39,65). Il permettrait de prévenir l'apparition des complications à long terme des AJI systémiques notamment l'amylose, le retard de croissance et l'ostéoporose (66-68)

L'étude CHERICH, ainsi que deux séries ouvertes japonaises indiquent un haut niveau d'efficacité du tocilizumab chez les enfants atteints d'AJI d'évolution polyarticulaire, suggérant même la possibilité d'une amélioration des lésions structurales sous cette molécule (55,56,69-71).

#### c) Les antagonistes de l'IL-1

L'anakinra reste la molécule à privilégier au cours des AJI systémiques, avec de nombreuses études faisant preuve d'une efficacité spectaculaire et d'une très bonne tolérance. Le même constat était relevé dans notre échantillon chez les 6 patients porteurs de forme systémique et qui ont reçu ce traitement. Cette efficacité était démontrée à court terme aussi bien dans un

essai randomisé français (35), que dans les publications américaines (33) dans les formes actives et corticodépendantes.

#### **4. Efficacité des molécules**

Pour pouvoir juger l'efficacité d'un traitement, il faut d'abord définir les critères de rémission complète.

Actuellement, La définition la plus consensuelle est celle proposée par **Wallace et al** (49). Selon cette définition, une AJI est en rémission complète si ne sont présents sur une durée d'au moins six mois :

- Aucune articulation inflammatoire.
- Aucun signe clinique d'activité extra-articulaire de la maladie.
- Aucune élévation significative de la VS ni de la CRP.

Ceci peut être apprécié par plusieurs scores validés permettant d'évaluer ces différents paramètres, notamment le score d'activité de l'AJI (Juvenile Arthritis Disease Activity Score : JADAS) et le score American College of Rheumatology (ACR) pédiatrique (anciennement score de PRINTO) (4).

Le **JADAS** permettrait de suivre l'évolution de l'activité de l'AJI en évaluant trois variables: Le compte articulaire des arthrites, l'EVA patient, et l'EVA médecin.

L'**ACR pédi** – utilisé dans notre étude – présente certaines similarités avec le score ACR utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Cependant le seuil minimal d'amélioration est fixé à 30% pour au moins trois des six variables prises en considération (Tableau I).

Dans les différentes études des AJI systémiques, le score ACR Pédiatrique doit tenir compte des signes systémiques ; soit il s'agit d'un seuil de CRP à ne pas dépasser, seuil qui peut varier d'une étude à l'autre, soit il s'agit d'outils plus complets comme le score systémique proposé par **Woo** et al qui tient compte de la fièvre, de la présence d'adénopathies périphériques, d'une hépato-splénomégalie, de sérites (péricarde, plèvre, péritoine), ou de rash cutané (53).

a) Anti-TNF alpha

➤ Etanercept

L'Étanercept a obtenu une AMM dans les AJI d'évolution polyarticulaire réfractaires au méthotrexate en 2000. Le blocage du facteur de nécrose tumorale pourrait ne pas être l'approche thérapeutique optimale pour les enfants atteints d'AJI systémique résistante au traitement (72,73), car cette forme est une maladie auto-inflammatoire polygénique avec des anomalies de l'immunité innée, et de ce fait très différente des autres groupes d'AJI qui comportent des anomalies de l'immunité adaptative (74,75).

Un essai randomisé mené par Lovell et ses collaborateurs (76) a évalué la sécurité et l'efficacité de l'étanercept contre un placebo chez 69 enfants atteints d'AJI d'évolution polyarticulaire réfractaire ou avec intolérance au méthotrexate. Cet essai comportait une phase ouverte de 3 mois où tous les patients étaient sous étanercept, suivie d'une phase de randomisation des répondeurs ACR Pédi30 en 2 bras (placebo versus étanercept) durant 4 mois ou jusqu'à la première rechute, puis une phase ouverte d'extension (76). A la fin de la phase ouverte, 51 des 69 patients (74%) avaient une réponse ACR Pédi30 à l'étanercept. Dans la phase de randomisation, 81% des patients sous placebo avaient rechuté contre 28% des patients sous étanercept. Le délai de rechute était de 28 jours dans le groupe placebo contre plus de 116 jours dans le groupe étanercept. En fin de la période randomisée, 80% des patients sous étanercept avaient un score ACR Pédi30 contre 35% dans le groupe placebo.

Le suivi à long terme des patients de l'étude princeps montre que le niveau d'efficacité d'étanercept se maintient à 8 ans (83% avec ACR Pédi30 et 77% avec ACR Pédi50) (77-79).

Une autre étude réalisée par Prince et ses collaborateurs (23), recrutant 146 patients suivis pour AJI sous étanercept avec un suivi médian de 2,5 ans, trouvait que 77 % de ces patients avaient un ACR Pédi 30 au cours des 3 premiers mois de traitement. Cette amélioration s'est maintenue chez 36 %. Aucun autre traitement de 2<sup>ème</sup> intention n'était nécessaire chez 43 patients. Bien que les patients atteints d'AJI systémique aient initialement moins répondu au traitement par étanercept que les autres formes, ceux qui ont répondu ont montré une efficacité à long terme égale. L'étude TREAT en double aveugle a révélé que le traitement combiné d'étanercept et de méthotrexate+prednisolone a permis d'obtenir une meilleure rémission clinique en association avec le méthotrexate+prednisolone (80).

Cependant, l'essai ouvert américain de phase IV (81) comparant l'utilisation de l'éta nercept seul chez 103 patients, le méthotrexate seul chez 197, et l'association etanercept+méthotrexate chez 294, montrait une efficacité à 3 ans similaire entre l'utilisation de l'éta nercept seul ou en association au méthotrexate.

De nombreux auteurs ont décrit une meilleure efficacité de l'éta nercept dans les formes oligoarticulaires étendues et polyarticulaires avec plus de 80% de réponse ACR Pédi30 que dans les formes systémiques (40% d'ACR Pédi30) (23,65,72,76,82).

Enfin, le rôle de l'éta nercept dans les uvéites antérieures chroniques et réfractaires des AJI est vivement débattu (83-88).

➤ **Adalimumab**

L'adalimumab a fait preuve de son efficacité aussi bien dans les AJI d'évolution polyarticulaire, associé ou non au méthotrexate, que dans les uvéites réfractaires associées aux AJI (89-91).

Dans un essai clinique randomisé comparant l'adalimumab à un placebo (une phase ouverte durant 4 mois, où tous les patients étaient traités par adalimumab, suivie d'une phase de randomisation des répondeurs ACR Pédi30 en 2 bras : Placebo ±Méthotrexate versus Adalimumab ±Méthotrexate durant 32 mois ou jusqu'à la première rechute). Parmi les patients sans méthotrexate, 71% des patients sous placebo ont rechuté versus 43% dans le groupe adalimumab. Alors que sous méthotrexate, 65% des patients dans le groupe placebo ont rechuté, contre 37% dans le groupe adalimumab. 63% des patients sous adalimumab +méthotrexate atteignaient un score ACR Pédi70, contre 47% sous adalimumab seul (92).

**b) Les antagonistes de l'IL-6**

Le tocilizumab a montré son efficacité à la fois sur les manifestations systémiques et articulaires des AJI systémiques réfractaires aux traitements de fond classiques ou aux biothérapies anti-TNF (50-52) (Tableau XXIV).

**Tableau XXIV : Efficacité du tocilizumab dans les études de la littérature**

Série	Forme d'AJI	Résultats
<b>De Benedetti et al. (50)</b>	112 patients avec forme systémique	A 1 an : 80% et 59% des patients ont atteint un ACR Pédi 70 et 90 sans fièvre respectivement. 52% ont arrêté toute corticothérapie et 48% n'avaient plus d'arthrites actives. A 2 ans : 88% et 71% des patients ont atteint un ACR Pédi 70 et 90 respectivement et 60% ont arrêté toute corticothérapie Les auteurs concluent que le Tocilizumab est efficace et que son profil de tolérance reste inchangé à 2 ans par rapport aux études précédentes.
<b>Yokota et al. (57)</b>	417 patients avec forme systémique	Après 52 semaines : amélioration significative de la fièvre et de l'éruption cutanée, passant de 54.6% à 5.6 % et de 43% à 5.6% respectivement. La CRP s'était négativée dans 90.5% après 4 semaines, 96.2 % après 8 semaines et 99% après 52 semaines. Un sevrage cortisonique était observé chez 12.3% à 52 semaines.
<b>Pacharapakornpong et al. (58)</b>	23 patients avec forme systémique	Le groupe recevant le tocilizumab précocement avait un pourcentage de rémission de 54.5% avec des réponses ACR pédi 30, 50,70 supérieures à celles notées dans le groupe recevant le traitement tardivement . A 12 mois : 91 % du groupe traité précocement avaient obtenu un ACR Pédi 70 versus 50 % du groupe traité tardivement. Les auteurs concluent que délai long d'introduction du tocilizumab affecte de façon négative l'évolution de la maladie et peut favoriser l'installation des complications aussi bien de la maladie que de la corticothérapie au long cours notamment le retard de croissance et les lésions articulaires.
<b>Brunner et al. (56)</b>	AJI polyarticulaire	Réponse ACR Pédi 30/50/70 significativement plus élevé sous tocilizumab par rapport au placebo avec des réponses ACR pédi 70 et 90 à 78% et 48.8 % respectivement. Le dosage 10 mg/kg a montré une plus grande efficacité que 8 mg/kg pour les poids <30kg.

Le tocilizumab réduit également les complications extra-articulaires de l'AJI, avec en particulier une reprise très significative de la croissance staturale (en rapport avec le sevrage cortisonique), une diminution de l'ostéoporose, de la progression des lésions articulaires structurales et une prévention efficace de l'amylose systémique (66-69,93).

Cependant, une étude rétrospective d'Aoki et al. portant sur 40 patients n'a rapporté aucune amélioration des scores articulaires radiographiques chez des patients porteurs d'AJI systémique sous tocilizumab (94).

c) Les antagonistes de l'IL-1

Dans notre série, tous les cas d'AJI systémique ayant reçu l'anakinra avaient une très bonne évolution de leur maladie, avec amélioration spectaculaire du syndrome inflammatoire biologique et résolution rapide de la fièvre. Ce qui concordait avec les données de plusieurs études : Verbsky (28), Pascual (38), Livermore (95), Quartier (35) et Vastert (96), alors qu'une différence était notée par rapport aux résultats de Lequerré (36), Nigrovic (33) et Pardeo (34)(Tableau XXV).

Un nombre croissant de publications décrit une réponse rapide à l'anakinra caractérisée par une réduction importante de l'activité de la maladie, la résolution de la fièvre, et la normalisation des paramètres hématologiques et biochimiques quelques heures à quelques jours après la première injection chez les malades réfractaires à tout autre traitement biologique (36,97-102).

L'étude monocentrique de Pardeo en 2015 a évalué l'utilisation de l'anakinra chez 25 patients atteints d'AJI systémique. Elle a montré que 56% des patients avaient obtenu une maladie inactive. La seule variable de base significativement associée à la réponse était le délai entre l'apparition de la maladie et le début du traitement, le traitement précoce étant associé à un meilleur résultat (34).

**Tableau XXV: Efficacité de l'anakinra dans les études de la littérature**

Auteurs	Nombre total des patients	Indication	Pourcentage de réponse complète (%)
Verbsky et al. (28)	2	3 <sup>ème</sup> ligne	100
Vastertal. et (96)	20	1 <sup>ère</sup> ligne en monothérapie	85
Pascual et al. (38)	09	3 <sup>ème</sup> ligne	78
Quartier et al. (ANAJI SYSTÉMIQUE) (35)	24	2 <sup>ème</sup> ligne	67
Nigrovic et al. (33)	46	1 <sup>ère</sup> ligne en association aux corticoïdes et/ou DMARD	60
Notre série	06	1 <sup>ère</sup> ligne en association avec la corticothérapie	100

## 5. Tolérance

Les DMARDs biologiques semblent généralement être bien tolérés, du moins pendant les premières années de traitement, avec un niveau de tolérance et fréquence des effets indésirables (principalement les infections respiratoires) variable d'une molécule à l'autre.

### a) Anti-TNF alpha

Dans la plupart des études, la tolérance des anti-TNF à court et à moyen terme était bonne (23,77-79,103-105).

Deux types d'effets indésirables peuvent survenir, ils sont cités dans le tableau suivant.

**Tableau XXVI: Principaux effets secondaires des anti-TNF relevés dans la littérature**

<b>Effets immédiats</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction à l'injection : fréquente chez l'enfant , 30-40% pour l'éta nercept, davantage pour l'adalimumab (23,92).</li> <li>• Céphalées (20%).</li> <li>• Troubles digestifs (20%).</li> <li>• Rash cutané (10%).</li> </ul>
<b>Effets à distance</b>	<b>Augmentation du risque infectieux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voies aériennes supérieures (35% : otites, angines et bronchites) (23,103) .</li> <li>• Bactérienne sévère à germes communs (23,103,106)</li> <li>• Tuberculose (23,107).</li> <li>• Infections opportunistes (108).</li> <li>• Infection grave à VZV (109).</li> <li>• Intra-oculaire sous éta nercept chez des patients ayant une uvéite, rappelant la nécessité d'un suivi ophtalmologique rigoureux sous anti-TNF (110).</li> </ul>
	<b>Cancers</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 cas signalés sous association Méthotrexate+Eta nercept dans le registre allemand sous éta nercept (23).</li> <li>• En revanche, aucun cas n'était déclaré dans la phase d'extension de l'étude américaine et dans le registre hollandais (23,79).</li> <li>• Une étude préliminaire montre pour la première fois que le taux de cancers (plus fréquemment des lymphomes) chez l'enfant atteint d'AJI est supérieur à celui de la population pédiatrique saine.</li> <li>• De plus, il n'y aurait pas de surcroit de cancers chez les patients sous anti-TNF <math>\alpha</math> (111) .</li> </ul>
	<b>Effets paradoxaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Crohn sous éta nercept (0,2-4%) (23,103,109,112,113)</li> <li>• Uvéites aiguës et chroniques sous éta nercept (83-88,114-117).</li> <li>• Psoriasis induit ou non par éta nercept (118,119).</li> <li>• Démyélinisation, névrite optique, autres manifestations neuropsychiatriques (120).</li> <li>• Maladie auto-immune : 2 cas de lupus systémique (121,122), 1 cas de glomérulonéphrite pauci-immune (123), et 1 cas de thyroïdite d'Hashimoto (122)</li> <li>• Fertilité : pour le moment, aucun retentissement des anti-TNF<math>\alpha</math>, administrés dans l'enfance, sur la fertilité n'était relevé.</li> <li>• Cytopénies : risque faible</li> </ul>
<b>Notre série</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab : Réaction allergique cutanée au site d'injection (2,6%), fièvre (2,6%) et varicelle maligne (2,6%).</li> <li>• Eta nercept : Pancytopénie (2,6%), neutropénie fébrile (2,6%) et varicelle maligne (2,6%).</li> </ul>

#### b) Les antagonistes de l'IL-6

Dans l'AJI systémique, les effets indésirables les plus fréquents étaient les rhinopharyngites (59%), les infections des voies aériennes supérieures (34%) et les gastro-entérites (29%), ainsi que les neutropénies réversibles et les cytolyses modérées et transitoires (20–30%), en particulier chez les patients co-traités par le méthotrexate. La survenue de réactions modérées à moyennes suite à la perfusion était rapportée dans 18% des cas. Les élévations du cholestérol total apparaissaient modérées, restant dans les limites de la normale dans l'AJI systémique, mais qui justifient une surveillance rapprochée du bilan lipidique. Son effet lymphopéniant devrait être attentivement recherché et surveillé chez ces patients souvent très immunodéprimés par des années de maladie fortement corticodépendante.

Dans l'étude TENDER (54), la majorité des effets indésirables étaient des infections, surtout les rhinopharyngites (59%), les infections des voies aériennes supérieures (34%), et les gastro-entérites (29%). La survenue de réactions cutanées modérées à la perfusion était rapportée dans 18% des cas. Les anomalies biologiques étaient : l'élévation des transaminases (20–30%), la neutropénie (17%) et les perturbations des taux de cholestérol total (31%). Des effets indésirables graves ont conduit à l'arrêt du traitement chez 6 patients, 3 syndromes d'activation macrophagique ont été rapportés. Deux patients sont décédés durant le traitement, un par un pneumothorax à 50 semaines, et le 2<sup>ème</sup> par un sepsis streptococcique à 104 semaines de traitement (54). Aucun cas d'infection tuberculeuse ou opportuniste, de cancer, ou de maladie auto-immune n'a pour le moment été déclaré chez les enfants traités par Tocilizumab.

Pour l'AJI d'évolution polyarticulaire, l'expérience du tocilizumab dans la littérature rejoint celle des enfants traités pour AJI systémique, avec essentiellement des infections communes des voies aériennes supérieures, et des augmentations modestes des transaminases et des lipides sériques (51,54,56). Dans l'étude CHERICH (54,56) : 84.6% ont rapporté au moins un effet indésirable. Les anomalies biologiques les plus fréquentes étaient la cytolyse (4.2%), neutropénie (3.7%) et thrombopénie (1%). LDL cholestérol était supérieur à 110 mg/dl chez 11.4% des patients. Aucun décès ni réactions anaphylactiques n'étaient rapportés. Un enfant était exclu car il a développé des anticorps anti-tocilizumab. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 8.5% parmi lesquels 4 cas de pneumonie (2.1%), 2 cas de bronchite (1%), 2 cas de cellulite (1%), un cas d'hypertension intracrânienne transitoire, un calcul urinaire et une uvéite. Sept effets indésirables graves ont conduit à l'arrêt du traitement.

Dans notre série, peu d'effets secondaires sous tocilizumab ont été rapportés : un patient a développé une infection respiratoire (2,6%) et un 2<sup>ème</sup> avait une fièvre isolée (2,6%).

c) Les antagonistes de l'IL-1

Les principaux effets secondaires de l'anakinra sont résumés dans le tableau suivant.

**Tableau XXVII : Les effets indésirables de l'anakinra rapportés dans la littérature**

Série	Effets secondaires
Verbsky et al. (28)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erythème au point d'injection (100%).</li> <li>Leucopénie (50%).</li> </ul>
ANAJI SYSTÉMIQUE (35)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Douleurs aux points d'injections (75%).</li> <li>Urticaire généralisé (4%).</li> <li>Révélation d'une maladie de Crohn (4%) .</li> <li>Cytolyse hépatique transitoire (4%) .</li> </ul>
Nigrovic et al. (33)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réaction au site d'injection (44%).</li> <li>Infection grave (7%): Bactériémie pneumococcique dans le cadre de l'infection parainfluenza, infection du tube digestif, pneumonie et hépatite éosinophile.</li> <li>Cytolyse hépatique (2%).</li> <li>Neutropénie légère asymptomatique.</li> </ul>
Pascual et al. (38)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réaction au point d'injection.</li> <li>Hypotension (1 cas)</li> <li>Infections virales (2 cas)</li> </ul>
Lequerré et al. (36)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leishmaniose viscérale (1 cas) , varicelle (1 cas).</li> <li>Rhinopharyngites (2 cas).</li> <li>Herpès labial (1 cas).</li> </ul>
Gattorno et al. (39)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réaction cutanée.</li> <li>SAM (2 cas).</li> </ul>
Wulffraat et al. (30)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réaction cutanée.</li> </ul>
Pontikaki et al. (124)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Douleur au point d'injection.</li> <li>Réaction cutanée.</li> </ul>
Zeft et al. (29)	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBV (1 cas).</li> <li>SAM (1 cas).</li> <li>Abcès cutané (1 cas).</li> </ul>
Ohlossen et al. (31)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroentérite (1 cas).</li> <li>Varicelle (1 cas).</li> </ul>
Quartier et al (105)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Douleur aux points d'injections (75%).</li> <li>Urticaire généralisée (4%).</li> <li>Révélation de maladie de crohn (4%).</li> <li>Cytolyse hépatique transitoire (4%).</li> </ul>
Vastert et al. (96)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réaction cutanée localisée (65%).</li> </ul>
Pardeo et al. (34)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réaction au point d'injection (2 cas).</li> </ul>
Notre série	<ul style="list-style-type: none"> <li>Varicelle cutanée (2,6%).</li> <li>Toxidermie (2,6%).</li> </ul>

## **6. Le switch**

La biothérapie est devenue un pilier du traitement de l'AJI. Cependant, pas tous les enfants répondent au premier biologique prescrit.

Avec la disponibilité croissante d'autres classes de biologiques, la proportion d'enfants atteints d'AJI qui switchent d'une molécule à une autre reste incertaine.

Une meilleure compréhension des patients atteints d'AJI qui switchent plusieurs fois de médicaments biologiques est essentielle pour mieux décider les futures guidelines.

En 2013, Otten et ses collègues (125) ont mené une étude pour évaluer l'efficacité et la sécurité du switch à une 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> molécule dans l'AJI après l'échec de l'éтанercept, à partir du registre Arthritis and Biologicals in Children. Sur 307 patients atteints d'AJI naïfs à la biothérapie qui ont commencé l'éтанercept, 26% sont passés à une 2<sup>ème</sup> et 7% à une 3<sup>ème</sup> molécule. 84 % des patients qui ont commencé l'éтанercept en 1<sup>ère</sup> intention étaient, après 12 mois, toujours sous cette molécule, comparativement à 47 % qui ont commencé une 2<sup>ème</sup> et 51 % qui ont commencé une 3<sup>ème</sup> molécule. Les patients qui ont changé de médicament en raison d'une inefficacité primaire ont moins souvent poursuivi la 2<sup>ème</sup> molécule. Après l'échec de l'éтанercept, la poursuite du traitement par adalimumab était similaire à celle par l'infliximab pour les patients atteints d'AJI non systémique ; l'anakinra était supérieur à un deuxième anti-TNF pour l'AJI systémique.

Une autre étude récente de Kearsley a colligé 2361 patients atteints d'AJI qui ont été recrutés dans deux études menées au Royaume-Uni, et qui ont commencé leur premier traitement biologique, dont 91% ont commencé un traitement par anti-TNF. Au cours de cette période, 23 % ont switché vers une 2<sup>ème</sup> molécule, 5 % vers une 3<sup>ème</sup> et 1% vers une 4<sup>ème</sup>. Parmi les 240 patients atteints d'AJI polyarticulaire, 81 % ont commencé un deuxième anti-TNF et 19 % ont commencé une molécule non anti-TNF après l'échec d'un premier anti-TNF. Le choix du deuxième traitement n'a pas affecté la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR Pédi 90 et pour de nombreux enfants atteints d'AJI, le traitement avec un premier ou un deuxième biologique n'était pas bénéfique. Ces résultats ont montré que le switch n'est pas rare, plus d'un cinquième des patients switchent vers une deuxième molécule et 5 % en reçoivent au moins trois. Toutefois, le changement se produit souvent au sein de la même classe de plutôt qu'entre différentes classes de biothérapie. La réponse à un 2<sup>ème</sup> traitement biologique était similaire

entre les patients qui sont passés à une molécule de la même classe et ceux qui sont passés à une molécule d'une classe différente (126).

A la lumière de ces résultats, aucune preuve n'existe pour soutenir ou réfuter les guidelines de prescription des biologiques de 2015 du National Health Service (NHS) d'Angleterre (127), qui recommandent que la majorité des patients atteints d'AJI doivent passer à un second anti-TNF, ou les guidelines de 2019 de l'ACR (128), qui recommandent de passer à une autre classe de biothérapie (tocilizumab ou abatacept).

Dans notre série, la cause principale du switch était la non disponibilité du traitement dans 93,3% des cas, suivie de l'échec de la molécule, et une réaction allergique.

### **7. Durée de la biothérapie**

La durée moyenne du traitement dans notre série était de 2 ans, allant de 3 mois à 4 ans, concordant avec les données de la littérature (Tableau XXVIII) .

Cette longue durée est expliquée par la fréquence des périodes d'arrêt, dues à la non disponibilité permanente du traitement au CHU, le caractère suspensif de ces molécules justifiant un traitement de longue durée, ainsi que l'absence de consensus sur l'arrêt définitif de la biothérapie.

**Tableau XXVIII: La durée moyenne de la biothérapie selon la littérature**

<b>Séries</b>	<b>Pays</b>	<b>La durée moyenne de la biothérapie</b>
<b>Aygun et al.(20)</b>	Turquie	3,5 ans (2-380 mois)
<b>Stradic et al. (17)</b>	France	2,7 ans (14 mois-4,5 ans).
<b>Verazza et al. (22)</b>	Italie	2,5 ans
<b>Notre série</b>	Maroc (Marrakech)	2 ans (3 mois- 4 ans)

Parmi nos 38 patients, la biothérapie était arrêtée chez deux patients ayant une AJI systémique devant la rémission clinico-biologique. L'évolution était marquée par l'absence de rechute avec un recul de 6 mois.

Cependant, cette durée n'est pas suffisante pour prédire l'évolution des patients après arrêt définitif du traitement.

Dans une revue récente de la littérature, la rechute est fréquente après l'arrêt de biothérapie. Les caractéristiques cliniques associées à un risque accru de rechute n'ont pas été identifiées.

Il a été démontré que certains biomarqueurs biologiques et échographiques permettent de prédire l'évolution après l'arrêt, mais à ce jour, aucun marqueur n'a été validé (129).

## **VI. Limites de l'étude**

Les principales limites de notre étude sont :

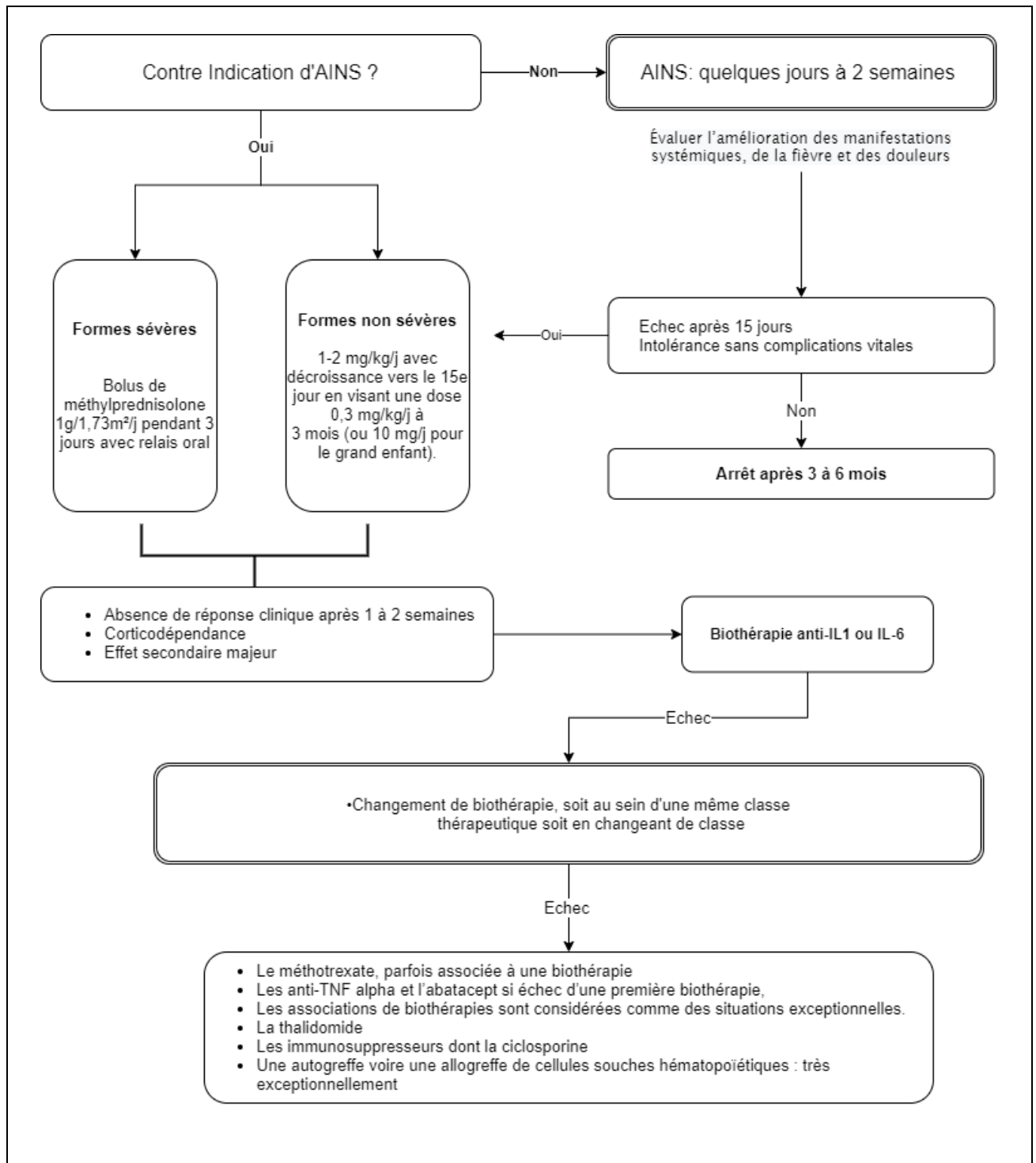
- La faible taille de l'échantillon.
- La non disponibilité permanente des molécules de biothérapie au CHU, ainsi que le bas niveau socio-économique des patients, étaient responsables d'un taux faible de recrutement, même en présence d'indication formelle à l'utilisation de la biothérapie.
- Le biais de recrutement : Le service de pédiatrie B, s'intégrant dans la prise en charge tertiaire que représente le CHU, prend en charge généralement des cas difficiles nécessitant un avis hyperspécialisé.
- Le switch fréquent dû majoritairement aux ruptures permanentes du stock, rendant difficile l'étude de l'efficacité de chaque molécule de biothérapie.

Cependant, c'est la première étude nationale évaluant l'utilisation de biothérapie au cours de l'AJI, avec un suivi prospectif des patients, permettant de relever les principaux défis rencontrés lors de la prise en charge: retard diagnostique, non disponibilité des molécules, etc

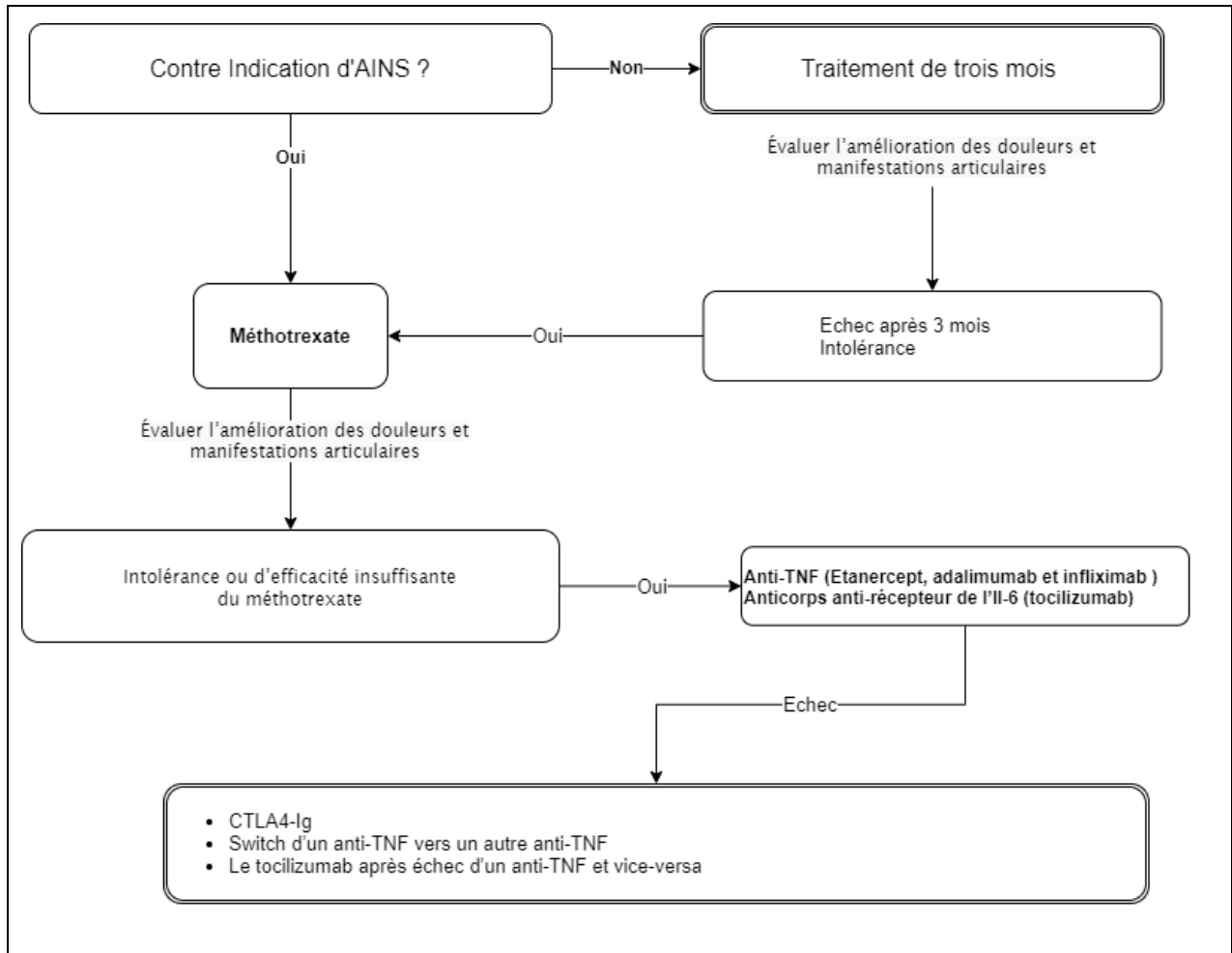
## **VII. Stratégie thérapeutique**

En se basant sur le protocole national de diagnostic et de soins de la haute autorité française de santé et sur les recommandations de l'ACR 2019, nous proposons les arbres décisionnels suivants (7,128).

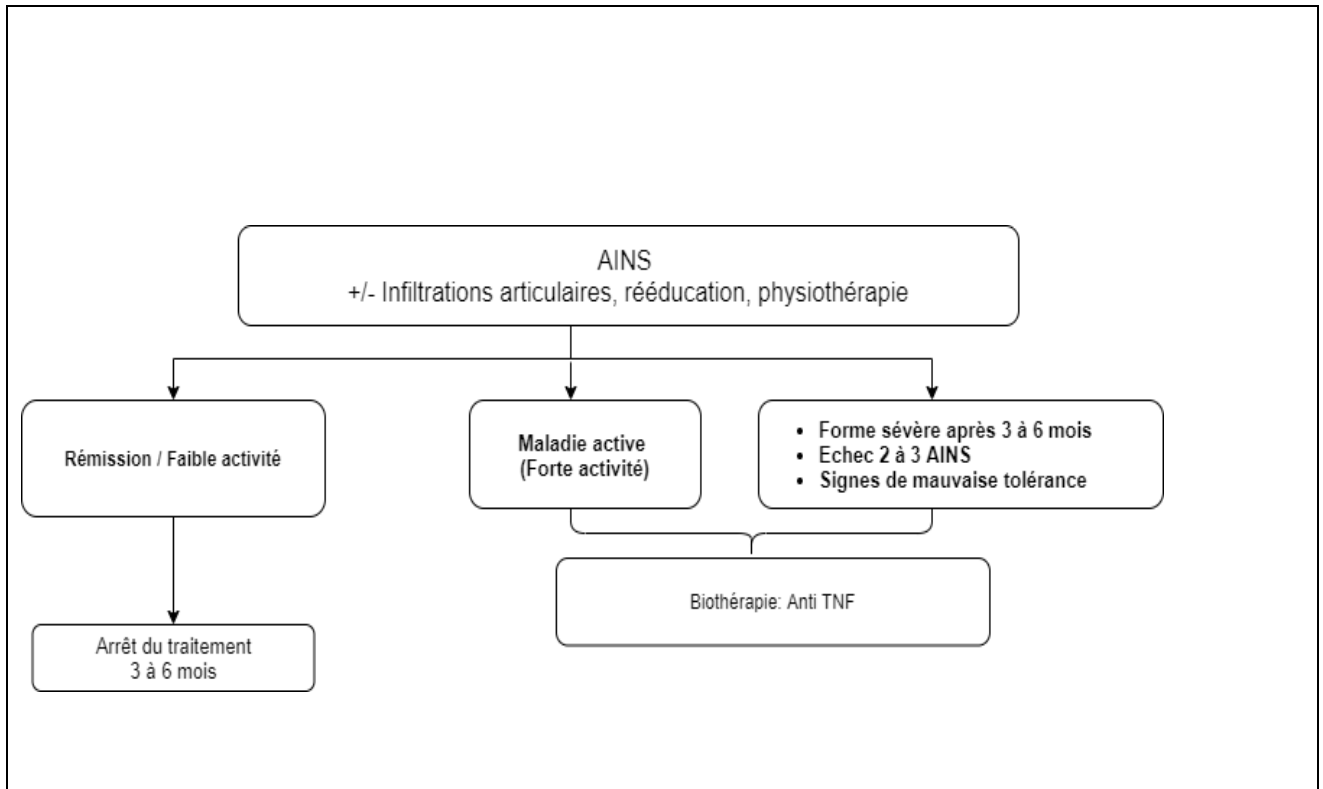
Pour les AJI inclassables, leur prise en charge doit tenir compte de la proximité de leur présentation clinique avec l'une ou l'autre des autres formes d'AJI (7).



**Figure 33 : Prise en charge thérapeutique de l'AJI systémique**



**Figure 34 : Prise en charge thérapeutique des formes oligoarticulaires et polyarticulaires sans facteur rhumatoïde**



**Figure 35 : Prise en charge thérapeutique des formes associées aux enthésopathies**

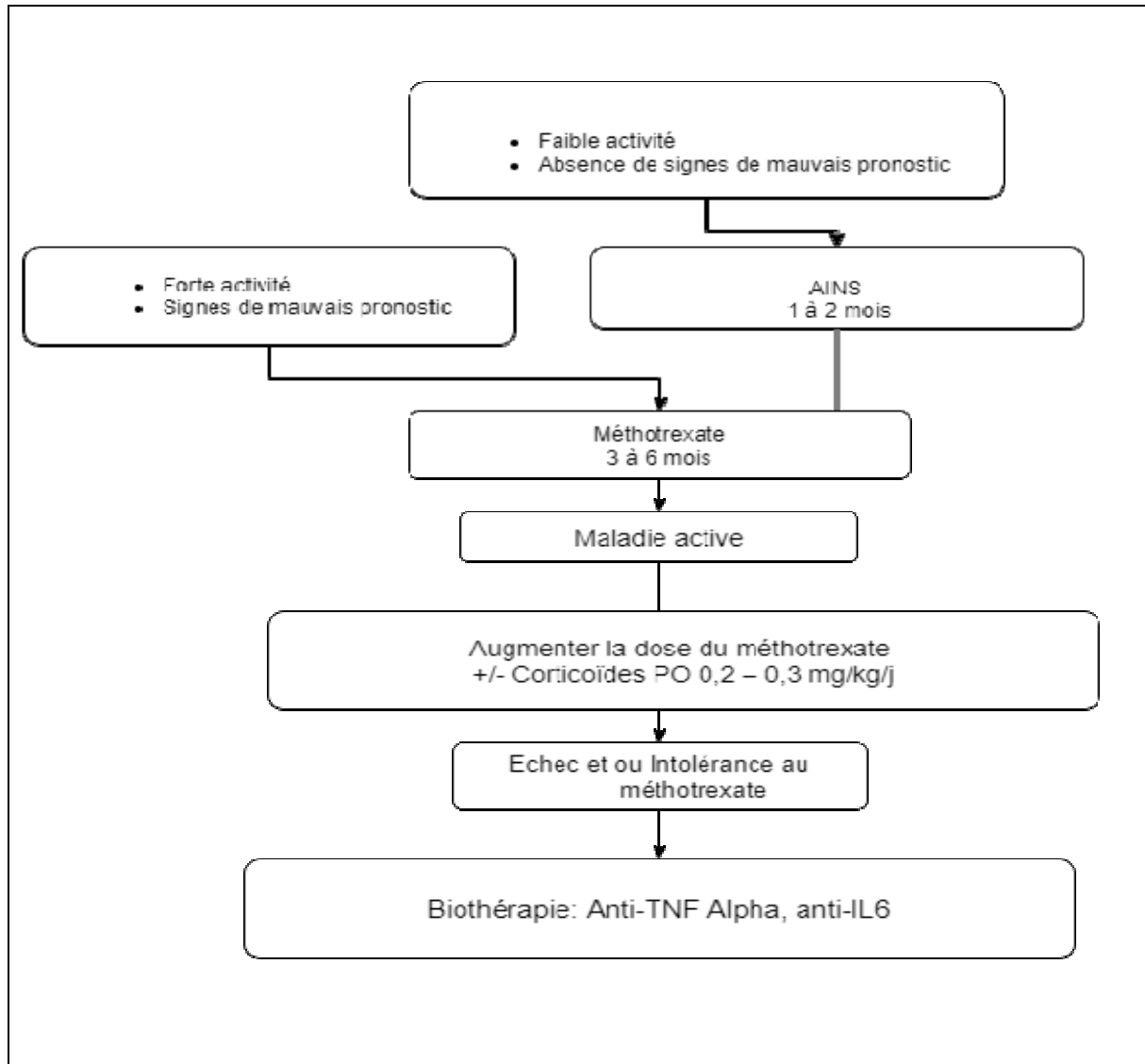
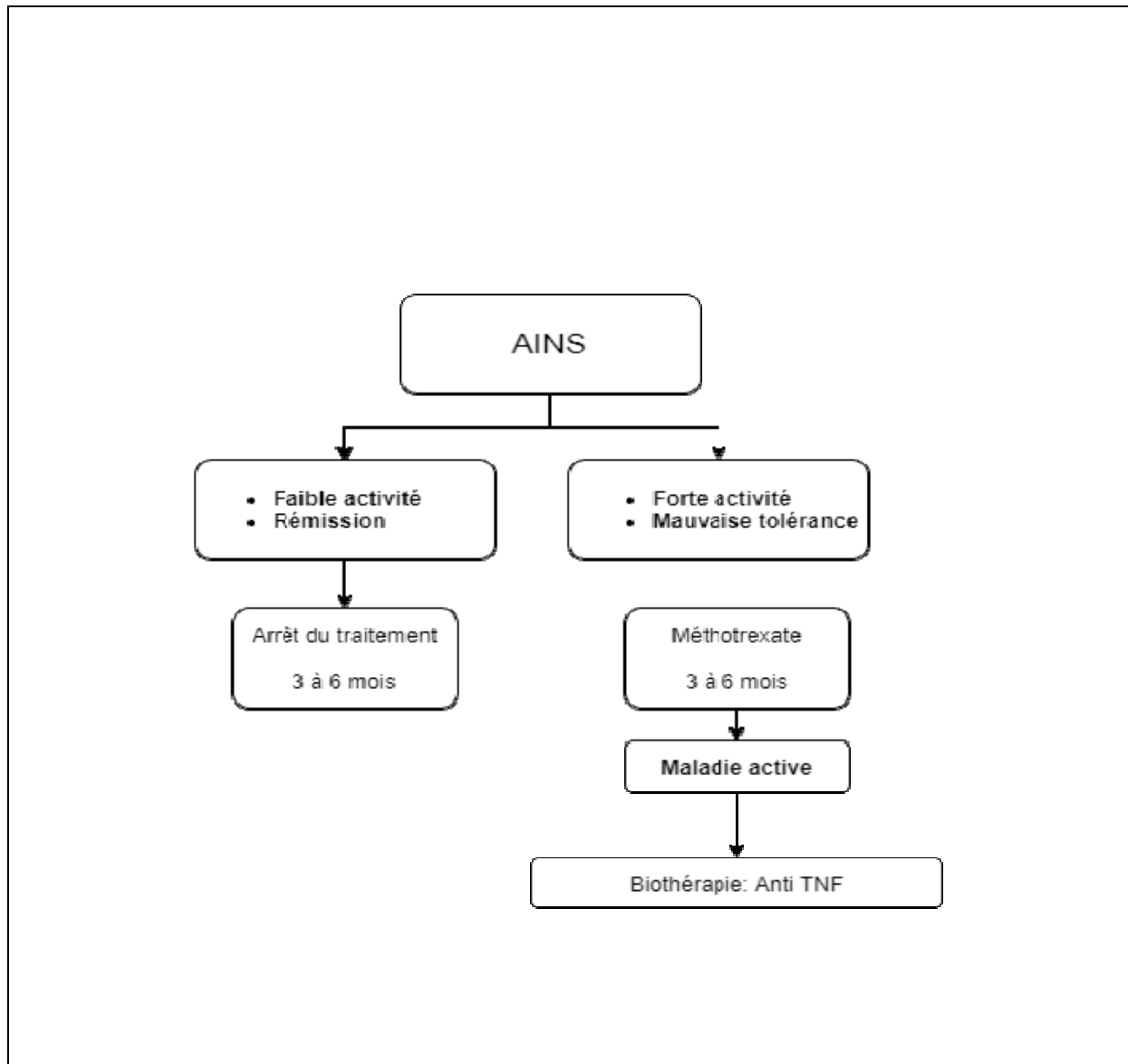


Figure 36 : Prise en charge thérapeutique des formes polyarticulaires avec FR positif



**Figure 37 : Prise en charge thérapeutique des formes psoriasiques**



# CONCLUSION

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la maladie rhumatismale la plus fréquente de l'enfant.

Les AINS, la corticothérapie et le méthotrexate sont les piliers du traitement de l'AJI, cependant ils ne sont pas toujours suffisants pour obtenir une rémission et pour prévenir le handicap à long terme en cas d'atteinte agressive.

Les avancées de connaissances sur le rôle crucial du TNF alpha et des interleukines 1 et 6 dans la physiopathologie de l'AJI, ont permis une meilleure approche thérapeutique des différentes formes de cette maladie.

Malgré leur caractère suspensif et l'absence de consensus sur la durée de leur utilisation, l'avènement de la biothérapie a révolutionné la prise en charge de l'AJI.

Leur utilisation permet l'augmentation du taux de rémission, la baisse de l'atteinte fonctionnelle et du risque de séquelles articulaires ainsi que l'amélioration de la qualité de vie. Compte tenu de ces avantages, une utilisation plus large et une introduction précoce doivent être encouragées.



## Annexe 1 : Classification d'Edmonton

### Critères d'exclusions (3)

- a. Psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent de premier degré ;
- b. Arthrite chez un garçon HLA B 27 débutant après l'âge de 6 ans ;
- c. Spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacro-ilite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aiguë ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1<sup>er</sup> degré ;
- d. Présence de facteur rhumatoïde IgM à deux reprises à 3 mois d'intervalle ;
- e. Présence d'une arthrite systémique chez le patient.

#### **1. All systémique**

- Définition : arthrite touchant une ou plusieurs articulations, précédée ou accompagnée d'une fièvre quotidienne de durée  $\geq 2$  semaines et d'un ou plusieurs des symptômes suivants : éruption fugace, adénopathies, hépatosplénomégalie, épanchements séreux ;
- Exclusions : a, b, c, d.

#### **2. Oligoarthritis**

- Définition : arthrite affectant 1 à 4 articulations durant les 6 premiers mois de la maladie. Deux sous-groupes sont identifiés : oligoarthritis persistante et oligoarthritis extensive à 5 articulations et plus après 6 mois ;
- Exclusions : a, b, c, d, e.

#### **3. Polyarthrite à facteur rhumatoïde négatif**

- Définition : arthrite touchant 5 articulations ou plus dès le début. Absence de facteur rhumatoïde ;
- Exclusions : a, b, c, d, e.

**4. Polyarthrite avec facteur rhumatoïde**

- Définition : arthrite touchant 5 articulations ou plus dès le début. Présence de facteurs rhumatoïdes à 2 tests effectués durant les 6 premiers mois ;
- Exclusions : a, b, c, e.

**5. Arthrite en rapport avec une enthésite**

- Définition : arthrite et enthésite ou arthrite et au moins 2 des critères suivants : douleurs sacro-iliaques ou rachialgie inflammatoire, uvéite antérieure aiguë, présence de l'Ag HLA B27, antécédents familiaux de : uvéite, spondylarthropathie, sacro-ilite avec entéropathie inflammatoire chez un parent du 1er degré ;
- Exclusions : a, d, e.

**6. Arthrite psoriasique**

- Définition : arthrite et psoriasis ou arthrite et 2 des critères suivants : dactylite, piqueté unguéal ou onicholyse, antécédent familial de psoriasis chez un parent du 1er degré ;
- Exclusions : b, c, d, e.

**7. Arthrite ne répondant à aucune des catégories ci-dessus ou entrant dans 2 catégories ou plus.**

**Annexe 2 : Fiche d'exploitation**

**1- Identité**

- Nom et prénom : .....
- IP : .....
- Numéro de dossier : .....
- Numéro de téléphone : .....
- Age au moment du 1<sup>er</sup> signe:.....
- Age au moment du diagnostic :.....
- Age actuel : .....
- Délai moyen du diagnostic :.....
- Sexe : M  F
- Origine géographique :  
Urbaine  Semi-urbaine  Rurale
- Niveau socio-économique:  
Bas  Moyen  Haut
- Couverture sanitaire :  
Non  Oui  Type :.....

**2- Type d'All au diagnostic (selon la classification de l'ILAR)**

.....

**3-Antécédents**

- Personnels :
  - Médicaux :
  - Chirurgicaux :
- Consanguinité :  
Oui  Non   
Degré : .....
- Familiaux :
  - AJI : Oui  Non
  - SPA : Oui  Non
  - Polyarthrite rhumatoïde : Oui  Non

**4- Clinique**

- Retard statural :  
Oui  Non
- Retard pondéral :  
Oui  Non
- Signes articulaires :
  - Siège des arthralgies :  
Genou : Oui  Non   
Cheville : Oui  Non   
Poignet : Oui  Non   
Coude : Oui  Non   
Hanche : Oui  Non   
Petites articulations des mains et/ou pieds : Oui  Non   
Epaule : Oui  Non   
Rachis : Oui  Non   
Articulation temporo-mandibulaire : Oui  Non   
Sacro-iliaques : Oui  Non
  - Arthrite :  
Oui  Non
  - Enthésite :  
Oui  Non   
Siège : .....
  - Déformations articulaires :  
Oui  Non
- Signes extra articulaires :
  - Fièvre :  
Oui  Non
  - Eruption maculaire :  
Oui  Non
  - Psoriasis :  
Oui  Non
  - Dactylite :  
Oui  Non

**Biothérapie et arthrite juvénile idiopathique**

**Expérience du service de pédiatrie B au CHU Mohammed VI de Marrakech**

---

○ Piqueté unguéal :

Oui  Non

○ Onycholyse :

Oui  Non

○ Adénopathie :

Oui  Non

Siège : .....

○ Hépatomégalie :

Oui  Non

○ Splénomégalie :

Oui  Non

○ Epanchement des séreuses :

Oui  Non

Siège : .....

○ Atteinte oculaire :

Oui  Non

Type : .....

○ Atteinte cardiaque :

Oui  Non

Type : .....

○ Atteinte neurologique :

Oui  Non

Type : .....

○ Atteinte pulmonaire :

Oui  Non

Type : .....

○ Atteinte rénale :

Oui  Non

Type : .....

**5- Paraclinique**

▪ *Biologie*

○ NFS-Pq :

- Hb = ..... VGM = ..... TCMH = .....
- GB = ..... PNN = ..... LYM = .....
- Pq = .....

○ Bilan inflammatoire :

- VS : 1ere heure = .....
- CRP = .....
- Fibrinogène = .....
- Ferritinémie = .....
- EPP = .....

○ Protéinurie de 24h = .....

○ *Bilan immunologique :*

▪ Anticorps anti-nucléaires :

Positif  Négatif

Si positif : Aspect : ..... Titre : .....

▪ Anticorps anti DNA :

Positif  Négatif

▪ Anticorps anti-CCP :

Positif  Négatif

▪ Facteur rhumatoïde :

Positif  Négatif

▪ Dosage du complément : .....

○ HLAB27 :Présence  Absence

▪ *Radiologie*

- Radiographies des articulations atteintes: (Stades de Steinbrocker) :.....
- Radiographie du thorax :.....
- Echographie ostéo-articulaire :.....
- Echographie abdominale :.....
- Echographie cardiaque :.....

**6- Traitements reçus hormis la biothérapie**

▪ Traitement chirurgical :

Oui

Non

Type : .....

▪ Rééducation physique :

Oui

Non

▪ Traitement médical :

○ Antalgique :

Oui

Non

Palier : .....

○ AINS :

Oui

Non

Type : .....

○ Corticoïde :

Oui

Non

Voie d'administration : Infiltration  PO  Bolus

Durée : .....

○ Méthotrexate :

Voie d'administration : PO

Injectable

Durée : .....

Indication : .....

○ Autres immunosuppresseurs :

Type : .....

Durée : .....

**7- Biothérapie**

- Indication : .....
- Molécules :
  1. 1<sup>ère</sup> intention : .....
  2. 2<sup>ème</sup> intention : .....  
Cause du switch : .....
  3. 3<sup>ème</sup> intention : .....  
Cause du switch : .....
- Age de début : .....
- Délai par rapport au 1<sup>er</sup> signe : .....
- Durée:.....
- Effets secondaires :.....  
Immédiat                       Moyen                       Long terme
- Evolution sous biothérapie :

	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois
EVA enfant/parents						
EVA médecin						
CHAQ						
CRP						
VS						
Nombre d'articulations inflammatoires						
Nombre d'articulations de mobilité limitée						
Score ACR pédi						

**Annexe 3 : Score fonctionnel CHAQ**

**CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE :  
VERSION FRANCAISE (PARENTS)**

**INSTRUCTIONS :** Nous souhaitons savoir comment la maladie de votre enfant affecte ses capacités à effectuer les activités de la vie de tous les jours. N'hésitez pas à ajouter des commentaires à la fin du questionnaire.

Pour les questions suivantes, veuillez indiquer la réponse qui, dans l'ensemble, s'applique le mieux à votre enfant (en considérant la moyenne sur une journée entière) **AU COURS DES HUIT DERNIERS JOURS.**

**NE PRENEZ EN COMPTE QUE LES DIFFICULTÉS DUES À LA MALADIE.**

Si votre enfant a des difficultés pour faire une certaine activité ou est incapable de la faire parce qu'il est trop jeune et non parce qu'il est **LIMITÉ PAR LA MALADIE**, cochez la case "Question inadaptée pour l'âge".

	Sans AUCUNE difficulté	Avec QUELQUE difficulté	Avec BEAUCOUP de difficulté	INCAPABLE de le faire	Question inadaptée pour l'âge
<b>S'HABILLER ET SE PRÉPARER</b>					
Votre enfant est-il capable de :					
- s'habiller, y compris nouer ses lacets et boutonner ses vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- se laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- enlever ses chaussettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- se couper les ongles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>SE LEVER</b>					
Votre enfant est-il capable de :					
- se lever d'une chaise basse ou du sol ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- se mettre au lit et en sortir ou se mettre debout dans son lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>MANGER</b>					
Votre enfant est-il capable de :					
- couper sa viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- porter une tasse ou un verre à la bouche ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir un pot de yaourt ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>MARCHER</b>					
Votre enfant est-il capable de :					
- marcher dehors sur terrain plat ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter quelques marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Veuillez indiquer d'une croix si votre enfant utilise habituellement un de ces APPAREILS ou ACCESSOIRES pour effectuer ces activités :</b>					
- canne	<input type="checkbox"/>		- accessoires pour s'habiller (crochet enfile bouton, anneau pour fermeture éclair, chausse pied à long manche...)	<input type="checkbox"/>	
- déambulateur	<input type="checkbox"/>		- gros crayon ou autres objets spécialement adaptés	<input type="checkbox"/>	
- béquilles	<input type="checkbox"/>		- siège spécialement adapté	<input type="checkbox"/>	
- fauteuil roulant	<input type="checkbox"/>		- autres (préciser) : _____	<input type="checkbox"/>	
<b>Veuillez indiquer d'une croix les activités pour lesquelles votre enfant a besoin de l'aide de quelqu'un À CAUSE DE LA MALADIE :</b>					
- s'habiller et se préparer	<input type="checkbox"/>		- manger	<input type="checkbox"/>	
- se lever	<input type="checkbox"/>		- marcher	<input type="checkbox"/>	

## Biothérapie et arthrite juvénile idiopathique

### Expérience du service de pédiatrie B au CHU Mohammed VI de Marrakech

	Sans AUCUNE difficulté	Avec QUELQUE difficulté	Avec BEAUCOUP de difficulté	INCAPABLE de le faire	Question inadaptée pour l'âge
<b>HYGIÈNE</b>					
Votre enfant est-il capable de :					
- se laver et se sécher complètement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- prendre un bain (entrer dans la baignoire et en sortir) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- s'asseoir et se relever des toilettes ou du pot ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- se brosser les dents ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- se peigner, se brosser les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ATTEINDRE</b>					
Votre enfant est-il capable de :					
- attraper un objet lourd comme une grande boîte de jeu ou des livres placés juste au-dessus de sa tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- se baisser pour ramasser un vêtement ou une feuille de papier par terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- enfiler un pull ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tourner la tête pour regarder par dessus son épaule ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>SAISIR, TENIR</b>					
Votre enfant est-il capable de :					
- écrire ou gribouiller avec un crayon ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir une porte de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- dévisser le couvercle d'un pot de confiture (qui a déjà été ouvert) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir une porte en tournant la poignée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>AUTRES ACTIVITÉS</b>					
Votre enfant est-il capable de :					
- aller chercher le pain, faire des commissions ou des courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter dans une voiture ou un bus et en descendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- faire du vélo ou du tricycle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- aider à la maison (par ex. faire la vaisselle, sortir la poubelle, passer l'aspirateur, mettre la table, faire son lit, ranger sa chambre) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- courir et jouer ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Veillez indiquer d'une croix si votre enfant utilise habituellement un de ces APPAREILS ou ACCESSOIRES pour effectuer ces activités :</b>					
- siège de toilette rehaussé	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
- siège de baignoire	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
- ouvre pot (pour les pots déjà ouverts)	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
<b>Veillez indiquer d'une croix les activités pour lesquelles votre enfant a besoin de l'aide de quelqu'un À CAUSE DE LA MALADIE :</b>					
- hygiène	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
- atteindre	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>

## Biothérapie et arthrite juvénile idiopathique

### Expérience du service de pédiatrie B au CHU Mohammed VI de Marrakech

---

#### DOULEUR

Nous souhaitons également savoir si votre enfant a eu des douleurs À CAUSE DE LA MALADIE.

Quelle a été l'importance de ses douleurs AU COURS DES HUIT DERNIERS JOURS ?

Faites un trait vertical sur la ligne ci-dessous pour indiquer la sévérité des douleurs

Aucune douleur 0 |-----| 100 Douleurs extrêmes

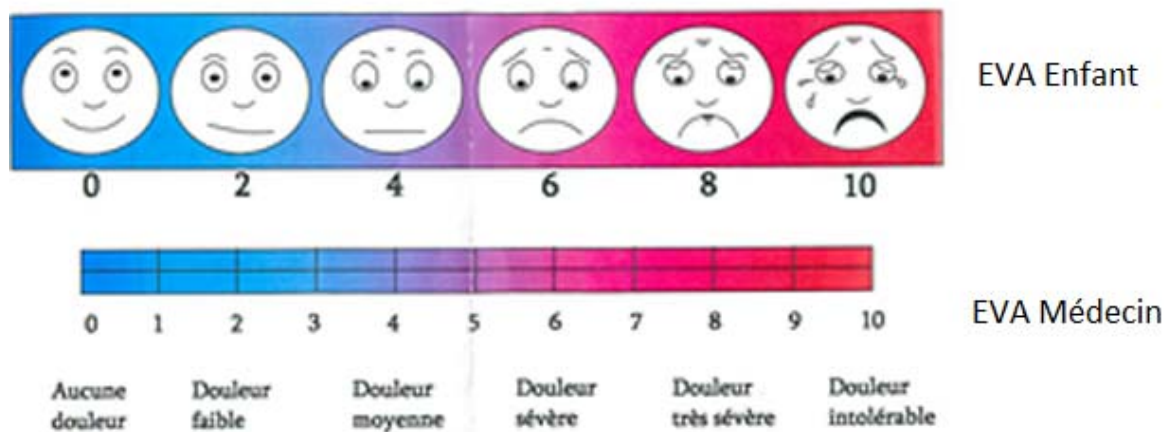
#### ÉVALUATION GLOBALE

En considérant toutes les répercussions que la maladie a sur votre enfant, indiquez comment "il se débrouille" en faisant un trait vertical sur la ligne ci-dessous

Très bien 0 |-----| 100 Très mal

---

#### Annexe 4 : Evaluation de la douleur



**Annexe 5: Principales molécules utilisées dans le traitement de l'AJI (7)**

Traitement	Dose initiale	Modalités de prescription
<b>AINS</b>		
Indométacine	2 – 3 mg/kg/jour en 2-3 prises per os (dose maximale: 150 mg/jour).	Hors AMM avant 15 ans.
Naproxène	20 – 30 mg/kg/jour en 2 prises (dose maximale : 2 400 mg/jour).	Hors AMM pour les doses préconisées.
Ibuprofène	30-40 mg/kg/jour en 3-4 prises (dose maximale : 2400 mg/jour).	Hors AMM pour les doses préconisées.
Diclofénac	3 mg/kg/jour en 2 prises (dose maximale : 150 mg/jour).	
<b>Corticoïdes systémiques :</b> Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone	Doses variables selon la présentation clinique.	AMM.
<b>DMARDS conventionnels</b>		
Méthotrexate	Une fois par semaine : 10-15 mg/m <sup>2</sup> ,sans dépasser 25 mg/semaine.	AMM. Per os le matin à jeun ou intramusculaire, associé à la prise d'acide folique après 48 heures.
Léflunomide	10 mg/1,73 m <sup>2</sup> maximum 20mg/jour.	Hors AMM.
Thalidomide	3-5 mg/kg/jour.	Hors AMM.
Ciclosporine	2 à 3mg/kg/jour.	Hors AMM.
<b>DMARDS biologiques</b>		
Etanercept	0,8 mg/kg en sous-cutané x 1/semaine (sans dépasser 50 mg/semaine)	AMM pour l'enfant âgé de plus de 2 ans pour les formes polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde, en échec ou intolérance au méthotrexate.

## Biothérapie et arthrite juvénile idiopathique

### Expérience du service de pédiatrie B au CHU Mohammed VI de Marrakech

Adalimumab	24 mg/m <sup>2</sup> /14 jours en sous-cutané (sans dépasser 20 mg entre 2 à 4 ans et 40 mg de 4 à 12 ans). 40 mg/14 jours à partir de 13 ans. Association au méthotrexate conseillée.	AMM à partir de 2 ans pour les formes polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde, en échec ou intolérance au méthotrexate.
Infliximab	6 mg/kg en intraveineux J1, J15 puis tous les mois.	Hors AMM.
Anakinra	2 mg/kg/j (maximum 100 mg) en sous-cutané Pour un poids < 20 kg: discussion de doses plus fortes (3-5 mg/Kg/j sans dépasser 100 mg/j)	Hors AMM.
Tocilizumab	Forme systémique : 12 mg/kg chez les patients de moins de 30 kg et de 8 mg/kg chez les patients de 30 kg et plus, toutes les 2 semaines en intraveineux. Formes polyarticulaires : 10 mg/kg chez les patients de moins de 30 kg et de 8 mg/kg chez les patients de 30 kg et plus, toutes les 4 semaines IV.	AMM dès l'âge de 2 ans : Dans la forme systémique en échec des AINS et des corticostéroïdes. Dans les formes polyarticulaires en cas d'échec du méthotrexate ou d'une première biothérapie.
Canakinumab	4 mg/kg en sous-cutané toutes les 4 semaines sans dépasser 300 mg.	AMM dès l'âge de 2 ans Dans la forme systémique en échec des AINS et des corticostéroïdes
Abatacept	10 mg/kg en intraveineux J1, J15 puis toutes les 4 semaines.	AMM, à partir de l'âge de 6 ans dans les AJI polyarticulaires (ou oligoarticulaires étendues) avec ou sans facteur rhumatoïde, en échec ou intolérance à un anti-TNF alpha



## **RESUME**



## **RÉSUMÉ**

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la maladie rhumatismale chronique la plus fréquente chez l'enfant, regroupant toutes les formes d'arthrite chronique d'origine inconnue apparaissant avant l'âge de 16 ans. La biothérapie a considérablement amélioré la prise en charge et le pronostic de la maladie. Dans ce travail, nous rapportons l'expérience du service de pédiatrie B du centre hospitalier Mohammed VI de Marrakech dans l'utilisation de ces nouvelles molécules dans l'AJI.

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique, avec un suivi longitudinal prospectif de 38 enfants (23 filles et 15 garçons) recevant la biothérapie soit 23% du total des patients atteints d'AJI. L'âge moyen était de 12 ans. Les formes d'AJI prédominantes étaient la forme systémique (57,9%) suivie de la forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (21%). Le délai moyen du diagnostic était de 16,5 mois, avec un retard diagnostique dépassant 1 an dans 34,2%.

Les traitements reçus hormis la biothérapie étaient les AINS dans 76,3% des cas, la corticothérapie par voie orale dans 65,8%, et en bolus dans 65,7%. En deuxième ligne, tous nos patients avaient reçu le méthotrexate. Un seul patient était opéré pour ténolyse digitale, et 39,5% ont reçu des séances de rééducation.

L'âge moyen de début de la biothérapie était de 8,9 ans, avec un délai moyen d'introduction de 4,6 ans. Les principales indications étaient l'échec des traitements de première et deuxième ligne, l'apparition de déformations articulaires et l'atteinte oculaire réfractaire. La durée moyenne de la biothérapie était de 2 ans.

Les principales molécules utilisées dans notre série étaient les anti-TNF (étanercept et adalimumab) chez les patients avec formes polyarticulaires, et les anti-interleukines (anakinra et tocilizumab) chez ceux avec formes systémiques. Le switch était fréquent chez nos patients, principalement dû à la non disponibilité des molécules au CHU dans 93,3% des cas.

L'évolution sous biothérapie était marquée par une diminution de l'activité de la maladie chez tous nos patients avec sevrage cortisonique dans 78,9%, disparition totale de la fièvre et des arthrites en cas d'AJI systémique, et amélioration significative du syndrome inflammatoire biologique. Après 24 mois de traitement, des réponses ACRpédi 90/70/50/30 étaient obtenues dans 23.7%, 18.4%, 10.5% et 5.3% respectivement.

La tolérance était globalement bonne. Les principaux effets secondaires étaient allergiques, hématologiques et infectieux à type de varicelle et pneumonie.

En conclusion, notre étude illustre l'efficacité et la bonne tolérance des biothérapies dans une population pédiatrique atteinte d'AJI, malgré le long délai d'introduction dans notre contexte. Compte tenu de ce succès, d'importantes questions se posent quant à l'arrêt définitif de ces molécules après l'obtention de rémission. D'autres études complémentaires sont nécessaires afin d'apprécier le profil de tolérance à long terme de ces molécules, ainsi que l'évolution des patients après l'arrêt définitif.

## **ABSTRACT**

Juvenile idiopathic arthritis (JIA), a heterogeneous group of chronic arthritis, is the most common chronic rheumatological condition in children under the age of 16. Biologic therapy improved significantly the management and prognosis of this disease. We report the experience of the pediatric department with the use of biologics in JIA at the university hospital center of Marrakech.

This is a descriptive and analytical study, with a prospective longitudinal follow-up of 38 children (23 girls and 15 boys) treated with biologics, i.e. 23% of all patients with JIA. The mean age was 12 years. The predominant subtypes of JIA were the systemic arthritis (57.9%) and the seronegative polyarticular JIA (21%). The median and mean time from symptom onset to JIA diagnosis was 16.5 months, with a delay in diagnosis of more than one year in 34.2%.

Besides biologics, our patients received NSAIDs (76.3%), oral steroids (65.8%), and pulse steroid therapy in 65.7%. Methotrexate was used as a second-line treatment in all our patients. Only one patient underwent surgery for digital tenolysis, and 39.5% received rehabilitation sessions.

The mean age at the beginning of biologic treatment was 8.9 years, with a mean time for initiation of 4.6 years. The main indications were the first and second-line treatment failure, development of joint deformities, and refractory uveitis. The mean duration of treatment with biologics was 2 years.

The most frequently used biologics were anti-TNF (etanercept and adalimumab) in patients with polyarticular subtypes, and anti-interleukins (anakinra and tocilizumab) in systemic forms. The switch was frequent in our patients, mainly due to the unavailability of the treatment in 93.3% of cases.

A significant trend towards lower disease activity is observed in all our patients, with steroid withdrawal in 78.9%. Fever and arthritis improved in all patients with a systemic subtype, with a significant improvement of laboratory findings. After 24 months of treatment, an ACRpedi 90/70/50/30 response was seen in 23.7%, 18.4%, 10.5% and 5.3% respectively.

The overall safety profile was good. The main side effects included allergies, hematologic toxicity and infections (varicella and pneumonia).

In conclusion, our study demonstrates the efficacy and the safety of biologics in patients with JIA, despite the delay of their initiation. Important questions arise about the definitive cessation of these molecules after sustained complete remission. Further studies are needed to assess the long-term safety profile of these molecules, as well as the evolution of patients after discontinuation.

## ملخص

يعد التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب من أكثر التهابات المفاصل المزمنة شيوعاً لدى الأطفال دون سن 16 عاماً. أحدثت الأدوية البيولوجية تطوراً ملحوظاً في علاج هذا المرض، لذلك فإن هدف هذه الدراسة هو تسليط الضوء على تجربة قسم طب الأطفال في استعمال هذه الأدوية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. هذه دراسة وصفية حشدية وتحليلية لثمانية وثلاثين طفلاً (23 فتاة و 15 فتى) تلقوا علاجاً بيولوجياً، أي 23٪ مجموع مرضى التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب. بلغ متوسط العمر 12 سنة. الأنواع الفرعية السائدة تمثلت في التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب الجهازية (57.9٪) و التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب المتعدد المفاصل مع عامل روماتويدي سلبي (21٪). كان متوسط مدة تطور المرض 16.5 شهراً، مع تأخر في التشخيص فاق سنة في 34.2٪ من الحالات.

إلى جانب الأدوية البيولوجية، تلقى مرضانا مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (76.3٪)، والستيرويدات القشرية عن طريق الفم (65.8٪) أو في الوريد (65.7٪). تم استخدام الميثوتريكسات من طرف جميع مرضانا. خضع مريض واحد فقط لعملية انحلال وتر الأصابع، وتلقى 39.5٪ حصصاً من الترويض الطبي.

بلغ متوسط العمر في بداية العلاج البيولوجي 8.9 سنوات، أما متوسط مدة بدء العلاج فبلغ 4.6 سنوات. كانت الأسباب الرئيسية لاستعماله هي فشل أدوية الخط الأول والثاني، ظهور تشوهات المفاصل، والتهاب القرنية المقاوم للعلاج. كان متوسط مدة العلاج بالأدوية البيولوجية سنتين.

الأدوية البيولوجية الأكثر استخداماً عند مرضانا هي مثبطات عامل نخر الورم (إيتانرسبت و أداليموماب) في التهاب المفاصل المتعدد المفاصل، ومضادات الإنترلوكين (أنكينرا و طوصيليزيماب) في التهاب المفاصل الجهازية. كان تغيير الأدوية شائعاً عند مرضانا، ويرجع ذلك أساساً إلى عدم توفر علاج بالمستشفى في 93.3٪ من الحالات. لوحظ انخفاض كبير لنشاط المرض عند جميع مرضانا، مع انقطاع استعمال الستيرويدات في 78.9٪. تحسنت الحمى والتهاب المفاصل عند جميع المرضى حاملي النوع الجهازية. بعد 24 شهراً من العلاج حصلنا على استجابة ACR 30/50/70/90 في 23.7٪، 18.4٪، 10.5٪ و 5.3٪ على التوالي. تضمنت الآثار الجانبية الرئيسية الحساسية والتعفنات (الجدري والتهاب الرئوي).

توضح دراستنا فعالية وسلامة استعمال المستحضرات البيولوجية في علاج التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب. لكننا بحاجة للمزيد من الدراسات لتقييم سلامة استعمال هذه الأدوية على المدى الطويل، بالإضافة إلى دراسة تطور حالات المرضى بعد التوقف النهائي للأدوية البيولوجية.



## **BIBLIOGRAPHIE**



**1. Deslandre C.**

Arthrite juvénile idiopathique : définition et classification. Arch Pédiatrie. avr 2016;23(4):437-41.

**2. Bader–Meunier B.**

Biothérapies en rhumatologie et médecine interne pédiatrique. 2013;16:6.

**3. Merino R, Inocencio J de, García–Consuegra J.**

Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children (Edmonton 2001). J Rheumatol. 1 mars 2005;32(3):559-61.

**4. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A.**

Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol. 1997;40(7):1202-9.

**5. Rostom S, Amine B, Bensabbah R, Chkirat B, Abouqal R, Hajjaj–Hassouni N.**

Psychometric properties evaluation of the childhood health assessment questionnaire (CHAQ) in Moroccan juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2010;30(7):879-85.

**6. Quartier P, Prieur A–M.**

Arthrites juvéniles idiopathiques. EMC–Médecine. 2004;1(6):555-68.

**7. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). 2017;73.**

**8. Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN.**

Systemic Arthritis in Children: A Review of Clinical Presentation and Treatment. Int J Inflamm. 2012;2012:1-16.

**9. Anesi SD, Foster CS.**

Importance of recognizing and preventing blindness from juvenile idiopathic arthritis–associated uveitis: Preventing Blindness From Uveitis in JIA. Arthritis Care Res. mai 2012;64(5):653-7.

**10. Cotten A, Mazingue F, Pruvost I, Boutry N.**

Arthrites juvéniles idiopathiques. In: Imagerie Musculosquelettique : Pathologies Générales . Elsevier; 2013

**11. Prakken B, Albani S, Martini A.**

Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet*. 18 juin 2011;377(9783):2138-49.

**12. Lipińska J, Brózik H, Stańczyk J, Smolewska E.**

Anticitrullinated Protein Antibodies and Radiological Progression in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. mai 2012;39(5):1078-87.

**13. Omar A, Abo-Elyoun I, Hussein H, Nabih M, Atwa H, Gad S, et al.**

Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in juvenile idiopathic arthritis (JIA): Correlations with disease activity and severity of joint damage (a multicenter trial). *Joint Bone Spine*. 1 janv 2013;80(1):38-43.

**14. Van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, ten Cate R, Zwinderman AH, de Jong B, et al.**

Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. avr 2003;30(4):825-8.

**15. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, Castell E, Arguedas O, Magnani A, et al.**

Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. janv 2011;63(1):267-75.

**16. Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, Fonda C, Cimaz R, Simonini G.**

Early Predictors of Juvenile Sacroiliitis in Enthesitis-related Arthritis. *J Rheumatol*. 1 nov 2010;37(11):2395-401.

**17. Le Stradic C, Galeotti C, Koné-Paut I.**

Traitement par tocilizumab: expérience d'un centre de rhumatologie pédiatrique. *Arch Pédiatrie*. 2014;21(12):1299-304.

**18. Demir S, Sönmez HE, Arslanoğlu-Aydın E, Özen S, Bilginer Y.**

Tocilizumab treatment in juvenile idiopathic arthritis patients: a single center experience. *Turk J Pediatr*. 2019;61(2):180.

**19. Uettwiller F, Pinto G, Polak M, Quartier P.**

Croissance des enfants traités par biothérapie pour une arthrite juvénile idiopathique. *Arch Pédiatrie*. 1 juin 2012;19(6):646.

- 20. Aygun D, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Cokugras H, Camcioglu Y, et al.**  
The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study. *Clin Rheumatol.* avr 2019;38(4):1025-30.
- 21. Cabrera N, Lega J-C, Kassai B, Wouters C, Kondi A, Cannizzaro E, et al.**  
Sécurité des agents biologiques dans les maladies rhumatismales pédiatriques : étude rétrospective multicentrique en situation réelle dans la base de données JIRcohorte. *Rev Rhum.* janv 2020;87(1):43-50.
- 22. Verazza S, Davi S, Consolaro A, Bovis F, Insalaco A, Magni-Manzoni S, et al.**  
Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol.* 20 déc 2016;14(1):68.
- 23. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, Van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al.**  
Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):635-41.
- 24. Prieur A-M, Mahlaoui N.**  
Pronostic à long terme des arthrites juvéniles idiopathiques. *MTP Médecine Thérapeutique Pédiatrie.* 2006;9(1):63-70.
- 25. Vinod SS, Reed AB, Maxwell J, Cron RQ, Stoll ML.**  
Pediatric rheumatology infusion center: report on therapeutic protocols and infusions given over 4 Years with focus on adverse events over 1 Year. *Pediatr Rheumatol.* déc 2018;16(1):16.
- 26. Ravelli A.**  
Handbook of juvenile idiopathic arthritis. Springer; 2016.
- 27. Prieur A-M.**  
Maladies systémiques et articulaires en rhumatologie pédiatrique. Flammarion Médecine-Sciences; 2009.

**28. Verbsky JW, White AJ.**

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

**29. Zeft A, Hollister R, LaFleur B, Sampath P, Soep J, McNally B, et al.**

Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *JCR J Clin Rheumatol.* 2009;15(4):161-4.

**30. Wulffraat N, de Jager W, Prakken B, Kuis W.**

Early effects of Anakinra in corticosteroid naïve SOJIA patients. *Pediatr Rheumatol.* sept 2008;6(S1):P29, 1546-0096-6-S1-P29.

**31. Ohlsson V, Baildam E, Foster H, Jandial S, Pain C, Strike H, et al.**

Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology.* 2008;47(4):555-6.

**32. Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B, Gahr M.**

Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3525-30.

**33. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeft A, Rabinovich CE, Van Rossum MA, et al.**

Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):545-55.

**34. Pardeo M, Marafon DP, Insalaco A, Bracaglia C, Nicolai R, Messia V, et al.**

Anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis: a single-center experience. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1523-7.

**35. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al.**

A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):747-54.

- 36. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al.**  
Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):302-8.
- 37. Irigoyen P, Olson J, Hom C, Ilowite N.**  
Treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis with anakinra. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2006.
- 38. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J.**  
Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2 mai 2005;201(9):1479-86.
- 39. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, Tassi S, Brisca G, Carta S, et al.**  
The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* mai 2008;58(5):1505-15.
- 40. Rebollo-Polo M, Koujok K, Weisser C, Jurencak R, Bruns A, Roth J.**  
Ultrasound findings on patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission. *Arthritis Care Res.* 2011;63(7):1013-9.
- 41. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED.**  
Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1824-8.
- 42. Marvillet I, Terrada C, Quartier P, Quoc EB, Bodaghi B, Prieur A-M.**  
Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine.* 1 juill 2009;76(4):383-8.
- 43. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, et al.**  
Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1377-81.
- 44. De Kleer IM, Brinkman DMC, Ferster A, Abinun M, Quartier P, Van Der Net J, et al.**  
Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1318-26.

**45. Teillaud J-L.**

Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. Presse Médicale. 1 mai 2009;38(5):825-31.

**46. Arnaud L, Haroche J, Piette J-C, Amoura Z.**

Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives ? Presse Médicale. 1 mai 2009;38(5):749-60.

**47. Lungoci E, Hacard F, Nicolas J-F, Bérard F.**

Hypersensibilité retardée allergique à l'anakinra (Kineret®). Rev Fr Allergol. 2015;55(5):356-8.

**48. Henrickson M, Reiff A.**

Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. J Rheumatol. 2004;31(10):2055-61.

**49. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, Pediatric Rheumatology International Trials Organization, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.**

Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. nov 2004;31(11):2290-4.

**50. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al.**

Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med. 20 déc 2012;367(25):2385-95.

**51. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al.**

The Lancet. 22 mars 2008;371(9617):998-1006.

**52. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, et al.**

Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. Ann Rheum Dis. 2013;72(4):627-8.

**53. Woo P, Wilkinson N, Prieur A-M, Southwood T, Leone V, Livermore P, et al.**

Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. Arthritis Res Ther. 2005;7:R1281-8.

- 54. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Cuttica R, Malattia C, Schneider R, et al.**  
Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJA): tender 52-week data. *Pediatr Rheumatol.* 2012;10(1):1-2.
- 55. Imagawa T, Mori M, Takei S, Kawano Y, Iwata N, Miyoshi M, et al.**  
Efficacy and safety of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody; in patients with polyarticular or oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis. In: *ARTHRITIS AND RHEUMATISM. WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA; 2006. p. S168-S168.*
- 56. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al.**  
Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110-7.
- 57. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, et al.**  
Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1654-60.
- 58. Pacharapakornpong T, Vallibhakara SA-O, Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S.**  
Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* févr 2017;37(2):251-5.
- 59. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al.**  
Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):818-25.
- 60. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A.**  
Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Wiley Online Library; 1991.*
- 61. De Benedetti F.**  
Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(5):533-7.

**62. Wang S-J, Yang Y-H, Lin Y-T, Yang C-M, Chiang B-L.**

Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol.* 2002;21(5):363-8.

**63. Inaba Y, Aoki C, Ozawa R.**

Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [SAT0555]. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(Suppl 3):720.

**64. Woo P, Southwood TR, Prieur A-M, Dore CJ, Grainger J, David J, et al.**

Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol.* 2000;43(8):1849-57.

**65. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al.**

Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol.* 2003;48(4):1093-101.

**66. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kurosawa R, Mori M.**

Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;28(3):231-7.

**67. Urakami T, Manki A, Inoue T, Oda M, Tanaka H, Morishima T.**

Clinical significance of decreased serum concentration of cartilage oligomeric matrix protein in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(5):996-1000.

**68. Nishimoto N, Kishimoto T.**

Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(11):619-26.

**69. Aoki C, Inaba Y, Ozawa R.**

Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [OP-0145]. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(Suppl 3):118.

**70. Ravelli A, Martini A.**

Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet.* 3 mars 2007;369(9563):767-78.

**71. Haines KA.**

Juvenile idiopathic arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65(3):205-11.

- 72. Kimura Y, Pinho P, Walco G, Higgins G, Hummell D, Szer I, et al.**  
Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(5):935-42.
- 73. Russo RA, Katsicas MM.**  
Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol.* 2009;36(5):1078-82.
- 74. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL.**  
Horror Autoinflammaticus : The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Annu Rev Immunol.* avr 2009;27(1):621-68.
- 75. Decelle K, Horton ER.**  
Tocilizumab for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Pharmacother.* juin 2012;46(6):822-9.
- 76. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al.**  
Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;342(11):763-9.
- 77. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al.**  
Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):218-26.
- 78. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, et al.**  
Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1987-94.
- 79. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin S-L, et al.**  
Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1496-504.
- 80. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al.**  
Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2012-21.

- 81. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al.**  
Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2794-804.
- 82. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al.**  
The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1638-44.
- 83. Reiff A.**  
Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1411-5.
- 84. Reiff A.**  
Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-refractory uveitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):2079-80.
- 85. Foeldvari I, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J, Espada G, Horneff G, Bica B, et al.**  
Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1146-50.
- 86. Reddy A, Backhouse O.**  
Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol.* 2003;87(7):925-925.
- 87. Cobo-Ibáñez T, del Carmen Ordóñez M, Muñoz-Fernández S, Madero-Prado R, Martín-Mola E.**  
Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology.* 2008;47(5):731-2.
- 88. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et al.**  
Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(01):226-9.
- 89. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ.**  
Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr.* 2006;149(4):572-5.

- 90. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, et al.**  
Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology*. 2008;47(3):339-44.
- 91. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, et al.**  
Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol*. 1 mars 2007;91(3):319-24.
- 92. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al.**  
Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810-20.
- 93. Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, et al.**  
Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013;23(4):667-73.
- 94. Aoki C, Inaba Y, Choe H, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, et al.**  
Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1171-7.
- 95. Livermore P, Woo P.**  
Experience of one UK site presenting a closer examination of safety and efficacy of Anakinra (Kineret®) in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2008;6(1):1-1.
- 96. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al.**  
Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):1034-43.
- 97. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, Andonopoulos AP, Liossis S-NC.**  
Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):842-3.

**98. Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al.**

Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. In: Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier; 2007. p. 189-97.

**99. Maier J, Birkenfeld G, Pfirstinger J, Schölmerich J, Fleck M, Brühl H.**

Effective treatment of steroid refractory adult-onset Still's disease with anakinra. J Rheumatol. 2008;35(5):939-41.

**100. Raffener B, Botsios C, Dinarello C, Ometto F, Punzi L, Ramonda R.**

Adult-onset Still's disease with myocarditis successfully treated with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. Joint Bone Spine. 2010;78(1):100-1.

**101. Godinho FV, Santos MP, Da Silva JC.**

Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. Ann Rheum Dis. 2005;64(4):647-8.

**102. Fitzgerald AA, LeClercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA.**

Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum. 2005;52(6):1794-803.

**103. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al.**

Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. Ann Rheum Dis. 2009;68(4):519-25.

**104. McCann L, Clare Pain.**

Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. Biol Targets Ther. mars 2009;127.

**105. Quartier P.**

Actualités thérapeutiques des arthrites juvéniles idiopathiques. Rev Rhum. 1 nov 2010;77:A12-7.

**106. Morishita K, Petty R, Cairns R, Bolaria R, Cabral D, Turvey S.**

Serious musculoskeletal infections in children receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: a case series. Clin Rheumatol. juin 2010;29(6):677-81.

**107. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al.**

A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* sept 2007;56(9):3096-106.

**108. Winthrop KL.**

Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol.* nov 2006;2(11):602-10.

**109. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F.**

Focus on adverse events of tumour necrosis factor blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis.* 1 août 2008;67(8):1145-52.

**110. Arriola-Villalobos P, Díaz-Valle D, Alejandre-Alba N, López-Abad C, Méndez-Fernández R, Benítez-del-Castillo JM.**

Bilateral Candida chorioretinitis following etanercept treatment for hidradenitis suppurativa. *Eye.* avr 2008;22(4):599-600.

**111. Harrison M, Cummins C, Horneff G, Southwood T, Mines D.**

Cancer risk in juvenile arthritis patients exposed to etanercept: results from three observational cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(Suppl 3):147.

**112. Ruemmele FM, Prieur AM, Talbotec C, Goulet O, Schmitz J.**

Development of Crohn Disease During Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in a Child With Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(2):203-6.

**113. Dallochio A, Canioni D, Ruemmele F, Duquesne A, Scoazec J-Y, Bouvier R, et al.**

Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept: a French retrospective study. *Rheumatology.* 2010;49(9):1694-8.

**114. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al.**

A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2005;53(1):18-23.

- 115. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K.**  
Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):548-50.
- 116. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, Parker S, Rabinovitch T, Tyrrell PN, et al.**  
Tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology.* 2006;45(8):982-9.
- 117. Schmeling H, Horneff G.**  
Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2005;44(8):1008-11.
- 118. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G.**  
Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):1-14.
- 119. Peek R, Scott-Jupp R, Strike H, Clinch J, Ramanan AV.**  
Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1259-1259.
- 120. Tauber T, Turetz J, Barash J, Avni I, Morad Y.**  
Optic Neuritis Associated With Etanercept Therapy for Juvenile Arthritis. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1 févr 2006;10(1):26-9.
- 121. Bout-Tabaku S, Rivas-Chacon R, Restrepo R.**  
Systemic lupus erythematosus in a patient treated with etanercept for. *J Rheumatol.* 2007;34(12):2503-4.
- 122. Kanakoudi-Tsakalidou F, Tzimouli V, Pratsidou-Gertsis P, Chronopoulou E, Trachana M.**  
The significance of persistent newly developed autoantibodies in JIA patients under long-term anti-TNF treatment. *Cytokine.* 2008;42(3):293-7.
- 123. Menè P, Franeta AJ, Conti G, Stoppacciaro A, Chimenz R, Fede A, et al.**  
Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1):91-3.

**124. Pontikaki I, Gerloni V, Gattinara M, Fantini F.**

Anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis (soJIA) non responsive to antiTNF. *Pediatr Rheumatol.* 2008;6(1):1-1.

**125. Otten MH, Prince FH, Anink J, Ten Cate R, Hoppenreijns EP, Armbrust W, et al.**

Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):721-7.

**126. Kearsley-Fleet L, Heaf E, Davies R, Baildam E, Beresford MW, Foster HE, et al.**

Frequency of biologic switching and the outcomes of switching in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a national cohort study. *Lancet Rheumatol.* 1 avr 2020;2(4):e217-26.

**127. Matters PM.**

NHS England Oct 2015 Clinical Commissioning Policy Statement: Biologic Therapies for JIA. *Paediatric Musculoskeletal Matters.*

**128. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al.**

2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res.* juin 2019;71(6):703-16.

**129. Halyabar O, Mehta J, Ringold S, Rumsey DG, Horton DB.**

Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature. *Paediatr Drugs.* déc 2019;21(6):469-92.

## أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرِاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ  
وَالْأَحْوَالِ بَادِلَةً وَسَعِي فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ  
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمُ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،  
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ اخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ

## الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا

اتِّجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

أطروحة رقم 120

سنة 2021

الأدوية البيولوجية والتهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب  
تجربة قسم طب الأطفال  
بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/07/06

من طرف

الآنسة سكيمة أمليل

المزداة في 13 شتبر 1993 بالدار البيضاء

طبية داخلية سابقة بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأدوية البيولوجية - التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب - الفعالية - السلامة

اللجنة

الرئيس	ل. السعدوني	السيدة
	أستاذة في الطب الباطني	
المشرف	إ. أيت الصاب	السيدة
	أستاذة في طب الأطفال	
الحكام	ر. نعمان	السيد
	أستاذ في طب أمراض الروماتيزم	
	أ. أغوتان	السيد
	أستاذ في طب الأطفال	