

Tolérance des immunosuppresseurs Chez l'enfant porteur d'une maladie de système

Tolerance of immunosuppressors to child with illness Of system

Mghaieth.Z, Mattoussi.N, Essadem.L, Guedri.R, Fitouri.Z, Ben Becher.S

Service pédiatrie urgences et consultation externes. Hôpital d'enfants Bachir Hamza de Tunis.

RESUME

Introduction : Les enfants, atteints de maladie de système, confrontent des périodes algiques voir handicapantes souvent récurrentes et de durée longue nécessitant la prescription d'immunosuppresseurs qui est le traitement de choix de 2ème et même de 1ère intention dans certains cas. Ce traitement expose à des effets secondaires pouvant compromettre l'adhésion au traitement et les résultats thérapeutiques escomptés. Le but de l'étude était de recenser les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs ainsi que de décrire leur nature et leurs conséquences sur la stratégie thérapeutique chez les enfants de 0 à 14 ans atteints de maladies de système.

Population et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les enfants âgés entre 0 et 14 ans qui ont été admis au service de pédiatrie urgences et consultations de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis pour maladie de système durant la période Juin 2000- Juin 2014 et qui ont reçu un traitement immunosuppresseur autre que les corticoïdes au long cours.

Résultats : Nous avons recensés 180 patients, dont 68 enfants soit 37,7% ont reçu un traitement immunosuppresseur et ont été inclus. La prescription de ce traitement a été faite 84 fois. L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a été la pathologie la plus fréquente (52%) motivant la prescription d'immunosuppresseur.

Le méthotrexate (MTX) représentait la molécule la plus utilisée (59.5%) suivie de l'Azatioprine (AZT) (25%) des alkylants et des inhibiteurs de la calcineurine. La survenue d'effet secondaire grave a été notée vingt deux fois soit dans 25.8% des cas.

Les complications graves étaient très diverses, les plus fréquentes étaient d'ordre hématologique (45%), infectieux (31.8%), psychiatrique (22.7%), digestif (18%), métabolique (13%), neurologique, rénale et dermatologique. Menant au décès chez un patient. L'attitude devant les complications graves était un arrêt définitif du médicament et devant un effet bénin une diminution transitoire des doses. Cela a été corrélée dans deux cas à l'échec thérapeutique. Les effets indésirables liés aux immunosuppresseurs touchent un enfant sur 5 traités, elles sont graves dans 26 % des cas.

Conclusion : Leur connaissance pour chaque molécule permet de mieux orienter leur prescription et leur détection précoce. Des études prospectives à portée plus longue traitent certainement d'une meilleure connaissance des effets secondaires.

ABSTRACT

Introduction : Children suffering from systemic disease often encounter periods of pain and often long-term disability that require the prescription of immunosuppressants, which is the treatment of choice for the second and even the first intention in some cases. This treatment exposes side effects that may compromise adherence to treatment and expected therapeutic outcomes. The purpose of the study was to identify the side effects of immunosuppressive therapies as well as to describe their nature and their consequences on the therapeutic strategy in children from 0 to 14 years old with systemic diseases.

Auteur correspondant :

Mghaieth Zeineb,

Tél : (+216) 98 646 757

E-mail : mghaiethmasmoudiZ@gmail.com

Population and Methods: This study was retrospective including all children aged between 0 and 14 years who were admitted to the pediatric emergency department and consultations of Béchir Hamza children's hospital in Tunis for systemic illness during the period June 2000-June 2014 and who had received immunosuppressive therapy other than long-term corticosteroids.

Results: Among 180 identified patients, 68 children or 37.7% received immunosuppressive therapy and were included. The prescription of this treatment was made 84 times. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) was the most common pathology (52%) motivating immunosuppressive therapy. Methotrexate (MTX) was the most used molecule (59.5%) followed by Azathioprine (AZT) (25%) alkylating and calcineurin inhibitors. The occurrence of serious side effect was noted twenty-two times in 25.8% of cases. The serious complications were very diverse, the most frequent were haematological (45%), infectious (31.8%), psychiatric (22.7%), digestive (18%), metabolic (13%), neurological, renal and dermatological. Leading to death in a patient. The attitude to the serious complications was a definite discontinuation of the drug and in front of a benign effect a transitory decrease of the doses. This was correlated in two cases to the therapeutic failure. Immunosuppressive side effects affect one child out of five treated, they are serious in 26% of cases.

Conclusion: Their knowledge for each molecule helps to better guide their prescription and early detection. Long-range prospective studies certainly deal with a better understanding of side effects.

Mots clés : Tolérance, Immunosuppresseur, Maladie de système, Enfant.

Keywords : Tolerance, Immunosupresseurs, Illness of system, Child

INTRODUCTION :

De nombreux produits ont une activité immuno-dépressive ou immunosuppressive et anti-inflammatoire, recherchée dans le traitement de plusieurs affections pédiatriques notamment les maladies de système et les pathologies rhumatismales [1,2]. La réticence à ces molécules devrait désormais se lever à la lumière des données actuelles qui facilitent le choix des molécules et du moment utile à leur introduction. Leurs effets indésirables dans la population tunisienne pédiatrique suivie pour maladie de système ou pathologie rhumatismale n'ont pas été décrits auparavant. L'objectif de ce travail était d'analyser la tolérance des immunosuppresseurs chez l'enfant atteint de maladie de système ou de pathologie rhumatismale, d'essayer de recenser leurs effets et leurs conséquences sur la stratégie thérapeutique pour mieux orienter les prescriptions dans le futur.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Nous avons mené une étude rétrospective.

A/ Population :

a) Critères d'inclusion :

- Les patients de 0 à 16 ans suivis pour maladie de système ou affections rhumatismales et hospitalisés au service pédiatre – urgences et consultations de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis, durant la période 2000-2014 et qui ont nécessité un traitement immunosuppresseur.
- les patients qui recevaient des immunosuppresseurs depuis plusieurs années et qui sont venus continuer leurs suivis dans le service en tant que centre spécialisé.

b) Critère de non inclusion :

- Les patients au-delà de 16 ans.
- Les patients traités par corticothérapie isolée

c) Suivi :

Les données du dossier médical.

B/ méthodes :

1. Définitions : les complications attribuées au traitement immunosuppresseur ont été considérées comme :

a- Complications graves : effets indésirables qui nécessitent un traitement curatif spécifique.

b- Complications bénignes : effets indésirables transitoires traités symptomatiquement ou spontanément résolutifs.

2. Recueil des données :

Les données relevées pour chaque patient étaient :

- ❖ Les caractéristiques épidémiologiques
- ❖ La nature de l'affection
- ❖ L'indication du traitement immunosuppresseur
- ❖ Le type d'immunosuppresseur
- ❖ La nature du ou des effets indésirables
- ❖ La dose du médicament et le délai de survenue de l'effet indésirable
- ❖ L'attitude vis-à-vis de l'effet indésirable l'évolution de la maladie.

RESULTATS :

Parmi 180 patients admis au service pédiatrie urgences et consultations de l'hôpital Béchir Hamza pour maladie de système ou pathologie rhumatismale durant la période 2000-2014, 68 patients soit 37,7% ont reçu un traitement immunosuppresseur. Le sexe ratio était de 0,38. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 9,52ans. L'âge moyen au moment de la prescription d'immunosuppresseur était de 10 ans avec des extrêmes de 14 mois à 17 ans.

Les affections ayant justifié le recours aux immunosuppresseurs étaient dans l'ordre décroissant de leur fréquence : L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) : 52%, l'uvéite : 25%, l'association AJI et hépatite auto-immune (HAI) : , la dermatopolymyosite (DPM) : le lupus érythémateux systémique (LES) :0,4%, l'hépatite auto-immune (HAI), la périartérite noueuse (PAN) : 0,3% des cas, la sarcoïdose et la maladie de Crohn identiquement dans 0,15% des cas.

La molécule immunosuppressive choisie en première intention était le méthotrexate (MTX) dans

50 cas soit 59,5%, l'azathioprine (Imurel®) dans 21 cas soit 25% des cas ; puis le cyclophosphamide (Endoxan®), la ciclosporine A (Néoral®) et l'anakinra (Kineret®) et ou l'anti interleukines 1. La prescription d'immunosuppresseur a été faite 84 fois. Seize enfants (22,4%) ont bénéficié d'emblée d'un traitement immunosuppresseur seul, 30 patients (44,7 %) chez qui l'indication de molécule immunosuppressive a été en deuxième intention comme relais aux corticoïdes suite à une intoxication stéroïdienne ou une cortico dépendance. Pour les autres cas, le traitement immunosuppresseur a été indiqué d'emblée en 1ère intention en association avec les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans 15 cas (22,4%) et aux corticoïdes dans 7 cas (10,4%) . Les effets indésirables relatés aux molécules immunodépresseuses sus citées sont résumés dans les tableaux I, II, III, IV, V, VI .

- ❖ Vingt deux cas ont présenté au moins une complication grave dont un décès (26.19%).
- ❖ Dix neuf enfants (22.61%) ont présenté un effet secondaire bénin à type essentiellement d'intolérance digestive dont 84% étaient liés au MTX.
- ❖ Quarante quatre enfants (52.38%) ont bien toléré le traitement et n'ont présenté aucun effet indésirable.

Tableau I : Répartition des effets indésirables chez les patients traités par méthotrexate selon l'affection, la dose, le délai de leur apparition et le nombre de patients.

Effet indésirable	Affection	Dose (mg/m ² /SC)	Délai (mois)	Nombre Patients
Douleur abdominale + infection urinaire	AJI oligo articulaire	11,5	15	1
Tuberculose – syndrome d'activation macrophagique – convulsion – Coma – Décès	AJI Poly articulaire	10	23	1
Cytolyse hépatique	AJI Poly articulaire	11,5	2	1
Dépression	AJI Poly articulaire	11,5	2	1
Anémie	AJI Poly articulaire	11,5	9	1
Anémie	AJI Poly articulaire	11,5	35	1
Dépression Infection pulmonaire		11,5	1	1
Etat de choc septique altération de l'état de conscience	Uvéite	11,5	19	1
Cytolyse Hépatique Alopécie occipitale	PAN	11,5	12 34	1
Ulcération cutanée Hypertrichose Hyperlipidémie	DPM	11,5	7	1
Nausées / vomissements	Uvéite	11,5		16
Anorexie	DPM	11,5	24	1

AJI : arthrite juvénile idiopathique, DPM : dermatopolymyosite, PAN : périarthrite noueuse, SC : Surface Corporelle

Tableau II : Répartition des effets indésirables chez les patients traités par Azathioprine selon l'affection, la dose, le délai d'apparition et le nombre de patient..

Effet indésirable	Affection	Dose (mg/kg/j)	Délai (mois)	Patient (nombre)
Pan cytopénie + Hémorragie digestive	HAI	0,9	13	2
Leuco neutropénie	Uvéite + behcet	2,72	11	1
Leucopénie Récidive de la leucopénie	Pan uvéite bilatérale	2	11 24	1
Leuco neutropénie		2	1	1
Asthénie – diarrhée Nausées – Vomissement Intolérance digestive	AJI systémique	1,2	2 5	1
Dépression	Uvéite + Poliose Syndrome de Vogt Koyanagi Harada	2	7	1
Sérologie tyme positive	Uvéite	2	12	1
Aucun effet secondaire	HAI – AJI oligo articulaire Uvéite			13

AJI : arthrite juvénile idiopathique, HAI : hépatite auto-immune

Tableau III: Répartition des effets indésirables chez les patients traités par cyclophosphamide selon l'affection, la dose, le délai d'apparition et le nombre de patient.

Effet indésirable	Affection	Dose (mg/m ² /j)	Délai (mois)	Patient (nombre)
HTA Nausées, vomissements, gastrite Hémorragie digestive Malaise, troubles psychiatriques Anémie Zona Abcès bras	LED	750	6 7	1 1 1
Neutropénie	PAN	1000	2	2
Aucun effet secondaire	LED			2

LED : lupus érythémateux systémique, PAN : périarthrite noueuse

Tableau IV: Répartition des effets indésirables chez les patients traités par ciclosporine A selon l'affection, la dose, leur délai d'apparition et le nombre de patient.

Type d'effet indésirable	Affection	Dose (mg/m ² /j)	Délai	Patient (nombre)
	AJI Systémique	3	6j	1
Insuffisance rénale + Etat de choc septique à point de départ digestif + défaillance multi viscérale + syndrome d'activation macrophagique.	AJI Systémique	1,9	2 mois	1
Aucun effet secondaire	AJI Uvéite			3

AJI : Arthrite juvénile idiopathique

Tableau V: Répartition des effets indésirables chez les patients traités par Etanercept (Embrel) selon l'affection, la dose, le délai d'apparition et le nombre de patient.

Effet indésirable	Affection	Dose (mg/kg)	Délai (mois)	Patient (nombre)
Aucun effet secondaire	AJI	11	6	1
	AJI + uvéïte	0,4	15	1

AJI : arthrite juvénile idiopathique

Tableau VI: Répartition des effets indésirables chez les patients traités par Anakinra (Kineret) selon l'affection, la dose, leur délai d'apparition et le nombre de patient.

Type d'effet indésirable	Affection	Dose (g/m ² /j)	Délai (mois)	Patient (nombre)
Infection virale fièvre + SAM + Syndrome tumoral + thrombopénie	AJI Systémique	3,5	7	1
	AJI Systémique	4	38	1

AJI : arthrite juvénile idiopathique, SAM : Syndrome d'activation macrophagique

Toutes les complications ont été noté à une dose thérapeutique du médicament y compris un cas d'auto doublement de la dose ; le contrôle sérique de la concentration médicamenteuse réalisé pour les patients traités par cyclophosphamide était invariablement infra toxique. Le délai moyen de survenue d'une complication grave était de 9,5 mois de traitement immunosuppresseur avec des extrêmes de 2 mois à 23 mois. Respectivement, les complications infectieuses, Hématologique, digestives et neuropsychiatriques étaient les plus fréquentes.

La figure ci-après résumé la fréquence des différentes catégories d'effets secondaires selon les molécules immunodépressives. Nous remarquons :

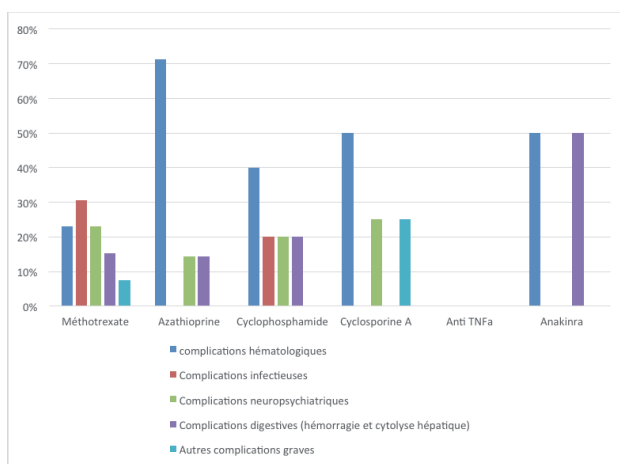


figure 1 : pourcentage des complications graves observées selon les molécules immunodépressives utilisées.

Nous constatons que le méthotrexate et le cyclo. Nous constatons un risque marqué de leucopénie avec l'azathioprine même si les complications hématologiques ont été observées avec toutes les molécules en dehors de l'anti-interleukine 1 qui n'a été utilisée que chez 1 patient dans notre série. Concernant l'impact des effets secondaires graves sur la stratégie thérapeutique, Leur survenue a imposé l'arrêt immédiat du médicament immunosuppresseur et ce de façon définitive dans 100% des cas. L'apparition d'un effet secondaire bénin a été plus tardive avec une moyenne de 22 mois et des extrêmes de 4 mois à 4 ans. L'augmentation de posologie n'a pas été la cause directe de survenue de ces effets indésirables (réalisé dans 0.1 % des cas). L'attitude vis-à-vis de l'effet secondaire était basée essentiellement sur le changement du mode d'administration du médicament et nous avons noté une amélioration avec disparition de l'effet indésirable dans tous les cas.

Dans les autres cas l'attitude était d'arrêter transitoirement le médicament avec une diminution ultérieure de la dose. Concernant l'effet de l'immunosuppresseur sur la pathologie en question nous avons obtenu les résultats suivants :

31 cas (45,5 %) de rémission avec une guérison pour 5 patients.

19 cas (27,9 %) d'amélioration partielle.

11 cas (16,17 %) d'inefficacité thérapeutique

Dans 7 cas (10,2 %) l'évaluation de l'efficacité du médicament immunosuppresseur n'a pas été possible en effet dans 3 cas, le délai de mise sous traitement est court, 2 cas ont été transférés et 2 cas sont perdus de vue.

Le changement de molécule immunosuppressive a intéressé (19%) de nos patients. Les séquelles ont été notées chez 4 patients dont 3 cas de cécité, un cas d'insuffisance rénale chronique Hémodialysée et candidat à une greffe rénale.

DISCUSSION :

La thérapeutique immunosuppressive se voit aujourd'hui dotée de nombreux médicaments dont la prescription permet l'amélioration d'un bon nombre d'affections pédiatriques et le sevrage cortisonique [1] le choix de la thérapie immunosuppressive repose sur la meilleure combinaison qui garantit un excellent résultat avec peu ou pas d'effets secondaires [3].

La variabilité de la pharmacocinétique des médicaments immunosuppresseurs est plus grande chez l'enfant à cause du changement des activités enzymatiques [4].

LES ANTIMETABOLITES :

Le méthotrexate (MTX) est l'une des plus anciennes molécules immunosuppressives cytotatiques employée en poly chimiothérapie et récemment utilisée et enregistrée dans les traitements des maladies auto immunes. M.STOLL et RCRON la considèrent [5] DMARDS (disease modifying antirhumatic drug) puisqu'elle a prouvé par convention sa révolution [6,7]. Le méthotrexate [5, 8] est la molécule de référence et de choix dans le traitement de l'AJI tenant compte de son efficacité et son innocuité. Le collègue Américain de rhumatologie publie des recommandations en 2011 approuvées en 2013 concernant l'usage de méthotrexate dans l'AJI Oglio articulaire et l'AJI poly articulaire réfractaire aux AINS au bout de 2 mois et l'AJI systémique avec arthrite active résistante à 15 jours de traitement par glucocorticoïdes. Ses bénéfices ne se font sentir qu'au bout de 4 à 6 semaines.

Le MTX peut être administré per os ou en sous cutané. La dose de méthotrexate chez les enfants atteints d'AJI varie de 15 mg/m² à 25 mg/m² [9]. MTX est très bien toléré et efficace chez les enfants selon certains auteurs 30 % enfants ne tolèrent pas bien ce traitement [10]. Il n'a pas été mis en évidence jusqu'à présent d'incidence de cancer chez l'enfant[2]. Dans notre série, 54% ont présenté au moins un effet indésirable, les troubles digestifs à type de nausées / vomissements, diarrhées et ou douleurs abdominales connus comme effet indésirable fréquent pour la voie orale [11]. Il est recommandé de fractionner la prise pour améliorer la tolérance. Il est décrit que le MTX risque d'induire une stomatite, ceci n'a pas été retrouvé dans notre série en effet l'adjonction d'acide folique a prévenu la survenue de cet effet. L'Hépatotoxicité recommande l'arrêt du traitement lorsque les transaminases sont supérieures à 3 fois la normale, elle n'a été objectivée que dans 2 cas avec retour à la normale lors de l'arrêt transitoire du médicament. La gravité du méthotrexate comme pour tout médicament immunosuppresseur découle du risque infectieux. Nous avons observé trois épisodes infectieux dans notre série dont un cas compliqué d'un état de choc septique. Nous avons noté la survenue d'anémie deux fois, de même la fonction rénale était vérifiée dans tous les cas avant et ou cours du traitement sans note d'altération. Nadia Jbeli et al retiennent le calcul de la clairance de créatinine permet d'ajuster la dose de MTX en minimisant au maximum la survenue d'effets toxiques[12]. L'atteinte dermatologique à type d'ulcération cutanée est retrouvée chez un patient, aussi l'alopécie est survenue chez un autre patient de la série. Deux patients ont présente une dépression, un autre cas de survenue d'anorexie sous MTX. Il

ne semble pas dans notre série que l'âge d'indication et ou le sexe influent sur la réponse au MTX. Selon Oudoul F et al l'âge et le poids influent significativement sur la réponse interindividuelle[13].

L'Imurel permet de réduire les doses de corticoïdes; sa principale indication est l'HAI [14] ; Son efficacité sur la maladie de Behcet reste à confirmer. Sinha et al [15] ont noté la supériorité d'utilisation de l'azathioprine au cours de la néphrite lupique de l'enfant surtout sur les stades III et IV. Li Feng et al [16] rapportent par contre une moindre tolérance de l'AZA comparée à celle du MMF(mycophenolate mofetil) pour un pronostic similaire. En effet l'azathioprine est connu par sa myelotoxicité dose dépendante qui impose la réduction de posologie voire l'arrêt du traitement. Dans notre série l'atteinte Hématologique a concerné 4 observations dont un cas de pancytopenie avec hémorragie digestive survenu alors que l'enfant était sous une dose minimale efficace (0,9 mg / kg / j).

Les 3 autres cas il s'agit de leuconéutropénie, l'évolution n'était favorable à la réduction ou l'arrêt transitoire de cette molécule cependant un cas de récurrence de la leucopénie à la reprise du traitement chez le même enfant. La dose maximale prescrite dans notre série est de 3,3 mg/kg/j a permis d'obtenir une rémission sans aucun effet indésirable.

On rajoute la survenue de dépression chez un malade de notre série sous Imurel.

L'intolérance digestive à l'Imurel est notée dans un seul cas. La survenue de surinfection imposant l'arrêt transitoire du médicament, et le traitement par rocephine a été indiquée une fois où la sérologie maladie de lyme est positive . 13 patients soit (61,9%) des cas traités par l'Imurel n'ont présenté aucun effet secondaire.

Le cyclophosphamide ou Endoxan à une bonne tolérance générale[17].

Mina et al [18] recommandent une dose initiale à 500 mg/m² / sc, les doses ultérieures peuvent s'élever ne dépassant pas au bout d'un mois la dose maximale à 1,500mg [19,20 ,21] selon le consensus du traitement de la néphrite juvénile lupique. Une large discussion durant ce consensus s'est focalisée aux effets secondaires de ce médicament chez l'enfant, incluant l'adjonction du 2 mercapto éthane sulfonates sodium (MES-NA) pour prévenir la cystite hémorragique, antiémétique contre les nausées, un antagoniste gonadotropinique pour la protection ovarienne et une prophylaxie antibiotique contre l'infection à pneumocystose [18]. Dans notre série l'indication a concerné l'atteinte rénale de 03 cas néphropathie lupique et un cas de périarthrite noueuse (PAN). Deux malades n'ont présenté aucun effet indésirable. Les effets secondaires notés chez les deux autres malades, sont survenus à une dose qui oscille entre 750 et 1 g/m²/sc ; et

concordent bien à ceux rapportées par la littérature [22] à savoir neutropénie, anémie, nausées/ vomissements, sensation vertigineuse dans les suites du bolus, surinfection virale à type de zona survenu au bout de 16 mois de traitement et surinfection bactérienne à type d'abcès du bras ayant nécessité sa mise à plat. Les inhibiteurs de la calcineurine ; La ciclosporine A ou néoral ; Les effets indésirables les plus documentés de la ciclosporine A sont la néphrotoxicité et les maladies opportunistes qui résultent de l'immunosuppression [23,24]. Butuvonic ponikvar, G Nouljan and R ponikvar [25], rapportent des effets indésirables d'ordre cosmétologie à la ciclo A pourraient être la cause d'une non compliance au traitement tel que l'Hirsutisme, l'hyperplasie gingivale, le gain pondéral et le retard statural. Ellis et al [26] rapportent l'avantage majeur du tacrolimus versus ciclo en réduisant la sévérité de l'HTA et préservant l'apparence cosmétologique. Croker et al [27] notent une néphrotoxicité certaine aussi bien qu'en pratique pédiatrique que chez les adultes avec incidence accrue de sa survenue chez les enfants. 80% des patients pédiatriques présentent une HTA à la ciclo. Regnik VM, Berger JS et al [28] signalent une atteinte cosmétologique avec risque d'exophtalmie plus fréquent chez les enfants. Smith et al appuient le risque accru de développer des cancers [2]. La prescription de ciclosporine A a intéressé 05 patients de notre série dont 2 cas ont présenté une toxicité rénale ; le dosage de la ciclosporinémie était inférieure à la dose toxique et le diagnostic de néphrotoxicité induite par la ciclo était retenu et ce après avis pharmacovigilance devant l'aggravation de la fonction rénale concomitante à l'apparition de réaction allergique cutanée J6 de ciclo. Nous notons aussi un cas d'état de choc septique avec défaillance multi viscérale à point de départ digestif associé à un syndrome d'activation macrophagique, un cas de dysmyeloépoïèse objectivé à la ponction sternale induisant l'arrêt du médicament. Les autres patients n'ont pas présenté d'effets secondaires.

Une forme alternative du médicament, la ciclosporine G (diffère par la position du second acide aminé) est moins néphrotoxique que la ciclosporine A [29].

LA BIOTHÉRAPIE :

L'Etanercept ou anti TNF sont utilisés chez l'enfant depuis la fin des années 1990 et ont transformés l'évolution des formes sévères d'AJI [30,31]. Les anti TNF sont utilisés aussi avec succès des DPM juvéniles, diverses maladies rhumatologiques pédiatriques rares [19] seul l'Etanercept actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) [10]. Dans

notre série l'Etanercept a été prescrit à dose convenable chez les deux patients à la dose de 0,4 mg/kg 2 fois par semaines en sous-cutané Il s'agit d'un cas d'AJI et de l'association (AJI + uvéite) dans l'autre cas. La tolérance était bonne, et ce au bout d'un délai respectif de 6 et 16 mois. L'Etanercept peut être selon la littérature responsable de survenue de réactions au point d'injection au début du traitement voir de réactions allergiques graves, de même il peut être responsable de céphalées, rhinite et d'infections respiratoires ; il est recommandé de l'utiliser avec prudence en cas de pathologie prédisposant ; Tel que le diabète, l'insuffisance cardiaque et les antécédents d'infection active ou chronique. L'administration préalable d'un anti histaminique est aussi proposée [32]. L'Anakinra ou Kineret a été prescrite chez un seul patient porteur d'AJI systémique ayant présenté une cytololyse Hépatique aux AINS et corticoresistance.

Au bout de 7 mois de traitement à dose quotidienne de 3,5 mg/kg/j en sous cutané, l'enfant a présenté une surinfection virale avec fièvre syndrome tumoral et syndrome d'activation macrophagique ayant nécessité l'interruption du traitement et son relais par la ciclosporine A. Il est décrit que Anakinra peut être responsable de céphalées, de réaction au point d'injection, de neutropénie et d'infection grave dont les pneumopathies [32].

La réintroduction de cette même molécule 1 mois plus tard a permis l'obtention d'une rémission au bout de 38 mois de traitement.

CONCLUSION :

Toujours bien penser à la balance risque-bénéfice. En effet, les effets secondaires aux immunosuppresseurs surviennent dans 50 % des cas. La gravité de leur prescription découle essentiellement du risque de survenue d'infections sévères. Les résultats de notre étude sont limités par le fait qu'elle soit rétrospective et la petitesse de l'échantillon étudié. Cependant, nous recommandons

- La mise en œuvre des mesures préventives contre les infections doit être systématique.
- Un guideline approprié à chaque molécule immunosuppressive permettra de minimiser l'effet toxique de ces médicaments indiqués chez des enfants atteints déjà de maladie chronique.
- Des études prospectives à portée plus longue avec étude de l'évolution de ces malades à risque accru de développer des cancers s'imposent.

RÉFÉRENCES :

- [1] Gnical aos ; S bunnel ; M letailleur.
Relais oral de la ciclo A en transplantation rénale.
Journal de pharmacie clinique. Vol 17 n°=3,157-9,sep98, Articles originaux.
- [2] Jodi M. Smith, Thomas Jajos Nemeth, Ruh A MC Donald. Current immunosuppressive agents : efficacy, side effects, and utilization. *Pédiat clin N Am* 50 (2003)- 1283-1300.
- [3] Hari haran S. Long term renal transplant management.
Am kidney Dis 2001; 38 (6sup) S: 44-50
- [4] Tct elbaum M, fin Kelstein y et al.
Back to basics : understanding drugs in children : pharmacokinetic maturation *pediatr Rev* 26, 321, 2005.
- [5] Matthew L stoll and Q cron.
Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care.
Stolland cron pediatric rheumatology 2014, 12:13.
- [6] BEUKELMANTT, et al.
Disease-modifying antirheumatic drug in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-selectional analysis of the carra registry.
JR Rhermatol 2012, 39 (9): 1867-1874.
- [7] CRONR Q SHARMA S, SHERY DD :
current treatment by united by states and Canadian pediatric rheumatologists.
J. Rheumatol 1999, 26 (9): 2036-2038.
- [8] BEUKELMANT, Patkar NM, Saag KG et al:
2011 American college of rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis care Res (Hoboken) 2011, 63(4) :465-482.
- [9] Rupperto N, Murray KJ, Gertoni V et al:
A randomized trial of parental methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard dose of methotrexate.
Arthritis rheum 2004, 50(7): 2191-2201.
- [10] SFR, Quand prescrire un anti TNF dans les rhumatismes de l'enfant? *Revue rhumatisme* 74 (2007) 1-3.
- [11] Marc Talbert, Gerard Willouquet, Roslyre Gervais
Immuno-allergologie
Pharmaco-Clinique le Guide 9ème édition. 2014 :607-629.
- [12] Nadia Jbali, Emna Mnif, Hanen Jeberi, Rym Charfi, Mohamed Lakhel, Anis Klouz, Issam Salouj, Sameh Trabelsi
Modélisation de la pharmacocinétique du MTX chez une population tunisienne atteinte de LAL.
La Tunisie médicale 2015 volume 93 (n°12) : 760-765
- [13] Oudoul F, Le Guelle C, Lamagnere LP et al.
Prediction of MTX elimination after high dose infusion in children with acute lymphoblastic leukaemia using a population pharmacokinetic approach.
Fundamental and clinical pharmacology 1999, 13: 5995-604.
- [14] La rémission peut être maintenue par l'Aztseule : *N ENgl I MED* 1995 ; 333 : 958-963.
- [15] RAJIV SINHA, SUMANTRA RAUT:
Pediatric lupus nephritis: Management update *world nephrol* 2014 May 6; 3(2):16-23.
- [16] Li fing, Jing deng et al:
Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: A meta-Analysis.
Nephrology, February, 2013, 10, 1111/nep.12006.
- [17] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm>
- [18] Mina et al:
Consensus treatment plans for induction therapy of newly-diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythématus. *Arthritis careers (Hoboken)*, 2012 MARCH; 64(3): 375-383.
- [19] GOURLY MF, Autism HA, scott D et al:
Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis.
Ann inter Med 1996 OCT 1. 12557°/ 549-557.
- [20] Hagelberg S lea y, Bargman J et al:
Long term follow up of childhood lupus nephritic.
J Rheumatol, 2002; Dec; 29(12): 2635-2642.
- [21] Laukk et al:
Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis- cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil.
J pediatr Health care : official publication of national Association of pediatric Nurse. Associates and practitioners . 2008sep-oct22(5):282-288.
- [22] <http://www.printo.it/archive/pediatric-rheumatology/information/Francia/15.htm>
<http://sante.lefigaro.fr/medicaments/1048041-cyclophosphamide-500mg-sdz-fl-1>
- [23] Salvodi S, Kalon BD. Relationship of cyclosporine pharmacokinetic parameters to clinical events in human renal transplantation. *Transplantation proceeding* 1986:120-8.

- [24] Malay B. Shah, Timothy J. Schroeder, and M. Roy First guidelines for immunosuppressant management and monitoring of the transplantation in children. *Transplantation Rev*, vol 13 n° (April) 1999 pp 83-97.
- [25] J Butuvonic ponikvar, G Nouljan and R ponikvar.
Cosmetic side effects of immunosuppressive therapy in children and Adolescents with renal Grafts. *Transplantation proceeding*, 34,3009-3011
- [26] Petty RE, laver RM. Systemic Lupus erythematosus. In: Cassidy JT, petty RE. et al. *Text book of pediatric Rheumatology*, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.P 342-391. Ellis D, ShapiroR, Jordan ML et al : *Pediatr Nephrol* 8 :193,1994
- [27] Crocher JES. Dempsey T : cyclosporine A. Toxicity in children, *transplant* 1993, 7 : 72.
- [28] Regnik VM, Ber ger JS, Jones KL et al : Cyclosporine induces abnormal bone growth in children: a preliminary study. *Pediatr Nephrology* 1989, 3:296.
- [29] Calne RY, White DJ, Thirus KL et al: Cyclosporin G "immunosuppressive effect in dogs with renal allografts" *daus lancet*, vol1 18441, 1985 p 1342.
- [30] Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with Rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology collaborative study group*. *N Engl J med* 2000; 342: 763-9.
- [31] LovellDJ, Giannini EH, Reiff A et al. Long term efficacy and safety of étanercept polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rhema* 2003; 48: 218-26.
- [32] ROBIN K Dore Clinical utility of etanercept in the treatment of arthritides in children and adolescents *Adolescent Health, Medicine and therapeutics* 2014: 5.35-48