



[www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)

## LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

En France, en raison de directives tendant à réduire les coûts des traitements médicamenteux, il est possible que votre pharmacien vous propose certains des médicaments présentés ci dessous en formulation générique. Ces médicaments sous forme générique ont le même effet que les autres présentations.

### A- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ce sont des médicaments symptomatiques anti-inflammatoires (contre l'inflammation), antalgiques (contre la douleur), antipyrétiques (contre la fièvre). Ils sont anti-inflammatoires, comme les corticostéroïdes, mais ils ont des effets secondaires différents, souvent moins graves. C'est pourquoi ils sont appelés « non stéroïdiens ». Symptomatique signifie qu'ils n'ont aucun effet sur la maladie en elle-même, mais ils servent à combattre les symptômes de l'inflammation.

Ils agissent surtout en bloquant une enzyme (la cyclo-oxygénase) qui est importante dans la formation de substances qui peuvent provoquer une inflammation. Ils inhibent aussi des substances naturelles appelées « prostaglandines » qui jouent aussi de nombreux rôles dans le corps comme la protection de l'estomac, la régulation du débit sanguin dans les reins... C'est à cause de ces effets sur les constituants naturels du corps que des effets secondaires peuvent apparaître.

1- Plusieurs catégories d'AINS sont disponibles. Le Naproxène (Apranax®, Naprosyne®...), l'Ibuprofène (Advil®, Nureflex®...), diclofénac (Voltarène®...) (liste non exhaustive) sont largement utilisés en pédiatrie... L'aspirine, au contraire, bien que bon marché et efficace, et plus facile à utiliser en pédiatrie, est moins utilisée de nos jours à cause de ses effets secondaires plus importants.

Récemment, une nouvelle catégorie d'AINS (inhibiteurs des COX2) a été mise sur le marché. Ces médicaments semblent avoir moins d'effets secondaires sur le plan gastrique que les autres AINS, tout en ayant le même effet thérapeutique. Les inhibiteurs des COX2 (le Meloxicam Mobic®, le Célécoxib (Celebrex®)...) sont beaucoup plus chers que les autres AINS et le débat quant à leur relative sûreté et efficacité par rapport aux AINS traditionnels reste ouvert. Les expériences menées sur les effets de ces médicaments chez l'enfant sont très limitées.

En France, seulement quelques AINS ont une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en pédiatrie. L'association de plusieurs AINS n'est pas recommandée. D'un enfant à l'autre, la réponse aux AINS est différente; par conséquent, un AINS peut être efficace là où un autre n'aura eu aucun effet.

2- Les effets secondaires :

a- Les troubles du tube digestif sont l'effet secondaire le plus courant, provoquant parfois des lésions de la paroi de l'estomac. Les symptômes vont de légers troubles digestifs après l'absorption du médicament jusqu'à de fortes douleurs abdominales et des saignements, qui peuvent apparaître sous forme de selles noires et molles. La toxicité des AINS au niveau gastro-intestinal chez l'enfant est peu documentée mais celle-ci est en général bien moins importante que celle observée chez l'adulte. Dans tous les cas, les AINS doivent être pris avec des aliments.

b- Les effets secondaires sur le foie peuvent provoquer une augmentation des enzymes hépatiques, mais cela généralement reste banal sauf dans le cas de l'aspirine.

- c- Les problèmes rénaux sont rares et n'apparaissent que chez les enfants qui souffrent déjà de maladies rénales.
- d- Les AINS peuvent avoir une incidence sur la coagulation sanguine mais cela n'est cliniquement pas très important, excepté chez les enfants qui ont déjà des problèmes de coagulation. C'est pourquoi les enfants peuvent avoir plus facilement des « bleus » lorsqu'ils jouent. L'aspirine est le médicament qui provoque le plus de problèmes sur la coagulation; cet effet est exploité dans le traitement de maladies dans lesquelles il y a un risque accru de thrombose (formation de caillots de sang dans les vaisseaux) . Dans ce cas précis, l'aspirine à petite dose est le médicament approprié.

## **B- Les corticostéroïdes**

Les corticostéroïdes naturels font partie d'une grande famille de substances chimiques (hormones) fabriquées normalement par le corps humain dont l'exemple est la cortisone sécrétée par les glandes surrénales. Des substances semblables ou très similaires peuvent être fabriquées de façon synthétique et utilisées à doses beaucoup plus élevées dans le traitement de diverses maladies. Leur effet est surtout anti-inflammatoire. Ils sont beaucoup plus puissants que les AINS, et ils ont plus d'effets secondaires.

Le véritable nom des stéroïdes utilisés pour traiter des états inflammatoires est glucocorticostéroïdes ou plus simplement corticostéroïdes (CS). Les CS sont des médicaments très puissants, agissant rapidement et qui suppriment l'inflammation en interférant avec des réactions immunitaires et inflammatoires de façon assez complexe. Ils sont souvent utilisés pour arriver à une amélioration clinique rapide de l'état des patients, si les AINS sont insuffisants ou mal tolérés, ou avant que d'autres traitements utilisés en association avec les CS commencent à faire effet. En plus de leurs effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires, ils sont également impliqués dans beaucoup d'autres réactions de notre corps. Par exemple, ils agissent sur le métabolisme des lipides et des glucides, sur les fonctions cardiovasculaires notamment sur la tension artérielle, dans les réactions au stress, etc. Des effets secondaires importants sont observés lorsque le traitement est de longue durée. En mettant en parallèle le bénéfice et le risque d'effets secondaires lors d'une utilisation prolongée rend indispensable que le suivi soit assuré par un médecin connaissant bien les CS afin de minimiser les effets secondaires de ces médicaments.

### 1- Dosages / modes d'administration :

Les CS sont utilisés par voie générale (par comprimés ou par injection intraveineuse) ou localement (par injection dans une articulation, par des collyres dans les yeux, par application locale sur la peau...). Le dosage et le mode d'administration dépendent de la maladie à traiter ainsi que de la gravité de l'état du patient. Des doses plus fortes, et notamment lorsqu'elles sont administrées par injection intraveineuses, sont très efficaces et agissent rapidement.

a- Les comprimés sont disponibles en différents dosages. Les deux plus fréquemment administrés en France sont la prednisone, Cortancyl® le plus souvent (comprimés à 1, 5 et 20 mg) ou la prednisolone comprimés solubles (Solupred®) ou la bétaméthasone sous forme de gouttes : Célestène®.

Il est le plus souvent recommandé de donner une dose unique le matin. Mais dans certains cas, une dose unique ne permet pas de couvrir les 24 heures, car la douleur ou la fièvre peuvent réapparaître en fin de journée, et il est préférable alors de diviser la dose en une prise le matin et une prise le soir. Dans d'autres cas, il est possible de donner les CS en une prise tous les 2 jours, ce qui entraîne moins d'effets secondaires, en particulier sur la croissance. Mais seul votre médecin vous indiquera si cela est possible et comment donner les CS de cette manière. Donner trop brutalement les CS un jour sur deux risque d'entraîner une rechute de certaines maladies auto-immunes, ou d'être très mal toléré.

b- Lors de poussées importantes de la maladie, des injections intraveineuses de méthylprednisolone (Solumedrol®) à haute dose, quotidiennes pendant plusieurs jours, ou régulièrement espacées peuvent être faites. C'est ce que l'on appelle « bolus » ou « assaut » ou « shot » de méthylprednisolone. L'effet immédiat est presque toujours positif, mais de courte durée.

c- L'injection de CS à effet retard dans les articulations inflammatoires est le traitement de choix de l'arthrite, surtout dans les formes limitées (oligoarticulaires). Le seul produit vraiment efficace est l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione®). Il existe d'autres CS à usage intraarticulaire, mais dont l'efficacité est nettement inférieure. En France, l'injection se fait sous analgésie, c'est-à-dire après avoir appliqué pendant environ une heure de la pommade EMLA, et en faisant respirer à l'enfant un gaz analgésiant : Entonox. Cette injection dans ces conditions est faite en hôpital de jour pour des questions de sécurité. Chez le tout petit enfant, les injections se font sous anesthésie générale. Il est recommandé de maintenir l'articulation injectée au repos pendant 3 jours dans une attelle. Malheureusement, en 2003, la firme fabriquant l'Hexatrione® a changé, et il y a au moment où ce texte est rédigé une rupture de stock, qui ne devrait pas trop s'éterniser... La durée d'efficacité est le plus souvent de plusieurs mois, parfois plus longtemps après une seule injection. Les injections peuvent être répétées à condition qu'elles soient espacées de plusieurs mois. Ce traitement est relativement facile pour les grosses articulations, il est plus délicat dans les articulations serrées ou de faible volume, et ce geste doit être fait par des médecins habitués à traiter les petites articulations des enfants. Après l'injection, il peut y avoir une atrophie cutanée au point de piqûre qui est surtout disgracieuse et qui régresse avec le temps. Une ou plusieurs articulations peuvent être traitées en une seule séance.

## 2- Effets secondaires des CS

Il y a de nombreux effets secondaires avec les CS par voie générale.

Tout d'abord, ils ne doivent pas être arrêtés d'un seul coup s'ils sont donnés pour plus d'un mois. En effet, ils ralentissent et même suppriment la production des hormones naturelles produites par le corps, et le manque brutal de ces hormones peut avoir des conséquences très graves: chute de la tension artérielle, malaise important...

Au cours de traitements prolongés par les CS, certains effets secondaires sont particulièrement sérieux chez l'enfant. Ils sont un peu moindres lorsque leur administration peut être faite un jour sur deux, ce qui est souvent difficile, et même contre indiqué dans certaines maladies comme le lupus et la dermatomyosite.

a- Le premier problème est une augmentation de l'appétit, difficile à contrôler. Il s'ensuit une prise de poids, et malheureusement souvent l'apparition de vergetures qui seront définitives. Cette complication peut être en grande partie évitée par un régime draconien qu'il faut commencer dès le premier jour. Un régime pauvre en sucres lents (pommes de terre, pâtes, riz, gâteaux, pain, céréales...), dépourvu de sucres rapides (sucre, bonbons, chocolat...), pauvre en graisse, mais riche en légumes verts, fruits, viande maigre, poisson... est extrêmement important. La prise de poids est très rapide, sa perte est très lente. Chez l'enfant, le régime sans sel est secondaire. Ce n'est pas le sel qui fait grossir, mais les sucres et les féculents. Il est recommandé surtout de ne pas rajouter de sel aux aliments. L'augmentation de l'appétit rend difficile un tel régime, et il faut une adhésion sans faille des parents et un contrôle régulier par un(e) diététicien(ne) ou un(e) nutritionniste.

b- Un retard et même un arrêt de la croissance est inéluctable lorsque les CS sont donnés chaque jour, et à des doses supérieures à 0,2 à 0,3 mg/kg. Si l'état de l'enfant permet un traitement un jour sur 2, ce risque est moindre. Lorsque la corticothérapie est donnée pour quelques mois chez l'enfant

jeune, ce retard peut être rattrapé. C'est dans la période prépubertaire que ce risque est le plus ennuyeux car le rattrapage est presque impossible. Des études de l'efficacité de l'hormone de croissance ont été réalisées ces dernières années, laissant un espoir pour palier en partie à ce problème.

c- Les défenses contre les infections peuvent aussi être touchées, et cela peut entraîner une augmentation de la fréquence et de la gravité des infections. La varicelle, surtout, peut avoir de sérieuses incidences chez l'enfant qui a un système immunitaire déficient; il est donc très important d'avertir immédiatement votre médecin lorsque les premiers signes de cette maladie apparaissent chez votre enfant ou lorsque vous vous rendez compte qu'il/elle a été en contact avec une personne qui avait cette maladie. Un traitement par antibiotique antiviral (aciclovir, Zovirax®) peut être administré au cas par cas.

d- Certains effets secondaires qui pourraient passer inaperçus peuvent être mis en évidence par une étroite surveillance pendant le traitement. Il s'agit principalement d'une décalcification qui entraîne une plus grande fragilité des os qui risquent plus facilement de se fracturer (ostéoporose). Parfois, cette ostéoporose se manifeste par des douleurs importantes de la colonne vertébrale dues à la décalcification des vertèbres. Cette complication est sérieuse car elle nécessite que l'enfant soit immobilisé dans un corset spécial fait sur mesure. L'ostéoporose peut être diagnostiquée et suivie par une technique appelée la densitométrie osseuse. Il semblerait qu'un apport suffisant de calcium (à peu près 1000 mg/jour) et de vitamine D puisse freiner l'évolution de l'ostéoporose de manière très significative. Certains médecins proposent un traitement par des biphosphonates, médicaments utilisées chez les femmes qui souffrent d'ostéoporose lors de la ménopause. Des études préliminaires qui demandent confirmation font espérer que ce traitement puisse être intéressant dans l'ostéoporose induites par les CS chez l'enfant.

5- Au niveau des yeux, les CS peuvent provoquer la survenue d'une cataracte. Elle est souvent peu gênante, mais doit être surveillée au cours du traitement s'il est de longue durée. Une augmentation de la pression intra oculaire (glaucome) est une complication rare, mais sérieuse. Dans ce cas, un régime pauvre en sel est nécessaire.

6- Parfois, un diabète (augmentation du taux de glucose dans le sang) peut survenir, surtout dans les familles où le risque de diabète est connu.

7- D'autres complications, plus ennuyeuses ou disgracieuses que graves sont possibles : L'acné du visage peut être soigné par un traitement cutané. Des problèmes de sommeil et des troubles de l'humeur sont fréquents.

## **C- Les traitements de fond et/ou traitements immunosuppresseurs**

### **1- Le méthotrexate (MTX)**

Le Méthotrexate (MTX) est un médicament qui est utilisé chez l'enfant depuis de très nombreuses années pour différentes pathologies, comme le cancer. Au départ, il a été développé comme médicament anti-cancéreux grâce à sa capacité de ralentir la vitesse de division des cellules (la prolifération). Ce résultat, cependant, n'apparaît qu'à hautes doses.

Dans le cas des maladies rhumatismales, où il est administré à faibles doses et de manière intermittente, l'effet anti-inflammatoire du MTX fonctionne par le biais d'autres mécanismes. Quand il est administré à des doses aussi faibles, la majorité des effets secondaires, observés avec des doses plus importantes, n'apparaissent pas ou sont faciles à surveiller et à contrôler.

a- Le MTX est disponible en comprimés de 2,5mg, ou en injection (ampoules à 5, 25, et 50mg) . Il existe plusieurs « marques » de méthotrexate. Il est possible, en France, que votre pharmacien vous propose le produit générique, moins cher et aussi efficace. Il est administré seulement une fois par semaine et toujours le même jour de la semaine. Le mode d'administration ainsi que le dosage est déterminé par le médecin en fonction de l'état de chaque patient. Il est préférable de prendre les comprimés avant les repas avec un peu d'eau. Les injections peuvent être faites en sous cutané, comme pour les injections d'insuline chez les diabétiques, mais peuvent aussi se faire en intramusculaire ou intraveineux. Les injections ont l'avantage d'être mieux tolérées sur le plan digestif. Le traitement au MTX est en général un traitement à long terme. La plupart des médecins recommandent de continuer le traitement pendant au moins 6 à 12 mois après que la maladie soit sous contrôle ( rémission).

b- La plupart des enfants traités par MTX ressentent peu d'effets secondaires.

1) Le plus fréquent est l'apparition de nausées et d'embarras gastrique. Ces effets secondaires peuvent être évités en prenant le médicament le soir. Une vitamine, l'acide folique, est souvent prescrite pour empêcher l'apparition de ces effets secondaires. Mais cette vitamine, qui est l'antidote du MTX, ne doit pas être prise le même jour que le MTX afin de ne pas inhiber l'action du MTX sur la maladie. Parfois le fait de prendre des médicaments anti-nauséeux avant et après la prise orale de MTX et/ou le fait de passer aux injections peut aider.

2) D'autres effets secondaires plus rares peuvent survenir comme des aphtes dans la bouche, exceptionnellement une éruption sur la peau. De façon très exceptionnelle aussi, une petite perte de cheveux peut apparaître, mais qui ne se voit pas. Le peigne ramène plus de cheveux que d'habitude...

3) On a signalé aussi un petit risque de complications pulmonaires. Elles sont beaucoup plus fréquentes chez l'adulte que chez les enfants. Si votre enfant tousse, il faut rapidement en parler à votre médecin. Il est de bonne règle de faire une radiographie des poumons avant de commencer un traitement par le MTX..

4) Bien que la fréquence des infections n'augmente pas chez l'enfant traité par MTX, certaines infections pouvant apparaître sous MTX doivent être traitées énergiquement car elles peuvent évoluer de façon plus sévère à cause du MTX.. Parmi celles-ci, la varicelle ou le zona. Si votre enfant n'a pas eu la varicelle et qu'il est exposé à cette maladie ou qu'il la contracte, vous devez immédiatement prévenir votre médecin qui prescrira un traitement par aciclovir (Zovirax®) par voie intraveineuse si nécessaire. Si vous ne savez plus si votre enfant a eu la varicelle avant le début du traitement par MTX , la recherche des anticorps anti varicelle dans le sang à l'occasion d'une prise de sang vous apportera la réponse.

5) Si votre enfant est un adolescent, d'autres éléments importants sont à prendre en considération. Il s'agit notamment de la consommation d'alcool qui doit absolument être évitée car cela peut augmenter la toxicité du MTX au niveau du foie. Chez une adolescente, il est indispensable que votre médecin avertisse votre fille du risque éventuel de problèmes sur un fœtus si elle tombe enceinte. Il devra donc aborder ce problème avec elle en tête à tête pour lui conseiller une contraception si elle est sexuellement active. Le même problème doit être abordé chez un jeune garçon, pour lui indiquer qu'il peut exister un hypo ou azoospermie (une diminution ou une absence de spermatozoïdes) pendant le temps du traitement. Il est nécessaire d'aborder ces problèmes dès l'adolescence, car souvent, surtout s'il est efficace, le MTX sera utilisé pendant une durée qui peut se prolonger à l'âge adulte.

6) Des analyses de sang doivent être régulièrement effectuées chez un enfant qui reçoit du MTX . Elles permettent de voir si le MTX améliore les signes inflammatoires biologiques, comme la VS, ce qui confirme l'efficacité du traitement, et surtout de voir si le MTX n'entraîne pas des anomalies biologiques qui sont bien connues. Essentiellement deux sortes d'anomalies biologiques peuvent survenir

a- Une diminutions de certains globules du sang, comme les leucocytes ou les plaquettes, mais ce problème est très rare.

b- Une augmentation des transaminases hépatiques qui peut exceptionnellement entraîner un réel problème au niveau du foie. Grâce à cette surveillance régulière, votre médecin pourra adapter les doses de MTX en les diminuant, ou même en arrêtant quelque temps le traitement qui pourrait être repris quand les transaminases sont redevenues normales. Contrairement à l'adulte, il n'y a pratiquement pas de risque de fibrose hépatique après un traitement très prolongé car les enfants n'accumulent pas d'autres risques de toxicité hépatique comme la consommation d'alcool.

## **2- La Cyclosporine**

La cyclosporine A est un médicament immunosuppresseur, utilisé à l'origine pour empêcher le phénomène de rejet chez les patients ayant subi des transplantations d'organes. C'est un inhibiteur puissant d'un groupe de globules blancs qui a un rôle fondamental dans la réaction immunitaire. Il peut être ingéré sous forme liquide ou sous forme de comprimés (Néoral®).

Les effets secondaires sont relativement fréquents, particulièrement à hautes doses, et peuvent limiter l'utilisation du médicament. Ces effets secondaires peuvent apparaître sous forme de lésions rénales, d'hypertension artérielle, de lésions du foie, d'une dilatation des gencives, d'une pilosité accrue sur tout le corps, de nausées et de vomissements

Par conséquent, le traitement à la cyclosporine exige des contrôles cliniques et de laboratoire réguliers pour évaluer les effets secondaires du médicament.

## **3-L'azathioprine**

L'azathioprine (Imurel®) est un médicament qui diminue l'immunité. Il fonctionne en interférant sur la production d'ADN, un processus dont toutes les cellules ont besoin pour se diviser. La diminution de la fonction immunitaire est due à l'effet du médicament sur la croissance des lymphocytes qui sont les principales cellules responsables des défenses immunitaires. L'azathioprine est administré par comprimés de 50 mg jusqu'à 5mg/kg/jour par voie orale.

Il peut avoir certains effets secondaires qui nécessitent une étroite surveillance.

a- sur le tube digestif : (aphtes, nausées, vomissements, , douleurs épigastriques) sont peu fréquents.

b- Sur le du foie ou sur le rein rarement, chez des patients ayant déjà une maladie hépatique ou rénale, différente de la maladie pour laquelle le traitement est prescrit..

c- Surtout, une diminution du nombre de globules blancs dans le sang (leucopénie) peut arriver et est liée aux doses administrées. Une diminution du nombre des plaquettes et des globules rouges est plus rare.

d- Tout comme avec les autres agents immunosuppresseurs, l'azathioprine expose les patients à une augmentation des infections; l'herpès en particulier.

La prise d'azathioprine à long terme peut en théorie provoquer une augmentation des risques de cancer mais jusqu'à ce jour, ce lien de cause à effet n'a pas été mis en évidence de manière probante.

## **Le cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un puissant traitement immunosuppresseur qui diminue l'inflammation et réduit l'hyperactivité du système immunitaire. Il agit en interférant sur la synthèse de l'ADN, donc sur les cellules de l'organisme qui se divisent rapidement comme les cellules du sang, les cellules de la paroi digestive, les follicules pileux... Ce sont surtout les lymphocytes qui sont la cible du cyclophosphamide; avec pour conséquence une diminution de leur fonctionnement et de leur nombre. Le cyclophosphamide a été introduit initialement pour soigner différentes formes de cancer.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est donné soit par voie orale quotidienne par comprimés à 50mg, soit par voie intraveineuse. En intraveineuse, d'importantes doses sont souvent données

( « bolus »), à quatre semaines d'intervalle. Ces perfusions intraveineuses sont effectuées obligatoirement au cours d'une hospitalisation

Le cyclophosphamide est un médicament très puissant qui diminue beaucoup les défenses immunitaires et a de nombreux effets secondaires qui exigent une étroite surveillance. Il s'agit le plus fréquemment

1- de nausées et de vomissements.

2- d'une perte des cheveux qui peuvent devenir plus fins mais c'est réversible.

3- d'une diminution importante du nombre de globules blancs et de plaquettes dans le sang

Dans ce cas, il est nécessaire d'ajuster le traitement ou de l'interrompre momentanément. Dans le cas des maladies rhumatismales, et s'il est donné de façon intermittente (une injection intraveineuse/mois), il entraîne moins d'effets secondaires que dans les cas de cancer.

4- Il peut y avoir des atteintes au niveau de la vessie (sang dans les urines) mais c'est beaucoup plus fréquent quand le traitement est administré quotidiennement par voie orale que dans le cas d'intraveineuses mensuelles. Afin d'éviter ce problème, le patient doit boire très abondamment. Avant une perfusion intraveineuse, il est effectué une hyperhydratation intraveineuse.

5- Dans les traitements à long terme, il y a une augmentation des risques de stérilité et de cancer; ces risques sont dus à l'accumulation des doses prises par le patient pendant des années.

6- Le cyclophosphamide diminue les défenses du système immunitaire et de ce fait augmente les risques d'infection. Ces risques sont particulièrement accrus si le cyclophosphamide est associé à d'autres médicaments qui diminuent les immunitaires comme c'est le cas avec de hautes doses de corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs.

## **D- Autres traitements**

### **1- L'hydroxychloroquine (Plaquenil®)**

L'hydroxychloroquine était utilisée au départ pour le traitement du paludisme. Il a été montré que ce médicament avait aussi une action sur différents mécanismes liés à l'inflammation.

Le comprimé (200mg) est à prendre une fois par jour et est habituellement bien toléré. Il peut y avoir une intolérance gastro-intestinale qui se manifeste par des nausées mais cela ne présente aucun caractère de gravité.

La principale préoccupation est un risque de toxicité pour les yeux. L'hydroxychloroquine s'accumule dans la rétine et y reste très longtemps après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi il est indispensable de détecter cette toxicité par la pratique régulière d'un électrorétinogramme. Même si le débat reste ouvert quant à la fréquence de ces contrôles, il est absolument obligatoire de le faire. Cet examen est un peu désagréable mais, s'il existe une altération de cet examen, il faut absolument arrêter le traitement et ce, définitivement. Si ces précautions ne sont pas prises, il existe un certain risque de perdre la vue. Avec les faibles doses données actuellement, ce problème reste néanmoins très rare.

### **2- La Sulfasalazine (Salzopyrine®)**

La Sulfasalazine est une combinaison d'un médicament anti-bactérien et anti-inflammatoire. Il a été utilisé, il y a de nombreuses années (avant la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale !), alors que l'on croyait que l'arthrite rhumatoïde de l'adulte était une maladie infectieuse. Malgré le fait que les raisons pour lesquelles ce médicament était initialement utilisé se soient révélées fausses, la Sulfasalazine s'est montrée efficace dans certaines formes d'arthrite ainsi que dans des maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn).

La Sulfasalazine se prend par voie orale par comprimés à 500mg.

Les effets secondaires peuvent se manifester par

- a. des problèmes gastro-intestinaux (perte de l'appétit, nausées, vomissement et diarrhée),
- b. des allergies avec des éruptions,
- c. sur le foie (taux élevé de transaminases),
- d. diminution des globules dans le sang
- e. diminution du taux des immunoglobulines.

Ce médicament ne doit pas être donné à des patients atteints de forme systémique d'AJI ou de lupus car il peut provoquer une aggravation de la maladie.

### 3- La Colchicine

La Colchicine est connue depuis des siècles. Il s'agit d'un dérivé qui provient de graines séchées de colchicum; plante à fleurs qui appartient à la famille des liliacées. La Colchicine agit sur les globules blancs et diminue l'inflammation.

Elle est donnée sous forme de comprimés à 1mg (Colchicine®). Le Colchimax® contient, en plus de 1mg de colchicine, des antalgiques à base d'opium.

Les principaux effets secondaires sont les suivants :

- a- digestifs : diarrhée, nausées, vomissements, crampes d'estomac. Dans ce cas, il faut diminuer les doses en passant à un comprimé un jour sur 2. Lorsque ces effets secondaires ont disparu, on peut essayer de reprendre un rythme quotidien.
- b- Une diminution du taux de globules blancs peut se voir, nécessitant de faire une NFS régulièrement.
- c- Plus rarement, une faiblesse musculaire (myopathie) peut être observée chez les patients qui souffrent de maladie rénale et/ou hépatique. Le patient se rétablit très rapidement dès que le traitement est interrompu.
- d- Un autre effet secondaire, assez rare, est celui qui s'attaque aux nerfs périphériques (neuropathie); dans ces rares cas, la guérison peut être plus lente.
- e- Parfois, on peut noter des irritations cutanées et une alopécie (petite perte de cheveux).

L'ingestion de doses élevées de Colchicine peut entraîner une très grave intoxication. Le traitement de ce type d'intoxication nécessite une hospitalisation d'urgence et un traitement médical.

Habituellement, on observe une guérison progressive mais l'ingestion de doses très élevées peut être mortelle. Les parents doivent impérativement faire en sorte que ce médicament ne soit jamais à portée des enfants.

L'indication la plus courante de ce traitement est la Fièvre Méditerranéenne Familiale, appelée en France aussi maladie périodique. Ce traitement n'est absolument pas contre-indiqué au cours d'une grossesse. S'il y a des facteurs de risque supplémentaires, il y a lieu de procéder à une amniocentèse vers le 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> mois de la grossesse (test effectué sur un échantillon du liquide dans lequel baigne le bébé afin de rechercher toute anomalie chromosomique).

### E- Les traitements „biologiques“

On appelle ainsi les traitements produits à partir de substances naturelles comme la plasma, ou les nouvelles thérapeutiques issues des nouvelles technologies biologiques.

### 1- Les immunoglobulines intraveineuses

Le terme immunoglobuline est un synonyme d'anticorps. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont préparées à partir de larges quantités de plasma provenant de donneurs de sang sains. Le plasma est le composant liquide du sang humain, dans lequel circulent les globules. Les IgIV représentent le meilleur traitement pour les enfants qui manquent d'anticorps à cause d'une déficience de leur système immunitaire. Cependant, par des mécanismes toujours peu connus et qui peuvent varier d'une situation à une autre, les IgIV se sont révélées également utiles dans certains cas de maladies inflammatoires.

Elles sont administrées par perfusion intraveineuse et représentent en général une thérapie sûre. Grâce aux techniques de préparation et aux contrôles effectués à toutes les étapes de purification, les IgIV ne peuvent transmettre ni le VIH, ni l'hépatite, ni aucun de la plupart des autres virus connus. Mais en France, la législation en vigueur impose que tout patient recevant des IgIV (ou les parents des enfants traités) reçoivent un document d'information sur les risques encourus par un traitement fabriqué à partir de dérivés du sang.

Les effets secondaires sont rares et se manifestent par des réactions anaphylactiques (allergiques), des douleurs musculaires, de la fièvre et des maux de tête pendant la transfusion ainsi que des maux de tête et des vomissements (dus à une irritation méningée) à peu près 24 heures après la transfusion. Ces effets secondaires disparaissent spontanément sans séquelles.

L'indication aux IgIV se pose essentiellement pour traiter la maladie de Kawasaki au début, et a en général peu d'intérêt dans les autres maladies inflammatoires et auto-immunes de l'enfant. De plus leur coût est très élevé, et leur indication ne doit être réservée qu'à des situations bien particulières discutées au cas par cas.

## **2- Les agents anti-TNF**

Le TNF (Tumor Necrosis Factor) est une molécule qui joue un rôle central dans le processus inflammatoire. Grâce à la biotechnologie moderne, différents types de médicaments qui inhibent les TNF de manière sélective ont été produits.

Ces médicaments sont représentés d'une part par des médicaments qui bloquent le TNF par l'intermédiaire de leur récepteur (étanercept, Enbrel®) et par des anticorps contre le TNF (infliximab, Remicade® et adalimumab, Humira®), d'autre part,

L'étanercept est administré par injection sous-cutanée. Les patients ainsi que des membres de la famille peuvent apprendre à faire eux même ces injections (tout comme c'est le cas pour les diabétiques). Une application préalable de pommade EMLA rend l'injection moins douloureuse. Il peut y avoir des réactions cutanées locales (points rouges, démangeaisons, gonflements) au point d'injection mais ces réactions ne durent en général pas très longtemps et sont de faible intensité. L'Infliximab est administré par voie intraveineuse en milieu hospitalier. Des réactions allergiques peuvent arriver pendant la transfusion; cela peut aller de réactions légères (sensation d'oppression, irritations cutanées, démangeaisons) qui sont facilement traitées, à des réactions allergiques plus graves avec de l'hypotension (diminution de la pression artérielle) et un risque pour le patient de se retrouver en état de choc. Ces réactions allergiques sont plus fréquentes après les premières perfusions; elles sont dues à une réaction immunitaire de l'organisme contre une partie de la molécule d'infliximab qui provient de souris. S'il y a une réaction allergique, le médicament doit être définitivement arrêté.

L'adalimumab est identique à l'infliximab mais la molécule ne provient pas de souris. L'adalimumab est administré par injection sous-cutanée tous les 15 jours.

En France, seul l'étanercept a reçu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) chez l'enfant. Les deux autres anti TNF sont actuellement évalués dans deux études internationales pour mieux préciser leur efficacité et leur tolérance dans les AJI.

Tous ces médicaments ont un puissant effet anti-inflammatoire qui persiste tant qu'ils sont donnés. Le principal effet secondaire est une plus grande fragilité aux infections, et plus spécialement à la tuberculose. La mise en évidence d'infections graves impose l'arrêt du traitement. Dans de rares cas, un lien a été établi entre le traitement par agents anti-TNF et le développement de certaines maladies auto-immunes comme une maladie ressemblant au lupus. Jusqu'à présent, il n'a pas été prouvé que le traitement augmente chez les patients les risques de développer un cancer. Comme l'utilisation des inhibiteurs du TNF est récente, on manque de données fiables sur le long terme.

### **3- Autres agents biologiques**

Le terme "agents biologiques" est souvent utilisé pour faire référence à ces thérapies car elles sont produites par des technologies biologiques (comme les manipulations génétiques).

D'autres agents sont en cours d'évaluation chez l'enfant. Parmi ceux-ci, on peut citer les inhibiteurs de l'IL-1 (IL1ra, ou anakinra ou Kineret®) et un anticorps anti récepteur de l'IL-6. Ils sont utilisés dans le traitement des maladies rhumatismales chez l'adulte et de manière expérimentale chez l'enfant.

Tous les agents biologiques coûtent très cher.