



HAL
open science

Accès aux soins et parcours diagnostique des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique

Caroline Freychet

► **To cite this version:**

Caroline Freychet. Accès aux soins et parcours diagnostique des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique. Santé publique et épidémiologie. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1221 . tel-03601468

HAL Id: tel-03601468

<https://theses.hal.science/tel-03601468>

Submitted on 8 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT :
2020LYSE1221

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 205
École doctorale interdisciplinaire sciences-santé

Spécialité de doctorat :
Épidémiologie, santé publique, recherche sur les services de santé

Soutenue publiquement le 20/11/2020, par :
Caroline Freychet

**Accès aux soins et parcours diagnostique
des patients atteints d'arthrite juvénile
idiopathique**

Devant le jury composé de :

François, Patrice/ PU-PH, CHU Grenoble / Université de Grenoble Rapporteur
Quartier, Pierre/ PU-PH, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker / Université
de Paris Rapporteur
Bader-Meunier, Brigitte/ PH, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker /
Université de Paris Examinatrice
Belot, Alexandre/ PU-PH, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant / Université
Lyon 1 Examineur
Georgin Laval, Sophie/ PU-PH, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Tenon,
Université de Paris Examinatrice
Schott Pethelaz, Anne Marie/ PU-PH, Hospices Civils de Lyon/Université Lyon 1
Examinatrice
Touzet, Sandrine/ PH, Hospices Civils de Lyon/Université Lyon 1 Examinatrice
Colin, Cyrille/PU-PH Hospices Civils de Lyon/Université Lyon 1 Directeur de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Administrateur provisoire de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

Dédicace

Mes très sincères remerciements s'adressent d'abord au Pr Cyrille Colin pour m'avoir accordé sa confiance en acceptant de diriger ce travail de thèse. Vous m'avez accompagnée avec beaucoup de bienveillance et d'intérêt.

Je remercie également Dr Sandrine Touzet et le Dr Hassan Serrier pour leur aide dans la rédaction du protocole, leur disponibilité et leur gentillesse.

Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance au Pr Alexandre Belot, qui a eu l'idée de ce travail, m'a guidée dans les choix importants et soutenue pleinement dans les difficultés. Cher Alex, c'est un réel plaisir de travailler avec toi et j'espère avoir encore cette chance à l'avenir.

Je remercie également le Pr Justine Bacchetta et le Pr Pierre Cochat qui m'ont encouragée à conduire cette recherche.

Un immense merci à Aurélie Chausset, sans qui cette thèse n'aurait pu aboutir : nos réunions téléphoniques régulières, notre envie partagée d'aller au bout des choses, ta rigueur et ton professionnalisme m'ont aidée à de multiples reprises à surmonter les difficultés. Nos projets communs continuent pour mon plus grand plaisir !

Ce travail n'aurait pas été possible sans l'accompagnement enthousiaste et efficace des équipes de rhumatologie pédiatrique et de biostatistiques de Clermont Ferrand (le Dr Etienne Merlin, le Dr Bruno Pereira, Céline Lambert et le Dr Stéphane Echaubard).

Je tiens à adresser ma profonde gratitude au Dr Sujata Sawhney qui m'a ouvert les portes de son service, transmis ses connaissances, offert la possibilité d'étendre ma thématique de recherche en Inde et également permis de comprendre un peu mieux ce pays fascinant.

J'y associe toute l'équipe de Sir Ganga Ram Hospital qui m'a beaucoup apporté, tant sur le plan professionnel que sur le plan humain : le Dr Sumidha Jain : confidente et coéquipière de longues journées de data collection. La vie ne t'a pas permis poursuivre tes projets, sache que je garde dans mon cœur ton sourire et ta sérénité ; le Dr Manjari Agarwal toujours volontaire et persévérante; et le Dr Véronique Dinand, compatriote du bout du monde qui a réalisé les analyses statistiques avec tant de gentillesse. Je reste nostalgique de cette belle et folle expérience indienne à vos côtés.

J'adresse ma sincère gratitude au Dr Brigitte Bader-Meunier et au Pr Pierre Quartier pour leur précieux enseignement au quotidien et pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je remercie également le Pr Patrice François pour avoir participé pendant 3 ans au comité de cette thèse et le Pr Anne Marie Schott et le Pr Sophie Georgin Laviaille pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Je remercie également le Dr Florence Aeschlimann et le Dr Erica Nieuwenhove pour leur écoute attentive et leurs conseils avisés.

Au moment de soutenir cette thèse j'ai pensée toute particulière pour les enfants et leurs familles dont les histoires singulières m'ont interpellée et donné l'envie de mieux comprendre leur parcours.

Je ne peux omettre ici de citer mes parents qui m'ont transmis le goût de l'effort et de la persévérance. Sans oublier leur précieuse aide et leur disponibilité sans limite pour s'occuper de leurs petits enfants !

Et enfin merci plus que tout à ceux qui sont le sel de ma vie, dont la simple pensée me remplit d'amour, de joie et de sérénité : Clément, Clotilde et Lucien.

Vis comme si tu devais mourir demain

Apprends comme si tu devais vivre toujours

Gandhi

A la mémoire du Dr Sumidha Jain

Table des matières

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS	9
RÉSUMÉ EN ANGLAIS	10
PUBLICATIONS ET TRAVAUX LIÉS A LA THESE	13
ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION : PROBLEMATIQUE, OBJECTIFS ET ETAPES DU TRAVAIL DE THESE	16
DEFINITION ET DESCRIPTION DES ARTHRITES JUVENILES IDIOPATHIQUES (AJI).....	16
COMPLICATIONS DES AJI.....	18
INTÉRÊT D'UN ACCÈS PRÉCOCE AUX SOINS POUR LES ENFANTS ATTEINTS D'ARTHRITE JUVENILE IDIOPATHIQUE (AJI) ET RECOMMANDATIONS DISPONIBLES.....	19
LITTÉRATURE DISPONIBLE EN 2016	20
LE PARCOURS DIAGNOSTIQUE : LE VECU DES ENFANTS ET LEUR FAMILLE, UNE APPROCHE MIXTE	22
LE DÉLAI DIAGNOSTIQUE : UNE PROBLÉMATIQUE COMMUNE AUX MALADIES RARES	29
HYPOTHÈSE DE TRAVAIL ET PISTES DE RÉFLEXION	31
OBJECTIFS DE LA THESE	33
ÉTAPES DU TRAVAIL DE THESE	34
ÉTUDES OBSERVATIONNELLES	36
ARTICLE 1 : DESCRIPTION DU PARCOURS DIAGNOSTIQUE D'ENFANTS ATTEINTS D'AJI : UNE ÉTUDE RETROSPECTIVE, OBSERVATIONNELLE, BICENTRIQUE RÉALISÉE DANS DEUX CENTRES DE COMPÉTENCE FRANÇAIS.	36
<i>Évaluation du délai d'accès au RP dans deux centres de compétence français</i>	44
<i>Variation du délai d'accès au RP selon le type d'AJI et la présentation clinique des enfants</i>	44
<i>Facteurs prédictifs du délai d'accès au RP</i>	45
<i>Description du parcours diagnostique</i>	45
<i>Promouvoir au sein du centre de compétence la formation des médecins à l'AJI :</i>	46
<i>Le parcours de soins des patients atteints d'AJI, une illustration du cloisonnement entre le système de soins ambulatoire et le système de soins hospitalier</i>	47
<i>L'organisation française associant des centres de référence et des centres de compétence semble offrir une offre de soins comparable sur le territoire</i>	48
<i>Quelles perspectives pour diminuer l'errance diagnostique en France des enfants atteints d'AJI ?</i>	49
ARTICLE 2 : ÉVALUATION DES FACTEURS PRONOSTIQUES DU DÉLAI D'ACCÈS AU RP DE PATIENTS ATTEINTS D'AJI DANS UN CENTRE INDIEN TERTIAIRE : UNE ÉTUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE.	53
<i>L'inégal et insuffisant système de soins indien</i>	65
<i>Évaluation du délai d'accès au RP et spécificités phénotypiques et contextuelles de la population indienne impactant le délai</i>	67
<i>Une multitude d'intervenants dans la prise en charge des enfants avant la première consultation en RP et en particulier le rôle clef du rhumatologue adulte</i>	68

<i>La distance : un facteur prédictif majeur du délai d'accès au RP.....</i>	69
<i>L'efficience du système de santé privé en Inde.....</i>	69
<i>Le sexe féminin : un facteur prédictif supposé mais non confirmé dans une société avec une nette préférence pour les garçons.....</i>	70
<i>Des résultats qui semblent difficilement transposables à l'ensemble du pays.....</i>	71
<i>Quelles perspectives pour diminuer en Inde l'errance diagnostique des patients atteints d'AJI ?.....</i>	71
DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	74
ARTICLE 3 : ACCES AUX SOINS DE RHUMATOLOGIE PEDIATRIQUE DANS L'AJI : QUE SAVONS-NOUS ?.....	74
<i>Données générales.....</i>	105
<i>Impact de la présentation clinique et biologique sur le délai d'accès au RP.....</i>	105
<i>L'AJI de forme systémique, une entité clinique à part avec un délai d'accès au RP beaucoup plus court que les autres formes d'AJI.....</i>	106
<i>L'errance diagnostique des patients, entre rendez-vous médicaux multiples et investigations inutiles....</i>	106
<i>Intérêt de renforcer la formation des médecins libéraux et hospitaliers et le développement de réseaux de soins entre spécialistes et non spécialistes pour favoriser la formation continue</i>	107
<i>Augmenter le nombre de RP.....</i>	108
<i>La difficulté de l'examen articulaire pédiatrique : une des clefs du problème ?.....</i>	108
<i>Un dépistage est-il possible ?.....</i>	109
<i>Nécessité d'un circuit fléché, facile d'accès et connu des médecins de premier recours et organisé pour évaluer l'enfant dans les 4 semaines qui suivent la demande</i>	109
<i>Un exemple de réseau de soins organisé dans la prise en charge des maladies rares : l'exemple de la France.....</i>	110
<i>La situation propre aux pays à moyen et faible revenu.....</i>	110
<i>Le délai d'accès au RP à travers le monde : une durée sensiblement similaire malgré des systèmes de soins très différents.....</i>	111
<i>Limites des données disponibles.....</i>	112
<i>La recherche sur le délai d'accès au RP : next step ?</i>	113
CONCLUSION :.....	114
BIBLIOGRAPHIE	116

Résumé en français

Au début de l'évolution de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), il existe une fenêtre d'opportunité pendant laquelle l'introduction d'une thérapeutique efficace améliore considérablement le devenir des patients. Une meilleure compréhension du délai d'accès au rhumatologue pédiatre (RP) et du parcours de soins des enfants est nécessaire.

Dans une cohorte française, le délai médian d'accès au RP était de 3,3 mois et bien que les formes non systémiques d'AJI ne soient pas des urgences, 45% étaient passés par ce service.

Dans une cohorte indienne ce délai était 4,1 mois. Un quart des patients avait été diagnostiqué et traité par des médecins autres que le RP.

Dans la littérature, le délai d'accès au RP variait entre 3 et 10 mois. Les patients présentant une forme systémique d'AJI avaient le délai d'accès le plus court. Certains paramètres clinico-biologiques comme la présence d'un gonflement articulaire, de fièvre, d'une élévation de la CRP ou de la VS étaient associés avec un délai plus court. Inversement, des enthésites, un âge plus élevé au début des symptômes ou une douleur isolée allongeaient le délai.

Étonnamment, le délai d'accès au RP variait assez peu entre les pays ou régions du monde alors que les systèmes de soins sont très différents.

Des recommandations de prise en charge diagnostique standardisées préconisant une formation des médecins de premier recours à l'AJI, une collaboration entre les différents intervenants hospitaliers et libéraux et un accès direct, facile et rapide (dans les 4 semaines après la demande de consultation) au RP doivent être élaborées afin de réduire le délai d'accès aux soins spécialisés à ces enfants et limiter la perte de chance.

Mots clefs : rhumatologie pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, parcours diagnostique, délai d'accès aux soins

Résumé en anglais

Access to pediatric rheumatology care and diagnostic pathway in Juvenile idiopathic arthritis (JIA)

JIA studies demonstrate that there is a “window of opportunity” early in the disease course during which appropriate management improves outcomes. A better understanding about access to pediatric rheumatology (PR) care and care pathways is required.

In a French cohort, median time to first PR visit was 3.3 months, the median number of health care practitioners met was 3 and although non-systemic JIA are not an emergency, 45% were referred to the emergency room.

In an Indian cohort, median time from symptom onset to first PR visit was 4.1 months and median distance travelled 119.5 km. 24% were previously diagnosed as JIA and managed by non pediatric rheumatologists before first PR visit with a worse outcome.

In the literature, the median time to first PR visit ranged from 3 to 10 months, with some disparities between referral pathway and patient characteristics. Patients with systemic-onset JIA had the shortest time to referral. Some clinical and biological factors such as swelling, fever, elevated CRP and/or ESR were associated with a shorter time to first PR visit. Conversely, enthesitis, older age at symptom onset, or pain were associated with a longer time. Whatever the country or world region, and despite disparities in healthcare system organization and health care practitioner availabilities, times to access PR were not wide-ranging.

Standardized clinical guidelines, doctors training, collaboration networks between hospital and outpatient practice, and fast-track pathways to facilitate prompt referral to specialized teams during the 4 weeks after referral have to be implemented to reduce worldwide disparities in health care.

Keywords: Pediatric rheumatology, Juvenile Idiopathic Arthritis, Referral pathway, Access to care, Time to referral

Laboratoire:

HESPER (Health Services and Performance Research)

Faculté de médecine Lyon Est

8 avenue Rockefeller

69003 Lyon

Publications et travaux liés à la thèse

Publications :

- 1) **Access to pediatric rheumatology care in JIA: what do we know?** Accepted for publication in June 2020, Rheumatology. Aurélie Chausset, Bruno Pereira, Stéphane Echaubard, Etienne Merlin, Caroline Freychet
- 2) **Factors impacting referral of JIA patients to a tertiary level pediatric rheumatology center in north India: a retrospective cohort study.** Pediatric rheumatology. 2020, March 03, C Freychet *, M Agarwal *, S Jain, A Shivpuri, A Singh, V Dinand, S Sawhney
- 3) **Medical pathways of children with juvenile idiopathic arthritis before referral to pediatric rheumatology centers.** Joint Bone Spine. 2019 May 20, Freychet C, Lambert C, Pereira B, Stephan JL, Echaubard S, Merlin E, Chausset A

Communications orales :

- 1) **Délai diagnostique des patients atteints d'AJI de la JIR cohorte**, congrès de la société française de rhumatologie, Paris, Janvier 2018
- 2) **Medical pathways of children with juvenile idiopathic arthritis before referral to pediatric rheumatology centers**, congrès de la société européenne de rhumatologie pédiatrique, young investigator meeting, Athènes, Septembre 2017

Communications affichées :

- 1) **Medical pathways of children with juvenile idiopathic arthritis before referral to pediatric rheumatology centers**, congrès de la société française de rhumatologie pédiatrique, Brest, Mai 2018
- 2) **Medical pathways of children with juvenile idiopathic arthritis before referral to pediatric rheumatology centers**, congrès de la société européenne de rhumatologie pédiatrique, Septembre 2017

Autres publications et travaux réalisés au cours de la thèse :

- 1) **Purpura rhumatoïde**, C Freychet, A Belot, chapitre du livre, pédiatrie pour le praticien, Mai 2020

- 2) **RMND1 Mutations in Two Siblings: Severe Renal Hypoplasia but Different Levels of Extrarenal Abnormality Severity: The Ethics of Decision Making** E Broenen , B Ranchin , C Besmond , C Freychet, A Fouilhoux , T Perouse de Montclos , D Ville , J Bacchetta, 2019 Sep, Arch Pediatr

- 3) **Vascularites** C Freychet, A Belot, EMC Août 2019

- 4) **A quest for Q fever**, Laura Olivier-Gougenheim , Caroline Freychet , Sophie Collardeau-Frachon, Chantal Roure-Sobas, Sylvie Di Filippo, Roberto Riva, Jean-Christophe Lega, Alexandre Belot, The Lancet, Aout 2019

- 5) **Que doit savoir l'interniste des maladies systémiques pédiatriques ?** C Freychet, N Cabrera, C Picard, A Belot, Chapitre, du livre « Diagnostics difficiles en médecine interne » Avril 2018

- 6) **Skeletal impairment in Pierson syndrome: Is there a role for the laminin β 2 in bone physiology?** Bone. 2018 Jan, Beaufils C, Farlay D, Machuca-Gayet I, Fassier A, Zenker M, Freychet C, Bonnelye E, Bertholet-Thomas A, Ranchin B, Bacchetta J

- 7) **Adolescent et lupus érythémateux systémique juvénile : Lost in Transition.** La lettre du rhumatologue Octobre 2017. C Freychet, JP Larbre, JC Lega, H Marotte, M Hofer, A Belot

- 8) **Spécificités pédiatriques des vascularites.** C Freychet, A Belot, La revue du rhumatisme, Juin 2017

- 9) **MISS questionnaire in French version: a good tool for children and parents to assess methotrexate intolerance.** Clin Rheumatol Jun 2017;36(6):1281-1288. Chausset A, Fargeix T, Pereira B, Echaubard S, Duquesne A, Desjonquères M, Freychet C, Belot A, Merlin E

Abréviations

AJI : arthrite juvénile idiopathique

CRP : protéine C réactive

FR : facteur rhumatoïde

RP : rhumatologue pédiatre

VS : vitesse de sédimentation

Introduction : Problématique, objectifs et étapes du travail de thèse

Définition et description des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

L'AJI est un groupe nosographique hétérogène regroupant les atteintes inflammatoires articulaires sans cause connue, débutant avant l'âge de 16 ans et d'une durée supérieure à 6 semaines(1) . Bien que ce soit la première cause d'arthrite chronique chez l'enfant, l'AJI est considérée comme une maladie rare(2): sa prévalence estimée varie entre 15,7(3) et 19,8/100 000(4)). Il semblerait néanmoins que cette pathologie soit largement sous diagnostiquée(5).

La classification des AJI a fait l'objet d'un long cheminement et a été source de grandes confusions entre les Nord-Américains qui utilisaient le terme d'arthrite rhumatoïde juvénile(6) et les Européens qui préféraient le terme arthrite chronique juvénile(7). En 1996, a été établie la première classification internationale (ILAR), révisée en 1997 (Durban), puis en 2001 (Edmonton) aboutissant à la classification actuellement utilisée(8). Les AJI sont divisées en 7 groupes présentés dans le tableau 1.

La société européenne de rhumatologie pédiatrique PReS a récemment proposée une nouvelle classification des AJI en 5 formes(9) dont l'évaluation est en cours.

Tableau 1 : Critères de classification ILAR des AJI

Arthrite(s) d'étiologie inconnue, évoluant depuis plus de 6 semaines et ayant débuté avant le 16 ^{ème} anniversaire			
Sous-groupe (fréquence)	Critères diagnostiques :	Age moyen au lers symptômes	Sex ratio
Forme systémique (4 à 17%)	Fièvre quotidienne évoluant depuis 15 jours, objectivée au minimum 3 jours consécutifs ET arthrite(s) associée à 1 critère parmi : 1) Rash évanescent 2) Adénopathies, 3) Hépatomégalie ou splénomégalie 4) Sérites Critères d'exclusion : a, b, c, d	1-5 ans	Filles=garçons
Oligoarthritis (27 à 56%)	Atteinte d'une à quatre articulations pendant les 6 premiers mois de la maladie Critères d'exclusion : a, b, c, d, e	2 -4 ans	Filles >>> garçons
Polyarthrite FR négatif (11 à 26%)	Atteinte de 5 articulations ou plus pendant les 6 premiers mois de la maladie, négativité du facteur rhumatoïde Critères d'exclusion : a, b, c, d, e	2-4 ans et 9-11 ans	Filles >> garçons
Polyarthrite FR positif (2 à 7%)	Atteinte de 5 articulations ou plus, positivité du facteur rhumatoïde Critères d'exclusion : a, b, c, e	Adolescence	Filles >> garçons
Arthrite avec enthésite (3 à 11%)	Arthrite + enthésite, ou arthrite associée à 2 critères parmi : 1) Rachialgies inflammatoire ou douleur sacro-iliaques 2) Présence du HLAB27 3) Début chez un garçon de plus de 6 ans 4) Uvéite antérieure aiguë 5) Antécédent au 1 ^{er} degré de spondylarthropathie, ou arthrite avec enthésite, ou uvéite antérieure aiguë/syndrome de Reiter, ou sacroiliite associée à une entéropathie inflammatoire Critères d'exclusion: a, d, e	6-10 ans	Garçons >> filles
Arthrite psoriasique (2 à 11%)	Arthrite + psoriasis ou arthrite ou psoriasis associé à 2 critères parmi : 1) dactylite 2) ongle ponctué ou onycholyse 3) psoriasis chez un parent au 1 ^{er} degré Critères d'exclusion: b, c, d, e	2-4 ans 9-11 ans	Filles >> garçons Garçons>> filles
Indifférenciée (5%)	Arthrite ne répondant pas aux sous catégories précédentes		

* Critères d'exclusions

a : Psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent de 1er degré, b : Arthrite chez un garçon HLAB 27 débutant après l'âge de 6 ans, c : Spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacroiliite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aiguë ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1er degré, d : Présence de facteur rhumatoïde IgM à deux reprises à 3 mois d'intervalle, e : Présence d'une arthrite systémique chez le patient.

Complications des AJI

En l'absence de traitement efficace les conséquences des AJI peuvent être sévères et multiples :

- Articulaires avec risque de destruction ostéocartilagineuse à l'origine de douleurs, de raideur, de déformations, d'inégalité de longueur des membres(10). Dans une étude évaluant 157 patients après 7 ans d'évolution de la maladie, 47% présentaient des séquelles sur une ou plusieurs articulations. Les articulations les plus fréquemment touchées étaient le poignet, le coude et les interphalangiennes(11).

L'atteinte de certaines articulations est difficile à évaluer cliniquement et nécessite un examinateur expérimenté. C'est le cas des articulations temporo-mandibulaires atteintes chez 40 à 80% des enfants entraînant des douleurs lors de l'alimentation, des difficultés d'élocution et à long terme en l'absence de traitement efficace un microrétrognatisme(12)(13).

- Ophthalmologiques avec un risque accru, d'uvéite antérieure chronique bilatérale, non granulomateuse longtemps asymptomatique avec évolution insidieuse, baisse tardive de l'acuité visuelle et risque de cécité définitive en l'absence de traitement. Les complications sont multiples : kératopathie en bande, synéchies postérieures, cataracte, glaucome, hypotonie, œdème maculaire. L'incidence des uvéites varie entre 10 et 30% des AJI en fonction des séries cependant la forme oligoarticulaire est la forme la plus à risque (45%)(14). Dans 3 à 7 % des cas, l'uvéite est diagnostiquée avant le début de l'AJI(14). Un dépistage à la lampe à fente dès le diagnostic de l'AJI puis un suivi régulier à une fréquence propre à chaque sous type d'AJI est indispensable(15)(16).

- Générales: syndrome d'activation macrophagique qui représente à court terme la complication la plus sévère des AJI systémiques avec un risque léta(17), retard de croissance et ostéoporose décrits respectivement chez 10 % et 8% des patients du fait de l'inflammation chronique et d'une corticothérapie prolongée(18), atrophie musculaire secondaire au déconditionnement à l'effort.
- Psychologiques et sociales : les complications somatiques (douleur, raideur, fatigue, difficultés visuelles) engendrent une limitation importante des actes de la vie quotidienne nécessitant des adaptations quotidiennes et une dégradation majeure de la qualité de vie(19). Une étude internationale réalisée sur 3 167 patients a mis en évidence une corrélation négative entre la perception de bien-être physique et le degré d'invalidité. Le bien-être psychosocial était également corrélée négativement avec l'intensité de la douleur(20). En cas de maladie non contrôlée un absentéisme scolaire est fréquemment observé, corrélé avec le score d'activité de la maladie et le nombre d'articulations douloureuses(21)(22). Par ailleurs en pratique clinique, il semblerait que les enfants pour lesquels l'obtention de la rémission a été longue et difficile, un phénomène de douleurs chroniques est souvent associé. Un mécanisme d'amplification de la douleur déclenché par les douleurs inflammatoires initiales est suspecté. Ces douleurs persistent ensuite indépendamment de l'activité de la maladie.

Intérêt d'un accès précoce aux soins pour les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et recommandations disponibles.

Il a été décrit, au début de la maladie, une « fenêtre d'opportunité thérapeutique » pendant laquelle l'introduction d'un traitement efficace est capitale pour enrayer l'évolution naturelle

de la maladie et diminuer la survenue de séquelles(23)(24)(25). L'activité de la maladie pendant les premières années de suivi est corrélée aux séquelles articulaires à long terme(26). Les recommandations actuelles préconisent une évaluation rapide et l'introduction précoce d'un traitement par une équipe spécialisée afin d'atteindre, dans les 6 mois, la rémission(27).

Il n'existe pas de recommandations internationales consensuelles sur le délai d'accès au RP et le parcours de soins des enfants atteints d'AJI, cependant la société britannique de rhumatologie adulte et pédiatrique a élaboré en 2010 des recommandations qui préconisent que les enfants pour lesquels une AJI est suspectée doivent être évalués par une équipe de rhumatologie pédiatrique dans les 10 semaines qui suivent l'apparition des premiers symptômes et qu'une première consultation doit être programmée dans les 4 semaines qui suivent la demande(28).

Littérature disponible en 2016

Au moment de l'élaboration du protocole de thèse en 2016, très peu de données étaient disponibles sur le sujet (cf article 3, tableau 1, revue exhaustive de la littérature réalisée en 2020).

Le plus grand nombre de publications sur cette question avaient été réalisées au Royaume-Uni. En effet le suivi des patients à partir de 2001 dans une cohorte multicentrique, prospective, Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS) a permis d'explorer la problématique du délai d'accès au RP dans différents articles (5) incluant entre 427(29) et 1066 enfants(30). Les auteurs ont mis en évidence une association entre la sévérité de la maladie à la première évaluation par le RP et la durée des symptômes(29), mais également entre l'activité de la maladie à un an et celle au diagnostic(31). Ces articles renforcent l'idée d'une fenêtre d'opportunité thérapeutique nécessitant un diagnostic réalisé au plus vite et une initiation rapide des traitements efficaces.

Le délai médian d'accès au RP était de 4,6 mois. Le délai le plus court était décrit pour les formes systémiques (1,6 mois) et le plus long pour les patients diagnostiqués arthrite psoriasique (8,6 mois). Les facteurs prédisposant à un long délai d'accès au RP étaient un âge élevé au début des symptômes et une vitesse de sédimentation (VS) basse. Le niveau socio-économique des parents n'influait pas le délai d'accès au RP(32). Seulement 20 % des enfants avaient été évalués pendant les 10 premières semaines de l'évolution de la maladie et 50 % dans les 4 semaines qui suivaient la demande d'avis spécialisé comme préconisent les recommandations(28). Malgré une meilleure connaissance de l'AJI sur les 20 dernières années et notamment l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge rapide, le délai d'accès au RP n'a pas diminué entre 2001 et 2011(30).

Une autre étude britannique, moins récente, avait évalué le délai d'accès au RP de 152 enfants atteints d'AJI à 4,6 mois(33). Au cours de leur parcours diagnostique ils avaient été adressés à de multiples spécialistes autres que des RP et 11% avaient eu des explorations invasives non nécessaires (arthroscopie, biopsie synoviale) mais aucun n'avait été évalué par un ophtalmologue à la recherche d'une uvéite dont la gravité a été expliquée précédemment.

Deux études canadiennes étaient disponibles, une monocentrique avec 35 patients(34) publiée en 2009 et une multicentrique avec 319 patients(35) publiée en 2010 dans lesquelles le délai d'accès médian au RP était de 5,5 et 3,7 mois. Les facteurs prédictifs d'un long délai d'accès au RP étaient la présence d'une enthésite ou de douleurs du talon. Au contraire la fièvre, une boiterie, une origine asiatique ou des parents d'un niveau d'éducation élevé étaient associés avec un délai plus court.

Une étude Allemande publiée en 2009 à propos de 132 patients(36) avait mis en évidence un délai d'accès au RP médian de 3 mois. Une donnée particulièrement intéressante était que les

patients consultaient rapidement un médecin de premier recours (délai médian 10 jours) mais que le délai entre la première consultation avec un professionnel de santé et celle avec un RP était de 2 mois. De plus, avoir été adressé par un chirurgien orthopédiste et habiter loin du service de RP prédisposaient à un délai d'accès au RP plus long.

La seule donnée disponible en France provenait d'une cohorte de 95 enfants atteints d'AJI sévère dans laquelle le délai diagnostique était 4 mois sans plus de détails sur le délai diagnostique ou sur le parcours des patients(37).

Aucune donnée n'était disponible dans les pays à faible ou moyen revenu.

Dans tous les articles, et dans un commentaire qui en faisait la synthèse(38), les auteurs énoncent clairement que le parcours diagnostique des enfants est complexe et que le délai médian d'accès au RP des patients est trop long avec des conséquences sur l'évolution ultérieure de la maladie et la perte de chance des enfants.

Afin d'avoir une vision plus complète de la problématique, la doctorante a souhaité recueillir le point de vue des enfants et de leur famille sur ces délais.

[Le parcours diagnostique : le vécu des enfants et leur famille, une approche mixte](#)

Entre novembre 2015 et juillet 2016, la doctorante a mené une étude descriptive et analytique, via une double approche quantitative et qualitative avec pour objectif l'évaluation des délais diagnostiques et le vécu de cette période par les enfants et leur famille. L'étude avait été

proposée à tous les nouveaux cas d'AJI du CHU de Saint Etienne diagnostiqués entre novembre 2015 et juillet 2016.

Les entretiens étaient semi dirigés et les thématiques proposées à la réflexion des patients étaient : 1° le vécu de cette période d'attente et leur ressenti ; 2° l'évaluation de l'organisation du système de soins hospitalier et libéral ; 3° l'adaptation de la vie quotidienne : aménagement du temps de travail des parents, aménagement de la scolarité de l'enfant, aménagement des activités extra scolaires, pairs mobilisés pour faire face à cette réorganisation de la vie quotidienne ; 4° le recours aux médecines complémentaires ; 5° le recours aux informations disponibles sur internet et le fait d'avoir évoqué le diagnostic d'AJI avant qu'il ne soit confirmé par le corps médical ; 6° le vécu au moment du diagnostic : angoisse importante ou soulagement ; 7° les améliorations à apporter au parcours de soins.

Seize enfants et leurs familles avaient été inclus. L'âge médian des patients était de 9 ans (2-16). Le délai d'accès médian au RP était de 5,8 mois (0,5-31). Le nombre médian de médecins rencontrés avant le rhumatologue pédiatre était de 3 (2-5). Le délai diagnostique le plus court était celui des AJI formes systémiques tandis que celui des arthrites associées à une enthésite était le plus long.

Au total 16 mères et 4 pères avaient été interviewés. La durée moyenne de l'entretien était de 30 minutes, l'entretien le plus long avait duré 50 minutes, l'entretien le plus court 20 minutes.

Pour tous les parents cette période d'attente était décrite comme très anxiogène, 10 parents avaient eu initialement des difficultés à considérer les symptômes articulaires de leur enfant qu'ils assimilaient à une pathologie de la personne âgée « *Pour moi c'était impossible qu'un*

enfant ait mal aux articulations, l'arthrose c'est une maladie de personne âgée » ou encore « Le matin elle était toute bloquée : on aurait dit une petite vieille ».

La plupart des parents avaient manifesté des craintes d'irréversibilité de la maladie avec une peur majeure d'ankylose « *On a imaginé plein de choses : que ça le déforme, qu'il ne puisse plus jamais marcher et qu'il reste cloué dans un fauteuil toute sa vie » ou encore « On s'est dit que c'était une maladie qu'on ne connaissait pas, on a cru qu'elle était condamnée bichette et on s'est demandé si elle remarcherait un jour ».*

Les parents exprimaient clairement le fait que la gestion quotidienne des symptômes de l'AJI s'était avérée extrêmement compliquée en l'absence de diagnostic avec a posteriori un fort sentiment de culpabilité parentale. « *Pour les parents c'est un vrai dilemme : un enfant qui joue, qui participe à des activités extra scolaires, et qui comme ça, se retrouve avec des douleurs articulaires invalidantes... Il faut arriver à redéfinir les priorités entre le repos, les copains, l'école, la psychologie. Nous on voyait bien qu'il n'allait pas bien et que ça ne s'améliorait pas mais les médecins nous rassuraient, nous disaient que ça allait passer. Du coup, on le poussait à tout faire comme avant, alors qu'en fait il ne pouvait pas ».*

Toutes les familles avaient déclaré avoir adapté leur vie quotidienne. La famille et surtout les grands parents étaient la principale source d'aide, les modes de garde avaient aussi été aménagés pour la majorité des familles. Seules les mères avaient adapté leur temps de travail: 5 de façon temporaire par le moyen des « jours enfant malade », 3 avaient diminué leur temps d'activité et 2 l'avaient complètement cessée.

Sur les 14 enfants scolarisés, 3 n'avaient pas pu aller à l'école pendant plus de 2 mois et parmi eux 2 avaient eu recours à une scolarisation à domicile, 3 avaient suspendu leur scolarisation de façon ponctuelle, 5 avaient continué leur scolarité sans absence mais grâce à des aménagements à l'école et 2 n'avaient eu aucune répercussion sur leur scolarisation.

Tous les enfants avaient cessé leurs activités extra scolaires. Dix familles avaient eu recours aux médecines complémentaires : 8 à l'homéopathie, 2 à l'ostéopathie, 2 à l'acupuncture et 2 à la naturopathie.

Peu d'enfants avaient manifesté l'envie de s'exprimer pendant l'entretien, cependant 4 d'entre eux avaient évoqué un sentiment d'injustice par rapport aux enfants de leur âge tant que leurs symptômes articulaires n'étaient pas contrôlés.

Sur les 20 parents interviewés, 15 n'avaient pas eu recours à l'information médicale sur le web avant que le diagnostic ne soit posé, parmi eux 7 ont consulté internet après l'annonce du diagnostic. Trois familles avaient fait le diagnostic d'AJI chez leur enfant avant qu'il ne soit confirmé par le corps médical. Il semble surprenant que la majorité des parents ait préféré ne pas avoir recours à internet. En effet l'accès à l'information médicale sur internet est largement répandu dans notre société. Une récente étude a montré que 35% des patients utilisent internet pour trouver l'étiologie de leurs symptômes et parmi eux, 41% des patients ont une confirmation par le corps médical de la pathologie suspectée (39). Cependant pour la majorité des parents, cette absence de travail d'information était un choix mesuré et réfléchi : ils ne souhaitent pas avoir accès à des données médicales qu'ils pensaient avoir du mal à analyser et pour lesquelles ils risquaient d'évoquer des diagnostics erronés et inquiétants « *Je n'ai pas voulu regarder, déjà je voulais attendre le nom précis de la maladie mais depuis que je sais je ne l'ai toujours pas fait. Qu'est-ce qu'il est bon de savoir ? (silence) On n'est pas plus heureux quand on sait trop (silence). Ce qu'il est important de savoir c'est quoi faire en cas d'urgence et pourquoi, mais ça c'est le médecin qui nous le dit* ». Sur les 7 parents qui avaient consulté internet après l'annonce du diagnostic, 3 ont été satisfaits de leurs recherches tandis que 4 ont estimé ne pas avoir pu évaluer la pertinence des informations trouvées si bien que ces données

se sont transformées en un lourd fardeau anxigène dont ils auraient préféré ne pas avoir connaissance : *« Je pense qu'il ne faut pas aller sur internet : quand j'y suis allée, j'ai lu et appris plein de choses sur la maladie mais du coup ça m'a mis le doute et ça m'a vraiment stressée : si c'était pas la bonne arthrite, et si c'était pas le bon traitement, et si je pouvais utiliser autre chose pour la soigner... Mais en fait chaque site ou forum disait la sienne, du coup j'ai arrêté : j'y vais plus et c'est beaucoup mieux car c'est pas mon rôle de maman »*. Sur les 5 parents qui avaient cherché sur le web avant l'annonce du diagnostic d'AJI, 3 avaient fait le diagnostic chez leur enfant et considéraient que leurs recherches avaient accéléré la prise en charge *« On savait que c'était ça, du coup on a dit à notre médecin : c'est sûr docteur, c'est une arthrite juvénile idiopathique il a tous les symptômes, envoyez-nous chez un rhumatologue pédiatre »*. Ces récits illustrent toute l'ambivalence du cyberspace, à la fois libérateur et contraignant (40). Cependant quel que soit leur choix face à l'accès aux données sur le web, la majorité des parents pensait qu'un site officiel validé par des équipes médicales compétentes, destiné aux parents, avec des termes médicaux simples faciliterait énormément l'information des parents.

Les sentiments après l'annonce du diagnostic étaient assez différents selon les familles : 13 parents avaient été soulagés qu'un diagnostic leur soit donné tandis que pour 7 autres la connaissance du diagnostic de l'AJI avait été très anxigène.

Plusieurs échelles temporelles successives étaient décrites par les parents et sont retrouvées dans d'autres maladies chroniques pédiatriques (41): tout d'abord une longue phase pendant laquelle de multiples consultations se succèdent sans que le temps qui s'écoule ne soit considéré par les professionnels de santé comme un danger potentiel. Puis une première accélération temporelle lorsque la date de la consultation de rhumatologie est fixée, car en cas de suspicion d'AJI au CHU de Saint-Etienne, l'enfant était évalué au plus vite: *« A partir du moment où on a le rendez-vous on a commencé à s'inquiéter car pendant longtemps ce n'était pas urgent, il*

fallait se laisser du temps, puis d'un coup on a une consultation dans un délai rapide en rhumatologie pédiatrique. Là on stresse car on se dit : il a regardé le dossier et il a trouvé quelque chose ». Enfin l'accélération ultime lors de l'annonce diagnostic, en quelques minutes le père et la mère deviennent parents d'enfant porteur d'une maladie chronique (42) qu'il convient de traiter le plus rapidement possible au risque de séquelles articulaires ultérieures, « *Pour nous c'était trop rapide, tout allait très vite et on avait besoin d'un deuxième avis car c'était trop différent de tout ce qui nous avait été dit avant* ». Ainsi, lors de la consultation d'annonce, il est essentiel que le RP connaisse le parcours diagnostique de l'enfant pour mieux comprendre les possibles réactions de déni ou de stupéfaction face au diagnostic.

Tous les parents interviewés ont décrit cette période comme trop longue et très anxiogène. Ils étaient tous favorables à l'idée de travaux de recherche ayant pour objectif une meilleure compréhension du parcours diagnostique des enfants permettant ainsi de réduire le temps d'errance.

Au niveau national, l'association Kourir(43) regroupant les parents d'enfants et adolescents atteints d'Arthrite Juvénile Idiopathique et autres maladies rhumatismales a fortement soutenu le projet de thèse.



KOURIR

Association française regroupant les parents d'enfants atteints d'Arthrite Juvénile Idiopathique, et autres maladies rhumatismales de l'enfant

Paris le 2 juillet 2016,

Attestation d'intérêt pour une recherche

Créée en 1992, Kourir est la seule association de patients, française, réunissant des familles d'enfants et adolescents atteints d'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) et autres maladies chroniques rhumatismales.

L'AJI regroupe les atteintes inflammatoires articulaires chroniques, sans cause reconnue, très douloureuses et souvent invalidantes : les gestes les plus simples de la vie quotidienne deviennent vite très difficiles, voire impossibles. Environ 5 000 enfants en sont atteints en France, certains dès l'âge d'un an.

Kourir contribue à l'amélioration des conditions de vie des enfants malades et de leurs familles : autonomie et adaptation à la maladie au quotidien, scolarité, éducation thérapeutique. Pour ce faire, elle met en place des actions ayant pour vocation d'informer, d'accompagner la recherche médicale, de dialoguer avec les organismes sociaux et éducatifs, de faciliter le partage d'expériences et les moments de détente pour les familles concernées par la maladie.

Notre association est particulièrement attentive aux moyens de réduire le temps entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de la maladie, sachant que la rapidité de la prescription du traitement de fond augure favorablement de la prise en charge positive du petit malade. Notre intérêt a donc été pleinement éveillé lorsque le Dr Freychet nous a présenté son projet.

Aujourd'hui encore, plusieurs mois s'écoulent avant que les enfants, en France, bénéficient des premières intentions de traitement. Cela reste long et préjudiciable pour la suite du parcours de soin.

Dans ce cadre, le travail du docteur Caroline Freychet est crucial. Nous le soutenons donc pleinement. Il représente pour nous la première approche scientifique en France concernant cette question, ce que nous attendions depuis plusieurs années.

Cette étude représente un réel espoir pour aider à une prise en charge précoce pour les milliers d'enfants concernés par la maladie.

William Fahy
Président

Association KOURIR - régie par la loi de 1901, reconnue d'intérêt général

9 rue de Nemours - 75011 PARIS - Téléphone : 01 40 03 03 02

N° Siret 41078539800034 - E-Mail : kourir@wanadoo.fr - Site Web : www.kourir.org

Le délai diagnostique : une problématique commune aux maladies rares

A titre comparatif, un long délai diagnostique a également été mis en évidence dans d'autres maladies rares pédiatriques auto-immunes comme la maladie de Crohn (10,1 mois)(44), la rectocolite hémorragique (5,8 mois)(44) ou le lupus (6 mois)(45).

Dans les maladies rares, l'errance diagnostique, caractérisée par des consultations multiples et répétées entre le début des symptômes et la confirmation du diagnostic est souvent très longue(46). Parfois le diagnostic n'est jamais posé on parle alors d'impasse diagnostique : le patient est pris en charge mais sa maladie n'est pas identifiée/ caractérisée d'un point de vue scientifique (47). Il semblerait que la durée médiane du délai diagnostique, toutes maladies rares confondues soit d'un an et demi et supérieure à 5 ans pour 25% des patients(47).

En France, sous l'impulsion des mouvements associatifs, la spécificité des maladies rares aussi bien dans leur diagnostic que dans leur prise en charge est une préoccupation de santé publique de longue date : en 1995 la mission des médicaments orphelins était créée par Simone Veil, alors ministre de la santé(48). En 2004, le premier plan « maladie rare »(49) est lancé, son objectif est d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares en structurant le diagnostic et les soins. Progressivement des centres de référence et de compétence, regroupant des équipes pluridisciplinaires hospitalières, sont labellisés sur tout le territoire. Leurs missions sont la prise en charge des patients, l'enseignement, l'information, la formation et la recherche. La France est le premier pays européen à avoir mis en place un plan national dédié aux maladies rares. Dans les différents axes du plan figurent, « Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares » (axe 4), « Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques » (axe 5), « Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge » (axe 6), « Promouvoir la recherche sur les maladies rares » (axe 9).

Cette dynamique s'intensifie et un 2^{ème} plan national « maladie rare » (2011-2016)(50), puis un 3^{ème} plan (2018-2022)(47) amplifient les mesures du premier plan. La rapidité du diagnostic et de la prise en charge reste une priorité ; la rédaction des « Protocoles nationaux de diagnostic et de soin » est promue, l'amélioration des pratiques des professionnels de santé notamment par l'actualisation de leurs connaissances sur les maladies rares est clairement énoncée et une dynamique de diffusion et d'accessibilité de l'information est encouragée, notamment grâce à Orphanet(51) créé par l'INSERM, le portail de référence en matière de documentation et d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, en France et en Europe. Le 2^{ème} plan a notamment organisé la création de filières de santé maladie rares réunissant tous les acteurs impliqués dans une thématique définie du champ des maladies rares associant soignants, chercheurs, associations de malades et industriels. Elles contribuent largement au développement de la recherche et de l'innovation ainsi qu'à la formation. Elles s'articulent avec d'autres réseaux européens de référence maladies rares.

Il existe actuellement en France deux centres de référence dans le domaine de la rhumatologie pédiatrique, le centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfants (RAISE) qui associe un site coordinateur et deux sites constitutifs, et le centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire (CEREMAIA). Ces centres travaillent en réseau avec 32 centres de compétence répartis sur toute la France(52). La filière de santé pour les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (Fai2r) assure l'animation entre les différents centres de référence et centres de compétence, les associations de patients et les laboratoires de diagnostics et de recherche. La filière facilite également les interactions et les initiatives transversales.

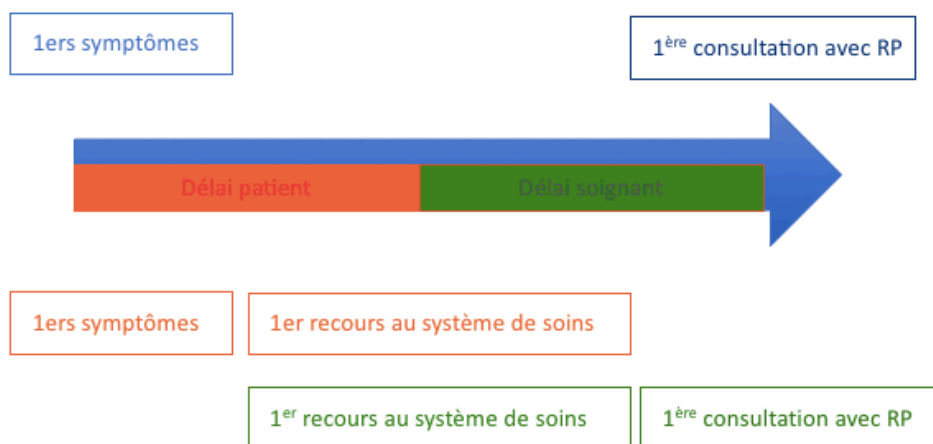
Hypothèse de travail et pistes de réflexion

Puisqu'en 2016, année du début de la thèse, aucune donnée n'était disponible en France sur le délai d'accès au RP et le parcours diagnostique des enfants atteints d'AJI la doctorante a supposé que ce délai était similaire à celui décrit dans les autres pays européens.

Elle a souhaité en étudier les facteurs prédictifs partant de l'hypothèse que l'errance diagnostique serait longue et le parcours diagnostique complexe.

A la lumière des données de la littérature précédemment décrites plusieurs pistes ont été explorées :

- Le délai d'accès au RP caractérisé par le temps écoulé entre les premiers symptômes et la première consultation avec le RP ; il est composé du délai patient (temps entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation avec un professionnel de santé), et du délai soignant (temps entre la première consultation avec un professionnel de santé et la première consultation avec le RP) (cf figure infra)



Définition du délai d'accès au RP

- Le parcours de soins des patients caractérisé par la date et la spécialité des médecins rencontrés
- La présentation clinique et les paramètres biologiques à la première consultation avec le RP
- La distance entre le lieu d'habitation de la famille au moment du diagnostic et le service de rhumatologie pédiatrique
- La catégorie socio professionnelle des parents

En parallèle, la doctorante a eu l'opportunité à partir de 2016, de travailler dans un service de rhumatologie pédiatrique en Inde, pays présentant un système de santé majoritairement privé sans aucune politique de santé publique relative à la prise en charge des maladies rares et dans lequel aucune donnée n'était disponible sur le délai d'accès au RP. Elle a ainsi saisi l'occasion d'élargir sa thématique de recherche à une population très différente de celle de la population française émettant l'hypothèse que le délai d'accès au RP serait plus long en Inde qu'en France et dans les autres pays européens pour lesquels cette donnée était disponible.

Objectifs de la thèse

L'objectif principal de la thèse était de définir le délai d'accès au RP (en mois) de patients atteints d'AJI en France et en Inde.

Les objectifs secondaires étaient de décrire le parcours diagnostique des patients (délai patient, délai soignant, spécialité des professionnels de santé rencontrés, chronologie, délai entre les différentes consultations), d'évaluer les facteurs prédictifs d'un long délai d'accès au RP (caractéristiques cliniques et biologiques des patients, distance entre le lieu d'habitation de la famille et le service de rhumatologie pédiatrique, catégorie socio professionnelle des parents) et de comparer les délais d'accès au RP et les parcours diagnostiques obtenus avec ceux disponibles dans la littérature.

Étapes du travail de thèse

Une revue de la littérature a été réalisée par le doctorant en 2016 permettant de définir les facteurs prédictifs supposés du délai d'accès au RP. Comme expliqué dans l'introduction, très peu d'études étaient disponibles sur le sujet, uniquement en Europe et au Canada.

La population d'étude initiale de la thèse était celle d'une cohorte Franco-Suisse préexistante dont la database a été enrichie fin 2016 des données nécessaires pour répondre aux questions spécifiques du travail de thèse. Les données préliminaires ont été extraites après 6 mois, permettant une première analyse comprenant un nombre important de données manquantes. La doctorante a donc élaboré un minimal dataset diffusé aux équipes médicales et aux attachés de recherche clinique afin de promouvoir la saisie des données nécessaires pour l'étude et un questionnaire online a été créé et proposé aux patients pour les données relatives au parcours diagnostique et à la catégorie socioprofessionnelle des parents. Dans le même temps un nettoyage des données patient par patient a été réalisé par la doctorante. L'analyse des données est en cours, le travail sera soumis à publication en 2021.

D'autres populations d'études ont été envisagées en parallèle :

En 2017-2018, les données d'une cohorte Clermonto-Stéphanoise (article 1) ont été homogénéisées, traitées puis l'article a été soumis en Septembre 2018 et publié en Mai 2019.

A partir de Septembre 2017, la doctorante a réalisé le recueil des données de la cohorte indienne à partir des dossiers cliniques du service de rhumatologie de l'hôpital Sir Ganga Ram à New-Delhi. La saisie des données a été terminée en septembre 2018. Les données ont ensuite été analysées, l'article a été soumis en Septembre 2019 et publié en Mars 2020 (article 2).

D'autres articles ayant été publiés sur le sujet depuis le début de la thèse et notamment dans des populations hors Europe, le travail de revue de la littérature a été complété et rédigé par Aurélie Chausset et la doctorante. L'article a été accepté en Juin 2020 (article 3).

Études observationnelles

Article 1 : Description du parcours diagnostique d'enfants atteints d'AJI : une étude rétrospective, observationnelle, bicentrique réalisée dans deux centres de compétence français.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Original article

Medical pathways of children with juvenile idiopathic arthritis before referral to pediatric rheumatology centers



Caroline Freychet^{a,*,b}, Céline Lambert^c, Bruno Pereira^c, Jean L. Stephan^b, Stéphane Echaubard^d, Etienne Merlin^d, Aurélie Chausset^d

^a Health services and performance research (HESPER) laboratory, Claude-Bernard university, 8, avenue Rockefeller, 69003 Lyon, France

^b Service de pédiatrie, CHU de St-Étienne, 42000 St-Étienne, France

^c Délégation de la recherche clinique et de l'innovation, CHU de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France

^d Inserm CIC 1405, service de pédiatrie, CHU Estaing, 63003 Clermont-Ferrand, France

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 17 April 2019

Available online 20 May 2019

Keywords:

Juvenile idiopathic arthritis
 Pediatric rheumatology
 Referral pathway
 Access to care

ABSTRACT

Objective: A better understanding about the referral pathway of patients suffering from juvenile idiopathic arthritis (JIA) is required. The aim of this study was to describe and analyze time from onset of symptoms to first pediatric rheumatology (PR) visit and the referral pathway of children with incident JIA in two French competence centers.

Methods: From October 2009 to October 2017, new JIA patients were registered in the “Auvergne-Loire cohort on JIA”. We collected referral pathway, symptom onset, biological and clinical data at first assessment in PR department.

Results: In all, 111 children were included. Median time to first PR visit was 3.3 months [interquartile range (IQR) 1.3, 10.7] with a significant difference between JIA subtypes. After exclusion of systemic JIA, older age at onset of symptoms, and presence of enthesitis or joint pain were significantly associated with a longer time to first PR visit, while joint swelling or limping, abnormal ESR or CRP were associated with a shorter time. The median number of health care practitioners met was 3 [IQR 3, 4]. Orthopedists referred children to a PR center in 64% of cases, pediatricians in 50%, emergency care practitioners in 27% and general practitioners in 25%. Although non-systemic JIAs are not an emergency, 45% were referred to the emergency room.

Conclusion: Time to first PR visit is rather short compared to other countries but remains too long. Pediatric rheumatologists should offer primary care providers basic training on JIA and fast direct access to PR departments if JIA is suspected.

© 2019 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is considered as a rare disease [1] (prevalence in France 15.7 [2] to 19.8/100,000 [3]). However it is the most common form of chronic arthritis in children and may well be underdiagnosed [4]. It is defined as an inflammatory joint disease persisting longer than 6 weeks in children under 16 years old and after exclusion of all other causes of arthritis. Severe painless uveitis can be associated [5].

Studies demonstrate that there is a “window of opportunity” early in the disease course to alter the natural history of the disease process [6,7]. Early medical intervention comprising

disease-modifying anti-rheumatic drugs, and in the past decade biologic agents, has dramatically decreased the risk of joint and/or ocular damage and improved the children's quality of life [8–11]. Prompt referral to an experienced pediatric rheumatology (PR) center is crucial to start proper management and avert a period of undertreated disease. There are no international guidelines on time to referral, but the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Standards of Care advocates that every child with suspected JIA should be assessed by a PR team within 10 weeks of symptom onset [12].

However, in Europe, despite facilitated access to health care, children with JIA are referred to PR centers with significant delay [13,14]. The reasons are many: some are related to the disease itself, with a frequent insidious onset with painless subclinical swellings and multiple flares and spontaneous remission. In addition, after the first medical appointment the disease is usually undiagnosed,

* Corresponding author.

E-mail address: caroline.freychet@yahoo.fr (C. Freychet).

<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.04.014>

1297-319X/© 2019 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

the child is referred to a specialist other than a pediatric rheumatologist (PRst): the referral pathway until final diagnosis can be very long, and include unneeded procedures [14].

Given this “window of opportunity”, strong efforts are required to identify in each country the components of time to first PR visit and shorten it. In France, in 2001 the “Société francophone pour les maladies inflammatoires et la rhumatologie pédiatrique” (SOFREMIP) was created to promote research and training in PR in France and to foster exchange with other research societies [15]. In 2004 the French National Plan for Rare Diseases has been implemented to structure diagnosis and care in rare diseases countrywide [16]. Regarding PR, it has organized a network comprising 2 reference centers and 31 competence centers (including our two centers) throughout the country [13,17]. Only one monocentric study has previously assessed the time to diagnosis in 67 JIA patients in France. Data were collected in a center of reference in Paris, the capital of France, a densely populated metropolitan area [18] with the highest medical density in the country [19]. Moreover, the study did not present in detail for the whole cohort the chronology of referral by healthcare provider (HCP) subspecialty (i.e. which HCP subspecialty referred to which one) to identify any misreferrals. Finally no predictive factors influencing time to diagnosis were found, probably owing to the small population [13].

The aim of this study was to describe and analyze the time from onset of symptoms to first PR visit, and the referral pathway of children with incident JIA in two French competence centers in PR encompassing large rural areas [20].

2. Methods

This retrospective cohort study is based on the prospective observatory “Auvergne-Loire cohort on JIA” including all patients of Clermont-Ferrand university hospital and Saint-Etienne university hospital (France) diagnosed with JIA from October 2009 to October 2017. The database was approved (ref DR-2014-220) by the French board of data registry: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

2.1. Data collection

At enrolment, the following data were collected by the PRst: age, sex, dwelling place, date of symptom onset (if parents had forgotten the exact date, the first day of the month was retained), date of first visit with a PRst, date of diagnosis, clinical history: joint pain, joint swelling, morning stiffness, limping. Clinical examination findings at first visit were also collected: physician's global assessment of the disease activity (using a 1–10 scale), active joint count, presence of enthesitis, psoriasis or uveitis; and laboratory features: erythrocyte sedimentation rate (ESR) at one hour, C reactive protein (CRP), anti-nuclear antibody (ANA), presence of rheumatoid factor (RF) or HLAB27. The diagnostic pathway was also described: the specialty of each healthcare provider (HCP) met for JIA related symptoms and the timing, the presence of invasive investigations, immobilization or the use of antibiotics.

2.2. Definitions

Time to first PR visit was defined as the time from the onset of symptoms to the first visit to a PR center. Time to diagnosis was defined as the time from the onset of symptoms to the diagnosis.

Each JIA patient was classified according to the International League of Associations for Rheumatology criteria based on number of joints involved, associated symptoms and laboratory features [21].

Number of active joints was defined using the JADAS 71 score [22]. Involved joints were classified as large joints (i.e. shoulder, elbow, hip, knee and ankle); small joints or spinal involvement [23].

CRP was considered elevated when its value exceeded 10 mg/L [24], ESR when its value exceeded 20 minutes at the first hour [22], and ANA when titers exceeded 160.

HCP specialty was classified as pediatric rheumatologist (PRst), general pediatrician (ped), general practitioner (GP), emergency care practitioner, orthopedic surgeon (ortho) and other.

The distance from parent's dwelling place to the pediatric rheumatology center was calculated using an Internet-based route calculator, URL: <https://fr.mappy.com>.

2.3. Statistical analysis

No sample size estimation was performed. Moreover, the multivariable analyses were carried out according to rules-of-thumb reported in the literature concerning the minimum number of subjects required to conduct multiple regression analyses [25]. Secondary analyses were exploratory, given a particular focus to the magnitude of differences, in addition to inferential statistical tests expressed using p-values.

Statistical analysis was performed using Stata software (version 13; StataCorp, College Station, Texas, USA). All tests were two-sided, with a Type I error set at 0.05. Categorical parameters were expressed as frequencies and associated percentages and continuous data as mean (standard deviation [SD]) or as median [interquartile range: IQR], according to statistical distribution. Primary analysis was estimated using the Kaplan-Meier approach, and comparisons were made using the log-rank statistic in univariate analysis. Multivariable analysis was then performed using the Cox proportional hazards model, considering covariates determined according to univariate results, to clinical relevance and avoiding multicollinearity. Age at diagnosis, enthesitis, swelling, limping and ESR were selected. The proportional hazard hypothesis was verified using Schoenfeld's test and plotting residuals. The results were expressed as hazard ratios (HR) and 95% confidence interval (CI). In this context, HR = 1 indicates an equal likelihood of first PR visit in the presence of the variable in question compared to its absence, while HR > 1 indicates an increased likelihood (shorter time), and HR < 1 indicates a reduced likelihood (longer time). Furthermore, association between number of health care practitioners met and time to first PR visit was assessed with Spearman's rank correlation coefficient.

3. Results

3.1. Characteristics at first PR visit

One hundred and eleven patients were included (Table 1). The mean age at symptom onset was 7.9 (SD 4.3). The most frequent JIA subtype was oligoarticular (oJIA) (33%). At first PR assessment, all the patients had active disease (physician's global assessment 4 [IQR 3, 7]). Almost all the children (94%) had large joint involvement, 52 (47%) had small joint involvement and 11 (11%) had spinal involvement. There was no documentation of macrophage activation syndrome.

3.2. Symptom duration

Median time to first PR visit was 3.3 months [IQR 1.3, 10.7]. Fifty children (45%) were assessed by a PRst within 10 weeks after onset of symptoms. The shortest time to PR visit was for children presenting with sJIA (median 0.5 months [IQR 0.3, 0.9]), and the

Table 1
Patient's characteristics at 1st PR visit.

	Whole cohort (n = 111)	oJIA (n = 37)	pJIA (n = 23)	sJIA (n = 10)	ERA (n = 23)	PsA (n = 5)	UndJIA (n = 13)
Age (years)	8.6 (4.6)	4.4 (3.0)	10.3 (4.0)	6.9 (5)	12.1 (2.2)	11.7 (3.3)	11.8 (2.6)
Age at onset (years)	7.9 (4.3)	3.9 (2.7)	9.6 (3.6)	6.8 (5.0)	10.6 (1.8)	10.9 (3.2)	11.1 (2.4)
Sex male	34 (31%)	4 (11%)	3 (13%)	5 (50%)	16 (70%)	2 (40%)	4 (31%)
Physician's global assessment of the disease activity (0 to 10)	4.0 [3.0, 7.0]	3.0 [3.0, 5.0]	7.0 [4.0, 8.0]	8.0 [7.0, 8.5]	4.0 [3.0, 6.0]	6.0 [4.5, 7.5]	4.0 [3.0, 5.0]
Musculoskeletal features							
Number of active joints	3.0 [1.0, 6.0]	1.0 [1.0, 2.0]	8.0 [6.0, 11.0]	4.0 [2.0, 5.0]	3.0 [1.0, 5.0]	2.0 [1.0, 6.0]	3.0 [2.0, 5.0]
Enthesitis	23 (21%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (78%)	3 (60%)	2 (15%)
Psoriasis	6 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)	3 (23%)
Uveitis	2 (2%)	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Positive ANA	48 (50%)	29 (78%)	10 (46%)	1 (17%)	3 (19%)	2 (40%)	3 (27%)
Positive HLA-B27	21 (23%)	3 (8%)	1 (4%)	0 (0%)	11 (48%)	0 (0%)	6 (46%)
CRP (mg/L)	6.0 [0.0, 35.0]	6.2 [0.8, 17.0]	9.8 [0.4, 37.0]	148.0 [100.0, 205.0]	0.4 [0.8, 8]	0.0 [0.0, 0.0]	4.2 [0.41, 0]
ESR (mm/h)	24.0 [8.0, 36.0]	24.0 [11.0, 34.0]	29.0 [21.0, 46.0]	78.0 [50.0, 92.0]	10.0 [5.0, 25.0]	6.0 [5.0, 24.0]	16.5 [7.0, 33.0]
Time to first PR visit (months)	3.3 [1.4, 10.7]	2.8 [1.4, 7.2]	3.5 [1.9, 14.2]	0.5 [0.3, 0.9]	11.4 [4.0, 24.0]	10.5 [5.1, 10.7]	2.0 [1.3, 6.0]
Time to first PR visit < 10 weeks	50 (45%)	18 (49%)	9 (39%)	9 (90%)	5 (22%)	1 (20%)	8 (62%)
Time to first PR visit > 1 year	25 (23%)	4 (11%)	6 (26%)	0 (0%)	11 (48%)	1 (20%)	3 (23%)
Number of HCPs met before the pediatric rheumatologist	3.0 [3.0-4.0]	4.0 [2.0-4.0]	3.0 [2.0-4.0]	4.0 [3.0-4.0]	4.0 [3.0-5.0]	3.0 [3.0-3.0]	3.0 [2.0-4.0]
Distance from patient's dwelling place to the PR center (km)	26.0 [11.0, 92.0]	51.0 [13.5, 118.0]	25.0 [9.0, 81.0]	35.0 [15.0, 71.0]	32.0 [10.0, 86.0]	26.0 [25.0, 44.8]	17.5 [13.0, 38.0]

Data are presented as frequencies (associated percentages), mean (standard deviation) or as median [interquartile range]. JIA: juvenile idiopathic arthritis; oJIA: oligoarticular JIA; pJIA: polyarticular JIA; sJIA: systemic JIA; ERA: enthesitis related arthritis; PsA: psoriatic arthritis; UndJIA: undifferentiated JIA; ANA: antinuclear autoantibodies; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate, HCP: health care provider, PR: pediatric rheumatology.

longest in those presenting with ERA (median 11.4 months [IQR 4, 24]).

3.3. Referral pathway

During the referral pathway, pain was the most often reported symptom (78%), followed by swelling (43%) and limping (38%). Many patients underwent unneeded procedures: plaster or traction (13%), antibiotherapy (13%) and invasive procedures (7%) including arthroscopies, bone biopsies and electromyogram.

A median of 3 HCPs [IQR 3, 4] were involved prior to the first PR assessment with a maximum of 6. No correlation was found between time to first PR visit and number of HCPs met ($r = -0.02$, $P = 0.83$).

Fig. 1a describes the first three HCPs involved in the diagnostic pathway of patients after exclusion of sJIA: GPs, emergency care practitioners and peds were the most frequently involved as first HCP. The GP was the main first HCP, who mostly referred the child to an emergency care practitioner (31%) and less often to a PRst (26%). As first HCP, the emergency care practitioner referred most often to an ortho (50%) and very seldom to a PRst (6%), whereas the ped referred more than half of the children (57%) to a PRst.

Fig. 1b describes for sJIA patients the first three HCPs involved in the diagnostic pathway: GPs and emergency care practitioners were the most frequently met as first HCP. The GP was the main first HCP, who mostly referred the child to an emergency care practitioner (50%). As first HCP, the emergency care practitioner referred to a ped (100%). Orthos were not involved in the referral pathway.

Fig. 2 describes the patient's referral by subspecialty. GPs and emergency care practitioners were those most frequently met (respectively 31% and 27% the cases). However, the HCP who referred most frequently to PRst was the ortho (63%), the ped (50%), the emergency care practitioner (27%) and the GP (25%).

3.4. Predictive factors of time to first PR visit

The time to first PR visit of sJIA patients was the shortest ($P < 0.001$) and only 10% of these children met the criteria of delay to referral [12] so we decided to exclude them from this analysis; 101 patients were thus included. As shown in Table 2, higher age at diagnosis/onset, presence of enthesitis or pain, and appointment with an ortho during the referral pathway, were significantly associated with a longer time before the first PR visit. By contrast, undifferentiated JIA and oJIA patients were more likely to have shorter time before the first PR visit than ERA, as were patients with a history of limping or swelling, or with positive CRP, ESR or ANA. Although emergencies were involved for many patients, referral to the emergency department does not seem to be associated with the time before the first PR visit (HR 0.88 [95% CI: 0.57, 1.35]).

The median journey distance to the PR center was 26 km [IQR 11, 92] with a maximum of 247 km, and there was no association between this distance and time to first PR visit (HR 1 [95% CI: 0.99, 1.01]).

In multivariable analysis, ESR > 20 mm/h (HR 1.75 [95% CI: 1.11; 2.77]) and age at diagnosis (HR 0.92 [95% CI: 0.87; 0.98]) remained an independent factor associated with total symptom duration (Fig. 3).

4. Discussion

As described in other studies, children with JIA have a long and intricate journey from the onset of the disease to the first assessment by a PRst. In the present study, the median time to first PR visit was fairly short (3.3 months) compared to the other studies: 3 months in France [13] and Germany [26], 3.8 months in Canada [27], 5.5 months in the UK [28], 10 months in the United Arab Emirates [29]. This heterogeneity reflects differences between national health care organizations. In our cohort only 45% of the children met the British guidelines [12] and only 22% of the ERA patients.

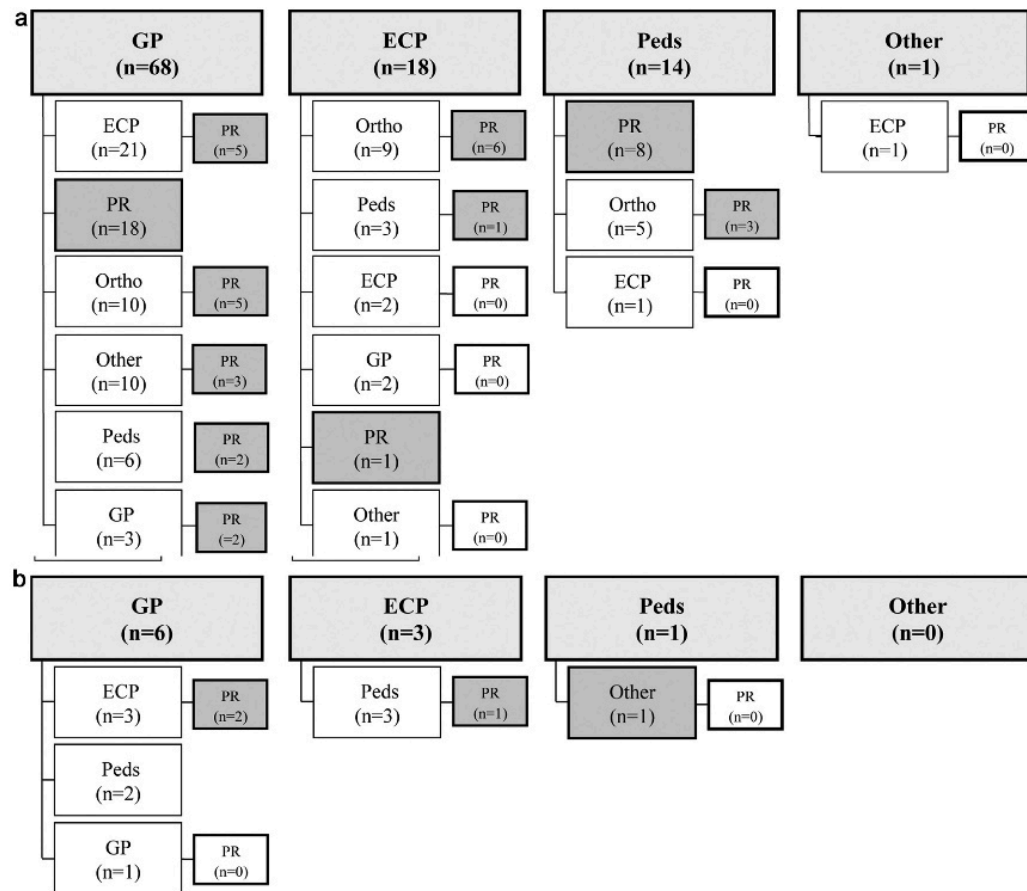


Fig. 1. Diagnostic pathway depending on the first practitioner: number of patients seen by the first two specialists before the PRst: a: diagnostic pathway of the cohort after exclusion of sjIA patients ($n = 101$). Example: 68 children saw the GP as first HCP, among whom 21 saw the ECP as second HCP, and then only 5 saw a PRst as a third specialist; b: diagnostic pathway of sjIA patients ($n = 10$). Example: 6 children saw the GP as first HCP, among whom 3 saw the ECP as second HCP, and then only 2 saw a PRst as a third specialist. ECP: emergency care practitioner; GP: general practitioner; HCP: health care provider; ortho: orthopedic surgeon; 'other' includes adult rheumatologist, pediatric hematologist, rehabilitation physician and sport medicine physician; ped: general pediatrician; PRst: pediatric rheumatologist.

Here again, promptness of referral was slightly better than previously described: in a study in the UK only 26% patients were seen in a PR center before 10 weeks after symptom onset [30]. This may owe something to the French national campaign for rare diseases which has also been set up to reduce diagnostic delay in rare diseases [16,17]. The time to first PR visit was the shortest for the sjIA as already reported in other studies in which the classical features observed in sjIA such as fever, deep asthenia, swelling and rash were associated with a prompt assessment by the HCP and referral to a PRst [13,27,28]. This is important because among all JIA subtypes, sjIA is associated with the worse short-term prognosis owing to life-threatening events such as macrophage activation syndrome or pericarditis [31]. In our study and as reported by Aoust et al. [13], GP and emergency care practitioners were the first HCPs met in 90% of the cases, and in our cohort, orthos were never involved in the referral pathway of sjIA patients. Conversely, the time to first PR visit was the longest for ERA. In our study, according to Shiff et al. [27] and Adib et al. [32], the presence of enthesitis led to a longer time to first PR visit, whereas a history of limping, and positivity of the CRP or ESR induced a shorter time to referral. However, this is the first study that finds a statistical significance between a longer time lag before the first PR visit and an older age at diagnosis, at disease onset or in the presence of pain; and a shorter time lag in the presence of swelling or positivity of ANA. Thus a subtle presentation

of JIA with indolent symptoms such as enthesitis without swelling, transitional early morning stiffness, well-preserved function and normality of biological analysis, as frequently described in ERA, causes misreading of JIA symptoms both by family and HCPs [33].

Overall, the GP referred more patients to the emergency care practitioner than to the PRst and during their pathway, 45% of our non-systemic JIA cases were referred to the emergency room even though these patients did not meet the criteria of a real emergency. It can therefore be supposed that the care provider referred the child to the emergency department not for a real suspicion of emergency but as a starter for referral to the PRst. As advocated in the UK, we must develop and promote a proper "fast track" service for children with suspected musculoskeletal disease, with an assessment by the PRst within 4 weeks after reception of the referral letter [12].

As we described previously, the emergency care practitioner was a major actor in the referral pathway but in 79% of the cases he did not refer children to a PRst. The emergency care practitioner has a specific training in dealing with emergencies, and so faced with a child presenting joint pain or swelling, he may more readily suspect septic arthritis, trauma, malignancy or transient synovitis than JIA and most frequently refers the patient to the ortho. However his presence in the referral pathway does not increase the time to the first PR visit.

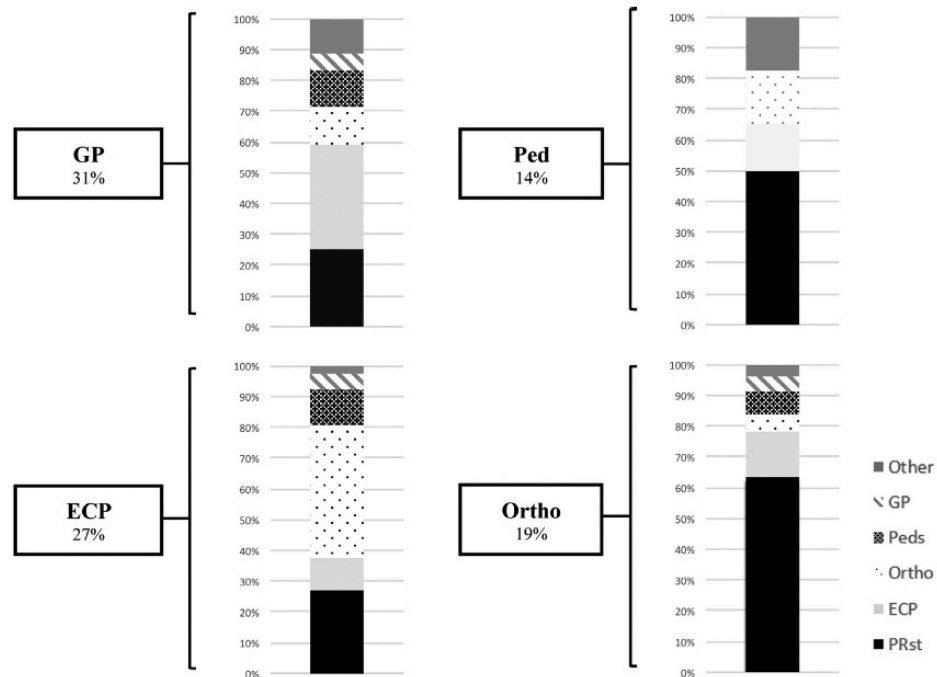


Fig. 2. Patient's referral by subspecialty. Example: overall during the referral pathway, the GP was seen in 31% the cases. He sent patients to a PRst in 25% the cases, to an ECP in 34% of cases, to an ortho in 13% the cases and to a ped in 11% the cases. ECP: emergency care practitioner; GP: general practitioner; ortho: orthopedic surgeon; 'Other' includes adult rheumatologist, pediatric hematologist, rehabilitation physician and sport medicine physician; ped: general pediatrician; PRst: pediatric rheumatologist.

Table 2
Predictive factors of time to first PR visit (n = 101 after exclusion of sJIA).

	HR	95% CI	P-value
Sex male	0.673	0.434; 1.043	NS
Age at diagnosis	0.898	0.857; 0.942	<0.001
Age at onset	0.933	0.886; 0.982	<0.01
JIA subtype			
ERA	REF		
UndJIA	2.597	1.279; 5.271	<0.01
oJIA	2.402	1.386; 4.160	<0.01
pJIA	1.820	0.999; 3.315	NS
PsJIA	1.878	0.695; 5.070	NS
Number of active joints	0.994	0.939; 1.051	NS
Physician's global assessment of the disease activity	1.069	0.967; 1.181	NS
Large joint involvement	0.516	0.235; 1.134	NS
Small joint involvement	1.222	0.824; 1.813	NS
Axial involvement	0.536	0.267; 1.073	NS
Enthesitis	0.403	0.245; 0.661	<0.001
Psoriasis	1.380	0.598; 3.183	NS
History of pain	0.594	0.366; 0.963	<0.05
History of limping	1.539	1.019; 2.323	<0.05
History of swelling	1.810	1.210; 2.707	<0.01
History of stiffness	1.155	0.629; 2.120	NS
Distance from the PR center	1.000	0.996; 1.003	NS
Distance			
0–24 km	REF		
25–49 km	1.554	0.906; 2.667	NS
≥ 50 km	1.015	0.645; 1.598	NS
CRP > 10 mg/L	1.713	1.095; 2.677	<0.05
ESR > 20 mm/h	1.959	1.262; 3.042	<0.01
AAN ≥ 160	1.961	1.273; 3.020	<0.01
ECP met during the referral pathway	0.878	0.571; 1.349	NS
Orthopedic surgeon met during the referral pathway	0.616	0.411; 0.922	<0.05

HR = 1 indicates an equal likelihood of a short time to first PR visit in the presence of the variable in question compared to its absence. HR > 1 indicates an increased likelihood of a short time to first PR visit. HR < 1 indicates a reduced likelihood of a short time to PR visit. JIA: juvenile idiopathic arthritis; oJIA: oligoarticular JIA; pJIA: polyarticular JIA; sJIA: systemic JIA; ERA: enthesitis-related arthritis; PsA: psoriatic arthritis; UndJIA: undifferentiated JIA; ANA: antinuclear autoantibodies; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate, PR: pediatric rheumatology, CI: confidence interval.

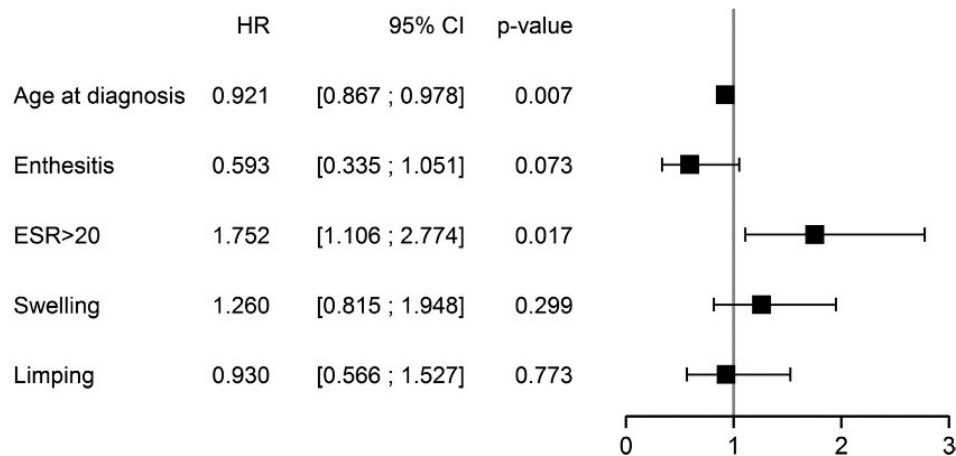


Fig. 3. Multivariate analysis of predictive factors of time to first PR visit ($n = 101$ after exclusion of sJIA). HR = 1 indicates an equal likelihood of a short time to first PR visit in the presence of the variable in question compared to its absence. HR > 1 indicates an increased likelihood of a short time to first PR visit. HR < 1 indicates a reduced likelihood of a short time to PR visit. ESR: erythrocyte sedimentation rate in mm/hour, HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

The presence of an ortho during the referral pathway was significantly associated with a longer time of referral to the PRst. In other studies [26,30], authors state that this is possibly due to lack of knowledge about JIA among orthos. However, in our study, the ortho referred most frequently to a PRst, the number of children who had invasive procedures was lower than in the literature (7% versus 19%) [30] and the rate of antibiotics use was high (13%), but below that previously reported (28%) [13]. Thus the time to get an appointment with an ortho could explain the overall increased time to the first PR visit.

The ped was seldom involved in the referral pathway (14%), but when involved, referred the child directly to the PRst in half the cases. This is less than reported in a German [26] and a British [30] study in which a ped was the referral in respectively 49% and 56% the cases. This difference may reflect the French Health care organization: in France there is only 1 ped for 7000 children [34], against a European average of 1/1707 [35]. Previous studies [36,37] reported that peds feel more comfortable than GPs in managing the diagnosis of JIA patients and refer patients to PRst earlier.

In Germany, the distance between the parent's dwelling place and the PR center affected the time to referral. Authors assumed that the farthest the primary physicians are from the university hospital, the less access they have to the educational services for autoimmune disease [26]. In the present study, the median distance to PR center was the shortest in the literature (26 km versus 38.2 km in Canada [27] and 38.8 km in Germany [26]) and had no effect on time to first PR assessment. The earlier French study [13] found no correlation with the distance of the parent's dwelling place. We would have liked to compare this distance with ours but no value was reported in the article. In this study the time to diagnosis was here again fairly short (median time 3 months), which could reflect the efficacy of the national campaign for rare diseases countrywide, in both reference and competence centers [17].

This study has some limitations. Our population came from a particular region of France, with possibly some specific features: a part of France place encompassing large rural areas [20] with a low demographic density [18]. However our results do not differ from those already reported in a different French area [13] but to get a countrywide overview, a national study would clearly be useful. The date of symptom onset was declared by the parents, so a memory bias cannot be excluded. We did not collect the date of the first appointment with an HCP, but in a previous study in Canada [38],

children with rheumatic disease saw an HCP in a median time of two weeks after the onset of symptoms, and the median time to first PR visit was 24 weeks: the time lag before referral was more likely due to the health care system's organization than to a long time before recourse to HCP. We did not collect the date of the referral letter from the referring physician to evaluate whether there was a time lag between referral and assessment by the PRst. We did not include non-physician HCPs (physiotherapists, nurses, chiropractors and naturopaths) or advice from close acquaintances, who can probably play a major role in the referral pathway [33]. Finally, we did not know the level of parental education or socio-economic status, which might influence time to referral, with a prompt response in families with a higher level of education [27,39,32].

This study conducted in two competence centers in PR confirmed that in France the time to the first PR visit is fairly short compared to other countries but remains too long, especially for ERA patients. We also highlight that despite not meeting real emergency criteria, too many non-systemic JIA patients are sent to the emergency room. PRst should accordingly offer the primary care providers and especially emergency care practitioner basic training to improve their awareness of JIA. PRst should also organize and promote a proper fast track referral service with a prompt assessment by the PRst after reception of the referral letter.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Orphanet: Arthrite juvénile idiopathique [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC.Exp.php?Lng=FR&Expert=92>.
- [2] Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, et al. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Joint Bone Spine* 2010;77:47–9.
- [3] Danner S, Sordet C, Terzic, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006;33:1377–81.
- [4] Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014;81:112–7.
- [5] Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:271–5.
- [6] Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S89–93.

- [7] Sherry DD, Stein LD, Reed AM, et al. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum* 1999;42:2330–4.
- [8] Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:13.
- [9] Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:739–42.
- [10] Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:17.
- [11] Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: education and employment. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1436–9.
- [12] Davies K, Cleary G, Foster H, et al. BSPAR Standards of Care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1406–8.
- [13] Aoust L, Rossi-Semerano L, Koné-Paut I, et al. Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a french perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:43.
- [14] Foster H, Rapley T, May C. Juvenile idiopathic arthritis: improved outcome requires improved access to care. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:401–3.
- [15] Koné-Paut I. Enseignement de la rhumatologie pédiatrique en Europe : quelles projections dans le contexte français ? *Rev Rhum* 2012;79:8–10.
- [16] Les maladies rares - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr [Internet]. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/les-maladies-rares.html>.
- [17] Centres de compétences pédiatriques [Internet]. Fai2r. [cité 26 avr 2018]. Disponible sur : <http://www.fai2r.org/les-centres-fai2r/centres-de-competences-pediatriques-fai2r>.
- [18] Compareur de territoire | Insee [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1405599?geo=FRANCE-1+AU2010-001+AU2010-019+AU2010-017>.
- [19] idf.2013.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/idf.2013.pdf>.
- [20] 7,7 millions d'habitants en Auvergne Rhône-Alpes - Insee Flash Auvergne - 12 [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1300742>.
- [21] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–2.
- [22] Consolaro A, Ruperto N, Bazzo A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:658–66.
- [23] Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:vi5–9.
- [24] Nordal EB, Zak M, Aalto K, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1122–7.
- [25] Pedhazur E. Multiple regression in behavioral research: explanation and prediction; 1997.
- [26] Tzaribachev N, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Predictors of delayed referral to a pediatric rheumatology center. *Arthritis Rheum* 2009;61:1367–72.
- [27] Shiff NJ, Tucker LB, Guzman J, et al. Factors associated with a longer time to access pediatric rheumatologists in Canadian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:2415–21.
- [28] McErlane F, Foster HE, Carrasco R, et al. Trends in paediatric rheumatology referral times and disease activity indices over a ten-year period among children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the childhood arthritis prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1225–34.
- [29] Khawaja K, Al-Maini M. Access to pediatric rheumatology care for juvenile idiopathic arthritis in the United Arab Emirates. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:41.
- [30] Foster HE, Eltringham MS, Kay LJ, et al. Delay in access to appropriate care for children presenting with musculoskeletal symptoms and ultimately diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:921–7.
- [31] Woerner A, von Scheven-Gête A, Cimaz R, et al. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:575–88.
- [32] Adib N, Hyrich K, Thornton J, et al. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:991–5.
- [33] Chausset A, Gominon A-L, Montmaneix N, et al. Why we need a process on breaking news of Juvenile Idiopathic Arthritis: a mixed methods study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:31.
- [34] Atlas national | Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1476>.
- [35] Ehrlich JHH, Tenore A, del Torso S, et al. Diversity of pediatric workforce and education in 2012 in Europe: a need for unifying concepts or accepting enjoyable differences? *J Pediatr* 2015;167 [471–476.e4].
- [36] Freed GL, Jee S, Stein L, et al. Comparing the self-reported referral and management preferences of pediatricians and family physicians for children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2700–4.
- [37] Ehrmann Feldman D, Bernatsky S, Abrahamowicz M, et al. Consultation with an arthritis specialist for children with suspected juvenile rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:538–43.
- [38] Shiff NJ, Abdwani R, Cabral DA, et al. Access to pediatric rheumatology subspecialty care in British Columbia, Canada. *J Rheumatol* 2009;36:410–5.
- [39] Verstappen SMM, Cobb J, Foster HE, et al. The association between low socioeconomic status with high physical limitations and low illness self-perception in patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:382–9.

Évaluation du délai d'accès au RP dans deux centres de compétence français

Dans cette étude réalisée à partir d'une cohorte de 111 patients atteints d'AJI ayant été diagnostiqués au centre hospitalier de Clermont-Ferrand ou de St-Etienne, entre Octobre 2009 et Octobre 2017, le délai médian entre les premiers symptômes et la première consultation avec le RP était de 3,3 mois. Seulement la moitié des enfants (45%) avait été évaluée dans les 10 semaines qui suivaient l'apparition des premiers symptômes comme préconisé par les recommandations britanniques(28).

Variation du délai d'accès au RP selon le type d'AJI et la présentation clinique des enfants

Les enfants atteints d'une forme systémique d'AJI présentaient le parcours diagnostique médian le plus court (0,5 mois). La majorité de ces patients (90%) ont été évalués au cours des 10 semaines suivant les premiers symptômes. Nos résultats sont en adéquation avec d'autres études(53)(35)(30) dans lesquelles le caractère bruyant des symptômes tels que la fièvre, les arthrites, l'éruption cutanée et l'altération profonde de l'état général, conduisait à un accès plus rapide au RP.

Les enfants diagnostiqués arthrite avec enthésite présentaient le délai médian d'accès au RP le plus long (11,4 mois) : seulement 22% de ces patients respectaient les recommandations britanniques(28).

Facteurs prédictifs du délai d'accès au RP

Après exclusion des formes systémiques, en analyse univariée, les facteurs associés à un long délai d'accès au RP étaient un âge élevé au diagnostic ou aux premiers symptômes ; la présence de symptômes difficiles à objectiver à l'examen clinique (comme la présence d'une enthésite ou d'une douleur sans arthrite) et la présence d'un orthopédiste dans le parcours de soins. Les facteurs associés à un délai d'accès rapide au RP étaient la présence d'une boiterie, d'un gonflement articulaire, ou des paramètres biologiques anormaux (vitesse de sédimentation (VS) >20 mm/h, protéine C réactive (CRP) >10 mg/L et anticorps anti nucléaires >1/160).

La distance médiane entre le domicile et le centre de rhumatologie pédiatrique était de 26 km, ce paramètre n'était pas corrélé avec la durée du délai d'accès au RP.

En analyse multivariée, seule une VS supérieure à 20 mm/h et un jeune âge au diagnostic étaient associés à un délai d'accès plus court au RP.

Description du parcours diagnostique

Le nombre médian de professionnels de santé rencontrés avant le RP était de 3. Les médecins généralistes et les urgentistes étaient le premier médecin du parcours diagnostique dans 86% des cas (figure 1a et 1b). Les orthopédistes ont adressé directement les enfants au RP dans 63% des cas, les pédiatres dans 50%. Les médecins généralistes ont adressé le plus souvent les patients aux urgences pédiatriques (35% des cas) et les médecins des urgences

pédiatriques aux orthopédistes (52%) mais peu fréquemment au RP (respectivement 25 et 27%) (figure 2).

Un pédiatre n'était impliqué que dans 14% des parcours de soins, ce qui est peu en comparaison d'une étude anglaise (56%)(33) ou encore allemande (49%)(36).

Ceci illustre qu'en France, peu d'enfants sont suivis par un pédiatre libéral et les médecins généralistes assurent beaucoup de suivis pédiatriques. Le nombre de pédiatres en France est de 1 pour 7 000 enfants(54) alors que la moyenne européenne est de 1 pour 1 707 enfants(55) : en France, seul un enfant sur 5 a accès à un pédiatre libéral avec de très grandes inégalités sur le territoire(56). Dans notre étude le pédiatre a adressé l'enfant directement au RP dans 50 % des cas : il semblerait que les pédiatres soient plus à l'aise avec le diagnostic d'AJI et adressent plus rapidement l'enfant au RP que les médecins généralistes(57)(58).

Promouvoir au sein du centre de compétence la formation des médecins à l'AJI :

Il semble ainsi nécessaire de renforcer la formation des médecins de premier recours et en particulier des médecins urgentistes aux formes trompeuses d'AJI telles que décrites précédemment (en particulier l'arthrite avec enthésite associant des douleurs enthésitiques sans gonflement articulaire, une raideur matinale transitoire s'améliorant en cours de matinée sans boiterie persistante ni anomalies du bilan biologique).

La présence d'un chirurgien orthopédiste pédiatrique dans le parcours de soins des enfants était associée à un allongement du délai d'accès au RP. Ceci a déjà été décrit dans deux autres études(36)(33), ainsi la sensibilisation des chirurgiens orthopédistes à l'AJI semble

également à promouvoir. Cependant notre étude a également montré que ces spécialistes adressaient le plus souvent l'enfant au RP et que les patients recevaient moins d'antibiothérapie et d'explorations invasives inutiles que dans d'autres études. Ainsi peut être que le délai d'obtention de rendez-vous avec le chirurgien orthopédiste contribue à augmenter le délai d'accès au RP indépendamment de la prise en charge recommandée par ce spécialiste : l'analyse précise du parcours diagnostique avec les dates des différentes consultations semblerait particulièrement informative.

Le parcours de soins des patients atteint d'AJI, une illustration du cloisonnement entre le système de soins ambulatoire et le système de soins hospitalier

Par ailleurs, alors qu'après exclusion des formes systémiques, les patients atteints d'AJI ne relèvent pas de la prise en charge d'un service d'urgences, presque la moitié (45%) des patients de cette cohorte y ont été adressés. Il semblerait ainsi que la consultation dans le service des urgences pédiatriques soit plus considérée comme une porte d'entrée dans le système de soins hospitalier que comme une réponse à une véritable demande de prise en charge urgente.

Ceci illustre bien le cloisonnement décrit à de multiples reprises en France entre le système de soins ambulatoire et le système de soins hospitalier. Les politiques de santé publique récentes ont pour objectif de développer le réseau de soins ambulatoire avec notamment la promotion depuis 2007 des maisons de santé pluriprofessionnelles qui regroupent une équipe de professionnels de santé de soins primaires d'une même zone géographique autour d'un projet de santé commun, témoignant d'un exercice coordonné et pluriprofessionnel autour d'une patientèle commune(59). Depuis 2018, le développement des Communautés

Professionnelles Territoriales de Santé est fortement encouragé. Ces structures associent des professionnels de santé de toutes spécialités, du premier et du second recours, exerçant en structure d'exercice coordonné (maisons et centres de santé), en cabinet de groupe ou individuel voire en établissement médico-social. Leurs objectifs sont de favoriser l'accès aux soins, renforcer la coordination entre acteurs de santé et notamment entre la médecine de ville et l'hôpital, contribuer à l'amélioration des parcours de santé, éviter les ruptures de parcours et favoriser le maintien à domicile des patients(60).

Ainsi un réseau de soins coordonné, organisé, entre la médecine libérale et les médecins des centres experts permettant une évaluation directe et rapide par le RP des enfants suspects d'AJI après sollicitation par le médecin de premier recours par une lettre détaillée, un mail ou encore un appel téléphonique, pourrait permettre dans ces deux centres, d'éviter le passage trop fréquent par les urgences pédiatriques.

Faire le lien avec les professionnels de santé de ville et de l'hôpital fait également partie des missions des centres experts maladies rares et notamment des centres de compétence afin de favoriser un réseau de prise en charge de proximité(61).

L'organisation française associant des centres de référence et des centres de compétence semble offrir une offre de soins comparable sur le territoire

Les résultats de cette étude sont comparables avec ceux d'une autre étude française réalisée dans un centre de référence de rhumatologie pédiatrique parisien publiée en 2017(53) dans laquelle le délai diagnostique de 67 enfants AJI était de 3 mois et non corrélé avec la distance parcourue par le patient. Ces résultats sont également comparables avec ceux d'une étude réalisée dans l'autre centre de référence parisien dans laquelle le délai diagnostique

était de 4 mois(37). On peut ainsi supposer que l'organisation du réseau de soins national, associant des centres de référence et des centres de compétence(62) sur tout le territoire permet d'offrir une offre de soins uniforme et efficiente.

Quelles perspectives pour diminuer l'errance diagnostique en France des enfants atteints d'AJI ?

A la lumière des données disponibles en France plusieurs pistes de réflexion peuvent être proposées :

- Promouvoir la sensibilisation à l'AJI de tous les médecins pouvant être amenés à prendre en charge les enfants atteints d'AJI :
 - Au cours de la formation initiale des pédiatres, des médecins généralistes, des chirurgiens orthopédistes et des médecins urgentistes aussi bien dans la formation théorique que sur les terrains de stage en pédiatrie
Au-delà du diagnostic spécifique de l'AJI, introduire la culture du doute afin d'envisager face à un cas atypique la possibilité d'une maladie rare (« et si c'était une maladie rare ? »)(63)
 - Au cours de la formation continue
 - Des médecins généralistes libéraux de premier recours ou pédiatres.
Compte tenu du large spectre de compétences du médecin généraliste cette sensibilisation à l'AJI pourrait être proposée de façon transversale au cours des sessions de formation médicale continue sur les rhumatismes inflammatoires de l'adultes ou encore les pathologies orthopédiques fréquentes de l'enfant

- Des médecins hospitaliers en particuliers des urgentistes et les chirurgiens orthopédistes avec une intervention brève mais régulière d'un des médecins du centre de référence ou de compétence

- Favoriser la collaboration entre la médecine de ville et l'hôpital pour éviter le passage par le service des urgences pédiatriques :
 - Par l'organisation d'un parcours fléché, simple, rapide pour tout enfant suspect d'AJI
 - Par le développement de maisons de santé pluriprofessionnelles et de Communautés Professionnelles Territoriales de Santé incluant un ou plusieurs pédiatres libéraux qui pourront donner un premier avis puis favoriseront, si nécessaire, la fluidité des demandes d'avis ou de rendez-vous avec les équipes hospitalières pédiatriques. Afin de permettre l'implication des pédiatres libéraux dans ce type structure leur nombre est à augmenter.

- Impliquer les médecins de proximité libéraux mais également hospitaliers en hôpitaux périphériques dans la prise en charge et le suivi des patients en associant si nécessaire de la téléexpertise(64) avec le RP qui reste, bien entendu, le médecin référent du patient pour la prise en charge de l'AJI. L'objectif étant double : favoriser une prise en charge de proximité de qualité mais aussi sensibiliser et apporter une formation continue par la pratique clinique.

- Le développement de l'innovation ouverte permet une nouvelle approche des maladies rares : cette stratégie mise sur l'intelligence collective et le décloisonnement des expertises en associant des acteurs internes et des acteurs externes ayant pour objectif de faire émerger de nouvelles idées et d'accélérer les cycles de développement(63). Dans cette dynamique novatrice, l'intelligence artificielle semble être particulièrement prometteuse. Des projets sont actuellement en cours comme le projet « Tilt&Co »" qui rassemble une diversité complémentaire des parties prenantes. L'objectif est de permettre, à l'aide d'outils d'intelligence artificielle, le croisement des données du dossier patient du médecin traitant avec celle de bases de données référencées comme Orphanet, BNDMR (banque nationale de données maladies rares), les PNDS. En cas de croisement concluant, le médecin généraliste pourra, d'une part adresser son patient vers la filière de soins correspondante, et d'autre part, assurer ensuite le suivi grâce à la téléexpertise. (contact du projet « Tilt&Co » : Patricia Jeandel, membre de l'Association contre les Maladies Mitochondriales (pjeandel@hotmail.com) 06 22 47 41 83).

Cependant un certain nombre de questions restent en suspens et le travail en cours, multicentrique détaillant avec précision le parcours diagnostique des enfants avec notamment la chronologie et les dates de consultations avec les différents professionnels de santé jusqu'à la première consultation avec le RP ainsi que la catégorie socioprofessionnelle des parents apportera des informations complémentaires.

Comme cela a été précisé dans l'introduction, aucune donnée n'était disponible sur le délai d'accès au RP dans les pays à faible revenu dans lesquels l'organisation du système de soins est totalement différente de celle décrite en France. En Inde, système de santé repose principalement sur la médecine privée sans couverture universelle ni organisation particulière de l'offre de soins au regard des maladies rares. Il était ainsi supposé que le délai d'accès au RP et le parcours diagnostique des patients atteints d'AJI seraient très différents de ce qui avait été observé en France.

Article 2 : Évaluation des facteurs pronostiques du délai d'accès au RP de patients atteints d'AJI dans un centre indien tertiaire : une étude de cohorte rétrospective.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Factors impacting referral of JIA patients to a tertiary level pediatric rheumatology center in North India: a retrospective cohort study



Manjari Agarwal^{1†}, Caroline Freychet^{1,2*†}, Sumidha Jain¹, Abhay Shivpuri¹, Anju Singh¹, Veronique Dinand³ and Sujata Sawhney¹

Abstract

Background: JIA studies demonstrate that there is a “window of opportunity” early in the disease course during which appropriate management improves outcomes. No data is available regarding patients’ pathway, before first pediatric rheumatology (PR) evaluation in India, a country where health-care costs are self- paid by patients and where a significant shortage of pediatric rheumatologists (PRsts) is known. This study aimed to describe time from onset of symptoms to first PR visit of JIA patients to a tertiary center in India and factors that impact this.

Methods: This retrospective study is from data collected at the PR center, Sir Ganga Ram Hospital (SGRH) in New Delhi. JIA patients fulfilling ILAR 2004 criteria and seen at least twice from 1st October 2013 to 30th September 2018 were included. Data collected were: demographic details, history of disease, referral practitioner, clinical and laboratory features, treatments. Mann-Whitney U-test, Chi square and logistic regression were used as appropriate to study factors that determined time to first PR visit.

Results: Five hundred and twenty patients were included: 396 were diagnosed at this PR center (group A), 124 were previously diagnosed as JIA and managed by non PRsts before first PR visit (group B). Median time from symptom onset to first PR visit was 4.1 months and median distance travelled 119.5 km. Despite ongoing treatment, group B patients had more aggressive disease and resided further away as compared to Group A patients. On univariate analysis, factors that predicted PR visit within 3 months were private patients, short distance to travel, family history of inflammatory disease, history of fever, history of acute uveitis or high ESR. On multivariate analysis all these factors were significant except high ESR and acute uveitis.

Conclusion: Time to first PR assessment at this center was comparable to that seen in western countries. Cost of care and long distance to the center delayed consultation; acuity of complaints and family history of rheumatologic condition hastened referral.

Possible solutions to improve referral to PR centers would be to increase the number of PRsts and to improve medical insurance coverage.

Keywords: JIA, Access to care, Diagnostic delay, India

* Correspondence: caroline.freychet@yahoo.fr

[†]Manjari Agarwal and Caroline Freychet are co-first author and contributed equally to this manuscript.

¹Division of Pediatric Rheumatology, Institute of Child Health, Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi, India

²HESPER Laboratory, Claude-Bernard University, Lyon, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common pediatric rheumatological disorder. It is defined as an inflammatory joint disease persisting longer than 6 weeks in children under 16 years old and after exclusion of all other causes of arthritis [1]. Severe painless uveitis can be associated [2]. The worldwide prevalence is highly variable from 6 to 400 per 100,000 [3].

It has already been demonstrated that there is a “window of opportunity” early in the disease course, during which treatment can alter the natural history of the disease process [4, 5]. Early medical intervention comprising disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), and in the past two decades biologic response modifiers (BRMs) have dramatically decreased the risk of joint and/or ocular damage [6–9]. This has been recently confirmed by the “Epidemiology, treatment, and outcome of childhood arthritis throughout the world (EPOCA) study” in which 9081 children with JIA were enrolled at 130 pediatric rheumatology (PR) centers in 49 countries: damage was associated with referral delay [10]. There are no international guidelines on the most appropriate time to referral except for the British Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology Standards of Care (BSPAR) that advocates that children with suspected JIA should be assessed by a PR team within 10 weeks of symptom onset [11]. However, even in high income countries, despite fairly uniform facilitated access to health care, children with JIA are referred to PR centers with significant delay [12]. Some reasons are related to the disease itself: frequent insidious onset, and a long referral pathway including multiple specialists and unneeded procedures [13] contribute to the delay. A long median diagnostic delay has also been described for other pediatric chronic rare disease such as Crohn’s disease (10.1 months) [14], ulcerative colitis (5.8 months) [14] and lupus (2.8 months) [15].

There is a lack of published data about access to PR care for JIA patients from low and middle income countries [12]. India is the most populous low and lower middle income country worldwide with a population of 1.3 billion and 28.6% < 15 years of age [16]. There are no available epidemiological studies but the estimated number of Indian children with JIA ranges between 350,000 [17] to 1.3 million [18]. Management of these patients in low and middle resource countries is a global concern: recent recommendations about JIA management in less resourced countries (JAMLess) advocate that new patients with suspected JIA should be seen by a PRst within 4 weeks from the time of referral [19]. In India the delay to PR centers is likely to be more than in high income countries [20] because the shortage of pediatric rheumatologists (PRst) is more significant [21] and health-care costs are paid out of pocket by patients [22]. These parameters are likely to impact the referral

pathways to PR centers but have not been systematically studied to date.

This is the first study which aims to describe the time from onset of symptoms to first PR visit for children with JIA to a tertiary center in India and to analyze factors that impact this.

Patients and methods

This center systematically collects data on PR patients that covers the broad spectrum of JIA, connective tissue diseases and vasculitides. This retrospective cohort study is based on the data collected on all JIA patients seen at least twice over a five year period from 1st October 2013 to 30th September 2018 in the PR division, Institute of Child health, Sir Ganga Ram Hospital (SGRH) in New Delhi, a tertiary post graduate teaching hospital where both paid (private) and free (poor) patients are seen. Patients who were previously assessed by a PRst or for whom data were incomplete were excluded.

The Ethics Committee of Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi approved both the study and the informed consent forms (ref EC/07/11/267).

Data collection

At enrolment, the following data were captured on the JIA form by the PRst:

Demographic and general data including date of birth, sex, dwelling place, family history of inflammatory disease (at first or second degree), schooling, public or private consultation.

History of the disease including date of symptom onset, date of first visit to the PRst, specialty of the referral practitioner, date of diagnosis if previously done, specialty of the doctor who managed the child, previous anti-rheumatic drugs.

Clinical history captured joint pain, joint swelling, morning stiffness, heel pain, inflammatory back pain, fever, rash, macrophage activation syndrome (MAS) and uveitis. This clinical history was analyzed only for patients diagnosed in SGR hospital because of a possible bias of memorization (poor or incorrect recall) for patients previously diagnosed and treated.

Clinical examination findings including active joint count (AJC) (number of joints with swelling, tenderness or limitation of range of motion) presence of enthesitis, psoriasis, uveitis, fever, systemic rash or MAS.

Laboratory features including for each child erythrocyte sedimentation rate (ESR) at one hour and according to the clinical relevance anti-nuclear antibody (ANA), positivity of rheumatoid factor (RF) or HLAB27.

Definitions

Time to first PR visit was defined as the time from the onset of symptoms to the first visit to a PR center. Time

to diagnosis was defined as the time from the onset of symptoms to the diagnosis. If parents had forgotten the exact date of symptoms or diagnosis, the 15th of the month was taken.

The public consultation was defined as a free assessment by the PRst, the private one required fees.

Health care practitioner (HCP) speciality was classified as pediatrician (ped), general practitioner (GP), adult rheumatologist (adult rheum), orthopedic surgeon (ortho) and other. If patient self-referred he was classified as "self".

Patients who were not previously diagnosed as JIA at first PR visit were classified as group A. Patients who were previously diagnosed and treated by a non PRst before the first PR assessment were classified as group B.

Each JIA patient was classified according to the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criteria second revision, Edmonton, 2001 based on number of joints involved, associated symptoms and laboratory features [23].

AJC was defined using the JADAS 71 score [24].

ESR was considered positive when its value exceeded 20 mm at the first hour [24], and ANA when titers exceeded 1:160.

Clinical remission was defined as the absence of signs and symptoms of inflammatory disease activity, including extra-articular manifestations [25].

Previous treatments were classified as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), steroids (oral, intramuscular (IM), intra-venous (IV) or intra-articular (IA)), DMARDs, BRMs and alternative medicine.

The distance from patients dwelling place to the pediatric rheumatology center was calculated using an Internet-based route calculator, URL: <https://www.google.com/maps/>

Statistical analysis

According to the objective of study no sample size estimation was performed. Moreover, the multivariable analyses were carried out according to rules-of-thumb reported in the literature concerning the minimum number of subjects required to conduct multiple regression analyses [26].

Patients from group B were already diagnosed appropriately, managed and treated prior to their first assessment in PR at SGRH and therefore they were excluded from the analysis of predictive factors that impacted the referral pathway. Indeed, longer duration of symptoms reduces the recall of history of the disease. Moreover,

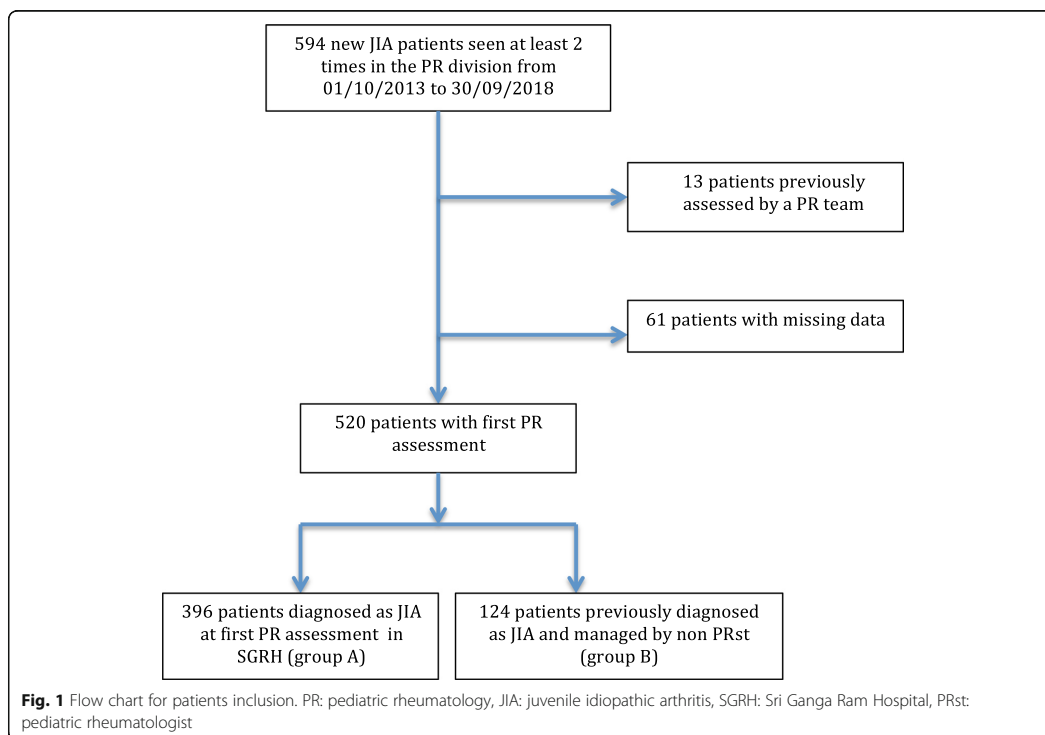


Table 1 Patient’s characteristics at first presentation to PR center

	All JIA n = 520 (100)	ERA n = 247 (47.5)	sJIA n = 124 (23.8)	pJIA n = 69 (13.3)	oJIA n = 68 (13.1)	undJIA n = 10 (1.9)	psJIA n = 2 (0.4)
Age at first PR visit	10.0 [5.5, 13.2]	12.4 [10.1, 14.7]	6.2 [3.9, 9.9]	8.3 [4.2, 11.8]	5.1 [2.6, 8.6]	7.2 [5.2, 16.0]	6.5 [1.3, 11.6]
Female sex (%)	235 (45.2)	62 (25.1)	59 (47.6)	52 (75.4)	53 (77.9)	7 (70)	2 (100)
Median time from symptoms onset to 1st assessment in PR (months)							
Whole cohort	4.1 [1.8, 15.6]	4.1 [1.5, 17.5]	3.8 [1.5, 11.0]	6.2 [2.8, 18.4]	4.6 [2.5, 14.9]	8.3 [2.2, 21.4]	1.2 [0.6, 1.7]
Group A	3.3 [1.4, 10.2]	3.1 [1.2, 12.4]	2.4 [1.3, 6.4]	3.5 [1.9, 10.4]	3.9 [2.1, 9.5]	8.3 [2.2, 21.4]	1.2 [0.6, 1.7]
Group B	13.8 [3.8, 34.5]	11.5 [3.4, 30.8]	13.1 [3.7, 50.0]	18.4 [7.5, 44.8]	19.0 [4.2, 33.8]	0	0
Median time from symptoms onset to diagnosis (months)							
Whole cohort	3.3 [1.5, 11.2]	3.1 [1.3, 13.7]	2.4 [1.2, 6.5]	4.1 [2.3, 12.3]	3.9 [2.0, 10.7]	8.3 [2.2, 21.4]	1.2 [0.6, 1.7]
Group A	3.3 [1.4, 10.2]	3.1 [1.2, 12.5]	2.4 [1.3, 6.1]	3.5 [1.9, 10.4]	3.9 [2.1, 9.5]	8.3 [2.2, 21.4]	1.2 [0.6, 1.7]
Group B	4.3 [1.5, 15.8]	3.1 [1.4, 17.5]	2.7 [1.0, 9.5]	7.1 [3.8, 17.0]	4.6 [1.2, 15.2]	0	0
Patients with time from symptoms onset to 1st PR visit <10 weeks (as per as BSPAR guidelines)							
Whole cohort	160 (30.8)	78 (31.6)	47 (37.9)	14 (20.3)	16 (23.5)	3 (30)	2 (100)
Group A	145 (36.6)	71 (37.4)	41 (45.6)	13 (27.1)	15 (26.8)	3 (30)	2 (100)
Group B	15 (12.1)	7 (12.3)	6 (17.6)	1 (4.8)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)

Data are presented as frequencies (associated percentages) or as median [interquartile range]
JIA juvenile idiopathic arthritis, *oJIA* oligoarticular JIA, *pJIA* polyarticular JIA, *sJIA* systemic JIA, *ERA* enthesitis related arthritis, *psJIA* psoriatic JIA, *UndJIA* undifferentiated JIA, *PR* pediatric rheumatology, *BSPAR* british society for paediatric and adolescent rheumatology standards of care

ongoing treatments would impact both the clinical examination and ESR.

Statistical analysis was done using SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc. The median symptom duration prior to PRst visit in group A was 3.3 months. Thus, the cut off for early and late referral was chosen to be 3 months. Characteristics associated with early and late referral were examined. Pearson’s Chi square and univariate logistic regression was used to compare categorical variables with time to referral. Shapiro-Wilk test was used to assess normality of quantitative variables, and Mann-Whitney U-test applied for comparison in various groups. ROC curve was used to define the cut-off value of distance from home to

hospital associated with longer time to PR referral. The multivariate logistic regression model included all the variables with a *p* value < 0.05.

Results

Characteristics at first PR visit

A total of 520 out of 594 eligible new JIA patients were included: 396 (76.2%) in the group A, 124 (23.8%) in the group B (Fig. 1).

Median age at first PR visit was 10.0 years, 45.2% were female (Table 1). The most frequent JIA subtype was enthesitis related arthritis (ERA) (47.5%), of which 86.1% were HLA B27 positive. Among ERA patients from group A, 39.7% had an history of fever preceding or associated

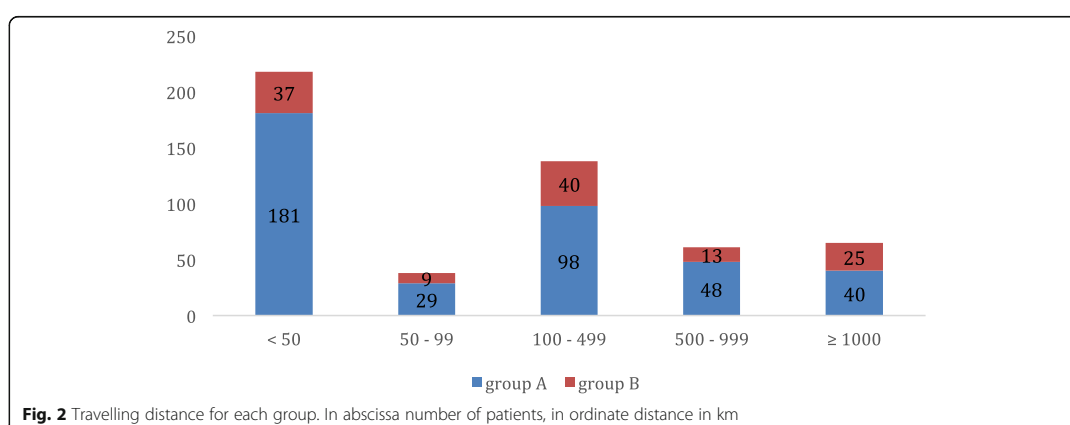


Fig. 2 Travelling distance for each group. In abscissa number of patients, in ordinate distance in km

Table 2 Comparison between patient's characteristics at first presentation to PR center

	Patients diagnosed as JIA at first assessment in PR center (group A, n = 396)	Patients diagnosed as JIA before first assessment in PR center (group B, n = 124)	p value
Age at onset (years)	8.7 [4.2, 11.8]	9.3 [5.4, 12.1]	NS
Age at diagnosis (years)	9.7 [4.9, 12.8]	10.0 [6.1, 12.7]	NS
Median time from onset of symptoms to first assessment in PR center (months)	3.3 [1.4, 10.2]	13.8 [3.8, 34.5]	< 0.001
Median time from onset of symptoms to diagnosis (months)	3.2 [1.4, 10.2]	4.3 [1.5, 15.8]	NS
Median time from diagnosis to first assessment in PR center (months)	0	3.6 [1.2, 19.3]	< 0.001
Musculoskeletal features			
AJC	3 [1, 6]	4 [2, 8]	< 0.01
Hip arthritis	94 (23.7)	28 (22.6)	NS
Cervical involvement	21 (5.3)	13 (10.5)	< 0.05
ESR (mm/h)	51.0 [26.0, 82.0]	42.5 [21.3, 63.8]	< 0.05
Ongoing treatment			
NSAIDS	125 (31.6)	60 (48.4)	< 0.001
Corticosteroids (oral, IV, IM)	44 (11.1)	75 (60.5)	< 0.001
Intra articular steroids	1 (0.25)	15 (12.1)	< 0.001
DMARDs	0 (0.0)	102 (82.3)	< 0.001
Biologics	0 (0.0)	9 (7.3)	< 0.001
Alternative medicine	11 (2.8)	2 (1.6)	NS
Non attending to age appropriate school	36 (9.1)	20 (16.1)	< 0.05
Referral (group A) or followed (group B)			
Ped	198 (50)	24 (19.4)	< 0.001
Adult rheum	75 (18.9)	82 (66.1)	< 0.001
GP	8 (2)	0 (0)	NS
Ortho	75 (18.9)	18 (14.5)	NS
Self	32 (8.1)	0 (0)	< 0.001
Other	8 (2)	0 (0)	NS
Median distance from the PR center (km)	79.6 [19.8, 422.3]	205.0 [39.0, 688.5]	< 0.001

Data are presented as frequencies (associated percentages) or as median [interquartile range]. PR: pediatric rheumatology, JIA: juvenile idiopathic arthritis, AJC: active joint count, ESR: erythrocyte sedimentation rate, NSAIDS: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, IV: intravenous, IM: intramuscular, DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs

with joint pains. Systemic JIA (sJIA) was the second most common subtype (23.8%). Half of the oligoarticular JIA patients (oJIA) had positive ANA. RF were positive in 42.6% of the polyarticular JIA patients (pJIA). Only 45 patients (8.7%) were assessed in the free system.

Symptom duration

Median time to first PR visit was 4.1 months. Median time to diagnosis for the whole cohort was shorter than median time to first PR visit (3.3 versus 4.1 months) since group B patients had been previously diagnosed at

Table 3 Time from onset of symptoms to first assessment in PR (months)

	Group A	Group B
Ped	2.9 [1.3, 8.4]	6.3 [3.3, 27.3]
Adult Rheum	3.5 [1.8, 17.0]	15.6 [3.8, 34.1]
Ortho	4.4 [1.4, 11.7]	14.9 [4.4, 62.9]
GP	3.4 [1.7, 5.8]	0.0
Other	8.7 [1.7, 28.0]	0.0
Self	2.8 [1.2, 14.7]	0.0

the time of first assessment in PR. One hundred and sixty children (30.8%) were assessed by a PRst within 10 weeks after onset of symptoms. The shortest time to PR visit was for children presenting with psoriatic JIA (ps-JIA) (median 1.2 months) however there were only 2 children in this subtype. The second shortest time was for sJIA patients (median 3.8 months). The longest time was in those presenting with undifferentiated JIA (undJIA) (median 8.3 months).

The time from onset of symptoms to diagnosis was also the shortest for children presenting with pso JIA (median 1.2 months), followed by sJIA (median 2.4 months). The longest time was in those presenting with undJIA (median 8.3 months).

Differences between children from group A and group B
 Patients from group B had a longer time to diagnosis than patients from group A (4.3 months versus 3.2 months) but it did not reach any statistical significance (Table 2). The median time from diagnosis to first PR visit was 3.6 months in group B and 0 in group A.

At first assessment in PR patients from group B had higher AJC (4 versus 3, $p < 0.01$) and more cervical spine involvement (10.5% versus 5.3%, $p < 0.05$). They had received more medications ($p < 0.001$ for each kind of medication) but despite this only 4.8% were in remission. Sixteen percent did not attend age appropriate school versus 9.1% in group A ($p < 0.05$).

Patients from group B were mainly managed by adult rheum (66.1% versus 18.9% in group A, $p < 0.001$), less frequently by peds (19.4% versus 50%, $p < 0.001$) and they resided further away (205.0 km versus 79.6 km $p < 0.001$).

There was no difference regarding JIA for any subcategories between the two groups ($p = 0.168$).

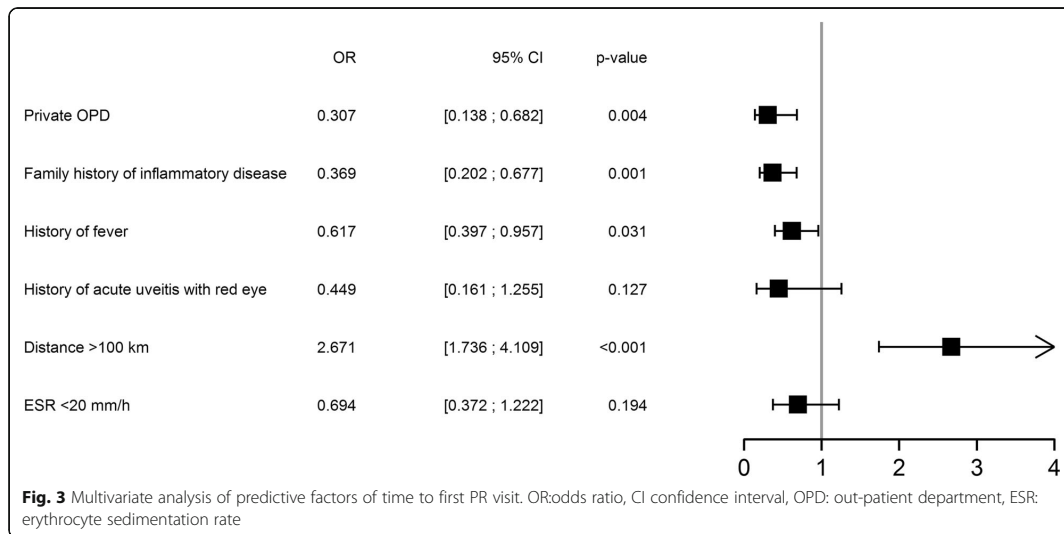
Referral pathway

For the entire cohort patients were mainly referred by ped (42.7%), adult rheum (30.2%) and ortho 17.9%. Few children were referred by GP (1.5%) or other adult

Table 4 Association between patients characteristics and symptoms duration at first PR assessment

	Symptoms < 3 months	Symptoms ≥ 3 months	p value
Sex female	89 (47.3)	88 (42.3)	NS
Age at first PR visit	9.4 [4.4, 12.4]	10 [5.2, 13.1]	NS
Private OPD	177 (94.1)	183 (88.0)	< 0.05
Clinical examination			
AJC	2.5 [1, 5]	3 [1, 7]	NS
LROM	73 (38.8)	97 (46.6)	NS
History of:			
Familial history of inflammatory disease	38 (20.2)	22 (10.6)	< 0.05
Joint pain	174 (93.5)	202 (96.2)	NS
Swelling	153 (82.3)	187 (89)	NS
Fever	95 (50.5)	81 (38.9)	< 0.05
Rash	34 (18.1)	25 (12)	NS
MAS	5 (2.7)	4 (1.9)	NS
Heel or tibial tuberosity pain	13 (6.9)	16 (7.7)	NS
Inflammatory Back pain	47 (25.3)	53 (25.2)	NS
Morning stiffness	62 (33)	74 (35.7)	NS
Acute uveitis (red eye)	14 (7.4)	6 (2.9)	< 0.05
Chronic uveitis (white eye)	25 (13.3)	38 (18.3)	NS
Median distance with the PR center	36.6 [17.6, 263.3]	167.5 [25.6, 529.5]	< 0.001
Median ESR (mm/h)	64 [34, 90]	40 [22.5, 71]	< 0.001

Data are presented as frequencies (associated percentages) or as median [interquartile range]
 PR: pediatric rheumatology, OPD: out patient department, AJC: active joint count, LROM: limitation of range of motion, MAS: macrophage activation syndrome, ESR: erythrocyte sedimentation rate



specialists (1.5%). Six percent were not referred by any doctor and self-referred.

In each group the shortest time to first PR visit was for children referred by peds but it did not reach any statistical significance (Tables 3 and 4).

Distance

The median journey distance to the PR center was 119.5 km and IQR was very broad: [22.4, 465.0]. In group A, 40 patients (10.1%) travelled more than 1000 km, 25 (20.1%) in group B. The longer travelling distance, the higher proportion of patients from group B (Fig. 2).

Predictive factors for the time to first PR visit prior to 3 months

Assessment in the private system, a history of any rheumatological disease in the family, fever or acute uveitis with red eye were significantly associated with a shorter time before the first PR visit. A longer distance or a lower ESR were significantly associated with a longer time before the first PR visit. There was a trend towards those children with a longer symptoms duration and a higher AJC ($p = 0.06$) or a history of rash ($p = 0.09$), although this did not reach statistical significance (Table 4). There was no statistical difference regarding JIA subtypes, the referral source or site of inflammatory joint disease (upper limb, lower limb, hip, cervical or temporomandibular joint involvement).

Using a multivariate logistic regression model the presence of a history of inflammatory disease in the family, history of fever, travelling a distance less than 100 km or consulting in the private system remained

independent factors associated with being assessed within 3 months from symptoms onset (Fig. 3).

Discussion

The median time to first PR visit at this Indian center was 4.1 months for the whole cohort and 3.3 months for group A. This is fairly comparable to the time described in high income countries: 3 [27] and 3.3 [28] months in France, 3 months in Germany [29], 3.8 months in Canada [30], 5.5 months in the UK [31] and 10 months in the United Arab Emirates [32]. In the EPOCA study the interval from onset to referral was 4.8 months in Africa and Middle East and 7.2 months in Southeast Asia [10]. This is similar to adult inflammatory rheumatic disease referral patterns where, a Danish registry, reported a median diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis of 5.7 months [33]. In this Indian cohort 30.8% of the children met the British guidelines of being assessed in a PR center within 10 weeks from symptom onset [11]. Here again, this is in line with what was previously described in a study from UK [34] and France where 26 and 45% [28] of the patients were compliant with the guidelines.

These results are surprising because previous studies such as EPOCA study showed that patients living in countries with lower gross domestic product (GDP) including India, had greater disease activity and damage than those living in wealthier countries [10]. Damage was associated with referral delay. Moreover Indian global health indicators are poorer than in high income countries: in India the probability of dying under 5 years of age (per 1000 live births) is 39, versus 4 in France or 7 in the USA [35]. The life expectancy at birth (in years

for male/female) is 67/70 versus 80/86 in France or 76/81 in USA. The total expenditure on health per capita is 16 dollars in India [36], 9403 in USA and 4508 in France [35]. Health expenditure counts for only 1.02% of the Indian GDP [36]. There is no universal free access to health care. The health care is primarily delivered by the private medical sector which represents 80% of total expenditure on health. The majority (80%) of doctors work in cities where only 30% of the population resides [35]. This results in deep social health inequalities as corroborated by our study where being assessed in the private system was a univariate and independent factor of a shorter time to first PR visit. As the majority of patients were seen in the private sector we can assume that our delay was rather short and that our results are not applicable to the whole country. Data comparing private and public sector in India are scarce however a study found that private patients were seen for longer durations, were more likely to have a physical exam and their diagnosis explained than in public sector [37]. Analysis in several low and middle income countries suggested that private sector offers shorter waiting periods, more flexible opening hours and better availability of doctors [38]. In this PR center, all patients with a referral letter are seen within two-three days following the request for an appointment. In comparison, the European Union project Single Hub and Access point for PR in Europe (SHARE) survey which aimed to describe the current organization and delivery of specialist PR care across 29 European and allied countries estimated that nearly 70% of new patients were seen within 8 weeks of referral [39]. In a UK cohort, the median time between referral and assessment was 4 weeks [IQR 1.3, 8] and only 52.9% of the patients followed the BSPAR guideline and the JAMLess recommendations of being assessed within 4 weeks of the referral letter [31] versus 100% in our center. This reduces significantly the total delay to the first PR visit.

Furthermore, this center has both a local and a national presence in the area of PR and organises several updates in this specialty in New-Delhi and in distant cities as well. Thematic days such as « World arthritis day », « Children's day », « World lupus day » are organized for the patients and their families on an annual basis. This helps to exchange thoughts and experiences and draw succour from each other regarding the disease and its consequences in daily life. The department is well publicised on internet by a proper website explaining the broad spectrum of rheumatological disorders and the activities of the medical team [40]. All these factors increase the visibility of the department and awareness about pediatric rheumatic diseases for both the medical community and patients which likely contributes to facilitate referrals and reduce delay to reach this PR center. Moreover, patients who can afford the private fees belong most frequently to

the growing middle class in which increasing education and awareness is inducing a greater demand for better health care [18].

In comparison to high income countries, the high prevalence of adult rheum in the care pathway has to be pointed out. Indeed, adult rheum referred 30.2% of the cohort versus less than 6% in a UK study [41] or 7% in a French one [28]. In the European SHARE survey which included both Western and Eastern European countries, less than 16% of children were managed by adult rheum [39]. In the United Arab Emirate the adult rheum was implied in 70% of patients pathway [32]. In this country, similar to India, the number of PRs is limited. As there are only a handful of trained PRst in India (less than 15 for a population of 1.3 billion versus 1.1 PR per 1 million general population in Europe [39]), the current health care delivery has to be a joint journey with the adult rheum for the majority of patients [22]. However the number of adult rheum is also low with 0.02 Indian adult rheum per 100,000 versus 3.80 per 100,000 in France [21]. Thus, as described in Group B, Indian JIA patients are frequently diagnosed and treated by doctors without specific training in rheumatology such as peds or orthos. In this group despite ongoing treatments at first PR assessment, patients had a more aggressive disease with higher AJC, more cervical involvement, high ESR and more inappropriate schooling. Only 4.8% were in remission whereas the median disease duration was 13.8 months (IQR [3.8, 34.5]) which is not in line with international recommendations advocating clinical remission within 6 months following treatment onset [25]. Facing this common problem of shortage of PRst in low and middle countries, JAMLess recommendations advocate that in the absence of PRsts, patients should be assessed by clinicians knowledgeable and skilled in caring for children with rheumatic disorders who, ideally, are affiliated with an established rheumatology clinical network [19]. However Spencer in a commentary has suggested that in countries where PRsts are not available, the help of other specialists is essential and appreciated but this is a stop-gap solution and development of PR in every country is the only acceptable long term solution [42].

As the number of PRst is very small, and the land mass of India large, many patients travel a long distance for medical care: the median distance was 119.5 km which is more than previously described from France (26 km) [28], Canada (38.2 km) [30] and in Germany 38.8 km [29]. In the SHARE study, only 20% of patients travelled more than 150 km to obtain access to specialist PR care [39]. Group B patients resided further away than group A patients and distance was both a univariate and independent factor for a longer time to first PR visit. Training programs in pediatric rheumatology which are now available at a few centers in India including this center are essential to

provide good care countrywide and reduce patients' journey [22]. Clinicians caring for patients with JIA should be encouraged to organize and participate in relevant educational activities [19]. As advocated in the SHARE survey, educating primary health care providers settled in areas far away from tertiary centers is definitively crucial for improving early referral and also building clinical networks and shared care to facilitate delivery of care closer to home [39]. Additionally, the recent JAMless publication [19] has suggested that a mandatory module on PR during the training of all medical doctors who could be involved in the care pathway of JIA patients should be introduced to improve awareness about rheumatological diseases and has pointed out the importance of referring the child early to a PRst [19]. Indeed, studies have shown that pediatricians are not confident about their skills to examine the musculoskeletal system and often do not assess joints as part of routine clinical assessment of their patients [43]. Thus, easy screening tools to detect musculoskeletal disease early, such as the British pediatric Gait, Arms, Legs, Spine screen (pGALS) [44] or other previously published tools [45] should be used on a regular basis to screen children with musculoskeletal complaints and therefore appropriately refer them. International collaborations with established PR centers in Europe, Canada and the USA are needed to develop world class centers of excellence in management and research in India where the large patients pool available offers a prospect for excellent research projects and studies [18]. The collaboration with the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Paediatric Rheumatology European Society (PReS) and Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) also facilitate and coordinate clinical trials and research in PR in India. The Indian Academy of Pediatrics has recognized PR as a specialty in 2001 [22]. This has promoted the development and the recognition of the specialty, however efforts have to be sustained to provide quality PR care India wide.

In comparison to other cohorts, there are significant differences regarding JIA subtypes: after exclusion of the 2 psoJIA patients, sJIA patients had the shortest time to PR referral. This has already been described earlier [27–29, 41]. Indeed the presence of fever which is [23] and will remain [46] a specific mandatory criteria for the diagnosis of this JIA subtype leads to a prompt consultation with a health care practitioner [13]. In this study fever was both a univariate and independent factor of a shorter time to first PR visit. However in other studies the time to PR visit of sJIA patients was shorter: 0.5 month in France [28], 1.1 month in Germany [29] and 1.3 month in UK [34]. Another Indian study confirms this rather long delay with a median diagnostic delay of 6 months [20]. This can be explained by the high incidence of infectious diseases in India that can present with prolonged pyrexia sometimes

associated with articular symptoms or rash. Facing a child with fever and chronic arthritis practitioners consider tuberculosis [47], reactive arthritis (especially post streptococcal or Poncet's disease), HIV or other viral infections prior to sJIA in the differentials [19, 48]. A clinical trial with antibiotic therapy against TB and/or streptococcus is frequently started and the child is reassessed after several weeks to months at the end of the antibiotics course which tends to increase the time to referral of sJIA patients to the PRst.

On the contrary, time to first PR visit of ERA patients was shorter than previously described (3.1 months in group A versus 11.4 months in a French study [28]). It has already been observed that in Asia, at disease onset ERA patients frequently have fever, swollen and painful joints in addition to high ESR and CRP value [49]. This acuity of symptoms can explain the short delay to first PR visit [12]. Acute uveitis and family history of inflammatory disease are also more frequently described in this JIA subtype and this study is the first to prove their association with a shorter delay to PR visit as univariate factors. Family history of inflammatory disease remained an independent factor as well: a family with a previous history of rheumatological disorders will be more aware about JIA symptoms. Acute uveitis causes red and painful eye that leads to a quick assessment by health care provider. As described in EPOCA study there is wide variability in the prevalence of JIA subtypes across geographical areas with a greater prevalence of sJIA and ERA and less ocular involvement in southeast Asia which might be related to different genetic determinants and perhaps environmental triggers [10]. In India, the most common JIA subtype is ERA [50, 51]. Thus, Indian practitioners have possibly a better knowledge of this JIA subtype which tends to reduce the time spent in the care pathway.

Important additional information from this study is that females were not referred later than males. Indeed, India is a country with documented culturally ingrained parental preference for sons inducing less investment in girls' health and education [16, 52]. This preference is less important in urban and educated population [16] which may explain the gender equality regarding the delay to first PR visit in this cohort.

As a continuous variable a low ESR was associated with a longer delay as it has been previously described [28, 41] suggesting that a diagnosis of inflammatory arthritis may not be considered in the setting of normal inflammatory markers. However, this did not remain in the multivariate analysis in which we chose the cut off of 20 mm/h to be in line with the international classification [24]. Of note however in a developing country, with a high prevalence of iron deficiency [53] and infectious diseases ESR is frequently higher than 20 mm/h without any inflammation so this cut off is possibly not entirely valid for the subcontinent.

Previous studies from India have described a poor outcome of children with JIA [54, 55] and suggested that a long delay to diagnosis is part of the problem [20]. However we have demonstrated a rather short referral time: an important limitation of our study is that our population is not a representative sample of all Indian children with JIA for several reasons: First, data were collected in a private tertiary center in New Delhi, the capital city of India where most patients are from middle or high socio professional category with a better awareness and financial resources. It would have been very informative to capture parents' socio professional category which influences time to referral with a probable prompt response in families with a higher level of education [30, 41, 56]. Secondly, this data set studied only JIA patients seen at least twice by PRst: proper epidemiological studies including JIA patients from rural and non rural areas whatever the subspecialty of the doctor would be more representative. Finally there is a likely referral bias as it can be presumed that complex patients (difficult to treat) are more frequently referred for a second advice to the PRst.

There are additional limitations of this data set: the date of symptom onset was defined by the parents, so a memory bias cannot be excluded. The entire patient's pathway of care (number of HCP, dates of appointments, non-appropriate investigations or treatments such as antibiotics) and the presence of an ophthalmologic screening before first PR visit were not available.

Conclusions

This is the first study about access to PR care in India. Time to first PR assessment at this center is comparable to high income countries. Cost of care and long distance to travel delayed consultation whereas acuity of complaints and a family member with rheumatologic condition hastened referral.

Possible factors to improve referral to PR centers would be to increase the number of PRst, to improve the training of health care practitioners regarding rheumatologic conditions especially for those who practice in remote locations far away from tertiary centers and to improve medical insurance coverage. Indeed many families can ill afford the travel and cost of care for a child with JIA.

The power of low-priced easy access for both digital technologies and bio similars is waiting to be harnessed to improve the lives of many Indian children with JIA. It is the need of the hour to have trained personnel on the ground and have referral pathways defined for core symptoms of JIA that enables fast tracking of children with inflammatory joint disease for urgent care.

Abbreviations

adult rheum: adult rheumatologist; AJC: active joint count; ANA: anti-nuclear antibody; BRMs: biologic response modifiers; BSPAR: British Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology Standards of Care;

DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs; ERA: entheses related arthritis; ESR: erythrocyte sedimentation rate; GDP: gross domestic product; GP: general practitioner; HCP: health care practitioner; IA: intra-articular; IM: intra-muscular; IQR: interquartile range; IV: intra-venous; JIA: juvenile idiopathic arthritis; MAS: macrophage activation syndrome; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; oJIA: oligoarticular JIA patients; ortho: orthopedic surgeon; ped: pediatrician; polyJIA: polyarticular JIA; PR: pediatric rheumatology; PRst: pediatric rheumatologist; psoriasis: psoriatic JIA; RF: rheumatoid factor; SGRH: Sri Ganga Ram Hospital; sJIA: systemic JIA; SRI: self- relative- internet; undJIA: undifferentiated JIA

Acknowledgements

We would like to thank all participating patients and parents. We would like to thank Mrs. Parul Chugh and Mrs. Celine Lambert for the Figs. 2 and 3.

Authors' contributions

MA- project concept, ethics approval, data collection and manuscript revision; CF- project concept, data preparation and draft manuscript; SS- project concept, manuscript revision, guidance; VD- project concept, statistical analysis and figures, manuscript revision; SD and AS and AS data collection. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

Funding

Not applicable.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The Ethics Committee of Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi approved both the study and the informed consent forms (ref EC/07/11/267).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Division of Pediatric Rheumatology, Institute of Child Health, Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi, India. ²HESPER Laboratory, Claude-Bernard University, Lyon, France. ³Department of Research, Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi, India.

Received: 24 September 2019 Accepted: 3 February 2020

Published online: 04 March 2020

References

- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369:767–78.
- Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jun;22:271–5.
- Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British pediatric rheumatology group National Diagnostic Register. *J Rheumatol*. 1996 Nov; 23:1975–80.
- Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Oct;21:589–93.
- Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42:2330–4.
- Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:13.
- Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Aug;38:739–42.
- Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:17.

9. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: education and employment. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Dec;41:1436–9.
10. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, van Dijkhuizen EHP, Aggarwal A, Al-Mayouf SM, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3:255–63.
11. Davies K, Cleary G, Foster H, Hutchinson E, Baildam E. British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology. BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1406–8.
12. Foster H, Rapley T, May C. Juvenile idiopathic arthritis: improved outcome requires improved access to care. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:401–3.
13. Foster H, Rapley T. Access to pediatric rheumatology care – a major challenge to improving outcome in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:2199–202.
14. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996–2003). *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1246–52.
15. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*. 2005;146:648–53.
16. National Family Health Survey (NFHS-4) 2017. <http://rchiips.org/NFHS/NFHS-4/Reports/India.pdf>. Accessed 19 Jun 2019.
17. Sawhney S. Do we need paediatric rheumatologists in India? *Indian J Rheumatol*. 2008;3:120–3.
18. Habibi S, Aggarwal A, Ramanan AV. Paediatric rheumatology in India: challenges and opportunities. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:962–3.
19. Scott C, Chan M, Slamang W, Okong'o L, Petty R, Laxer RM, et al. Juvenile arthritis management in less resourced countries (JAMLess): consensus recommendations from the cradle of humankind. *Clin Rheumatol*. 2019;38:563–75.
20. Raju P, Khubchandani. Spectrum of paediatric rheumatologic disease: The Mumbai experience. *Indian J Rheumatol*. 2012;7:7–10.
21. Al Maini M, Adelouw F, Al Saleh J, Al Weshahi Y, Burmester G-R, Cutolo M, et al. The global challenges and opportunities in the practice of rheumatology: white paper by the world forum on rheumatic and musculoskeletal diseases. *Clin Rheumatol*. 2015;34:819–29.
22. Sawhney S, Manners P. The place of pediatric rheumatology in India. *Indian J Pediatr*. 2010;77:993–6.
23. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390–2.
24. Consolaro A, Ruperto N, Bazzo A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:658–66.
25. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:819–28.
26. Pedhazur E. Multiple regression in behavioral research : explanation and prediction. 3rd ed. Wadsworth;1997.
27. Aoust L, Rossi-Semerano L, Koné-Paut I, Duser P. Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a french perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:43.
28. Freychet C, Lambert C, Pereira B, Stephan JL, Echaubard S, Merlin E, et al. Medical pathways of children with juvenile idiopathic arthritis before referral to pediatric rheumatology centers. *Joint Bone Spine*. 2019.
29. Tzaribachev N, Benseler SM, Tyrrell PN, Meyer A, Kuemmerle-Deschner JB. Predictors of delayed referral to a pediatric rheumatology center. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1367–72.
30. Shiff NJ, Tucker LB, Guzman J, Oen K, Yeung RSM, Duffy CM. Factors associated with a longer time to access pediatric rheumatologists in Canadian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:2415–21.
31. McErlane F, Foster HE, Carrasco R, Baildam EM, Chieng SEA, Davidson JE, et al. Trends in paediatric rheumatology referral times and disease activity indices over a ten-year period among children and young people with juvenile idiopathic arthritis: results from the childhood arthritis prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1225–34.
32. Khawaja K, Al-Maini M. Access to pediatric rheumatology care for juvenile idiopathic arthritis in the United Arab Emirates. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15:41.
33. Sørensen J, Hetland ML. All departments of rheumatology in Denmark. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:e12.
34. Foster HE, Eltringham MS, Kay LJ, Friswell M, Abinun M, Myers A. Delay in access to appropriate care for children presenting with musculoskeletal symptoms and ultimately diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:921–7.
35. WHO | Countries. WHO. <http://www.who.int/countries/en/> Accessed 12 Jun 2019.
36. National Health Profile. Chapter 4.2018 <https://www.cbhidghs.nic.in/index1.php?lang=1&level=2&sublinkid=88&id=1138> Accessed 12 Jun 2019.
37. Bhatia J, Cleland J. Health care of female outpatients in south-Central India: comparing public and private sector provision. *Health Policy Plan*. 2004;19:402–9.
38. Basu S, Andrews J, Kishore S, Panjabi R, Stuckler D. Comparative performance of private and public healthcare systems in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med*. 2012;9.
39. Dolezalova P, Anton J, Avcin T, Beresford MW, Brogan PA, Constantin T, et al. The European network for care of children with paediatric rheumatic diseases: care across borders. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1188–95.
40. Dr.Sujata Sawhney Department of Paediatrics, Rheumatologist in delhi. <http://childrheumatologist.com/> Accessed 12 Jun 2019.
41. Adib N, Hyrich K, Thornton J, Lunt M, Davidson J, Gardner-Medwin J, et al. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the childhood arthritis prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:991–5.
42. Spencer CH. Why should pediatric rheumatology be recognized as a separate subspecialty: an open letter to medical councils and government agencies. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2007;5:21.
43. Myers A, McDonagh JE, Gupta K, Hull R, Barker D, Kay LJ, et al. More 'cries from the joints': assessment of the musculoskeletal system is poorly documented in routine paediatric clerking. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1045–9.
44. Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coody D, Myers A. Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen. *Arthritis Rheum*. 2006;55:709–16.
45. Len CA, Terrier MT, Puccini RF, Wechsler R, Silva EK, Oliveira LM, et al. Development of a tool for early referral of children and adolescents with signs and symptoms suggestive of chronic arthropathy to pediatric rheumatology centers. *Arthritis Rheum*. 2006;55:373–7.
46. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cutticia R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol*. 2019;46:190–7.
47. Malaviya AN, Kotwal PP. Arthritis associated with tuberculosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:319–43.
48. Arkachaisri T, Tang S-P, Daengsuwan T, Phongsamart G, Vilaiyuk S, Charuvanij S, et al. Paediatric rheumatology clinic population in Southeast Asia: are we different? *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:390–8.
49. Ruru G, Lanfang C, Xianming K, Xuesong L, Haiyan X, Lijuan S, et al. Fever as an initial manifestation of enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis: retrospective study. *PLoS One*. 2015;10.
50. Sawhney S. Juvenile idiopathic arthritis: classification, clinical features, and management. *Indian J Rheumatol*. 2012;7:11–21.
51. Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A. Profile of Indian patients with juvenile onset chronic inflammatory joint disease using the ILAR classification criteria for JIA: a community-based cohort study. *J Rheumatol*. 2010;37:1756–62.
52. Achieving Gender Equality in India: What Works, and What Doesn't - United Nations University. <https://unu.edu/publications/articles/achieving-gender-equality-in-india-what-works-and-what-doesnt.html> Accessed 2019 Jun 19.
53. Poole J, Summers G. Correction of E.S.R. in Anaemia. *Br Med J*. 1952;1:353–6.
54. Aggarwal A, Agarwal V, Danda D, Misra R. Outcome in juvenile rheumatoid arthritis in India. *Indian Pediatr*. 2004;41:180–4.
55. Sarma PK, Misra R, Aggarwal A. Physical disability, articular, and extra-articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1261–5.
56. Verstappen SMM, Cobb J, Foster HE, Fu B, Baildam E, Wedderburn LR, et al. The association between low socioeconomic status with high physical limitations and low illness self-perception in patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the childhood arthritis prospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:382–9.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

L'inégal et insuffisant système de soins indien

L'Inde est le 2^{ème} pays le plus peuplé au monde avec 1,3 milliards d'habitants dont 28,6% de moins de 15 ans(65). Selon la dernière classification de la Banque mondiale, reposant sur le revenu national brut par habitant, le pays appartient au groupe des pays à revenu intermédiaire bas(66). C'est cependant un des pays les plus inégalitaires au monde : 10% des plus riches détiennent 80% de la richesse nationale (dont 1% détient 60% de la richesse nationale) , à l'opposé les 10% les plus pauvres n'en détiennent que 0,2%(67).

En Inde il n'existe pas de système de santé universel, le secteur public offre en principe les soins de base gratuits à tous, mais en pratique les soins dispensés souffrent d'une insuffisance de ressources et d'une mauvaise gestion. Ainsi les soins de santé sont principalement prodigués dans le secteur privé qui représente 80% des dépenses de santé totales du pays. Ces soins sont onéreux et un grand nombre d'indiens sont dans l'incapacité financière de se soigner(68). Les inégalités sociales de santé sont majeures(69).

Ces soins ne sont par ailleurs pas répartis de façon équitable sur le territoire : la majorité des médecins (80%) travaille dans les zones urbaines ou seule 30% de la population réside(70). Compte tenu de la taille du pays (3, 287 millions de km², soit 5 fois la taille de la France) la majorité de la population parcourt de très grandes distances pour accéder aux soins de santé dont la qualité est très variable(65).

La situation est très inégale en fonction des états puisque la gestion des soins de santé est pour l'essentiel décentralisée : l'administration centrale est chargée de la formation et de la recherche tandis que chaque état est autonome dans la gestion des priorités et des dépenses de santé. L'Inde est un pays souffrant d'une corruption endémique, le secteur de la santé se classerait au 2^{ème} rang des secteurs les plus corrompus(68).

Il n'y a aucune collaboration entre le système privé et le système public et les rares programmes de santé publique se concentrent sur les problèmes de santé les plus fréquents à savoir les maladies infectieuses (tuberculose, VIH), la malnutrition, la mortalité maternelle et infantile, les maladies liées à la qualité de l'eau et de l'air...

Les dépenses de santé par habitant sont de 16 dollars en Inde(65), versus 9403 aux États-Unis et 4508 en France(70). Elles représentent seulement 1,02% du PIB(65). Les indicateurs globaux de santé sont insuffisants : le taux de mortalité avant l'âge de 5 ans est de 39 pour 1 000 naissances, versus 4 en France et 7 aux États-Unis. L'espérance de vie à la naissance est de 67 ans pour les hommes et 70 pour les femmes versus 80 et 86 ans en France ou encore 76 et 81 ans aux États-Unis(70).

Concernant le domaine très spécialisé de la rhumatologie pédiatrique, l'Inde compte une 15aine de RP formés versus 200 en France alors que la population de l'Inde est 20 fois supérieure à celle de la France.

Compte tenu du contexte médico-économique et de la démographie médicale, la doctorante avait émis l'hypothèse que le délai d'accès au RP dans la population étudiée serait bien plus long que celui décrit en France dans l'étude précédente.

La population étudiée regroupait tous les nouveaux patients atteints d'AJI ayant consulté au moins deux fois dans le service de rhumatologie pédiatrique de l'hôpital Sir Ganga Ram, un centre tertiaire prodiguant majoritairement des soins payants (90 % de l'activité) à New-Delhi, entre le 1^{er} Octobre 2013 et le 30 Septembre 2018.

Évaluation du délai d'accès au RP et spécificités phénotypiques et contextuelles de la population indienne impactant le délai

Contre toute attente, 520 patients ont été inclus et le délai médian d'accès au RP était de 4,1 mois. Un tiers des patients ont été évalués dans les 10 semaines qui suivaient l'apparition des premiers symptômes.

Le sous type qui présentait le délai le plus court était là encore la forme systémique avec cependant un délai plus long que dans l'étude stéphano-clermontoise(71) (3,8 mois versus 0,5 mois). La fièvre était un facteur pronostic d'un délai d'accès court au RP, cependant l'importante prévalence des pathologies infectieuses associant fièvre prolongée et manifestations articulaires en Inde telles que la tuberculose(72), les arthrites réactionnelles (streptocoque, Poncet(72)), le VIH (73), expliquent ce délai d'accès plus long au RP pour les formes systémiques: une antibiothérapie probabiliste de plusieurs semaines est souvent prescrite et l'enfant est secondairement réévalué en l'absence d'évolution clinique favorable.

Au contraire le délai d'accès au RP de l'arthrite avec enthésite était plus court que celui décrit dans l'étude française (4,1 versus 11 mois(71)). Ceci peut être expliqué par le phénotype clinique de ce sous type d'AJI décrit en Asie associant au début de la maladie des symptômes cliniques bruyants comme la fièvre, des arthrites avec gonflement articulaire douloureux et des paramètres inflammatoires biologiques (VS, CRP) anormaux(74). Par ailleurs ce sous type est le plus fréquent en Inde (75)(76): les médecins de premier recours Indiens sont probablement plus sensibilisés à cette forme d'AJI qu'aux autres formes moins fréquentes.

Une multitude d'intervenants dans la prise en charge des enfants avant la première consultation en RP et en particulier le rôle clef du rhumatologue adulte

Une particularité importante de cette cohorte Indienne est la présence de 124 enfants (24%) ayant déjà été diagnostiqués par un médecin autre que le RP et pour lesquels un traitement de fond avait été initié (groupe B) (tableau 2 article). Lors de la première évaluation par le RP, malgré le traitement mis en place, ces enfants avaient une maladie plus active que les autres (groupe A) avec un retentissement plus important dans leur vie quotidienne. Après une durée médiane de symptômes de 13,8 mois, seulement 4,8% des enfants du groupe B étaient en rémission. Ces patients avaient été le plus souvent pris en charge par un rhumatologue adulte (66,1%), par des pédiatres généralistes (19,4%) ou des chirurgiens orthopédistes (14,5%) et habitaient à une distance médiane de 205 km du service de RP (versus 79,6 km pour les autres, $p < 0,001$).

Dans les pays à moyen ou faible revenu(73), la présence du rhumatologue adulte dans le parcours de prise en charge de ces patients est bien plus fréquente que celle décrite dans les pays à haut revenu(77). Ceci est étroitement lié au manque de RP : moins de 15 pour une population globale de 1 300 000 000 en Inde versus 1.1/1 000 000 en Europe(77). Le rhumatologue adulte fait partie du parcours de prise en charge de la majorité des patients AJI(78). Cependant une pénurie de rhumatologue adulte est également décrite en Inde (0,02/100 000 versus 3,80/100 000 en France(79)), ce qui explique que des médecins sans formation spécifique à la rhumatologie pédiatrique comme des pédiatres généralistes ou des chirurgiens orthopédistes soient impliqués activement dans les parcours de soins de ces enfants.

La distance : un facteur prédictif majeur du délai d'accès au RP

Les patients doivent parcourir de longues distances pour atteindre le RP : la distance médiane parcourue pour l'ensemble de la cohorte était 119,5 km et l'intervalle inter quartile était très large [22,4 – 465,0]. Dans le groupe A, 10% des patients avaient voyagé plus de 1 000 km, 20% dans le groupe B (figure 2). La distance était un facteur prédictif de long délai d'accès au RP.

L'efficience du système de santé privé en Inde

Une information majeure est qu'être évalué dans le secteur privé était associé à un délai d'accès au RP plus court comme cela a déjà été mis en évidence en Inde(80). Une méta analyse a montré que dans les pays à faible ou moyen revenu le système privé proposait des délais d'attente plus courts et que les médecins étaient plus disponibles(81). Dans la consultation privée du service Indien de la cohorte étudiée, toute demande de nouveau rendez-vous pour une suspicion d'AJI est satisfaite dans les 2 à 3 jours ce qui contribue à raccourcir le délai d'accès au RP des patients puisque à titre comparatif, dans une précédente étude Européenne seulement 70% des nouveaux patients adressés étaient évalués dans les 8 semaines(77). Le temps alloué à chaque nouveau patient est environ 20 à 30 minutes (le patient voit premièrement le chef de clinique qui fait ensuite la synthèse en consultation avec le chef de service) puis 10 minutes pour les consultations de suivi pendant lesquelles le patient voit directement le chef de service. Le prix de cette consultation est 26

euros, somme non négligeable dans un pays où le salaire mensuel moyen est estimé à 180 euros(82).

La consultation publique est gratuite. Elle se déroule sans prise de rendez-vous préalable, le temps alloué à chaque patient est très court (quelques minutes) pour faire face dans le temps imparti (3 heures quel que soit le nombre de patients) à la demande de tous les patients venus à New Dehli pour la journée. Ces derniers ont souvent parcouru de grandes distances et par la suite ne consulteront pas régulièrement.

Le sexe féminin : un facteur prédictif supposé mais non confirmé dans une société avec une nette préférence pour les garçons

Une autre information remarquable de cette étude est que le délai d'accès au RP des filles n'était pas plus long que celui des garçons ce qui est très surprenant dans une société encore très patriarcale et hostile aux femmes comme celle de l'Inde(83). L'éducation et l'accès aux soins de santé des filles est nettement moins promu que celui des garçons et des lois sont nécessaires pour tenter d'éradiquer les infanticides féminins encore bien trop fréquents : le pays compte 93 femmes pour 100 hommes, ce déséquilibre est nettement plus marqué dans les états les plus pauvres(65)(84). Le biais social de notre cohorte composée principalement de classes moyennes et supérieures avec un niveau d'éducation plus élevé pourrait expliquer cette absence de différence(69)(65).

Des résultats qui semblent difficilement transposables à l'ensemble du pays

Ainsi le délai d'accès au RP dans cette étude indienne était comparable à celui décrit dans les pays à haut revenu. Le coût des soins et une longue distance augmentaient le délai d'accès au RP tandis que des symptômes bruyants et une histoire familiale de maladie auto-immune ou inflammatoire le raccourcissaient.

Cependant les résultats encourageants de cette étude ne peuvent être transposés à l'ensemble du pays : la cohorte provient d'un hôpital tertiaire dans la capitale du pays où l'offre de soins est importante. La plupart (91%) des patients ont consulté dans le système privé accessible uniquement aux classes moyennes et supérieures dans lesquelles le niveau d'éducation est élevé et qui sont en quête de soins de santé de qualité(69)(85). Des études épidémiologiques plus larges incluant des patients du système privé et du système public aussi bien en zone urbaine que rurale seraient nécessaires puisque actuellement inexistantes.

Quelles perspectives pour diminuer en Inde l'errance diagnostique des patients atteints d'AJI ?

Le contexte économique, sanitaire et géographique du pays ne permet pas d'extrapoler en Inde les propositions faites en France. Cependant certaines pistes d'amélioration semblent possibles car les RP indiens ont une envie réelle d'améliorer la prise en charge des patients, que la Société indienne de pédiatrie a reconnu la rhumatologie pédiatrique comme une sous spécialité pédiatrique à part entière en 2001(78) et que des recommandations internationales de prise en charge des enfants atteints d'AJI auxquelles les RP indiens ont participé ont été publiées en 2019(73):

- Promouvoir au cours de la formation initiale de tous les médecins pouvant être amenés à prendre en charge les enfants atteints d’AJI un module de formation spécifique
- Augmenter le nombre de RP et le nombre de services de rhumatologie pédiatrique par deux actions combinées(86)(87) :
 - o Promouvoir dans tous les services de rhumatologie pédiatrique indiens le développement d’un système de fellowship de 2 ans (équivalent de clinicat) permettant de valider officiellement la formation de RP, comme cela est déjà mis en place à New Delhi et à Bombay(88)
 - o Associer à cette formation clinique, une formation théorique internationale comme celle proposée par la société européenne de rhumatologie (EULAR)(89)
- Pour faire face aux distances développer la télémédecine aussi bien par des téléconsultations que des téléexpertises(64) afin de promouvoir le suivi conjoint de l’enfant dans un réseau de soins incluant les pédiatres généralistes, les rhumatologues adultes ou encore les chirurgiens orthopédistes de proximité ce qui permet de développer les réseaux et la formation continue de ces différents spécialistes. Le RP restant le médecin référent de l’enfant. Ce type de suivi pourrait être particulièrement utile en zone rurale pour assurer malgré la distance un accès à des soins de qualité aux patients. La télémédecine est déjà largement promue en Inde(90), un pays particulièrement ouvert aux nouvelles technologies. La crise sanitaire liée à l’épidémie de coronavirus va probablement accélérer le développement de la télémédecine.

Les résultats de cette étude ont incité la doctorante à investiguer la question de la variabilité du délai d'accès au RP dans différents systèmes de soins.

De façon concomitante à la réalisation de ces études, quelques études internationales ont été publiées sur ce sujet aussi bien dans des pays à haut revenu(77) que dans des pays à moyen ou faible revenu(91)(92) et des recommandations de prise en charge des AJI dans les pays à faible revenu(73) ont été élaborées.

Ces nouvelles données ont permis d'appréhender d'une façon plus globale la problématique du délai d'accès au RP des patients atteints d'AJI.

Discussion générale et perspectives

Article 3 : Accès aux soins de rhumatologie pédiatrique dans l'AJI : que savons-nous ?

**ACCESS TO PEDIATRIC RHEUMATOLOGY CARE IN JUVENILE
 IDIOPATHIC ARTHRITIS: WHAT DO WE KNOW? A
 SYSTEMATIC REVIEW**

Journal:	<i>Rheumatology</i>
Manuscript ID	RHE-20-0790.R1
Manuscript Type:	Systematic Review and Meta Analysis
Date Submitted by the Author:	28-May-2020
Complete List of Authors:	Chausset, Aurelie; CHU Estaing, Pédiatrie Pereira, Bruno; Gabriel Montpied Teaching Hospital, DRCI Echaubard, Stéphane; University Hospital Centre Clermont-Ferrand, Pediatrics Merlin, Etienne; CHU Clermont-Ferrand, General Pediatrics Freychet, Caroline; University Claude Bernard Lyon 1, HESPER laboratory
Keywords Please select a minimum FIVE keywords from the list provided. These keywords will be used to select reviewers for this manuscript. The keywords in the main text of your paper do not need to match these words.:	Juvenile idiopathic arthritis < RHEUMATIC DISEASES, Attitude of health professionals < HEALTH SERVICES AND PRACTICE, Health policies < HEALTH SERVICES AND PRACTICE, Systematic review < MISCELLANEOUS, Epidemiology < BASIC & CLINICAL SCIENCES

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

**ACCESS TO PEDIATRIC RHEUMATOLOGY CARE IN JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS: WHAT DO WE KNOW? A SYSTEMATIC REVIEW**

Aurélie Chausset ^{1,2}, Bruno Pereira ³, Stéphane Echaubard¹, Etienne Merlin ^{1,2}, Caroline
Freychet ⁴

¹ Department of Pediatrics, Clermont Ferrand University Hospital, F-63000 Clermont-Ferrand,
France.

² CRECHE unit, INSERM, CIC 1405, Clermont Auvergne University F-63000 Clermont-
Ferrand, France.

³ Department of Biostatistics, Clermont Ferrand University Hospital, F-63000 Clermont-
Ferrand, France.

⁴ HESPER Laboratory, Claude-Bernard University, F-69003 Lyon, France

Correspondence to

Aurélie Chausset

CRECHE unit, INSERM, CIC 1405,

Department of Pediatrics, Clermont Ferrand University Hospital

1, place Lucie & Raymond Aubrac

63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

Tel: (+33)4-73-75-51-77

Fax: (+33)4-73-75-22-86

Mail: achausset@chu-clermontferrand.fr

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Objective: This review examines time to access appropriate care for JIA patients and analyzes the referral pathway before the first PR (pediatric rheumatology) visit. We also describe factors associated with a longer referral.

Methods: We performed a systematic literature review, screening electronic databases (PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane library and Open Grey database) up to February 2020. Articles written before 1994 (i.e. before the introduction of the unifying term JIA) were excluded.

Results: From 595 nonduplicate citations found, 15 articles were finally included in the review. Most of the studies took place in Europe. The median time to first PR visit ranged from 3 to 10 months, with some disparities between referral pathway and patient characteristics. Patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis had the shortest time to referral. Some clinical and biological factors such as swelling, fever, elevated CRP and/or ESR were associated with a shorter time to first PR visit. Conversely, enthesitis, older age at symptom onset, or pain were associated with a longer time. Whatever the country or world region, and despite disparities in healthcare system organization and health care practitioner availabilities, times to access PR were not wide-ranging.

Conclusion: This is the first systematic review to summarize research on access to PR for JIA patients. The pathway of care for JIA patients remains complex, and reasons for delayed referral depend on several factors. Standardized clinical guidelines and fast-track pathways to facilitate prompt referral to specialized teams have to allow for worldwide disparities in health care provision.

Keywords: Pediatric rheumatology, Juvenile Idiopathic Arthritis, Referral pathway, Access to care, Time to referral

Key messages:

Subtle presentation of JIA (enthesitis, pain, low biological inflammation) are associated with a longer referral.

Despite disparities in healthcare care provision, times to access PR were not wide-ranging.

Fast-track pathways to facilitate prompt referral to specialized teams worldwide are needed.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1. INTRODUCTION

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is defined by inflammatory joint symptoms that persist for at least 6 weeks, of unknown cause, and start before age 16 years [1]. This disease is considered rare (prevalence less than 1/2000 children) [2]. Pooled prevalence was estimated at 32.6 [31.3–33.9]/100 000 among the Caucasian population [3]. However, it is the commonest chronic pediatric rheumatic disease and may be widely underdiagnosed [4].

In the 1970s two classification systems for chronic childhood arthritis were used: the American College of Rheumatology (ACR) classification of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) in North America [5] and the EULAR (European League Against Rheumatism) classification of juvenile chronic arthritis (JCA) in Europe [6]. These different classifications for the same group of diseases were a source of disagreement and confusion. Accordingly, from 1994, the International League Against Rheumatism (ILAR) proposed a new classification and adopted the term JIA [7]. This term encompasses a heterogeneous group of different diseases classified into seven categories depending on symptoms and clinical manifestations, with variable severity, efficacy of treatment and long-term consequences. Prevalence and incidence of JIA has been shown to vary greatly according to ethnicity and location among studies and countries [4,8].

Recent therapeutic advances (especially biotherapies) have significantly improved JIA outcomes, and the benefit of early appropriate care has been widely demonstrated [9–15]. Prompt referral to a pediatric rheumatology (PR) center providing effective care thus remains critical to change the natural history of the disease process, improve quality of life and decrease the risk of joint damage and disability [16,17]. Delay and doubts about diagnosis also have a negative psychological impact on both JIA patients and family caregivers [18].

Pathways of care for children with JIA are usually complex for many reasons. JIA can be under-recognized by health care practitioners because of its low prevalence. Moreover, JIA refer to a cluster of diseases that follow different flare-and-spontaneous-remission patterns.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Symptoms at onset of the disease are frequently subtle and/or may have disappeared at the time of clinical assessment, which thus requires specific training and experience. In many countries, practitioners feel uncomfortable with rheumatology assessments and musculoskeletal complaints [19,20]. Furthermore, the availability of appropriate care depends on accessibility and effectiveness of the health care system, which varies widely between countries. However, guidelines advocate that new patients with suspected JIA should be seen by a pediatric rheumatologist (PRst) within 4 weeks from the time of referral whatever the level of income of the country [21,22]. The standards of care (SOCs) developed by the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR) and the Arthritis and Musculoskeletal Alliance (ARMA), advocate that children with suspected JIA be assessed by a PR team within 10 weeks of symptom onset [23].

This systematic literature review examines time for JIA patients to access a PRst and analyzes the referral pathway. We also describe factors associated with a longer referral.

2. METHODS

The protocol of this review was prospectively registered on PROSPERO (CRD42019128655) and follows the PRISMA guideline [24].

Search strategy

The following electronic bibliographic databases were screened up to February 2020: PubMed, Web of Science, EMBASE and the Cochrane Library with adjustments as appropriate for each database interface (search equation for PubMed screening in Supplementary Material, section Search strategy in PubMed database, available at *Rheumatology* online). In addition, the reference lists of all included articles were reviewed to identify any significant articles that might have been overlooked. Grey literature was also searched using the Open Grey database (www.opengrey.eu). The searches were re-run just before the final analyses.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Inclusion/exclusion criteria

Studies were included if they met the following criteria:

- The study included patients diagnosed with JIA according to the ILAR classification
- The study assessed time to referral, time to diagnosis or referral pathway

Studies not written in English were excluded, such as conference papers, abstracts or editorials. Review articles were checked for bibliography lists but were not included in the data synthesis. There were no restrictions on studies eligible for inclusion. However, given the nature of the subject, the studies were exclusively observational.

Articles written before 1994 (i.e. before the introduction of the unifying term juvenile idiopathic arthritis with the ILAR classification) were not analyzed.

Study selection

Two reviewers independently screened titles and abstracts for potentially eligible studies. Any final disagreement was resolved by a reconciliation process or, if necessary, by consultation with a third reviewer.

The primary outcomes of interest were time to referral (defined by the time from onset of symptoms to the first assessment with the PRst) and/or time to diagnosis (defined by the time from onset of symptoms to diagnosis). Secondary outcomes of interest were the factors associated with delayed referral and health care provider involved before the first PR visit.

Data extraction

A standardized data extraction form designed for the purpose of the review was used. It was adapted from the data collection form for intervention reviews: RCTs (randomized controlled trials) and non-RCTs of the Cochrane collaboration [25]. When required, corresponding authors were contacted to seek additional information.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Data synthesis

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) were used for this review [24].

Two reviewers performed a synthesis of each article including:

- main outcomes
- population group and country
- risk of bias and limitations.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using Comprehensive Meta-Analysis software. The characteristics were summarized for each study. Statistical analyses took into account between- and within-study variability. To address the non-independence of data due to study effect, a random-effects model was used to estimate time to access the PRst and 95% confidence interval, applying the DerSimonian and Laird method. The statistical heterogeneity between the studies was evaluated by examining forest plots and confidence intervals, and a heterogeneity test based on the I^2 criterion widely used to determine degree of heterogeneity between studies.

3. RESULTS

A) Literature search

As shown on the PRISMA flowchart [24], the electronic searches yielded 595 nonduplicate records. In all, 15 articles were included in the synthesis. The selection process is shown in Figure 1.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

B) Study designs, settings and study populations

Studies were unevenly distributed geographically. Most were conducted in Europe (10/15) especially in the United Kingdom (6/15), with four studies related to the same cohort: the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). Two studies were conducted in Asia (United Arab Emirates and India) and two in North America (Canada). One study reported worldwide data [26]. Characteristics of the studies are given in Table 1.

C) Time to access PR care and time to diagnosis

Times to access a PRst or to diagnosis are reported in Table 1 and Figure 2.

The median time to first PR visit ranged from 3 months in France [27,28] and Germany [29] to 10 months in the United Arab Emirates (UAE) [30]. The pooled time to access a PRst was 5.78 months (95%CI, 5.28, 6.29) (Figure 2).

Time to diagnosis was reported in four studies [28,30–32]. In Shiff et al., the median time from first PR visit to diagnosis was 0 days [IQR 0, 20], indicating that JIA was frequently diagnosed at first visit with the PRst [31]. This was in line with Aoust et al. and Foster et al., for whom diagnosis was most frequently established by a PRst [28] at the first assessment [33].

In a British study, only 41% of patients followed the BSPAR guidelines for assessment by PRst ≤ 10 weeks from symptom onset [23]. In a French study, this rate was comparable (45%) [27]. This proportion was lower in an older British study (26%) [33] and in a recent Indian study (30.8%) [34]. In McErlane et al., between 2001 and 2011 a minority of JIA patients (about 20%) was seen within 10 weeks from symptom onset, with no significant change following the publication of the BSPAR guidelines in 2009. At the same time, the proportion of children seen within 4 weeks of referral decreased significantly from 58.1% to 50% despite efforts to raise

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

JIA awareness [35]. In the Indian study published in 2020, 100% of patients were assessed in a PR center within 4 weeks of referral [34].

D) Characteristics at first presentation to a PRst

The median number of active joints at first assessment reported in eight studies ranged from 1 [IQR 1.4] to 3 [IQR 1.6] [27,31,33–38]. Two studies reported that pain (respectively 78% and 64%), joint swelling (43% and 70%) and limping (38% and 26%) were the most common musculoskeletal features at first presentation with a PRst [27,33].

Six studies detailed the time to first PR visit by JIA subtype (Table 2) [27–29,33,34,37] and a broad variability was observed in some subtypes (Figure 3). The shortest time was reported for children with systemic JIA (sJIA).

Treatments received before first PR visit were detailed in only three studies. In Shiff et al., 2/35 patients took disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (both had inflammatory bowel disease) [39]. In Foster et al., 22/152 (14%) patients previously received analgesia or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and 5/152 (3%) patients were treated by methotrexate (MTX) started by an adult rheumatologist [33]. In the Indian study, 185/520 (35.6%) of patients received NSAIDs at first PR assessment, 119/520 (23%) oral or intravenous corticosteroids, 16/520 (3%) intra-articular steroids, and only patients diagnosed with JIA before first assessment by PRst received DMARDs and biologics (respectively 82% and 7% of patients) [34].

E) Referral pathway

1
2
3 A median of three health care practitioners (HCPs) before first PR assessment was reported
4
5 in three studies [27,33,39]. One study reported no correlation between time to first PR visit
6
7 and number of HCPs met [27].
8
9

10 11 12 13 **HCPs met during the referral pathway**

14
15 In the UAE, British and German studies, JIA children most frequently met general
16
17 pediatricians (Peds) and orthopedic surgeons (Orthos) before a PRst [29,30,33]. By contrast,
18
19 the two French studies reported that emergency care practitioners (52% as first HCP and
20
21 seen in 27% of the cases) and general practitioners (GPs) (42% as first HCP and seen in
22
23 31% of the cases) were the HCPs most frequently met [27,28].
24
25

26 27 28 **Source of referral to PRst**

29
30 In the UK, France and India, children were mainly referred by Peds and Orthos [27,33]
31
32 (respectively 50% of cases and 63% of cases in Freychet et al.). Peds were the source of
33
34 referral to the PRst for 49% of children in Germany [29], 36–46% in the UK [33,35,37] and
35
36 42.7% in India [34].
37
38

39 40 41 **Role of adult rheumatologists**

42
43 In the two Asian studies, adult rheumatologists (Rheums) played a major role in the referral
44
45 pathway: in the UAE 70% of patients met a Rheum [30]. In India, Rheum referred 30.2% of
46
47 patients to the PRst [34]. The figure was less than 6% in a UK study [37] and 7% in a French
48
49 one [27].
50
51

52 53 54 **Time to referral**

55
56 The presence of an Ortho in the referral pathway was associated with a longer time to
57
58 referral in three studies [27,29,33].
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Other referrals

In the UAE, approximately 40% of patients were self-referrals [30] *versus* 6% in India [34].

None of the studies reported involvement of non-physician HCPs. Such involvement was alluded to in two articles [33,39] and one study discussed their possible involvement in the referral pathway [27].

Investigations before first PRst visit

The number of children who had invasive procedures before PR assessment (including arthroscopies, bone biopsies and electromyogram) was 10.8% [27] ,17% [28] and 19% [33].

Few patients were addressed to an ophthalmologist prior to the PRst: 14/66 (21.2%) in the UAE [30], none in a British study [33] and one in a Canadian one [39]. In Adib et al., this data was not reported, but only 3/427 patients were referred to the PRst by an ophthalmologist [37].

F) Predictive factors of time to referral

Patient characteristics

In one study, a longer time before first PR visit was significantly associated with an older age at diagnosis or at disease onset and the presence of pain [27]. In Adib et al., there was a trend for children with a longer symptom duration to be older at symptom onset, although this did not reach statistical significance except for oJIA patients [37].

In an Indian study, family history of rheumatologic disease was significantly associated with a shorter time before the first PR visit, but not in a Canadian one [31].

Clinical factors

1
2
3 A shorter time was associated with the presence of swelling or limping [27,31], fever [31,34]
4 and history of red eye uveitis [34].

5
6
7 Two studies reported that the presence of enthesitis or history of pain led to a longer time to
8 first PR visit, [27,31].
9

10 11 12 13 14 15 **Biological factors**

16
17 Elevated C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate induced a shorter time to
18 referral [27,31,37]. In one study, a shorter time to referral was associated with positivity of
19 anti-nuclear antibodies [27].
20
21
22
23
24

25 26 **Distance from the PR center**

27
28 In Freychet et al., the median distance to the PR center was the shortest in the literature:
29
30 26 km [IQR 11.0, 92.0] [27] *versus* 38.2 km [IQR 17.9, 117.3] in Canada [31], 38.8 km (range
31 5.6–374.6) in Germany [29] and 119.5 km [IQR 22.4, 465.0] in India [34]. In Germany and in
32 India, the distance between parental dwelling place and the PR center influenced time to
33 referral [29,34]. By contrast, in Canada and in France [27,28,31] distance had no effect on
34 time to first PR assessment.
35
36
37
38
39
40
41
42

43 **Socioeconomic status, education, ethnicity**

44
45 In Canada, South Asian ethnicity and higher parental education were associated with a
46 shorter referral to the PRst [31]. In the UK, socioeconomic status was not correlated with
47 time to first PR consultation. However, patients with lower socioeconomic status were mainly
48 referred to the PRst via the emergency care practitioners, unlike patients with higher
49 socioeconomic status, who were mostly referred by a Ped [38]. In the UAE, the mean time
50 from onset to first PRst visit was shorter for EEs (Emirati-Emirates) who have full
51 comprehensive access to free medical care, than from non-EEs (9 months versus 12.4
52 months) who have varied medical insurance coverage [30].
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

4. DISCUSSION

We reviewed 15 studies from different countries addressing access to PR in JIA patients. The median time to referral ranged from 3 to 10 months. Despite guidelines emphasizing the need for early assessment by PR [21], most JIA patients were not seen within 10 weeks of symptom onset. By performing a meta-analysis assessing the impact of BPSAR guidelines (e.g. separating studies into two groups before/after guidelines), pooled times to access a PRst were quite similar (respectively 5.21 months (95% CI, 4.32, 6.10) versus 5.98 (95% CI 5.31, 6.66) indicating there was no improvement. However, it can be assumed that the impact of these British guidelines varies by country.

A patient's access to a PRst is defined by two successive periods: (i) the time between symptom onset and assessment by a health care professional (HCP); this time lag depends on the intensity and nature of symptoms, health care facilities, and social representation of the disease or the educational and cultural background of parents [18,40], and (ii) the referral pathway, namely the time between first consultation with an HCP and the first PRst assessment, which depends on the health care system. To reduce the time to first HCP, more communication and information on JIA may better direct parents and empower them [41]. However, only one study assessed these different times for all new children with rheumatologic diseases, and concluded that delay in referral to a PRst was more likely due to a long period in the referral pathway than to a long time to first HCP visit (14 vs. 179 days) [39]. More data are needed to explore the worldwide situation, but it seems that efforts have to be made to reduce the time in the referral pathway. Many HCPs are involved, and most of them are not familiar with pediatric rheumatologic disease. This is source of misconceptions [42], unnecessary investigations or use of antibiotics [27,28,33], and so delays referral. To address this issue, the recent JAMless publication [22] has suggested a mandatory module on PR during the training of physicians involved in the care pathway of JIA patients. The SHARE

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

survey, which describes the current organization and delivery of specialist PR care across 29 European and allied countries, points out that educating primary HCPs, especially those who have settled in areas far away from tertiary centers, is crucial for building clinical networks and improving early referral [43]. Easy screening tools to detect musculoskeletal disease early, such as the British pediatric Gait, Arms, Legs, and Spine (pGALS) screen [44] or a tool developed for prompt referral for patients with chronic arthropathy [45] can also be used by physicians to screen children with musculoskeletal complaints. In addition, in some parts of the world, the number of PRsts is low, and Rheums are frequently part of the diagnostic pathway and management of JIA patients, especially in less resourced countries [46]. Although they feel comfortable with the diagnosis, they feel less competent to treat JIA or to manage younger children [47]. JAMLess recommendations advocate that in the absence of PRsts, patients should be assessed by clinicians knowledgeable in caring for children with rheumatic disorders and affiliated with an established rheumatology clinical network [22]. However, Spencer in a commentary suggested that development of PR in every country is the only acceptable long-term solution [48]. Finally, as advocated in the BPSAR guidelines [21], a proper “fast-track” referral service with a prompt assessment by the PRst after reception of the referral letter has to be organized, promoted and well-publicized worldwide.

In the two French studies [27,28] promptness of referral was slightly better than described in the other studies, possibly due to the French national campaign for rare diseases. This has been implemented since 2005 to structure diagnosis and care in rare diseases, organizing a network in PR that is well-identified and publicized nationwide [49]. In many countries, thanks to the development of PR units, the delay could have been expected to shorten over the years. However, a UK study noted a lengthening of this delay between 2001 and 2010 explained by increased service pressures on tertiary pediatric rheumatology centers [35]. The development of new technologies (such as telemedicine) may offer a useful alternative to fast-track rheumatologic advice, especially when distances from the PR center are too long.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The most surprising result of this review is that whatever the country or world region, times to access a PRst were not wide-ranging: from 3 to 10 months. Yet worldwide, health care systems are very unequal: in Europe and Canada, health care facilities are well-structured and mainly publicly funded. In Africa or Southeast Asia health care is most frequently self-paid, a severe shortage of PRsts is described, and it has been shown that burdens of disease are higher [50]. It can be assumed that time to access a PR center for JIA patients does not depend only on the national healthcare system organization and HCP availabilities but also on the specific characteristics of the disease. This appears in the definition of JIA itself: at least six weeks of persistent symptoms, except for sJIA [7]. JIA is a rare disease, and arthritis is not expected during childhood. When faced with joint swelling or pain, parents and HCPs will thus in a first assessment naturally think of trauma or growth pain. Only the repetition or continuation of symptoms will culminate in PR referral.

Clinical and biological presentation at symptom onset also have an impact on total time to first PR assessment, especially for JIA subtypes: sJIA subtype, associated with eruptive symptoms such as fever, deep asthenia, rash and biological inflammatory syndrome is associated with a prompt referral, whereas more subtle presentations of JIA (e.g. enthesitis, pain, low level of inflammation biomarkers) are associated with delay in access to PRst. We also observed a negative correlation between girls' rate and time to access a PRst (data not shown). Once again, these results should be viewed with caution given the high heterogeneity of the studies and overrepresentation of girls in most subtypes of JIA.

Disparities in time to referral to PRst by JIA subtypes may also be explained by the marked differences in the prevalence of JIA subtypes across geographical areas or ethnic groups. A greater prevalence of sJIA and enthesitis-related arthritis was observed in southeast Asia, whereas oJIA was the most common subtype in southern Europe [26]. It seems that HCPs feel more comfortable when the disease is more frequent, reducing the diagnostic delay.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

However, it was demonstrated in the EPOCA study that patients living in countries with lower gross domestic product had greater disease activity and damage than those living in wealthier countries, and damage has been associated with referral delay [26]. The absence of a marked difference in time to access PR is possibly due to a recruitment bias: all the available studies always report data from patients diagnosed and managed in tertiary centers, but do not consider patients from smaller and less structured centers far away from tertiary centers, or patients who will never be diagnosed. It could be argued that patients included in tertiary rheumatology centers do not represent the entire JIA population, particularly in countries with restrictions in access to healthcare facilities (referral bias). We can also assume that children with controlled or weakly active disease who do not need additional care are not systematically referred to tertiary centers.

Our review has some limitations. Assessment of the risk of bias was challenging, due to the observational nature of the studies included. We opted to take into account only articles written after the harmonization of the JIA classification, which further limited the number of existing data. However, studies using a different classification of chronic arthritis reported a median time to access the pediatric rheumatologists ranging from 3 to 10 months (data from Australia, Costa-Rica and Sweden) [51–53]

Poor access for JIA patients to appropriate care remains a global issue. More epidemiological studies worldwide and not restricted to PR departments but from rural and non-rural areas are needed to gain a better understanding of JIA incidence and characteristics of JIA patients between geographical areas. Further studies will also be required to answer questions about the long-term effects of delay in referral to PR centers.

5. CONCLUSION

This is the first systematic review to summarize research on access to PR for JIA patients. A long time lag between symptom onset and appropriate care remains an important factor of disease control and long-term prognosis. The pathway of care for JIA patients remains

1
2
3 complex and causes delay in referral, depending on several factors. Standardized clinical
4
5 guidelines and fast-track pathways to facilitate prompt referral to specialist teams, and which
6
7 allow for disparities in health care provision worldwide, are needed.
8
9

10
11
12
13 **Disclosure statement:**

14
15
16 The authors have declared no conflicts of interest.
17

18
19 **FUNDING**

20
21 No specific funding was received from any funding bodies in the public, commercial or not-
22
23 for-profit sectors to carry out the work described in this manuscript.
24
25

26
27 **ACKNOWLEDGMENTS**

28
29 The authors thank Nathalie PINOL-DOMENECH and Manuela DE CARVALHO for their help
30
31 determining searching strategy.
32

33
34 **Figure legend**

35
36 **Figure 1. PRISMA flowchart diagram. Process applied to identify eligible articles**

37
38 **Figure 2. Forest plots of mean time to access PR center (results of 10 studies are pooled,**
39
40 **studies with high heterogeneity are not reported)**

41
42 A&ME: Africa and Middle East; EE : Eastern Europe; LA : Latin America; NA : North America;
43
44 NE : Northern Europe; SE: Southern Europe; WE: Western Europe
45

46
47 **Figure 3. Forest plots of mean time to access PR center (results of six studies are**
48
49 **pooled)**

50
51 JIA: juvenile idiopathic arthritis; oJIA: oligoarticular JIA; oJIA(1): oJIA; oJIA(2): oJIA extended;
52
53 pJIA: polyarticular JIA; pJIA(1): pJIA with rheumatoid factor negative; pJIA(2): pJIA with
54
55 rheumatoid factor positive; sJIA: systemic JIA; ERA: enthesitis-related arthritis, psoriasis:
56
57 psoriatic JIA; undJIA: undifferentiated JIA
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABBREVIATIONS

ACR: American College of Rheumatology
ARMA: Arthritis and Musculoskeletal Alliance
BSPAR: British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology
CAPS: Childhood Arthritis Prospective Study
EE: Emirati Emirate
EPOCA: EPidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis
EULAR: European League Against Rheumatism
GP: general practitioner
HCP: health care practitioner
ILAR: International League Against Rheumatism
JCA: juvenile chronic arthritis
JIA: juvenile idiopathic arthritis
JRA: juvenile rheumatoid arthritis
Ortho: orthopedic surgeon
Ped: general pediatrician
PR: pediatric rheumatology
PRst: pediatric rheumatologist
RCTs: randomized controlled trial
Rheum: adult rheumatologist
SHARE: Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe
sJIA: systemic JIA
SOCs: standards of care
UAE: United Arab Emirates
UK: United Kingdom

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

BIBLIOGRAPHY

1. Cassidy J, Petty R, Laxer R, Lindsley C. Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier/Saunders. 6th ed. 2011;
2. RESERVED IU--AR. Orphanet: Juvenile idiopathic arthritis [Internet]. [cited 2019 Dec 23]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=720&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=jvenile-idiopathic-arthritis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Juvenile-idiopathic-arthritis&title=Juvenile%20idiopathic%20arthritis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=720&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=jvenile-idiopathic-arthritis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Juvenile-idiopathic-arthritis&title=Juvenile%20idiopathic%20arthritis&search=Disease_Search_Simple)
3. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014 Mar;81(2):112–7.
4. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol*. 2002 Jul;29(7):1520–30.
5. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. 1977 Mar;20(2 Suppl):195–9.
6. WOOD P. Nomenclature and classification of arthritis in children. The care of rheumatic children. 1978;47–50.
7. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Jan 2;31(2):390–2.
8. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Sep;12(5):410–4.
9. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012 Dec 20;367(25):2396–406.
10. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Mar 16;342(11):763–9.
11. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015 Jun 1;74(6):1110–7.
12. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010 Apr 7;303(13):1266–73.
13. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):383–91.
14. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):810–20.
15. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012 Dec 20;367(25):2385–95.
16. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Oct;21(5 Suppl 31):S89-93.
17. Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2330–4.
18. Chausset A, Gominon A-L, Montmaneix N, Echaubard S, Guillaume-Czitrom S,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Cambon B, et al. Why we need a process on breaking news of Juvenile Idiopathic Arthritis: a mixed methods study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):31.

19. Bonds DE, Mychaleckyj JC, Watkins R, Palla S, Extrom P. Ambulatory Care Skills: Do Residents Feel Prepared? *Med Educ Online*. 2002 Dec;7(1):4536.

20. Jandial S, Myers A, Wise E, Foster HE. Doctors likely to encounter children with musculoskeletal complaints have low confidence in their clinical skills. *J Pediatr*. 2009 Feb;154(2):267–71.

21. Davies K, Cleary G, Foster H, Hutchinson E, Baildam E. BSPAR Standards of Care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul 1;49(7):1406–8.

22. Scott C., Chan M., Slamang W., Okong'o L.O., Laxer R.M., Petty R., et al. Juvenile arthritis management in less resourced countries (JAMLESS): Consensus recommendations from the cradle of Humankind. *Pediatr Rheumatol [Internet]*. 2018;16((Scott C.) Paediatrics and Child Health, Red Cross War Memorial Children's Hospital, University of Cape Town, Cape Town, South Africa). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L625168229>

23. Kavirayani A, Foster HE, British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology. Paediatric rheumatology practice in the UK benchmarked against the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology/Arthritis and Musculoskeletal Alliance Standards of Care for juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2203–7.

24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.

25. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [cited 2019 Jun 25]. Available from: /handbook

26. Consolaro A., Giancane G., Alongi A., van Dijkhuizen E.H.P., Aggarwal A., Al-Mayouf S.M., et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(4):255–63.

27. Freychet C, Lambert C, Pereira B, Stephan JL, Echaubard S, Merlin E, et al. Medical pathways of children with juvenile idiopathic arthritis before referral to pediatric rheumatology centers. *Joint Bone Spine [Internet]*. 2019 May 20 [cited 2019 Jun 26]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X19300776>

28. Aoust L, Rossi-Semerano L, Koné-Paut I, Dusser P. Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a french perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 28;12(1):43.

29. Tzaribachev N, Benseler SM, Tyrrell PN, Meyer A, Kuemmerle-Deschner JB. Predictors of delayed referral to a pediatric rheumatology center. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1367–72.

30. Khawaja K, Al-Maini M. Access to pediatric rheumatology care for Juvenile Idiopathic Arthritis in the United Arab Emirates. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 May 16;15(1):41.

31. Shiff NJ, Tucker LB, Guzman J, Oen K, Yeung RSM, Duffy CM. Factors associated with a longer time to access pediatric rheumatologists in Canadian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2415–21.

32. Boiu S, Marniga E, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Quartier P, et al. Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in the biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7):1285–92.

33. Foster HE, Eltringham MS, Kay LJ, Friswell M, Abinun M, Myers A. Delay in access to appropriate care for children presenting with musculoskeletal symptoms and ultimately diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):921–7.

34. Agarwal M, Freychet C, Jain S, Shivpuri A, Singh A, Dinand V, et al. Factors impacting referral of JIA patients to a tertiary level pediatric rheumatology center in North India: a retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Mar 4;18(1):21.

35. McErlane F, Foster HE, Carrasco R, Baildam EM, Chieng SEA, Davidson JE, et al. Trends in paediatric rheumatology referral times and disease activity indices over a ten-year

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

period among children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the childhood arthritis prospective Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(7):1225–34.

36. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, Thornton J, Adib N, Baildam E, et al. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):116–22.

37. Adib N, Hyrich K, Thornton J, Lunt M, Davidson J, Gardner-Medwin J, et al. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul;47(7):991–5.

38. Verstappen SMM, Cobb J, Foster HE, Fu B, Baildam E, Wedderburn LR, et al. The association between low socioeconomic status with high physical limitations and low illness self-perception in patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Mar;67(3):382–9.

39. Shiff NJ, Abdwani R, Cabral DA, Houghton KM, Malleson PN, Petty RE, et al. Access to paediatric rheumatology subspecialty care in British Columbia, Canada. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):410–5.

40. Pelaez-Ballesteros I, Romero-Mendoza M, Ramos-Lira L, Caballero R, Hernández-Garduño A, Burgos-Vargas R. Illness trajectories in Mexican children with juvenile idiopathic arthritis and their parents. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Nov;45(11):1399–403.

41. Foster H, Rapley T. Access to paediatric rheumatology care – a major challenge to improving outcome in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2199–202.

42. Pavo MR, de Inocencio J. Pediatrician Beliefs about Juvenile Idiopathic Arthritis May Result in Referral Delays: A Spanish National Survey. *J Pediatr*. 2019 Jun;209:236–239.e2.

43. Dolezalova P, Anton J, Avcin T, Beresford MW, Brogan PA, Constantin T, et al. The European network for care of children with paediatric rheumatic diseases: care across borders. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jul 1;58(7):1188–95.

44. Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coady D, Myers A. Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct 15;55(5):709–16.

45. Len CA, Terrier MT, Puccini RF, Wechsler R, Silva EK, Oliveira LM, et al. Development of a tool for early referral of children and adolescents with signs and symptoms suggestive of chronic arthropathy to pediatric rheumatology centers. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun 15;55(3):373–7.

46. Al Maini M, Adelowo F, Al Saleh J, Al Weshahi Y, Burmester G-R, Cutolo M, et al. The global challenges and opportunities in the practice of rheumatology: White paper by the World Forum on Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):819–29.

47. Van Mater H., Balevic S., Freed G., Clark S.J. Prescribing for children with rheumatologic disease: Differences between pediatric and adult rheumatologists. *Arthritis Rheum*. 2016;68((Van Mater H.) Pediatrics/ Pediatric Rheumatology, Duke University Medical Center, Durham, NC, United States):1559–60.

48. Spencer CH. Why should pediatric rheumatology be recognized as a separate subspecialty: an open letter to medical councils and government agencies. *Pediatric Rheumatology*. 2007 Nov 21;5(1):21.

49. Les centres FAI²R [Internet]. *Fai2r*. [cited 2020 Feb 10]. Available from: <https://www.fai2r.org/les-centres-fai2r>

50. Henrickson M. Policy challenges for the pediatric rheumatology workforce: Part III. the international situation. *Pediatric Rheumatology*. 2011 Sep 12;9(1):26.

51. Arguedas O, Fasth A, Andersson-Gäre B. A prospective population based study on outcome of juvenile chronic arthritis in Costa Rica. *J Rheumatol*. 2002 Jan;29(1):174–83.

52. Manners PJ. Delay in diagnosing juvenile arthritis. *Med J Aust*. 1999 Oct 4;171(7):367–9.

53. Gäre BA, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. II. Outcome. *J Rheumatol*. 1995 Feb;22(2):308–19.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

Author	Country	Access to care	Prospective cohort	Date of data collection	Centres (number)	Participants (n)	TTPRst (months)	TTD (months)
Shiff et al. (2009)	Canada (British Columbia)	Free access to care	Yes	May 2006 to February 2007	Single center	35	5.5 (1-164)	Not known
Shiff et al. (2010)			Yes, ReACCh Out	January 2005 to June 2007	Multicenter (16)	319	3.7 [1.5-7.2]	Not known (time from first PR visit to diagnosis: 0 days [0, 20])
Boiu et al. (2012)	France	Free access to care	No,	November 2008 to March 2009	Single center	95	Not known	4 (0-108)
Aoust et al. (2017)			No	July 2002 to January 2015	Single center	67	Not known	3 (0.26-81.2)
Freychet et al. (2019)			Yes, APICALE	October 2009 to October 2017	Multicenter (2)	111	3.3 [1.4, 10.7]	Not known
Tzaribachev et al. (2009)	Germany	Free access to care	Yes	August 1990 to April 2005	Single center	132	3 (0-71)	Not known
Agarwal, Freychet et al. (2020)	India	Mixed health-care system, mainly private (91%)	Yes	October 2013 to September 2018	Single center	520	4.1 [1.8,15.6]	Not known
Foster et al. (2007)	United Kingdom	Free access to care	Yes	2000 to 2003	Single center	152	4.6 (0-95.7)	Not known
Adib et al. (2008)			Yes, CAPS	September 2001 to December 2006	Multicenter (5)	427	4.6 [2.3,9.5]	Not known
Hyrich et al. (2009)			Yes, CAPS	2001 to March 2009	Multicenter (5)	740	5.2 [2.5,10.4]	Not known
Kavirayani et al. (2013)			No	2011	Multicenter (10)	428	Not known	Not known
Verstappen et al. (2015)			Yes, CAPS	2001 to unknown	Multicenter (7)	923	5.6 [2.9,12]	Not known
McErlane et al. (2016)			Yes, CAPS	2001 to 2011	Multicenter (7)	1066	5.3 [2.8,11.5]	Not known
Khawaja et al. (2017)	United Arab Emirates	Mixed health-care system	No	January 2011 to December 2014	Multicenter (2)	66	10 (EEs) / 14 (nonEES)	Considered as the same to TTPRst
Consolaro et al. (2019)	Worldwide (49 countries)		No	April 2011 to November 2016	Multicenter (130)	9081	NE: 3.6 [1.2,9.6] WE: 4.8 [2.4,12] SE: 3.6 [1.2,10.8] EE: 3.6 [1.2,12] NA: 3.6 [1.2,9.6] LA: 4.8 [2.4,12] A&ME: 4.8 [2.4,18] SA: 7.2 [2.4,24]	Not known

Table 1. Characteristics of studies included in the review

Data are presented as frequencies or as median [interquartile range] or median (range)

TTPRst: time from symptom onset to first PRst visit; TTD: time from symptom onset to the JIA diagnosis; EEs: Emirati-Emirates; A&ME: Africa and Middle East; EE: Eastern Europe; LA: Latin America; NA : North America; NE : Northern Europe; SA: Southeast Asia; SE: Southern Europe; WE: Western Europe

		Adib et al. (2008)	Foster et al. (2007)	Freychet et al. (2019)	Aoust et al. (2017)	Tzaribachev et al. (2009)	Agarwal, Freychet et al. (2020)
All	n	427	152	111	67	132	520
	TTPRst or TTD* (months)	4.6 [2.3, 9.5]	4.6 (0-95.7)	3.3 [1.4, 10.7]	3 (0.26-81.2)*	3 (0-71)	4.1 [1.8, 15.6]
oJIA	n (%)	233 (55)	78 (51) Extended: 7 (4.6)	37 (33)	21 (31)	69 (52)	68 (13)
	TTPRst or TTD*(months)	4.4 [2.5,8.6]	4.6 (0-95.7) 13.8 (2.8-73.6) (extended form)	2.8 [1.4, 7.2]	3 (0.5-28)*	2.8 (0-27.9)	4.6 [2.5, 14.9]
pJIA	n (%)	68 (16) (RF negative) 12 (3) (RF positive)	21 (13.8) (RF negative) 3 (2) (RF positive)	23 (21)	13 (19)	20 (15)	69 (13)
	TTPRst or TTD*(months)	5.9 [2.6,19.3] (RF negative) 6.2 [2.9,33.2] (RF positive)	7.4 (0.9-83.8) (RF negative) 3.7 (3-6.4) (RF positive)	3.5 [1.9,14.2]	2.5 (0.5-81.2)*	5.1 (0.9-71)	6.2 [2.8, 18.4]
sJIA	n (%)	27 (6)	8 (5.2)	10 (9)	16 (24)	14 (11)	124 (24)
	TTPRst or TTD*(months)	1.6 [0.9, 5.6]	1.4 (0.5-8.3)	0.5 [0.3, 0.9]	1.3 (0.3-9)*	1.1 (0.3-22.6)	3.8 [1.5, 11.0]
ERA	n (%)	32 (7)	6 (3.9)	23 (21)	17 (26)	20 (15)	247 (47)
	TTPRst or TTD*(months)	7.5 [3.6, 12.7]	2.3 (1.8-16.1)	11.4 [4.0, 24.0]	5.5 (1-29)*	3 (0.1-27.6)	4.1 [1.5, 17.5]
psOA	n (%)	35 (8)	8 (5.2)	5 (4)	Not included	9 (7)	2 (1)
	TTPRst or TTD*(months)	8.6 [3.2, 29.3]	12.2 (5.5-59.8)	10.5 [5.1, 10.7]		2.6 (0.4-26.1)	1.2 [0.6, 1.7]
undJIA	n (%)	20 (5)	16 (10.5)	13 (12)	Not included	Not included	10 (2)
	TTPRst or TTD*(months)	2.5 [1.2, 21.6]	5.5 (0.9-83.8)	2 [1.3, 6.0]			8.3 [2.2, 21.4]

Table 2. Time to access a PR center by JIA subtype

Data are presented as frequencies (associated percentages) or as median [interquartile range] or median (range)

TTPRst: time from symptom onset to the first PRst visit; TTD: time to diagnosis; JIA: juvenile idiopathic arthritis; oJIA: oligoarticular JIA; pJIA: polyarticular JIA; sJIA: systemic JIA; ERA: enthesitis-

related arthritis, psOA: psoriatic JIA; undJIA: undifferentiated JIA; RF: rheumatoid factor

38

39

40

41

42

43

44

45

46

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

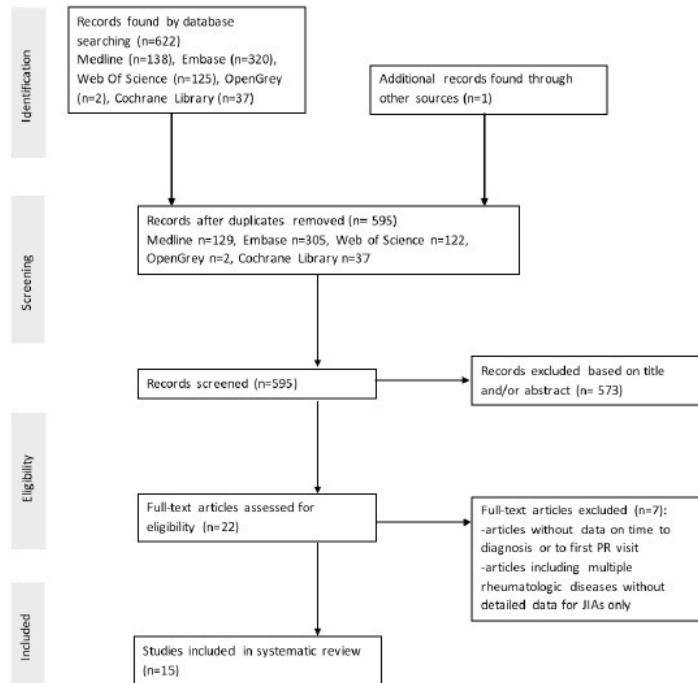


Figure 1. PRISMA flowchart diagram. Process applied to identify eligible articles

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

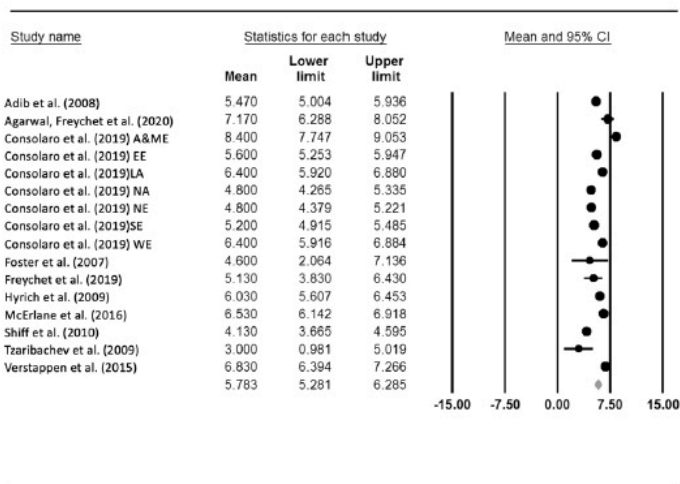


Figure 2. Forest plots of mean time to access PR center (results of 10 studies are pooled, studies with high heterogeneity are not reported)
A&ME: Africa and Middle East; EE : Eastern Europe; LA : Latin America; NA : North America; NE : Northern Europe; SE: Southern Europe; WE: Western Europe

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

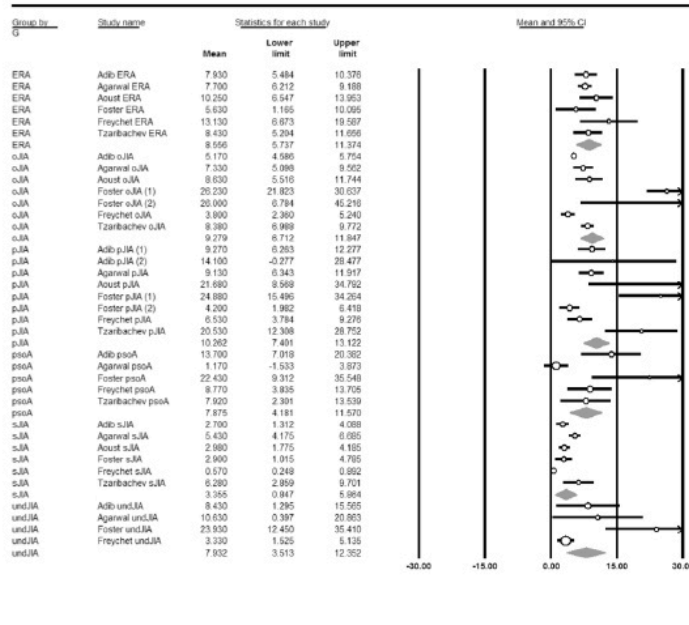


Figure 3. Forest plots of mean time to access PR center (results of six studies are pooled)
 JIA: juvenile idiopathic arthritis; oJIA: oligoarticular JIA; oJIA(1): oJIA; oJIA(2): oJIA extended; pJIA: polyarticular JIA; pJIA(1): pJIA with rheumatoid factor negative; pJIA(2): pJIA with rheumatoid factor positive; sJIA: systemic JIA; ERA: enthesitis-related arthritis, psJIA: psoriatic JIA; undJIA: undifferentiated JIA

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Search strategy in PubMed database

#1

("arthritis, juvenile"[MH] OR "juvenile psoriatic arthritis"[TW] OR "juvenile oligoarthritis"[TW] OR "juvenile idiopathic arthritides"[TW] OR "juvenile idiopathic arthritis"[TW] OR "Juvenile-Onset still's disease"[TW] OR "juvenile arthritis"[TW] OR "juvenile Enthesitis-Related arthritis"[TW] OR "juvenile systemic arthritis"[TW] OR "juvenile chronic polyarthritis"[TW] OR "still's disease"[TW] OR ("rheumatic diseases"[MH] OR "rheumatic diseases"[TW] OR "disease, rheumatic"[TW] OR "rheumatic syndrome"[TW] OR "rheumatism"[TW] OR "rheumatic disorders"[TW] OR "disease rheumatic"[TW] OR "rheumatic disease"[TW] OR "musculoskeletal pain disorder"[TW] OR "rheumatic disorder"[TW] OR "diseases, rheumatic"[TW] OR "enthesopathy"[TW] OR "diseases rheumatic"[TW] OR "enthesopathies"[TW]) AND ("child"[MH] OR "child"[TW] OR "childs"[TW] OR "children"[TW] OR "adolescent"[MH] OR "adolescents"[TW]))

#2

(pediatric rheuma [TW]) OR (paediatric rheuma* [TW])*

#3

"delayed diagnosis"[MH] OR "diagnosis, late"[TW] OR "diagnosis, delayed"[TW] OR "delayed diagnoses"[TW] OR "delayed diagnosis"[TW] OR "late diagnoses"[TW]

#4

"referral and consultation"[MH] OR "health service gatekeeper"[TW] OR "counter-referral"[TW] OR "hospital referrals"[TW] OR "consultation"[TW] OR "opinions, second"[TW] OR "referrals"[TW] OR "referral"[TW] OR "consultation and referral"[TW] OR "second opinions"[TW] OR "hospital referral"[TW] OR "consultations"[TW] OR "health service gatekeepers"[TW] OR "referral and consultation"[TW] OR "opinion, second"[TW]

#5

"Time-to-Treatment"[MH] OR "Time-to-Treatment"[TW] OR "Time-to-Treatments"[TW] OR "time to treatments"[TW] OR "time to treatment"[TW] OR "Treatment time"[TW] OR "Treatments time"[TW] OR "time treatments"[TW] OR "time treatment"[TW]

#6

"health services accessibility"[MH] OR "access to health care"[TW] OR "health services accessibility"[TW] OR "availability"[TW] OR "contraceptive availability"[TW] OR "program accessibility"[TW] OR "health services geographic accessibility"[TW] OR "geographic accessibility"[TW] OR "availability of health services"[TW] OR "health services availability"[TW] OR "accessibility of health services"[TW] OR "accessibility"[TW]

#7

NOT ("Still's Disease, Adult-Onset"[Mesh] OR "adult onset still's disease"[TW] OR adult[Title])

Equation

#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #7

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

Supplementary Data S1. Search strategy in PubMed database

For Peer Review

Données générales

Seulement 15 études sont maintenant disponibles sur le délai d'accès au RP des patients atteints d'AJI, certaines s'intéressent également au parcours diagnostique. La plupart ont été conduites en Europe, 2 en Asie, 2 au Canada et 1 étude est internationale et multicentrique (cf tableau 1 article 3). Le délai d'accès médian au RP poolé de ces patients était de 5,78 mois (données de l'article 3), et malgré les recommandations britanniques de 2009 (28), la majorité des enfants n'est pas évalué dans les 10 semaines qui suivent le début des symptômes. Compte tenu du risque de perte de chance pour le patient, ce délai est considéré par tous les auteurs comme trop long.

Impact de la présentation clinique et biologique sur le délai d'accès au RP

La présentation clinique et biologique influence le délai d'accès au RP : les enfants qui développent des symptômes bruyants tels que de la fièvre, une altération de l'état général, une éruption cutanée, des arthrites, une uvéite antérieure aiguë ou des anomalies du bilan biologique sont évalués plus rapidement par le RP que ceux qui présentent des symptômes indolents comme des enthésites, des douleurs sans gonflement articulaire, un bilan biologique normal(71)(35)(93).

L'AJI de forme systémique, une entité clinique à part avec un délai d'accès au RP beaucoup plus court que les autres formes d'AJI

Cette observation incite à individualiser, dans les études à venir, le parcours diagnostique des formes systémiques d'AJI des autres sous types d'AJI : d'une part car la présentation clinique associant les critères majeurs (fièvre, arthrite(s)) et les critères mineurs (conjonctivite, éruption, sérite, adénopathies) est très bruyante et spécifique ce qui permet un délai diagnostique court ; d'autre part car c'est le seul sous type d'AJI qui présente à court terme un risque létal du fait de la possible survenue d'un syndrome d'activation macrophagique (17).

L'errance diagnostique des patients, entre rendez-vous médicaux multiples et investigations inutiles

Concernant les parcours diagnostiques, le nombre médian de médecins rencontrés avant le RP était de 3 dans trois études (71)(33)(34) : ainsi après l'apparition des premiers symptômes le patient n'est le plus souvent, pas adressé directement au RP. Des explorations invasives non nécessaires (arthroscopies, biopsies osseuses, électromyogramme) ont été décrites dans 11(71) à 19%(33) des cas et un recours à un antibiothérapie probabiliste inutile dans 13(71) à 28%(53) des cas.

Intérêt de renforcer la formation des médecins libéraux et hospitaliers et le développement de réseaux de soins entre spécialistes et non spécialistes pour favoriser la formation continue

Dans 3 études il a été décrit que la présence d'un orthopédiste dans le parcours de soins rallongeait le délai d'accès au RP (71)(36)(33). Par ailleurs, en France, les services d'urgence sont trop fréquemment impliqués dans le parcours diagnostique des patients atteints d'AJI(71) puisque à l'exception de la forme systémique les autres sous types ne répondent pas à la définition d'urgence médicale. Le passage par les urgences pédiatriques pourrait répondre plus à une possible porte d'entrée dans le système de soins qu'à une réelle demande de prise en charge urgente(71). Les deux études françaises incitent à renforcer la sensibilisation des médecins urgentistes des centres hospitaliers afin que les enfants soient adressés directement au RP et non pas au chirurgien orthopédiste(71)(53). Le rhumatologue adulte est peu impliqué dans le parcours des patients dans les pays à haut revenu(71). La place des autres spécialistes est difficile à préciser car peu explorée dans les études disponibles. Il serait intéressant d'évaluer si la présence d'un pédiatre dans le parcours de soins permet de diminuer l'accès au RP par rapport à la présence d'un médecin généraliste.

Ainsi, comme le préconisent les différentes recommandations, quel que soit le niveau de revenu du pays(77)(73), il convient de renforcer la formation initiale de tous les possibles intervenants médicaux impliqués dans le parcours diagnostique des enfants atteints d'AJI en les sensibilisant par des messages courts et clairs à l'AJI et notamment aux formes trompeuses. Cette formation doit bien entendu être adaptée aux spécificités de chaque pays puis le phénotype clinique des différents sous types ainsi que leur prévalence différent en fonction des zones géographiques(91)(94).

Des réseaux de prise en charge associant RP et professionnels de santé non spécialistes (pédiatres, médecins généralistes, rhumatologues adultes) sont également à promouvoir afin d'assurer à l'enfant une prise en charge de proximité de qualité et favoriser la formation continue(77).

Augmenter le nombre de RP

Un important déficit en RP est décrit dans les pays à moyen et faible revenu(73) mais également dans les pays à haut revenu : dans une étude européenne(77), bien que 93% des pays estimaient qu'au cours des dix dernières années la spécialité de rhumatologie pédiatrique s'était organisé et structurée, 72% estimaient que les RP était encore trop peu nombreux.

La difficulté de l'examen articulaire pédiatrique : une des clefs du problème ?

De nombreux médecins et internes disent ne pas se sentir à l'aise avec l'examen articulaire pédiatrique(95)(96). Il semble donc essentiel que les points clefs de l'examen articulaire pédiatrique soient abordés au cours de la formation initiale puis pendant la formation médicale continue. Afin de faire face à ce problème, les RP britanniques ont développé un test de dépistage rapide (réalisable en 2 minutes) à réaliser à tout enfant présentant une plainte musculosquelletique : le pGALS (pédiatric gait, arms, legs and spine)(97). L'incapacité de l'enfant à faire une des épreuves ce test nécessite un avis spécialisé. Cependant la normalité de ce test et donc de l'examen articulaire ne doit pas faire conclure à l'absence d'AJI. En effet certains symptômes de l'AJI peuvent initialement être frustrés,

notamment en cas d'enthésite, et l'examen clinique initial peut être normal même en présence de douleurs. Par ailleurs l'évolution de certains types d'AJI est cyclique et s'accompagne de rémissions spontanées pendant lesquelles l'examen clinique est normal. Ainsi, certes l'examen articulaire est capital et sa réalisation doit être enseignée mais il ne constitue pas à lui seul un test de dépistage de l'AJI.

Un dépistage est-il possible ?

Un dépistage systématique et organisé de l'AJI ne semble ni possible, ni souhaitable. En effet nous ne disposons actuellement pas de test génétique ou biologique permettant d'affirmer le diagnostic d'AJI. Par ailleurs, le diagnostic ne peut être posé en l'absence de symptômes articulaires évoluant depuis plusieurs semaines (6 dans la définition internationale(8)).

Une détection précoce semble adaptée. Devant toute suspicion d'AJI, liée à une plainte articulaire persistante associée ou non à une anomalie de l'examen articulaire un avis auprès d'un RP doit être pris.

Nécessité d'un circuit fléché, facile d'accès et connu des médecins de premier recours et organisé pour évaluer l'enfant dans les 4 semaines qui suivent la demande

Une fois l'AJI suspectée, toutes les recommandations s'accordent sur le fait que l'enfant doit être évalué par le RP dans les 4 semaines qui suivent la demande de consultation

spécialisée(73)(28): le circuit d'accès à l'avis du RP doit donc être défini à l'avance, organisé pour répondre à la demande et bien connu des médecins de premier recours.

Un exemple de réseau de soins organisé dans la prise en charge des maladies rares : l'exemple de la France

Dans les deux études françaises, le délai d'accès au RP est plutôt court (3(53) et 3,3(71) mois) et la distance médiane avec le centre de rhumatologie pédiatrique est la plus courte de la littérature (26 km).

Ceci est possiblement lié aux conséquences du plan maladie rare qui organise l'offre de soins en rhumatologie pédiatrique autour de 2 centres de référence et 32 centres de compétence répartis sur tout le territoire et facilement identifiables par les médecins et le grand public sur le site de la filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares(48).

La situation propre aux pays à moyen et faible revenu

La situation des pays à faible revenu diffère nettement de celle des pays à haut revenu sur certains points. Le premier est la pénurie de RP qui place le rhumatologue adulte mais aussi le pédiatre généraliste au cœur du parcours diagnostique de la majorité des enfants : les recommandations préconisent qu'en l'absence de RP, les enfants doivent être suivis localement par des médecins habitués à ce type de prises en charges et travaillant en collaboration avec une équipe de rhumatologie pédiatrique(73).

La collaboration et la télémédecine (téléconsultation et téléexpertise) semblent ainsi être des solutions particulièrement intéressantes pour faire face aux distances séparant les patients des centres de rhumatologie pédiatrique.

Une formation en rhumatologie pédiatrique n'est pas dispensée dans la plupart de ces pays, les médecins sont donc incités à participer à des formations internationales en ligne comme celles proposées par la société européenne de rhumatologie (EULAR)(89).

Une autre différence notable est la prévalence des pathologies infectieuses associant de la fièvre et des symptômes articulaires qu'il convient d'éliminer avant de poser le diagnostic d'AJI. Ce qui retarde ainsi l'accès au RP(73)(72).

Le délai d'accès au RP à travers le monde : une durée sensiblement similaire malgré des systèmes de soins très différents

Une conclusion particulièrement inattendue de ces travaux est que de le délai d'accès au RP est finalement assez peu différent en fonction des pays ou des zones géographiques(91) (figure 2 article 3): de 3 mois en France(53) et Allemagne(36) à 10 mois aux Émirats Arabes Unis(92). Or les systèmes de soins sont très différents : en Europe(77) et au Canada(34) le système de soins est structuré et les couts sont majoritairement pris en charge par l'état en cas de maladie chronique alors que dans l'hémisphère sud une pénurie importante de RP est observée, que les soins de santé sont majoritairement payés par le patient et inégaux(73)(79)(98).

On peut ainsi supposer que le délai d'accès des patients atteints d'AJI au RP ne dépend pas uniquement de l'efficience du système de soins et de son accessibilité mais aussi des caractéristiques propres de la maladie. En effet, la latence diagnostique fait partie de la

définition même de la maladie caractérisée par au minimum 6 semaines d'évolution des symptômes (à l'exception de la forme systémique)(8).

De plus, comme évoqué dans l'approche qualitative de l'introduction, l'AJI est une maladie rare et la présentation articulaire chronique appartient à la représentation commune d'une pathologie atteignant les personnes âgées mais pas les enfants. Ainsi, une douleur ou tuméfaction articulaire chez un enfant orientera dans un premier temps les parents et les professionnels de santé vers une cause traumatique. Ce n'est que la répétition des épisodes qui incitera les parents à consulter et le médecin à envisager un autre diagnostic.

Limites des données disponibles

Il a été démontré dans l'étude internationale EPOCA(91) qu'un long délai d'accès au RP et qu'un faible PIB étaient associés avec une augmentation des séquelles de la maladie à 2 ans d'évolution. Ainsi il semble ainsi très probable qu'un biais de sélection modifie les résultats de la revue de la littérature car les centres participant aux études internationales sont des centres tertiaires avec des services de rhumatologie pédiatrique bien organisés et connus des professionnels de santé de premier recours ce qui diminue le délai d'accès des enfants au RP.

Des études multicentriques internationales, incluant des patients diagnostiqués en dehors des centres tertiaires sont nécessaires afin d'obtenir des données plus représentatives du délai d'accès au RP.

La recherche sur le délai d'accès au RP : next step ?

Par ailleurs dans les études ultérieures il serait intéressant de mieux caractériser les différentes étapes du parcours diagnostique des enfants et notamment en individualisant le délai patient (temps écoulé entre les premiers symptômes et la première consultation avec un professionnel de santé) et le délai soignant (défini par le temps écoulé entre la première consultation avec un professionnel de santé et la première consultation avec le RP) afin d'analyser si il serait nécessaire de renforcer la connaissance du grand public de l'AJI (« awareness ») en favorisant l'accès à l'information des parents, des professeurs, sur des symptômes de la maladie et ainsi accroître de la capacité d'agir du patient et de sa famille (« empowerment »).

Par ailleurs l'influence du niveau socio-économique des parents sur les délais serait également à explorer afin d'évaluer si un gradient social de santé influence la prise en charge des patients puisque les deux seules études sur ce sujet⁽³⁵⁾⁽³²⁾ ont conclu des résultats contradictoires.

Ces différents paramètres seront étudiés dans l'étude en cours réalisée sur la cohorte historique de la thèse.

Conclusion :

Bien que relativement court par rapport à d'autres maladies rares le délai d'accès au RP des enfants atteints d'AJI est trop long eu égard à la perte de chance liée à la chronicisation de la maladie en l'absence de prise en charge thérapeutique et aux difficultés qu'entraîne l'errance diagnostique pour les patients et leurs familles.

L'objectif de cette thèse était d'apporter des informations sur le délai d'accès au RP et le parcours diagnostique des enfants atteints d'AJI dans différentes populations.

Le premier article était le premier travail à évaluer cette donnée dans deux centres de compétence situés dans un territoire majoritairement rural avec une faible densité médicale et à mettre en évidence des facteurs prédictifs d'un long accès au RP en France. Les résultats ont par ailleurs confirmé le relativement court délai d'accès au RP décrit dans les deux centres de référence parisiens laissant supposer un impact des mesures des différents plans maladies rares.

Le second article était le premier travail disponible en Inde à propos du délai d'accès au RP, l'importance de la cohorte (520 patients) a permis de mettre en évidence des particularités et des facteurs prédictifs jusqu'alors inconnus et notamment que le délai d'accès au RP dans un centre tertiaire majoritairement privé à New Delhi est comparable à celui décrit dans les pays à haut revenu.

Enfin, la revue exhaustive de la littérature est la seule disponible sur le sujet et apportait la notion nouvelle que le délai d'accès au RP varie assez peu entre les différents pays et différentes régions du monde.

Au-delà des contextes précis de la France et de l'Inde il semble nécessaire d'améliorer à travers le monde la formation initiale et continue de tous les professionnels de santé impliqués dans le parcours diagnostique de l'AJI aussi bien libéraux qu'hospitaliers. De promouvoir la création de réseaux de soins permettant la collaboration des RP, des médecins libéraux et hospitaliers non spécialistes afin d'offrir aux patients une prise en charge optimale y compris à distance des centres tertiaires. D'organiser un circuit d'accès au RP facile et rapide pour le médecin de premier recours permettant une évaluation de l'enfant dans les 4 semaines qui suivent la demande et d'augmenter le nombre de RP.

Le développement des différents actes de télémédecine, de l'innovation ouverte, de l'intelligence artificielle offrent de nouvelles perspectives. Cette thématique de recherche passionnante mérite d'être poursuivie et d'autres études sont en cours.

Bibliographie

1. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. juin 2004;22(3):271-5.
2. Orphanet: Arthrite juvénile idiopathique [Internet]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=92
3. Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, Troller S, Danner S, Gombert B, et al. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. janv 2010;77(1):47-9.
4. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol*. juill 2006;33(7):1377-81.
5. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. mars 2014;81(2):112-7.
6. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. mars 1977;20(2 Suppl):195-9.
7. Wood. Nomenclature and classification of arthritis in children. The care of rheumatic children. In 1978. p. 47-50.
8. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. févr 2004;31(2):390-2.
9. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. févr 2019;46(2):190-7.
10. Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum*. nov 1999;42(11):2330-4.
11. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2092-102.
12. Stoll ML, Kau CH, Waite PD, Cron RQ. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis, now what? *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 2018;16.
13. Foeldvari I, Tzaribachev N, Cron RQ. Results of a multinational survey regarding the diagnosis and treatment of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 25 janv 2014;12:6.
14. Tugal-Tutkun I, Quartier P, Bodaghi B. Disease of the year: juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis--classification and diagnostic approach. *Ocul Immunol Inflamm*. févr 2014;22(1):56-63.
15. Quartier-Dit-Maire P, Saadoun D, Belot A, Kaplanski G, Kodjikian L, Kone-Paut I, et al. Protocole National de Diagnostic et de soins sur les Uvéites Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte. 2020;85. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/pnds_uci.pdf
16. 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.* 2019;71(6):703-16.

17. Woerner A, von Scheven-Gête A, Cimaz R, Hofer M. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* mai 2015;11(5):575-88.

18. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Tarcin G, Tahaoglu G, Koker O, et al. Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience. *Int J Rheum Dis.* sept 2019;22(9):1661-9.

19. Chausset A, Gominon A-L, Montmaneix N, Echaubard S, Guillaume-Czitrom S, Cambon B, et al. Why we need a process on breaking news of Juvenile Idiopathic Arthritis: a mixed methods study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 21 mai 2016;14(1):31.

20. Gutiérrez-Suárez R, Pistorio A, Cespedes Cruz A, Norambuena X, Flato B, Rumba I, et al. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2007;46(2):314-20.

21. Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, Hassani A, Chkirate B, Amine B, et al. Impact of juvenile idiopathic arthritis on schooling. *BMC Pediatr.* 7 janv 2013;13:2.

22. Eyckmans L, Hilderson D, Westhovens R, Wouters C, Moons P. What does it mean to grow up with juvenile idiopathic arthritis? A qualitative study on the perspectives of patients. *Clin Rheumatol.* avr 2011;30(4):459-65.

23. Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. *Rheumatol Oxf Engl.* août 1999;38(8):739-42.

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

25. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:13.

26. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Falcone A, Lombardini G, Bandeira M, et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* mars 2009;36(3):628-34.

27. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* juin 2018;77(6):819-28.

28. Davies K, Cleary G, Foster H, Hutchinson E, Baildam E, British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology. BSPAR Standards of Care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2010;49(7):1406-8.

29. Adib N, Hyrich K, Thornton J, Lunt M, Davidson J, Gardner-Medwin J, et al. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2008;47(7):991-5.

30. McErlane F, Foster HE, Carrasco R, Baildam EM, Chieng SEA, Davidson JE, et al. Trends in paediatric rheumatology referral times and disease activity indices over a ten-year period among children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the childhood arthritis prospective Study. *Rheumatol Oxf Engl.* 25 mars 2016;

31. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, Thornton J, Adib N, Baildam E, et al. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatol Oxf Engl.* janv 2010;49(1):116-22.

32. Verstappen SMM, Cobb J, Foster HE, Fu B, Baildam E, Wedderburn LR, et al. The association between low socioeconomic status with high physical limitations and low illness

self-perception in patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Arthritis Care Res.* mars 2015;67(3):382-9.

33. Foster HE, Eltringham MS, Kay LJ, Friswell M, Abinun M, Myers A. Delay in access to appropriate care for children presenting with musculoskeletal symptoms and ultimately diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 15 août 2007;57(6):921-7.

34. Shiff NJ, Abdwani R, Cabral DA, Houghton KM, Malleson PN, Petty RE, et al. Access to pediatric rheumatology subspecialty care in British Columbia, Canada. *J Rheumatol.* févr 2009;36(2):410-5.

35. Shiff NJ, Tucker LB, Guzman J, Oen K, Yeung RSM, Duffy CM. Factors associated with a longer time to access pediatric rheumatologists in Canadian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* nov 2010;37(11):2415-21.

36. Tzaribachev N, Benseler SM, Tyrrell PN, Meyer A, Kuemmerle-Deschner JB. Predictors of delayed referral to a pediatric rheumatology center. *Arthritis Rheum.* 15 oct 2009;61(10):1367-72.

37. Boiu S, Marniga E, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Quartier P, et al. Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in the biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2012;51(7):1285-92.

38. Foster H, Rapley T, May C. Juvenile idiopathic arthritis: improved outcome requires improved access to care. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2010;49(3):401-3.

39. Svenstrup D, Jørgensen HL, Winther O. Rare disease diagnosis: A review of web search, social media and large-scale data-mining approaches. *Rare Dis*;3(1)

40. Internet, tiers nébuleux de la relation patient-médecin - Cairn.info. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante-2010-4-page-41.htm>

41. Minguet G, Langeard C. Diagnostic néonatal et recompositions temporelles. *Rev Anthropol Connaiss.* 19 mars 2004;8, n° 1(1):47-69.

42. Mougel-Cojocar S. Au-delà de l'accompagnement : le « double » travail des parents lors d'une consultation pédiatrique spécialisée. *Rech Fam.* (4):149-63.

43. Accueil [Internet]. Association Kourir. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: <https://www.kourir.org/>

44. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis.* sept 2008;14(9):1246-52.

45. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr.* mai 2005;146(5):648-53.

46. Orphanet: À propos des maladies rares. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR

47. 3ème plan maladies rares. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf

48. Les maladies rares - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/les-maladies-rares.html>

49. 1er plan maladies rares. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2005-2008.pdf

50. 2ème plan maladies rares. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2011-2014.pdf

51. Orphanet. Disponible sur: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

52. Centres de référence et de compétence. Disponible sur: <https://www.fai2r.org/les-centres-fai2r/centres-de-competences-pediatriques-fai2r>

53. Aoust L, Rossi-Semerano L, Koné-Paut I, Dusser P. Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a french perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 28 2017;12(1):43.
54. Atlas national | Conseil National de l'Ordre des Médecins. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1476>
55. Ehrich JHH, Tenore A, del Torso S, Pettoello-Mantovani M, Lenton S, Grossman Z. Diversity of Pediatric Workforce and Education in 2012 in Europe: A Need for Unifying Concepts or Accepting Enjoyable Differences? *J Pediatr.* août 2015;167(2):471-476.e4.
56. Valleteau de Moulliac J. La pédiatrie libérale : enjeux, difficultés et perspectives. *Bull Académie Natl Médecine.* juin 2013;197(6):1143-52.
57. Freed G, Jee S, Stein L, Spera L, Clark S. Comparing the self-reported referral and management preferences of pediatricians and family physicians for children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* dec 2003; 30 (12): 2700-4.
58. Ehrmann Feldman D, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Roy Y, Xiao Y, Haggerty J, et al. Consultation with an arthritis specialist for children with suspected juvenile rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* juin 2008;162(6):538-43.
59. Légifrance, maisons de santé. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=95231B783EC664800C09BD6B8DE7B23B.tpdila22v_3?idArticle=LEGIARTI000024462532&cidTexte=LEGITEXT00006072665&dateTexte=20150702&categorieLien=id&oldAction=
60. CPTS. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/acces-territorial-aux-soins/article/communautes-professionnelles-territoriales-de-sante-se-mobiliser-pour-organiser>
61. DGOS. L'offre de soins. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>
62. Centres de compétences pédiatriques. Fai2r. Disponible sur: <http://www.fai2r.org/les-centres-fai2r/centres-de-competences-pediatriques-fai2r>
63. UniR dans les maladies rares. Disponible sur: https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf
64. Les différents types de télémédecine [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/telemedecine/article/la-telemedecine>
65. Indian Ministry of Health & Family Welfare. National Health Profile. 2018. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Indian+Ministry+of+Health+%26+Family+Welfare.+National+Health+Profile.+2018.&ie=UTF-8&oe=UTF-8>
66. WDI - The World by Income and Region. Disponible sur: <http://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/the-world-by-income-and-region.html>
67. Rapport annuel du crédit Suisse 2016. Disponible sur: <file:///Users/corline/Downloads/csri-global-wealth-report-2016-en.pdf>
68. Améliorer les services de santé de l'Inde. *Etudes Econ LOCDE.* 2014;N° 17(17):137-64. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-etudes-economiques-de-l-ocde-2014-17-page-137.htm>
69. Balarajan Y, Selvaraj S, Subramanian SV. Health care and equity in India. *Lancet Lond Engl.* 5 févr 2011;377(9764):505-15.
70. WHO | Countries [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/countries/en/>
71. Freychet C, Lambert C, Pereira B, Stephan JL, Echaubard S, Merlin E, et al. Medical pathways of children with juvenile idiopathic arthritis before referral to pediatric rheumatology

- centers. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 20 mai 2019;
72. Malaviya AN, Kotwal PP. Arthritis associated with tuberculosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2003;17(2):319-43.
 73. Scott C, Chan M, Slamang W, Okong'o L, Petty R, Laxer RM, et al. Juvenile arthritis management in less resourced countries (JAMLess): consensus recommendations from the Cradle of Humankind. *Clin Rheumatol.* févr 2019;38(2):563-75.
 74. Guo R, Cao L, Kong X, Liu X, XUE H, Shen L et al. Fever as an initial manifestation of enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis: retrospective study. *PLoS One.* Juin 2015;10(6)
 75. Sawhney S. Juvenile idiopathic arthritis: Classification, clinical features, and management. *Indian J Rheumatol.* mai 2012;7(1):11-21.
 76. Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A. Profile of Indian patients with juvenile onset chronic inflammatory joint disease using the ILAR classification criteria for JIA: a community-based cohort study. *J Rheumatol.* 1 août 2010;37(8):1756-62.
 77. Dolezalova P, Anton J, Avcin T, Beresford MW, Brogan PA, Constantin T, et al. The European network for care of children with paediatric rheumatic diseases: care across borders. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 juill 2019;58(7):1188-95.
 78. Sawhney S, Manners P. The place of pediatric rheumatology in India. *Indian J Pediatr.* sept 2010;77(9):993-6.
 79. Al Maini M, Adelowo F, Al Saleh J, Al Weshahi Y, Burmester G-R, Cutolo M, et al. The global challenges and opportunities in the practice of rheumatology: white paper by the World Forum on Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Clin Rheumatol.* mai 2015;34(5):819-29.
 80. Bhatia J, Cleland J. Health care of female outpatients in south-central India: comparing public and private sector provision. *Health Policy Plan.* nov 2004;19(6):402-9.
 81. Basu S, Andrews J, Kishore S, Panjabi R, Stuckler D. Comparative performance of private and public healthcare systems in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med.* 2012;9(6):e1001244.
 82. GDP per capita (constant 2010 US\$) - India | Data. Disponible sur: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.KD?locations=IN>
 83. Achieving Gender Equality in India: What Works, and What Doesn't - United Nations University. Disponible sur: <https://unu.edu/publications/articles/achieving-gender-equality-in-india-what-works-and-what-doesnt.html>
 84. Chasles V. Femmes en Inde. *Inf Geogr.* 2008;Vol. 72(1):57-69. Disponible sur <https://www.cairn.info/revue-l-information-geographique-2008-1-page-57.htm?contenu=resume>
 85. Habibi S, Aggarwal A, Ramanan AV. Paediatric rheumatology in India: challenges and opportunities. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2012;51(6):962-3.
 86. Sawhney S. Do we need paediatric rheumatologists in India? *Indian J Rheumatol.* sept 2008;3(3):120-3.
 87. Spencer CH. Why should pediatric rheumatology be recognized as a separate subspecialty: an open letter to medical councils and government agencies. *Pediatr Rheumatol Online J.* 21 nov 2007;5:21.
 88. Raju P Khubchandani. Spectrum of paediatric rheumatologic disease: The Mumbai experience. *Indian J Rheumatol.* Volume 7, Number 1 (Suppl); pp.; Volume 7(Number 1):7-10.
 89. EULAR | Online course on rheumatic diseases. Disponible sur: https://www.eular.org/edu_online_course.cfm?showArchive=1
 90. Chellaiyan VG, Nirupama AY, Taneja N. Telemedicine in India: Where do we stand? *J Fam Med Prim Care.* juin 2019;8(6):1872-6.
 91. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, van Dijkhuizen EHP, Aggarwal A, Al-Mayouf

- SM, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. avr 2019;3(4):255-63.
92. Khawaja K, Al-Maini M. Access to pediatric rheumatology care for Juvenile Idiopathic Arthritis in the United Arab Emirates. *Pediatr Rheumatol Online J*. 16 mai 2017;15(1):41.
93. Aggarwal A, Agarwal V, Danda D, Misra R. Outcome in juvenile rheumatoid arthritis in India. *Indian Pediatr*. févr 2004;41(2):180-4.
94. Arkachaisri T, Tang S-P, Daengsuwan T, Phongsamart G, Vilaiyuk S, Charuvanij S, et al. Paediatric rheumatology clinic population in Southeast Asia: are we different? *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2017;56(3):390-8.
95. Bonds DE, Mychaleckyj JC, Watkins R, Palla S, Extrom P. Ambulatory Care Skills: Do Residents Feel Prepared? *Med Educ Online*. déc 2002;7(1):4536.
96. Jandial S, Myers A, Wise E, Foster HE. Doctors likely to encounter children with musculoskeletal complaints have low confidence in their clinical skills. *J Pediatr*. févr 2009;154(2):267-71.
97. Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coady D, Myers A. Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen. *Arthritis Rheum*. 15 oct 2006;55(5):709-16.
98. Agarwal M, Freychet C, Jain S, Shivpuri A, Singh A, Dinand V, et al. Factors impacting referral of JIA patients to a tertiary level pediatric rheumatology center in North India: a retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 4 mars 2020;18.