www.printo.it/pediatric-rheumatology/LU_FR/intro

Traitements Médicamenteux

Version de 2016

Introduction

Cette partie vous fournit de plus amples informations quant aux traitements médicamenteux utilisés couramment pour traiter les maladies rhumatismales infantiles. Chaque partie comporte 4 sous-parties.

Description

Cette partie constitue une introduction générale au médicament ; elle traite de ses mécanismes d'action et des effets secondaires connus.

Posologie/Voies d'administration

Cette partie fournit des informations quant à la dose du médicament, généralement en mg par kg par jour ou en mg par surface corporelle (mètres carrés) ainsi que des informations quant aux voies d'administration (par ex. sous forme de cachets, d'injections, de perfusions).

Effets secondaires

Cette partie traite des effets secondaires les plus courants.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles

Cette dernière partie recense les maladies rhumatismales infantiles pour lesquelles le médicament est indiqué. Le mot indication signifie que le médecin a été spécifiquement étudié chez les enfants et que les autorités de régulation, telles que l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou l'Agence de l'Alimentation et des Médicaments (FDA) aux États-Unis, ainsi que les autres organismes ont autorisé son utilisation chez l'enfant. Dans certains cas, votre médecin peut décider de prescrire le médicament à votre enfant, même en l'absence d'autorisation spécifique.

Législation applicable aux traitements en pédiatrie, alternatives thérapeutiques autorisées, hors RCP, et en cours de développement

Jusqu'à il y a 15 ans de cela, les médicaments utilisés pour traiter l'AJI et beaucoup d'autres maladies infantiles n'avaient pas été étudiés convenablement chez l'enfant. Cela signifiait que les médecins prescrivaient des médicaments d'après leur expérience personnelle ou des études réalisées chez des patients adultes.

Il est vrai qu'il était difficile par le passé de mener des essais cliniques en rhumatologie pédiatrique, surtout faute de fonds financiers et d'intérêt pour les compagnies pharmaceutiques au vu du marché réduit et peu rentable. La situation a pris un tournant ces dernières années. En particulier, la Loi sur les meilleurs produits pharmaceutiques pour l'enfant (Best Pharmaceuticals for Children Act) aux États-Unis et une législation spéciale régissant le développement de spécialités pédiatriques (Règlement pédiatrique) dans l'Union Européenne ont été adoptées. Fondamentalement, ces initiatives ont forcé les compagnies pharmaceutiques à étudier les médicaments aussi chez l'enfant.

Les initiatives américaine et européenne ainsi que 2 réseaux étendus, l'Organisation Internationale pour les Essais thérapeutiques en Rhumatologie Pédiatrique (PRINTO au www.printo.it) qui réunit plus de 50 pays dans le monde, et le Groupe d'Études Collaboratives en Rhumatologie Pédiatrique (PRCSG au www.prcsg.org), situé en Amérique du Nord, ont eu un impact positif sur le développement de la rhumatologie pédiatrique, notamment sur le développement de nouveaux traitements pour les enfants atteints d'AJI. Des centaines de familles d'enfants atteints d'AJI traités au sein de centres PRINTO ou PRCSG dans le monde ont participé à ces essais cliniques, permettant maintenant aux enfants souffrant de cette maladie de bénéficier de médicaments étudiés spécifiquement pour eux. Parfois, participer à ce types d'études implique d'utiliser un placebo (c'est-à-dire un comprimé ou une perfusion sans principe actif) pour s'assurer que le médicament à l'étude présente plus d'avantages que d'inconvénients.

Grâce à ces recherches importantes, plusieurs médicaments sont autorisés aujourd'hui spécifiquement pour traiter l'AJI. Cela signifie que les autorités réglementaires, telles que l'Agence américaine pour l'Alimentation et les Médicaments (FDA), l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ainsi que d'autres autorités nationales ont vérifié les résultats des essais cliniques et autorisé les compagnies

pharmaceutiques à mentionner sur les étiquettes l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments chez l'enfant.
La liste des médicaments autorisés spécifiquement pour le traitement de l'AJI comprend le méthotrexate, l'étanercept, l'adalimumab, l'abatacept, le tocilizumab et le canakinumab.
Les autres médicaments étant encore à l'étude chez l'enfant, le médecin de votre enfant peut lui proposer de participer à de tels essais.
Il existe d'autre médicaments qui n'ont pas obtenu explicitement d'autorisation officielle pour le traitement de l'AJI, tels que différents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'azathioprine, la ciclosporine, l'anakinra et l'infliximab. Vous pouvez utiliser ces médicaments même s'ils ne sont pas autorisés pour cette indication (utilisation hors RCP) et il se peut que votre médecin vous les propose, surtout si aucun autre traitement n'est disponible.

Observance

L'observance du traitement est primordiale pour que le patient reste en bonne santé, et ce à court terme et à long terme.
L'observance du traitement implique de respecter l'évolution du traitement prescrit par votre médecin qui peut comporter différentes composantes : prendre son médicament de manière cohérente, se soumettre à des examens de suivi de routine à l'hôpital, se rendre régulièrement à des séances de kinésithérapie, subir des examens de laboratoire de suivi de routine, etc. Ces différentes composantes s'allient pour donner un programme complémentaire permettant de combattre la maladie, de renforcer les défenses de votre enfant et de le garder en bonne santé. La fréquence et la posologie sont fixées en vue de maintenir une certaine concentration de médicament dans le corps. En cas d'inobservance de ce protocole, le médicament est en quantités inefficaces et les risques de poussées augmentent. Afin de prévenir ce genre de problèmes, il est important de recevoir les injections et prendre les médicaments par voie orale régulièrement.
La cause principale d'échec d'un traitement est sa non-observance. L'observance de tous les détails de la prescription médicale du médecin et de l'équipe médiale augmente grandement les chances de rémission. Respecter toutes les composantes d'un traitement peut se révéler parfois difficile pour les parents et les tuteurs. Néanmoins, il est de leur responsabilité de s'assurer que l'enfant ait les meilleures chances d'être en bonne santé. Malheureusement, quand l'enfant grandit et devient

adolescent, l'observance du traitement devient plus problématique. Les adolescents refusent de se considérer comme des patients et évitent les parties gênantes de leurs traitements. Par conséquent, les poussées sont très courantes pendant ces années-là. L'observance de la posologie prescrite offre au patient les meilleures chances de guérison et améliore sa qualité de vie.

1. AINS – Anti-inflammatoires non stéroïdiens

1.1 Description

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent généralement le traitement le plus prescrit des nombreuses maladies rhumatismales infantiles. Leur rôle reste important et la plupart des enfants se voient prescrire des AINS. Ce sont des médicaments symptomatiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques (contre la fièvre) ; le terme « symptomatique » signifie qu'ils n'influencent pas clairement l'évolution de la maladie et, même s'ils peuvent avoir un certain impact sur l'évolution de la maladie chez l'adulte souffrant d'arthrite rhumatoïde, ils ne peuvent contrôler les symptômes dus à l'inflammation.

Ils agissent principalement en inhibant une enzyme (la cyclo-oxygénase) qui joue un rôle important dans la formation de substances à l'origine de l'inflammation appelées prostaglandines. Ces substances jouent également un rôle physiologique de protection de l'estomac, de régulation de la circulation sanguine dans les reins, etc. Ces effets physiologiques expliquent la majorité des effets secondaires des AINS (cf. infra). On recourait largement à l'aspirine par le passé, car c'est un médicament peu coûteux et efficace, alors qu'aujourd'hui c'est moins le cas en raison de ses effets secondaires. Les AINS les plus utilisés chez l'enfant sont le naproxène, l'ibuprofène et l'indométacine.

Plus récemment, les nouvelles générations d'AINS, connues sous le nom d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) 2, ont été mises sur le marché, mais seule une poignée d'entre eux a été étudiée chez l'enfant (méloxicam et célécoxib). Dans tous les cas, ces substances ne sont que peu utilisées chez l'enfant pour l'instant. Il semble que ces médicaments aient moins d'effets secondaires au niveau gastrique que les autres AINS tout en ayant la même puissance sur le plan thérapeutique. Les inhibiteurs de la COX2 sont plus coûteux que les

autres AINS et les débats quant à leur sécurité ainsi que leur efficacité en comparaison avec les autres AINS traditionnels ne sont toujours pas clos. L'expérience de ces inhibiteurs chez les jeunes patients est limitée. Il a été prouvé que le méloxicam et le célécoxib sont efficaces et sûrs chez l'enfant dans le cadre d'un essai clinique contrôlé. Les réponses diffèrent d'un enfant à l'autre parmi les AINS, donc l'un peut être efficace chez un enfant et pas chez l'autre.

1.2 Posologie/Voies d'administration

Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité d'un seul AINS pendant 4 à 6 semaines. Cependant, étant donné que les AINS ne sont pas des médicaments modificateurs de la maladie (c'est-à-dire qu'ils ne modifient pas son évolution), ils sont plutôt utilisés pour traiter les douleurs, les raideurs et la fièvre associées à l'arthrite systémique. Ils peuvent être administrés sous forme de solutions buvables ou de comprimés.

Seuls quelques AINS sont autorisés chez l'enfant ; les plus courants sont le naproxène, l'ibuprofène, l'indométacine, le méloxicam et le célécoxib.

Naproxène

La naproxène est administré à hauteur de 20 à 30 mg par kg par jour divisés en 2 doses (selon les recommandations française : PNDS pour Plan National de Diagnostic et de Soins pour l’arthrite juvénile sur le site de la Haute Autorité de Santé).

Ibuprofène

L'ibuprofène est administré chez les enfants de 6 mois à 12 ans à une posologie typique de 30 à 40 mg/kg/jour divisés en 3 à 4 doses. Chez les enfants, il convient de commencer par la gamme inférieure de la posologie et d'augmenter la dose en fonction des besoins. Les enfants souffrant d'une maladie bénigne sont traités à hauteur de 20 mg/kg/jour ; des doses supérieures à 40 mg/kg/jour peuvent augmenter le risque d'effets secondaires plus graves ; des doses supérieures à 50 mg/kg/jour n'ont pas été étudiées et ne sont pas recommandées. La dose maximale est de 2,4 g/jour.

Indométacine

L'indométacine est administrée chez les enfants de 2 à 14 ans à hauteur de 2 à 3 mg/kg/jour divisés en 2 à 4 doses. La dose augmente jusqu'à un maximum de 4 mg/kg/jour ou 200 mg par jour. Il doit être pris pendant le repas ou juste après pour limiter les irritations

gastriques.

Méloxicam

Le méloxicam est administré aux enfants de 2 ans et plus à hauteur de 0,125 mg/kg par voie orale une fois par jour avec une dose maximale de 7,5 mg/jour par voie orale. Il n'a pas été prouvé dans le cadre des études cliniques qu'augmenter la dose à plus de 0,125 mg/kg par jour (une fois par jour) soit bénéfique pour le patient.

Célécoxib

Le célécoxib est administré aux enfants de 2 ans et plus : de 10 à 25 kg, la posologie est de 50 mg deux fois par jour par voie orale ; plus de 25 kg, la posologie est de 100 mg deux fois par jour par voie orale. L'association de différents AINS est contre-indiquée.

1.3 Effets secondaires

Les AINS sont généralement bien tolérés et les effets secondaires sont moins courants chez l'enfant que chez l'adulte. Des atteintes digestives représentent l'effet secondaire le plus courant et peuvent se traduire par des lésions de la paroi de l'estomac. Les symptômes vont de légers maux d'estomac après la prise des médicaments à des douleurs abdominales importantes et des saignements de l'estomac se manifestant par des selles liquides et noires. Il n'existe que peu de données sur la toxicité gastro-intestinale des AINS chez l'enfant, mais elle est généralement observée beaucoup moins souvent que chez l'adulte. Cependant, il convient de recommander aux parents et aux patients de toujours prendre leurs médicaments pendant le repas, afin de réduire les risques de troubles gastriques. L'utilité des antiacides, d’antagonistes des récepteurs de l'histamine, du misoprostol et de la pompe à protons en prévention des complications gastro-intestinales des AINS chez les enfants souffrant d'arthrite chronique reste floue et il n'existe aucune recommandation officielle. Les effets secondaires sur le foie peuvent être à l'origine d'une augmentation des enzymes hépatiques qui reste néanmoins négligeable, sauf dans le cas de l'aspirine.

Les troubles rénaux sont rares et ne touchent que les enfants présentant des troubles rénaux, cardiaques et hépatiques préexistants. Chez les patients souffrant d'AJI systémique, les AINS (tout comme d'autres médicaments) peuvent activer un syndrome d'activation des macrophages, activation du système immunitaire pouvant mettre en

jeux le pronostic vital.
Les AINS peuvent avoir un impact sur la coagulation du sang, mais cette réponse n'est pas significative sur le plan clinique, sauf chez les enfants souffrant déjà d'un trouble de la coagulation. L'aspirine représente le médicament provoquant le plus de problèmes en matière de coagulation. Cette action est exploitée dans le cadre de traitements de maladies avec un risque accru de thromboses (formation de caillots sanguins pathologiques à l'intérieur des vaisseaux) ; dans ce cas, l'aspirine à faible dose constitue le médicament de choix.
L'indométacine peut être utile pour contrôler la fièvre chez des enfants souffrant d'arthrite idiopathique juvénile systémique résistante.

1.4 Principales indications en cas de maladies rhumatismales infantiles

Les AINS peuvent être utilisés dans le cadre de toute maladie rhumatismale infantile.

2. Ciclosporine A

2.1 Description

La ciclosporine A est un immunosuppresseur utilisé initialement pour prévenir les rejets chez les patients ayant subi une greffe d'organes, mais utilisé actuellement également dans le cadre du traitement des maladies rhumatismales infantiles. C'est un antagoniste puissant d'un groupe de globules blancs jouant un rôle fondamental dans la réponse immunitaire.

2.2 Posologie/Voies d'administration

Elle peut être administrée sous forme de solution ou de comprimé à une posologie de 3 à 5 mg par kg et par jour divisés en 2 doses.

2.3 Effets secondaires

Les effets secondaires sont plutôt fréquents, particulièrement à haute dose, ce qui peut limiter l'utilisation de ce médicament. Parmi les effets secondaires, on retrouve des lésions rénales, de l'hypertension, une

hypertrophie des gencives, des lésions hépatiques, une hyperpilosité au niveau du corps, des nausées et des vomissements.
Par conséquent, un traitement à base de ciclosporine nécessite des examens cliniques et de laboratoires réguliers afin d'évaluer en les effets secondaires. Il convient de mesurer la tension artérielle des enfants régulièrement à domicile.

2.4 Principales indications en cas de maladies rhumatismales infantiles

Syndrome d'action des macrophages

Dermatomyosite juvénile.

3. Immunoglobulines par voie intraveineuse

3.1 Description

Le mot immunoglobuline est un synonyme du mot anticorps. Les immunoglobulines par intraveineuse (IVIG) sont préparées à partir de grands mélanges de plasmas de donneurs sains. Le plasma est le composant liquide du sang humain. Les IVIG sont utilisées pour traiter les enfants souffrant d'un déficit en anticorps dû à un défaut du système immunitaire. Toutefois, leurs mécanismes d'action restent obscurs et ils peuvent varier selon la situation. Il a été prouvé que les IVIG sont efficaces dans le traitement de certaines maladies auto-immunes et rhumatismales.

3.2 Posologie/Voies d'administration

Elles sont administrées par perfusion par voie intraveineuse planifiées en fonction de la maladie.

3.3 Effets secondaires

Les effets secondaires sont rares et incluent des réactions anaphylactiques (allergiques), des douleurs musculaires, de la fièvre et des maux de tête pendant la perfusion, des maux de tête et des vomissements dus à une irritation méningée non infectieuse (que les

médecins appellent aseptique à cause de l'inflammation des membranes entourant le cerveau) pendant les 24 heures suivant la perfusion.
Ces effets secondaires disparaissent spontanément. Certains patients, notamment ceux atteints de la maladie de Kawasaki et d'hypoalbuminémie, peuvent souffrir d'une grave hypotension lors de l'administration d'IVIG ; ces patients doivent être surveillés étroitement par une équipe expérimentée.
Les IVIG ne sont pas contaminées par le VIH, l'hépatite ou d'autres virus connus.

3.4 Principales indications en cas de maladies rhumatismales infantiles

Maladie de Kawasaki.
Dermatomyosite juvénile.

4. Corticostéroïdes

4.1 Description

Les corticostéroïdes sont un groupe de substances chimiques (hormones) produites par le corps humain. Des substances (pratiquement) similaires synthétiques sont produites et utilisées pour traiter différentes maladies, dont les maladies rhumatismales infantiles. Les stéroïdes administrés à votre enfant ne sont pas les mêmes que ceux utilisés par les sportifs pour améliorer leurs performances.
Le nom complet des stéroïdes utilisés en cas de maladies inflammatoires est glucocorticostéroïdes ou plus simplement corticostéroïdes. Ce sont des médicaments très puissants à action rapide, qui suppriment l'inflammation en interférant avec les réactions immunitaires suivant un mécanisme plutôt complexe. Ils sont souvent administrés pour améliorer rapidement l'état de santé du patient sur le plan clinique avant de mettre en place les autres traitements, après que les corticostéroïdes ont fait leur effet.
Outre leurs effets immunosuppresseur et anti-inflammatoire, ils interviennent également dans d'autres processus au sein du corps humain, par exemple au niveau de la fonction cardiovasculaire et du stress, du métabolisme de l'eau, du sucre et des lipides ainsi que la

régulation de la tension artérielle etc.
Parallèlement à leurs effets thérapeutiques, ils ont des effets secondaires significatifs associés surtout à un traitement à long terme. Il est très important que l'enfant soit suivi par un médecin ayant une certaine expérience de la gestion de cette maladie, afin de réduire les effets secondaires de ces médicaments.

4.2 Posologie/Voies d'administration

Les corticostéroïdes peuvent être utilisés par voie systémique (sous formes de comprimés ou d'injections intraveineuses) ou localement (sous formes d'injections intra-articulaires, topiquement sur la peau, ou sous formes de collyres en cas d'uvéite).
Les doses ainsi que les voies d'administration sont déterminées en fonction de la maladie à traiter et de la gravité de la maladie. Des doses élevées, notamment sous formes d'injections, sont efficaces et agissent rapidement.
Les comprimés sont disponibles dans diverses tailles et contiennent différentes quantités de médicament. La prednisone ainsi que la prednisolone sont les plus courants.
Il n'existe pas de généralités en matière de dose et de fréquence d'administration.
Une dose journalière (souvent le matin) jusqu'à 2 mg par kg au maximum (60 mg par jour au maximum) ou tous les 2 jours a moins d'effets secondaires, mais est également moins efficace qu'une dose journalière divisée, qui est parfois nécessaire pour garder la maladie sous contrôle. Dans les cas les plus graves, les médecins préféreront la méthylprednisolone à forte dose qui est administrée par perfusion en intraveineuse, généralement une fois par jour pendant plusieurs jours de suite (jusqu'à 30 mg par kg par jour avec un maximum d' 1 g par jour) dans le cadre d'une hospitalisation.
Parfois, elle est administrée à petites doses par perfusion journalière par intraveineuse, notamment lorsque l'absorption de comprimés est problématique.
L'injection de corticostéroïdes à action prolongée (dépôts) dans les articulations enflammées (intra-articulaire) constitue le traitement de choix de l'arthrite idiopathique juvénile. Les corticostéroïdes dépôts (généralement la triamcinolone hexacétonide) lient la substance stéroïdienne active sur de petits cristaux ; une fois qu'ils sont injectés

dans la cavité articulaire, ils se répandent autour de la surface interne de l'articulation et libèrent les corticostéroïdes pendant de longues périodes avec une action anti-inflammatoire souvent à long terme.
La durée de ces effets est certes très variable, mais peut durer jusqu'à plusieurs mois chez la plupart des patients. Il est possible de traiter une seule ou plusieurs articulations pendant une séance en combinant différents analgésiques topiques (par exemple une crème cutanée anesthésiant ou un spray), anesthésiants locaux, sédatifs (midazolam, entonox) et anesthésiants locaux en fonction du nombre d'articulations à traiter et de l'âge du patient.

4.3 Effets secondaires

On observe deux types d'effets secondaires : ceux liés à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes à haute dose et ceux liés à l'interruption du traitement. Si les corticostéroïdes sont administrés en continu pendant plus d'une semaine, il est impossible d'interrompre le traitement subitement sous peine de graves effets secondaires. Ces problèmes découlent d'une production insuffisante de stéroïdes par le corps, production qui s'est stoppée suite à l'administration de préparations synthétiques. L'efficacité ainsi que le type et la gravité de leurs effets secondaires dépendent du patient et sont donc difficilement prévisibles.
Les effets secondaires sont souvent liés à la dose et à la voie d'administration : par ex. la même dose totale induit plus d'effets secondaires si elle est administrée en plusieurs doses par jour qu'en une seule dose le matin. Le principal effet secondaire est une augmentation de l'appétit résultant en une prise de poids et l'apparition de vergetures sur la peau. Il est très important que l'enfant ait un régime alimentaire équilibré, faible en lipides et en sucres, mais riche en fibres pour contrôler son poids. Il est possible de contrôler l'apparition d'acné sur le visage grâce à un traitement cutané topique. Les troubles du sommeil ainsi que les sautes d'humeur avec sensation de stress et tremblements sont courants. Un traitement à base de corticostéroïdes à long terme provoque souvent un arrêt de la croissance ; les médecins préfèrent donc utiliser les corticostéroïdes pendant le moins de temps possible et aux doses les plus faibles, afin d'éviter cet effet secondaire important. On pense qu'une dose inférieure à 0,2 mg par kg par jour (ou au maximum 10 mg par jour, si cette

dernière est plus faible) ne stoppe pas la croissance.
De plus, les défenses du corps contre les infections peuvent être affectées, d'où des infections plus fréquentes et plus graves, selon le degré d'immunosuppression. Les enfants immunodéprimés peuvent souffrir d'une forme grave de varicelle ; ainsi, il est très important de prévenir votre médecin généraliste dès que votre enfant en présente les premiers signes ou qu'il a été en contact avec quelqu'un qui a ensuite développé cette maladie.
Selon l'état de santé du patient, des anticorps contre le virus de la varicelle et/ou des traitements antiviraux peuvent être administrés.
Un suivi étroit peut révéler la plupart des effets secondaires silencieux pendant le traitement. Parmi ceux-là, on retrouve une déminéralisation osseuse suite à laquelle les os sont plus fragiles et plus susceptibles de se fracturer (ostéoporose). Il est possible d'identifier et de surveiller l'ostéoporose grâce à une technique appelée densitométrie osseuse. On pense qu'un apport suffisant en calcium (environ 1000 mg par jour) et en vitamine D aide à ralentir l'ostéoporose.
Les effets secondaires sur le plan oculaire incluent des cataractes et une hypertension intraoculaire (glaucome). Si l'hypertension évolue, il est important de mettre un place un régime alimentaire pauvre en sel.
La glycémie peut augmenter, d'où un diabète stéroïdien ; dans ce cas, un régime pauvre en sucres et en lipides est nécessaire.
Des injections intra-articulaires de stéroïdes sont rarement associées à des effets secondaires. Il existe un risque d'extravasation du médicament avec atrophie locale de la peau et calcinose. Il semble que le risque infectieux provoqué par des injections de stéroïdes soit extrêmement faible (environ 1 pour 10.000 injections intra-articulaires réalisées par un médecin expérimenté).

4.4 Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles

Les corticostéroïdes peuvent être utilisés pour traiter toutes les maladies rhumatismales infantiles ; ils sont typiquement administrés pendant le moins de temps possible et aux doses les plus faibles.

5. Azathioprine

5.1 Description

L'azathioprine est un médicament qui provoque une immunodépression.
Elle agit en interférant avec la production d'ADN, processus nécessaire à la division cellulaire. Cette inhibition de la fonction immunitaire est en fait due aux effets du médicament sur la croissance d'un certain groupe de globules blancs (lymphocytes).

5.2 Posologie/Voies d'administration

Elle est administrée par voie orale à des doses de 2 à 3 mg par kg et par jour avec un maximum de 150 mg par jour.

5.3 Effets secondaires

Bien qu'elle soit mieux tolérée que le cyclophosphamide, l'azathioprine peut provoquer certains effets secondaires nécessitant un suivi étroit. Les cas de toxicité sur le système gastro-intestinal (ulcères buccaux, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs épigastriques) sont rares. Les cas de toxicité hépatique existent, mais sont également rares. Le nombre de globules blancs circulant dans le sang peut diminuer (leucopénie) généralement en fonction des doses ; le nombre de plaquettes et de globules rouges diminue plus rarement. Environ 10 % des patients présentent un risque élevé de complications sur le plan hématologique (cytopénie ou diminution du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes) en raison d'un éventuel défaut génétique (déficit partiel en thiopurine méthyltransférase TPMT, également connu sous le nom de polymorphisme génétique). Cela peut faire l'objet d'un test avant le début du traitement et d'un contrôle analyse de la numération sanguine après 7 à 10 jours de traitement, puis à intervalles mensuels ou bimensuels réguliers.
En théorie, l'utilisation d'azathioprine à long terme est associée à un risque de cancer accru, mais les preuves ne sont toujours pas concluantes.
Comme pour tout immunosuppresseur, le traitement expose le patient à un risque infectieux accru ; les cas de zona notamment sont plus fréquents chez les patients traités par azathioprine.

5.4 Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles

Lupus érythémateux systémique juvénile.
Certains cas de vascularite systémique infantile.

6. Cyclophosphamide

6.1 Description

Le cyclophosphamide est un immunosuppresseur réduisant l'inflammation et supprimant toute réaction du système immunitaire. Il agit en interférant avec la multiplication cellulaire par altération de la synthèse d'ADN et est donc particulièrement actif sur les cellules, telles que les cellules sanguines, les cheveux/poils et les cellules tapissant les intestins qui prolifèrent très activement (les cellules ont besoin de fabriquer de l'ADN nouveau pour se dupliquer). Le cyclophosphamide affecte surtout les globules blancs appelés lymphocytes ; la modification de leur fonction et de leur nombre explique la suppression de toute réponse immunitaire. Il est utilisé depuis peu pour traiter certaines formes de cancers. En cas de maladies rhumatismales dans le cadre desquelles il est utilisé par intermittence, il a moins d'effets secondaires que chez les patients atteints de cancers.

6.2 Posologie/Voies d'administration

Le cyclophosphamide est administré par voie orale (entre 1 à 2 mg par kg par jour) ou, plus fréquemment, par voie intraveineuse (généralement à des doses entre 0,5 et 1 g par mètre carré par mois pendant 6 mois, puis 2 doses tous les 3 mois ou, alternativement, des doses de 500 mg par mètre carré toutes les 2 semaines pour un total de 6 injections).

6.3 Effets secondaires

Le cyclophosphamide est un médicament qui réduit fortement l'immunité du patient et induit des effets secondaires qu'il convient de surveiller étroitement grâce à des examens de laboratoire. Les effets secondaires les plus courants sont des nausées et des vomissements. On observe une chute réversible des cheveux/poils.

Le nombre de globules blancs et de plaquettes circulant dans le sang peut chuter et, dans ce cas, il convient d'adapter la dose ou d'interrompre le traitement temporairement.
Des lésions de la vessie (sang dans les urines) ont été observées, mais elles sont beaucoup plus courantes en cas de traitement journalier par voie orale qu'en cas d'injection mensuelle par voie intraveineuse. Boire beaucoup d'eau aide à prévenir ce genre de problèmes. Après une injection intraveineuse, des solutions sont administrées en grande quantité pour que le cyclophosphamide soit totalement éliminé par le corps. Un traitement à long terme comporte un risque de trouble de la fertilité et augmente la fréquence des cancers ; le risque de ces complications dépend de la dose cumulée de médicament prise par le patient au fil des années.
Le cyclophosphamide réduit les défenses immunitaires et augmente donc le risque infectieux, notamment s'il est associé à d'autres agents interférant avec le système immunitaire tels que des corticostéroïdes à haute dose.

6.4 Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles

Lupus érythémateux systémique juvénile.
Certains cas de vascularite systémique.

7. Méthotrexate

7.1 Description

Le méthotrexate est un médicament qui est utilisé chez les enfants atteints de différentes maladies rhumatismales depuis des années. Initialement, il a été développé comme anticancéreux en raison de sa capacité à ralentir la division cellulaire (prolifération).
Néanmoins, ses effets ne sont significatifs qu'à haute dose. Aux faibles doses intermittentes utilisées dans le cadre de maladies rhumatismales, le méthotrexate a une action anti-inflammatoire via d'autres mécanismes. Administré à des doses si faibles, les principaux effets secondaires provoqués par de fortes doses ne sont généralement pas observés et sont faciles à surveiller et à gérer.

7.2 Posologie/Voies d'administration

Le méthotrexate est disponible sous deux formes principales : comprimés et solution injectable. Il est administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. La dose habituelle est de 10 à 15 mg par mètre carré par semaine (généralement 20 mg au maximum par semaine). L'ajout d'acide folique ou folinique dans les 24 heures suivant l'administration de ce médicament réduit la fréquence des effets secondaires.
La voie d'administration ainsi que la dose sont déterminées par le médecin en fonction de l'état de santé du patient.
Il est recommandé de prendre les comprimer avant le repas et avec de l'eau pour une meilleure absorption. Les injections sont réalisées par voie sous-cutanée, comme pour les injections d'insuline en cas de diabète, mais également par voie intramusculaire et, très rarement, par voie intraveineuse.
Les injections présentent l'avantage d'une meilleure absorption avec généralement moins de maux d'estomac. Le traitement est généralement long et dure jusqu'à plusieurs années. La plupart des médecins recommandent de continuer le traitement pendant 6 à 12 mois au minimum après rémission.

7.3 Effets secondaires

La majorité des enfants sous méthotrexate ne présentent que peu d'effets secondaires. Parmi les effets secondaires, on note des nausées et des maux d'estomac. Ils peuvent être régulés en prenant le médicament la nuit. Une vitamine, l'acide folique, est souvent prescrite pour prévenir ces effets secondaires.
Parfois, l'administration d'anti-nauséeux avant et après la dose de méthotrexate ou la modification du traitement sous forme injectable peuvent y remédier. Les autres effets secondaires incluent des ulcères buccaux et, plus rarement, des éruptions cutanées. La toux et les problèmes respiratoires touchent plus rarement les enfants. L'impact potentiel sur le nombre des cellules sanguines est généralement très faible. Il semble que les lésions hépatiques à long terme (fibrose hépatique) soient très rares chez l'enfant, en l'absence d'autres facteurs hépatotoxiques (toxiques pour le foie), tels que la consommation d'alcool.

Typiquement, le traitement à base de méthotrexate est interrompu lorsque les enzymes hépatiques augmentent, puis remis en place une fois qu'elles reviennent à la normale. Par conséquent, il convient d'effectuer des analyses de sang régulièrement pendant le traitement. Le risque infectieux n'est généralement pas accru chez les enfants prenant ce médicament.
Si votre enfant est adolescent, d'autres considérations entrent en jeu. La consommation d'alcool doit être strictement évitée, étant donné qu'elle peut augmenter la toxicité du médicament sur le foie. Le méthotrexate peut affecter l'enfant à naître ; il est donc très important que l'adolescent qui commence à devenir actif sur le plan sexuel prenne un contraceptif.

7.4 Principales indications en cas de maladies rhumatismales infantiles

Arthrite idiopathique juvénile.
Dermatomyosite juvénile.
Lupus érythémateux systémique juvénile.
Sclérodermie localisée.

8. Léflunomide

8.1 Description

Le léflunomide représente une alternative pour les patients intolérants au méthotrexate ou ne répondant pas à ce médicament. Cependant, il n'existe que peu de données sur son utilisation chez l'enfant et les autorités de régulation ne l'ont toujours pas autorisé pour le traitement de l'AJI.

8.2 Posologie/Voies d'administration

On administre aux enfants de moins de 20 kg une dose 100 mg de léflunomide par voie orale pendant une journée, puis une dose d'entretien de 10 mg tous les 2 jours. Les enfants pesant entre 20 et 40 kg se voient administrer une dose 100 mg de léflunomide pendant 2 jours, puis une dose d'entretien de 10 mg par jour. On administre aux enfants de plus de 40 kg une dose de 100 mg de léflunomide pendant 3

jours, puis une dose d'entretien de 20 mg par jour.
Le léflunomide étant tératogène (pouvant provoquer une malformation du fœtus), les jeunes femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse se révélant négatif avant de mettre en place le traitement et doivent prendre un contraceptif approprié.

8.3 Effets secondaires

Diarrhées, nausées et vomissements sont les principaux effets secondaires. En cas de toxicité, un traitement à base de cholestyramine est nécessaire avec suivi médical.

8.4 Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles

Arthrite idiopathique juvénile (le médicament n'est pas autorisé pour traiter l'arthrite idiopathique juvénile).

9. Hydroxychloroquine

9.1 Description

À l'origine, l'hydroxychloroquine était utilisé pour traiter le paludisme. Il a été prouvé qu'il interfère avec différents processus inflammatoires.

9.2 Posologie/Voies d'administration

Il est administré une fois par jour sous forme de comprimés jusqu'à 7 mg par kg par jour au repas ou avec un verre de lait.

9.3 Effets secondaires

Il est généralement bien toléré. On observe une intolérance gastro-intestinale, surtout des nausées, mais celle-ci reste bénigne. La toxicité oculaire représente le problème le plus inquiétant.
L'hydroxychloroquine s'accumule dans la rétine et y persiste pendant longtemps après arrêt du traitement.
Ces altérations sont rares, mais peuvent dégénérer en cécité, et ce même après arrêt du traitement. Toutefois, ce trouble oculaire est

extrêmement rare aux les faibles doses utilisées actuellement.
Un dépistage précoce de cette complication permet d'éviter toute diminution de l'acuité visuelle si le traitement est interrompu ; des examens ophtalmologiques périodiques sont donc indiqués, bien que la nécessité et la fréquence de ces contrôles restent au cœur du débat lorsque l'hydroxychloroquine est administré à des doses si faibles en cas de maladies rhumatismales.

9.4 Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles

Dermatomyosite juvénile
Lupus érythémateux systémique juvénile.

10. Sulfasalazine

10.1 Description

La sulfasalazine résulte de la combinaison d'un antibactérien et d'un anti-inflammatoire. Elle a été développée il y a de nombreuses années, lorsque l'on pensait que l'arthrite rhumatoïde de l'adulte était une maladie infectieuse. Bien que les raison de son utilisation se soient révélées erronées, il a été prouvé que la sulfasalazine est efficace pour certaines formes d'arthrite, de même que pour un groupe de maladies caractérisées par une inflammation chronique des intestins.

10.2 Posologie/Voies d'administration

La sulfasalazine est administrée par voie orale à 50 mg par kg par jour jusqu'à 2 g par jour au maximum.

10.3 Effets secondaires

Les effets secondaires ne sont pas rares et il est nécessaire de réaliser des analyses de sang régulièrement. Parmi ces effets secondaires, on retrouve des problèmes gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements et diarrhées), des réactions allergiques avec éruptions cutanées, une toxicité hépatique (transaminases élevées), une diminution du nombre de globules circulant dans le sang ainsi qu'une

diminution de la concentration sérique en immunoglobulines.
Ce médicament ne doit pas être prescrit aux patients souffrant d'AJI systémique ou de JSLE, car il provoque une grave poussée de la maladie et un syndrome d'activation des macrophages.

10.4 Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles

Arthrite idiopathique juvénile (surtout en cas d'AJI associée à une enthésite).

11. Colchicine

11.1 Description

On connaît la colchicine depuis des siècles. Elle est dérivée de graines séchées du colchique, une plante à fleurs de la famille des Liliaceae. Elle réduit la fonction et le nombre de globules blancs, bloquant ainsi l'inflammation.

11.2 Posologie/Voies d'administration

Elle est administrée par voie orale, généralement entre 1 et 1,5 mg par jour. Dans certains cas, des doses plus élevées (entre 2 et 2,5 mg par jour) sont nécessaires. Très rarement, notamment en cas de résistance, elle est administrée par voie intraveineuse.

11.3 Effets secondaires

La plupart des effets secondaires affectent le système gastro-intestinal. Les diarrhées, les nausées, les vomissements ainsi que les crampes abdominales occasionnelles s'atténuent grâce à un régime alimentaire sans lactose. Ces effets secondaires disparaissent généralement en diminuant provisoirement les doses.
Une fois que ces signes ont disparu, il est possible d'augmenter doucement la dose jusqu'à atteindre la dose de départ. Le nombre de globules peut diminuer ; c'est pourquoi, il est nécessaire de contrôler régulièrement la numération sanguine.
On observe une faiblesse musculaire (myopathie) chez les patients

atteints de troubles rénaux et/ou hépatiques. Ces effets disparaissent rapidement après interruption du traitement.
Parmi les autres effets secondaires rares, on retrouve une altération des nerfs périphériques (neuropathie) et, dans ces cas, la rémission est plus lente. On observe parfois des éruptions cutanées et une alopécie.
La prise de ce médicament en grandes quantités provoque une grave intoxication. Seul un médecin peut traiter une intoxication à la colchicine. On obtient généralement une rémission progressive, mais une overdose est parfois fatale. Les parents doivent toujours s'assurer que ce médicament n'est pas à la portée des jeunes enfants. Les patientes souffrant de fièvre méditerranéenne familiale enceintes peuvent continuer leur traitement à base de colchicine après consultation d'un gynécologue.

11.4 Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles

Fièvre méditerranéenne familiale.
D'autres maladies auto-inflammatoires, dont la péricardite récurrente.

12. Mycophénolate mofétil

12.1 Description

Certaines maladies rhumatismales infantiles découlent d'une réponse anormale du système immunitaire. Le mycophénolate mofétil inhibe la prolifération des lymphocytes B et T (il s’agit de globules blancs spécifiques) ; en d'autres termes, il diminue le taux de développement de certaines cellules du système immunitaire. Ainsi, l'efficacité du mycophénolate mofétil dépend de cette action inhibitrice qui apparaît après quelques semaines.

12.2 Posologie/Voies d'administration

On peut administrer ce médicament sous forme de comprimés ou de poudre pour solution à hauteur d'1 à 3 g par jour. Il est recommandé de prendre le mycophénolate mofétil entre les repas, car l'ingestion d'aliments peut diminuer son absorption. En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre une double dose la fois suivante. Il doit être

conservé dans son emballage original, fermé hermétiquement. Dans l'idéal, les concentrations du médicament doivent être mesurées par différentes prises de sang effectuées le même jour à plusieurs reprises ; cela permet d'adapter la posologie au cas par cas.

12.3 Effets secondaires

Les maux gastro-intestinaux, observés dans 10 à 30 % des cas, notamment en début de traitement, représentent l'effet secondaire le plus courant. On note des diarrhées, des nausées, des vomissements ainsi qu'une constipation. Si ces effets secondaires persistent, il convient d'envisager une diminution de la dose ou d'administrer un produit similaire (myfortic). Le médicament entraîne une diminution des globules blancs et/ou des plaquettes ; ainsi, ceux-ci doivent être contrôlés sur une base mensuelle. Le traitement doit être interrompu temporairement en cas de diminution du nombre de globules blancs et/ou de plaquettes.
Le médicament peut être à l'origine d'un risque infectieux accru. Les immunosuppresseurs déclenchent une réponse anormale aux vaccins vivants. Par conséquent, il n'est pas recommandé de vacciner votre enfant avec des vaccins vivants, notamment le vaccin contre la varicelle. Consultez votre médecin généraliste avant toute vaccination et tout voyage à l'étranger. Les grossesses ne devraient pas être envisagées pendant un traitement à base de mycophénolate mofétil.
Il est nécessaire de réaliser des examens cliniques de routine (mensuels) ainsi que des analyses de sang et d'urine pour détecter tout effet secondaire potentiel et réagir en conséquence.

12.4 Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles

Lupus érythémateux systémique juvénile.

13. Agents biologiques

Ces dernières années, des médicaments appelés agents biologiques ont ouvert de nouvelles perspectives. Dans le jargon médical, il s'agit de médicaments produits grâce au génie biologique qui, contrairement au méthotrexate ou au léflunomide, s'attaquent en premier lieu à certaines

molécules (inhibiteurs du récepteur du facteur de nécrose tumorale ou TNF, de l'interleukine 1, de l'interleukine 6 et des lymphocytes T). On a déterminé que les agents biologiques représentent un outil important pour bloquer le processus inflammatoire typique de l'AJI. Actuellement, il existe plusieurs agents biologiques qui ont pratiquement tous été autorisés spécifiquement pour le traitement de l'AJI.
Tous les agents biologiques sont coûteux. Des produits bio-similaires ont été développés pour plusieurs de ces traitements, si bien qu'une fois que le brevet sera tombé dans le domaine public, des médicaments similaires seront disponibles à moindre coût.
En général, les agents biologiques sont tous associés à un risque infectieux accru. Il est donc important d'informer clairement le patient ainsi que ses parents et d'insister sur la prise de mesures prophylactiques, telles que des vaccins (tout en sachant que les vaccins vivants atténués ne sont recommandés qu'avant la mise en place du traitement, alors que d'autres vaccins peuvent être administrés en cours de traitement). Les patients pour lesquels on envisage un tel traitement doivent subir un dépistage de la tuberculose (test cutané tuberculinique/PPD). Généralement, le traitement à base d'agents biologiques doit être interrompu, au moins temporairement, en cas d'infection. Cependant, l'arrêt du traitement sera évoqué au cas par cas avec le médecin.
Pour ce qui est du lien éventuel avec la formation de tumeurs, référez-vous à la partie ci-dessous relative aux médicaments anti-TNF.
Il n'existe que peu de données quant à l'administration d'agents biologiques pendant la grossesse, mais il est souvent recommandé d'interrompre le traitement ; encore une fois, une évaluation au cas par cas est recommandée.
Les risques associés à l'utilisation d'autres agents biologiques sont similaires à ceux évoqués dans le cadre d'un traitement anti-TNF ; néanmoins, le nombre de patients traités est plus faible et le suivi est plus court. Il semble que certaines complications observées pendant le traitement, telles que le syndrome d'activation des macrophages, soient plus liées à une maladie sous-jacente (AJI systémique pour le syndrome d'activation des macrophages) que le traitement en lui-même. Les injections d'anakinra étant douloureuses, le traitement est souvent interrompu. Les réactions anaphylactiques sont fréquemment observées en cas de traitement par voie intraveineuse.

13.1 Agents anti–TNF

Les médicaments anti-TNF sont des agents qui bloquent spécifiquement le TNF, un facteur essentiel du processus inflammatoire. Ils sont utilisés seuls ou associés au méthotrexate et sont efficaces chez la plupart des patients. Ils agissent rapidement et leur innocuité a été prouvée, du moins dans le cadre d'un traitement sur quelques années (voir paragraphe sur l'innocuité ci-après) ; cependant, il est nécessaire de procéder à un suivi plus long afin de constater leurs effets indésirables potentiels à long terme. Les agents biologiques utilisés dans le traitement de l'AJI, parmi lesquels on trouve plusieurs antagonistes du TNF, sont les plus fréquents et ils diffèrent grandement en termes de méthodes et de fréquences d'administration. Par exemple, l'étanercept est administré par voie sous-cutanée une à deux fois par semaine, alors que l'adalimumab est administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines et l'infliximab par perfusion par voie intraveineuse tous les mois. Les autres médicaments, comme le golimumab et le certolizumab pegol, sont toujours à l'étude.

En général, les médicaments anti-TNF sont utilisés pour la plupart des AJI, à l'exception de l'AJI systémique pour laquelle d'autres agents biologiques sont utilisés, comme les médicaments anti-interleukine 1 (IL-1) (anakinra et canakinumab) et les médicaments anti-interleukine 6 (IL-6) (tocilizumab). Normalement, on ne traite pas une oligoarthrite persistante avec des agents biologiques. Comme pour tous les médicaments de deuxième intention, les agents biologiques doivent être administrés sous contrôle médical strict.

Tous les médicaments ont un effet anti-inflammatoire qui persiste aussi longtemps que leur administration. Un risque infectieux accru, notamment à la tuberculose, constitue l'effet secondaire principal.

En cas d'infection sévère, il convient d'interrompre le traitement. Dans de rares cas, le traitement a été associé au développement de maladies auto-immunes autres que l'arthrite. Il n'a pas été prouvé que le traitement soit à l'origine d'une augmentation de l'incidence des cancers chez l'enfant.

Il y a plusieurs années de cela, l'Administration de l'Agence américaine des Médicaments a émis un avertissement quant à l'éventuelle formation accrue de tumeurs (notamment de lymphomes) associée à l'utilisation prolongée de ces médicaments. Il n'existe pas de preuve scientifique que ce risque soit bien réel, bien qu'il ait été suggéré que la

maladie auto-immune elle-même soit à l'origine d'une légère augmentation du taux de cancers (chez les adultes). Il est important que les médecins discutent des risques et des bénéfices de ces médicaments avec les familles.
Étant donné que les données sur les antagonistes du TNF sont récentes, il n'existe toujours pas de vraies données de sécurité à long terme. La prochaine partie traite des médicaments anti-TNF disponibles à ce jour.

13.1.1 Étanercept

Description : L'étanercept est un antagoniste du récepteur du TNF, ce qui signifie que ce médicament prévient l'association entre le TNF et ses récepteurs situés sur les cellules inflammatoires, bloquant ou diminuant ainsi le processus inflammatoire à la base de l'arthrite idiopathique juvénile.

Posologie/Voies d'administration : L'étanercept est administré par injections sous-cutanées, soit sur une base hebdomadaire (0,8 mg/kg – 50 mg / semaine au maximum), soit sur une base bihebdomadaire (0,4 mg/kg – 25 mg au maximum – 2 fois par semaine) ; les patients ainsi que leurs familles peuvent apprendre à réaliser ces injections eux-mêmes.

Effets secondaires : Des réactions locales (rougeurs, démangeaisons, gonflements) sont observées au niveau du site d'injection mais elles durent généralement peu de temps et sont peu intenses.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : L'arthrite idiopathique juvénile poly-articulaire chez les enfants n'ayant pas répondu aux autres traitements tels que le méthotrexate. Il est utilisé (sans preuve évidente à ce jour) pour traiter l'uvéite due à une AJI lorsque le méthotrexate et les traitements stéroïdiens topiques sont insuffisants

13.1.2 Infliximab

Description : L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (une partie du médicament est dérivée d'une protéine de la souris). Les anticorps monoclonaux se lient au TNF et bloquent ou diminuent ainsi le processus inflammatoire à l'origine de l'arthrite idiopathique juvénile.

Posologie/Voies d'administration : L'infliximab est administré par

voie intraveineuse, en général toutes les 8 semaines, dans le cadre d'une hospitalisation (6 mg/kg pour chaque perfusion) en association avec du méthotrexate pour atténuer ses effets secondaires.

Effets secondaires : Pendant la perfusion, des réactions allergiques peuvent survenir, allant de réactions bénignes (dyspnée, rougeurs, démangeaisons) traitées facilement à des réactions plus graves avec hypotension (diminution de la tension artérielle) et risque de choc anaphylactique. Ces réactions allergiques sont plus courantes lors de la première perfusion et sont dues à une immunisation contre une partie de la molécule, à savoir celle dérivée de la souris. En cas de réaction allergique, le traitement est interrompu. Une posologie plus faible (3 mg/kg/perfusion), bien qu'efficace, est généralement associée à des effets secondaires plus fréquents et potentiellement graves.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : L'infliximab n'est pas autorisé pour traiter l'arthrite idiopathique juvénile et est utilisé hors RCP (c'est-à-dire que le médicament n'est pas indiqué pour cette maladie tel que mentionné sur sa notice).

13.1.3 Adalimumab

Description : L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux se lient au TNF et bloquent ou diminuent ainsi le processus inflammatoire à l'origine de l'arthrite idiopathique juvénile.

Posologie/Voies d'administration : Il est administré par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (24 mg/mètre carré par injection jusqu'à 40 mg au maximum par injection), généralement en association avec du méthotrexate.

Effets secondaires : Des réactions locales (rougeurs, démangeaisons, gonflements) sont observées au niveau du site d'injection, mais elles durent généralement peu de temps et sont peu intenses.

Principales indications en cas de maladies rhumatismales infantiles : L'arthrite idiopathique juvénile poly-articulaire chez les enfants n'ayant pas répondu aux autres traitements tels que le méthotrexate. Il est utilisé (sans preuve évidente à ce jour) pour traiter l'uvéite due à une AJI lorsque le méthotrexate et les traitements stéroïdiens topiques sont insuffisants.

13.2 Autres agents biologiques

13.2.1 Abatacept

Description : L'abatacept est un médicament présentant un mécanisme d'action différent en ciblant une molécule (CTL4lg) importante pour l'activation des globules blancs appelés lymphocytes T. Actuellement, il est utilisé pour soigner des enfants atteints de polyarthrite qui ne répondent pas au méthotrexate et aux autres agents biologiques.

Posologie/Voies d'administration : L'abatacept est administré par voie intraveineuse dans le cadre d'une hospitalisation mensuelle (10 mg/kg pour chaque perfusion) en association avec du méthotrexate pour atténuer ses effets secondaires. L'administration de l'abatacept par voie sous-cutanée pour la même indication est encore à l'étude.

Effets secondaires : Aucun effet secondaire significatif n'a été observé à ce jour.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : L'arthrite idiopathique juvénile poly-articulaire chez les enfants n'ayant pas répondu aux autres traitements tels que le méthotrexate ou les anti-TNF.

13.2.2 Anakinra

Description : L'anakinra est la version recombinante d'une molécule naturelle (inhibiteur du récepteur de l'interleukine 1/IL-1) qui interfère avec l'action de l'interleukine 1 pour bloquer le processus inflammatoire, notamment en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique ou de syndromes auto-inflammatoires tels que les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS).

Posologie/Voies d'administration : L'anakinra est administré par voie sous-cutanée tous les jours (généralement entre 1 et 2 mg/kg, jusqu'à 5 mg/kg chez les enfants de faibles poids présentant un phénotype grave, rarement plus de 100 mg par jour pour chaque perfusion) en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique.

Effets secondaires : Des réactions locales (rougeurs, démangeaisons, gonflements) sont observées au niveau du site d'injection, mais elles durent généralement peu de temps et sont peu intenses. Les effets secondaires graves sont rares pour ce traitement ;

ils incluent des infections sévères, parfois des hépatites et, chez les patients atteints d'AJI systémique, le syndrome d'activation des macrophages.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : Le médicament est indiqué chez les patients souffrant de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) âgés de plus de 2 ans. Il est souvent utilisé hors RCP (c'est-à-dire qu'il n'est pas indiqué pour cette maladie) chez les patients souffrant d'arthrite idiopathique juvénile systémique dépendants aux corticostéroïdes, ainsi que dans le cadre d'autres maladies auto-inflammatoires.

13.2.3 Canakinumab

Description : Le canakinumab est un anticorps monoclonal de deuxième génération spécifique à une molécule appelée interleukine 1 (IL-1) qui bloque ainsi le processus inflammatoire, notamment en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique et de syndromes auto-inflammatoires, tels que les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS).

Posologie/Voies d'administration : Le canakinumab est administré par voie sous-cutanée tous les mois (4 mg/kg pour chaque injection) en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique.

Effets secondaires : Des réactions locales (rougeurs, démangeaisons, gonflements) sont observées au niveau du site d'injection mais elles durent généralement peu de temps et sont peu intenses.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : Le médicament vient d'être autorisé pour une utilisation chez les patients souffrant d'arthrite idiopathique juvénile systémique dépendants aux corticostéroïdes et les enfants atteints de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS).

13.2.4 Tocilizumab

Description : Le tocilizumab est un anticorps monoclonal spécifique au récepteur d'une molécule appelée interleukine 6 (IL-6) ; il bloque le processus inflammatoire, notamment en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique.

Posologie/Voies d'administration : Le tocilizumab est administré

par voie intraveineuse dans le cadre d'une hospitalisation. En cas d'AJI systémique, le tocilizumab est administré tous les 15 jours (8 mg/kg chez les enfants pesant plus de 30 kg ou 12 mg/kg chez les enfants pesant moins de 30 kg) et généralement associé au méthotrexate ou aux corticostéroïdes en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique. En cas d'AJI non systémique poly-articulaire, le tocilizumab est administré toutes les 4 semaines (8 mg/kg chez les enfants pesant plus de 30 kg ou 10 mg/kg chez les enfants pesant moins de 30 kg).

Effets secondaires : On peut observer des réactions allergiques. Les effets secondaires graves sont rares pour ce traitement ; ils incluent des infections sévères, parfois des hépatites et, chez les patients atteints d'AJI systémique, le syndrome d'activation des macrophages. On note parfois des anomalies des enzymes hépatiques (transaminase) et une diminution des globules blancs (neutrophiles) ou des plaquettes, de même que des modifications des concentrations lipidiques.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : Le médicament vient d'être autorisé pour une utilisation chez les patients atteints d'arthrite idiopathique juvénile systémique dépendants aux corticostéroïdes, ainsi que chez les enfants atteints d'arthrite idiopathique juvénile poly-articulaire n'ayant pas répondu aux autres médicaments, tels que le méthotrexate.

13.3 Autres agents biologiques disponibles ou à l'étude

Il existe d'autres agents biologiques tels que le rilonacept (anti-IL1 pour une administration par voie sous-cutanée), le rituximab (anti-CD20 pour des perfusions par voie intraveineuse), le tofacitinib (inhibiteur du JAK-3 sous forme de comprimés) et d'autres utilisés actuellement pour le traitement d'adultes souffrant de maladies rhumatismales, mais ils sont toujours expérimentaux pour les enfants. Les études visant à évaluer leur efficacité et leur sécurité sont toujours en cours ou démarreront dans les années à venir. À ce jour, il n'existe que peu de données quant à leur utilisation chez les enfants.

14. Nouveaux médicaments en cours de développement

De nouveaux médicaments sont en cours de développement par les compagnies pharmaceutiques et les chercheurs cliniques appartenant à l'Organisation Internationale pour les Essais thérapeutiques en

Rhumatologie Pédiatrique (PRINTO) et le Groupe d'Études Collaboratives en Rhumatologie Pédiatrique (PRCSG, www.prcsg.org). La PRINTO et le PRCSG sont impliqués dans la révision des protocoles, les rapports de cas, la collecte de données, l'analyse de données et la notification de données dans la littérature médicale.
Avant que votre médecin ne prescrive un nouveau médicament, il doit être testé soigneusement, afin d'évaluer sa sécurité, et son efficacité à traiter les patients doit être établie dans le cadre d'essais cliniques. Généralement, le développement de médicaments pour l'enfant suit celui pour l'adulte, c'est pourquoi certains médicaments ne sont disponibles que pour les adultes à l'heure actuelle. Le nombre de médicaments disponibles étant en augmentation, les utilisations hors RCP deviendront plus rares. Vous souhaitez peut-être aider au développement de médicaments en participant à un essai clinique. Pour de plus amples informations à ce sujet, rendez-vous sur les sites Internet suivants :
PRINTO www.printo.it www.pediatric-rheumatology.printo.it
PRCSG www.prcsg.org
Études cliniques en cours :
www.clinicaltrialsregister.eu/
www.clinicaltrials.gov
Plans de développement de nouveaux médicaments pour les enfants autorisés en Europe :
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
Médicaments autorisés chez l'enfant :
www.ema.europa.eu
http://labels.fda.gov http://labels.fda.gov