Université de Lille 2
Année Universitaire 2011/2012

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 02 mars 2012
Par Pierre LORTHOIS

_____

Les biothérapies à l'officine dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde

_____

Membres du jury :

Président : Monsieur le professeur B. GRESSIER
Professeur de Pharmacologie, Université de Lille II
Pharmacien, praticien hospitalier, CH Armentières

Assesseur : Monsieur le professeur T. Dine
Professeur pharmacie clinique, Université de Lille II
Pharmacien, praticien hospitalier, CH Haubourdin

Membre extérieur : Monsieur P. COUPE
Pharmacien, praticien hospitalier, CH Valenciennes

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

et Biologiques de Lille

Université Lille 2
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS
	Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ
	Professeur Régis MATRAN
	Professeur Salem KACET
	Professeur Paul FRIMAT
	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
	Professeur Patrick PELAYO
	Madame Claire DAVAL
	Madame Irène LAUTIER
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1er assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique

Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie

Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur

Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

A mon président de thèse,

Monsieur le professeur GRESSIER

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le professeur DINE

Vous m’avez fait l’honneur d’accepter de diriger cette thèse.
J’ai apprécié votre disponibilité, votre sincérité et votre engagement.
Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Patrick COUPE

Vous avez accepté de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury de thèse.
Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A mes parents,

Eux qui m’ont accompagné et soutenu durant toutes mes études, je les remercie de leur présence et de leur engagement à mes cotés.

A mon grand frère Julien qui m'a conseillé (mais que j'ai dû supporter !!!),

A mes grands parents,

A ma marraine,

A toute ma famille, cousins et cousines,

A mes amis, qui sont restés présents depuis tant d'années.

PLAN

1 Introduction 17

2 La polyarthrite rhumatoide 18
2.1 Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde ? 18
2.2 Un peu d'histoire… 18
2.3 Epidémiologie 19
2.4 Pathogénie 20
2.5 Mécanismes pathologiques 21
2.6 Manifestations cliniques 25
2.6.1 Atteintes articulaires 25
2.6.2 Atteintes extra-articulaires 26
2.7 Diagnostic 27
2.7.1 Clinique 27
2.7.2 Biologique 28
2.8 Modalités et Evaluation de la réponse à un traitement 29
2.8.1 Evaluations cliniques-biologiques 30
2.8.2 Les scores 30
2.8.3 Evaluation fonctionnelle 31
2.8.4 Evaluation radiographique 32

3 La stratégie thérapeutique 32
3.1 Soulager les douleurs : Traitement symptomatique 33
3.1.1 Les Antalgiques 33
3.1.2 Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) 33
3.1.3 Mécanismes physiologiques 34
3.1.3.1 Mécanismes d'action des AINS 35
3.1.3.2 Effets indésirables des AINS 36
3.1.3.2.1 les ulcères gastroduodénaux 36
3.1.3.2.2 Insuffisance rénale 37
3.1.3.2.3 Risque allergique 37
3.1.3.2.4 Complications cardiaques 37
3.1.4 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) 38
3.1.4.1 Mécanisme d'action des AIS 39
3.1.4.1.1 Effet anti-inflammatoire 39
3.1.4.1.2 Effet immunosuppresseur 39
3.1.4.2 Effets indésirables 40
3.1.4.2.1 Désordres hydroélectriques 40
3.1.4.2.2 Troubles métaboliques 40
3.1.4.2.3 Troubles endocriniens 41
3.1.4.2.4 Troubles musculo-squelettiques 41
3.1.4.2.5 Les ulcères gastroduodénaux 41
3.1.4.3 Le problème de la corticothérapie prolongée 41
3.2 Stopper la maladie : Le rôle des traitements de fond 41
3.2.1 Le Plaquenil* 42
3.2.1.1 Efficacité 42

3.2.1.2 Tolérance 43
3.2.2 Les sels d'or 43
3.2.2.1 Efficacité 43
3.2.2.2 Tolérance 43
3.2.3 Les dérivés thiolés : la D-penicillamine (Trolovol*) et la Tiopronine (Acadione*) 44
3.2.3.1 Efficacité 44
3.2.3.2 Tolérance 44
3.2.4 La sulfasalazine 44
3.2.4.1 Efficacité 45
3.2.4.2 Tolérance 45
3.2.5 Le léflunomide 46
3.2.5.1 Efficacité 46
3.2.5.2 Tolérance 46
3.2.6 Le Methotrexate (MTX) 47
3.2.6.1 Efficacité 48
3.2.6.2 Tolérance 48
3.2.7 Autres immunodépresseurs : 49
3.2.8 Inefficacité d'un traitement de fond 49
3.3 Les biothérapies 49
3.3.1 Qu'est-ce qu'une biothérapie ? 49
3.3.2 Production des biothérapies 51
3.3.3 Utilité des Biothérapies 51
3.3.4 Instauration du traitement 52
3.3.5 Les médicaments 53
3.3.5.1 L'Adalimumab 53
3.3.5.1.1 Mode d'action 54
3.3.5.1.2 Pharmacocinétique 54
3.3.5.1.3 Posologie 55
3.3.5.1.4 Efficacité 55
3.3.5.1.5 Tolérance 56
3.3.5.2 Le certolizumab pegol 56
3.3.5.2.1 Mode d'action 57
3.3.5.2.2 Pharmacocinétique 58
3.3.5.2.2.1 La pégylation 58
3.3.5.2.3 Posologie 59
3.3.5.2.4 Efficacité 60
3.3.5.2.5 Tolérance 60
3.3.5.3 L'ETANERCEPT 61
3.3.5.3.1 Mode d'action 62
3.3.5.3.2 Pharmacocinétique 63
3.3.5.3.3 Posologie 63
3.3.5.3.4 Efficacité 64
3.3.5.3.5 Tolérance 65

3.3.5.3.6 Interactions médicamenteuses 66
3.3.5.4 L'Anakinra 66
3.3.5.4.1 Mécanisme d'action 67
3.3.5.4.2 Pharmacocinétique 67
3.3.5.4.3 Posologie 67
3.3.5.4.4 Efficacité 68
3.3.5.4.5 Tolérance 68
3.3.6 Limites des biothérapies 69
3.3.6.1 Effets indésirables 69
3.3.6.2 Inefficacité ou intolérance d'un anti-TNF alpha 69

4 Les biothérapies à l'officine 70
4.1 Règles de prescription 70
4.2 Règles de délivrance 72
4.3 Administration des Anti-TNF alpha 73
4.3.1 Réalisation de l'injection par stylo pré-rempli 74
4.3.2 Réalisation de l'injection par seringue pré-remplie 77
4.4 Conseils aux patients 80
4.4.1 La carte de surveillance 80
4.4.2 En cas d'oubli ? 80
4.4.3 Symptômes inhabituelles 80
4.4.4 En cas grossesse 81
4.4.5 Les vaccins 81
4.4.6 En cas de voyage 82
4.4.7 En cas d'interventions chirurgicales ou dentaires 84

5 Conclusion 85

1 INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie qui affecte les capacités physiques des patients. Elle a des répercussions sur leur vie sociale et professionnelle du fait de l'incapacité à effectuer certaines tâches.

Il est indispensable de mettre en place un traitement de fond le plus vite possible, pour garantir une qualité de vie aux patients. Par ailleurs, il est nécessaire de contrôler les crises qui accompagnent cette pathologie.

Depuis quelques années, une nouvelle famille de molécule a été mise sur le marché. On les appels des « biothérapies ». Ces biothérapies seront abordées dans la 2ème partie. Une partie des spécialités est disponible à l'officine. L'autre partie est exclusivement disponible à l'hôpital puisqu'elles sont administrées par perfusion sur place. Cependant, celles-ci ne seront pas abordées dans les paragraphes suivants.

A l'inverse des traitements classiques qui s'administrent par comprimé, ces nouveaux traitements sont réalisés par injection sous-cutanée. Il faudra accompagner les patients pour assurer la bonne observance de leur traitement et répondre au mieux à leur question sur les imprévus ou sur la vie de tous les jours.

2 LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

2.1 QU'EST-CE QUE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ?

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un **rhumatisme inflammatoire chronique**. C'est à dire qu'il s'agit d'une maladie **articulaire** qui s'accompagne d'une inflammation de la **synoviale** et qui va durer. La synoviale est la membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et qui a pour fonction de sécréter le liquide articulaire : le liquide synovial qui lubrifie l'articulation.

Au cours de la PR, cette membrane est le siège d'une inflammation. Elle sécrète une quantité trop importante de liquide qui s'accumule dans l'articulation. La pression qui en résulte cause de la douleur et une sensibilité au toucher. Le gonflement articulaire est généralement bilatéral.

Dans le cas de la PR, plusieurs (poly) articulations (arthrite) sont touchées avec une prédilection pour les mains, les poignets, les genoux et les pieds. Elle peut atteindre toutes les articulations exceptées : la colonne dorsale, lombaire et les articulations sacro-iliaques.

On la qualifie également de **maladie systémique** car elle ne touche pas seulement les articulations et divers organes peuvent être atteints. Ces manifestations extra-articulaires, surviennent principalement au cours des PR anciennes, mais elles peuvent se voir aussi lorsque l'atteinte articulaire est peu évolutive. Celles-ci concernent généralement l'œil, les poumons, le cœur, les vaisseaux.

Elle fait partie des maladies **auto-immunes**, car dans son déclenchement et dans sa pérennisation intervient un dérèglement de l'immunité avec formation d'auto-anticorps.{1}

2.2 UN PEU D'HISTOIRE…

Les premières traces connues de l'arthrite remontent aussi loin que 4500 av. J.-C. Elles étaient présentent dans des squelettes d'Amérindiens dans le Tennessee.

En Europe, cette maladie est extrêmement rare avant 1600. En 1591, Guillaume de Baillou, médecin français et doyen de la faculté de médecine de Paris, écrit l'un des premiers livres sur l'arthrite. Dans ce livre, il utilise le terme de rhumatisme pour décrire une condition caractérisée par l'inflammation, la douleur, la raideur des muscles et des douleurs dans et autour des articulations.

En 1680, les médecins commencent le traitement des rhumatismes avec du quinquina, qui contient l'agent anti-paludisme, la quinine. Aujourd'hui, on traite avec du sulfate d'hydroxychloroquine, mieux connu sous le nom de Plaquenil. Puis en 1763, ils avaient une autre arme pour lutter contre les rhumatismes, l'écorce de saule. Celle-ci contient du salicylate, l'ingrédient actif de l'aspirine.

En 1800, un français, Auguste Landré-Beauvais, décrit la polyarthrite dans sa thèse de docteur en médecine. Elle était appelée alors « goutte asthénique primitive », car à l'époque toute articulation inflammatoire était dénommée « goutte », alors que bien sûr, il n'y a aucun rapport entre la PR et la maladie goutteuse.

En 1897, la société Bayer a pris l'écorce de saule comme une nouvelle étape dans le traitement, avec la production d'acide acétylsalicylique, plus connu sous le nom d'aspirine.
Il a vite eu la reconnaissance du monde entier et est devenu le traitement standard de la douleur et des troubles rhumatismaux.

Il faudra attendre 1931, pour que trois jeunes rhumatologues français F. Coste, J. Forestier et J. Lacapère, définissent une nouvelle entité « la polyarthrite chronique évolutive ». Cette appellation sera conservée jusque dans les années 1960 où le nom de « Polyarthrite Rhumatoïde » sera consacré.

Mais, on peut remonter bien plus loin dans l'histoire. En effet, en lisant les textes anciens, on peut reconnaître cette maladie dans une description qu'en donne Hippocrate…

2.3 EPIDÉMIOLOGIE

C'est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques et la plus fréquente des maladies auto-immunes avec 0.3 à 0.8% de la population adulte touchée. L'âge moyen d'apparition est de 50 ans. La polyarthrite rhumatoïde (PR) survient volontiers chez les femmes entre 40 et 60 ans, particulièrement en période péri-ménopausique. A cet âge, la prépondérance féminine est très marquée, puisque 4 femmes pour un homme sont touchées. Cependant, cette différence *sex ratio* s'atténue progressivement au-delà de 70 ans.

Cette maladie existe dans le monde entier et toutes les races peuvent être atteintes.
Certains groupes autochtones d'Amérique ont des taux plus élevés de prévalence (5-6%) et les gens de la région des Caraïbes ont des taux inférieurs de prévalence.

Pour rappel, la prévalence est, pour une affection donnée, le nombre de cas de maladie, à un moment donné dans une population.

Elle est 4 fois plus fréquente chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.{2}

2.4 PATHOGÉNIE

La polyarthrite rhumatoïde (PR) n'est ni une maladie infectieuse, ni contagieuse, ni cancéreuse ou héréditaire. C'est une pathologie plurifactorielle. Cela veut dire que pour être déclenchée, plusieurs phénomènes doivent se conjuguer :

Des facteurs psychologiques sont parfois retrouvés : dans 20 à 30 % des cas, on constate qu'elle survient après un événement marquant tel un deuil, une séparation, un accouchement, une intervention chirurgicale,…

Des facteurs hormonaux ont été soupçonnés devant le fait que cette maladie prédomine chez la femme et survient en période péri ménopausique. De plus, il existe une rémission quasi constante pendant la grossesse, et souvent une poussée au moment de l'accouchement. Enfin, les contraceptifs oraux pourraient peut-être diminuer la sévérité de la PR.

Des facteurs environnementaux peuvent influencer la survenue de la maladie puisqu'on constate que dans certaines zones ou pays, la PR est plus ou moins fréquente. Mais aucune preuve scientifique n'a permis d'identifier le ou les facteurs responsables.

Des facteurs génétiques sont incontestables, puisqu'il existe des cas familiaux. Il s'agit en fait de facteurs de prédisposition génétique. C'est à dire, que leur présence facilite l'éclosion de la maladie, mais ne peuvent à eux seuls la déclencher. On a ainsi identifié à la surface des globules blancs, des protéines particulières concernant l'antigène HLA (Human Leucocyte Antigen) : il s'agit de groupes tissulaires portés par les globules blancs, comme les groupes sanguins sont portés par les globules rouges. Dans la PR, les protéines HLA DR1 et HLA DR4 sont fréquemment rencontrées. {3}

En conclusion, il faut bien comprendre qu'aucun de ces facteurs ne peut à lui seul déclencher la maladie. Il est probable que c'est l'association de plusieurs d'entre eux qui facilite le déclenchement de la pathologie.

2.5 MÉCANISMES PATHOLOGIQUES

L'association de facteurs environnementaux, génétiques et hormonaux conduit un jour au déclenchement d'une réaction du système immunitaire. Ceci se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier au niveau de la membrane synoviale des articulations. En temps normal, celle-ci tapisse l'intérieur des articulations et va sécréter le liquide synovial qui nourrit et lubrifie le cartilage.

Le déclencheur originel reste encore mal connu. Cependant, la réponse à ce premier stimulus est une réaction inflammatoire « non spécifique » avec accumulation de macrophages qui vont produire des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF alpha.

Les cytokines sont des substances qui servent de « messagers chimiques » entre les cellules pour réguler l'activité et la fonction de celles-ci. Pour transmettre leurs messages, elles doivent reconnaître un récepteur spécifique placé à la surface des cellules. Celui-ci, activé, changera de forme pour induire une réaction chimique qui aboutira à la synthèse d'effecteur spécifique.

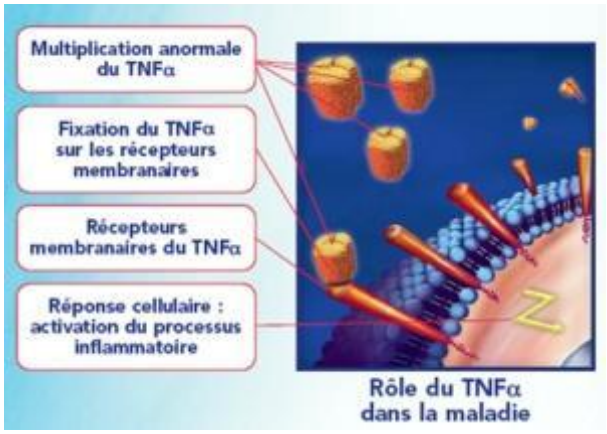


Figure n°1 : Exemple de la liaison TNF alpha-récépteur membranaire

Les pro-inflammatoires jouent un rôle clef sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage.

Dans l'articulation rhumatoïde, il apparait un déséquilibre : les pro-inflammatoires, comme cités ci-dessus, sont en excès, alors que les anti-inflammatoires représentés par l'IL-10, l'IL-4, les récepteurs solubles du TNF alpha et l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 sont en quantité insuffisante pour bloquer l'action des premières.

Une fois les premières cytokines produites dans la synoviale, le processus inflammatoire est lancé et aboutit à une cascade de réaction qui va s'auto-entretenir.

Ces cytokines augmentent l'expression des molécules d'adhésions, ce qui a pour conséquence le recrutement de lymphocytes T et de polynucléaires. Ces lymphocytes interagissent avec les macrophages et augmentent la production de cytokines et de molécules effectrices provoquant des destructions cellulaires. Ces molécules sont produites par différentes cellules :

- Les chondrocytes : ils sont activés par les cytokines pro-inflammatoires. Il en résulte une production d'enzymes protéolytiques, les mettaloprotéases (type collagénase), responsables de la dégradation du collagène et des protéoglycanes : c'est la chondrolyse (destruction du cartilage) {4 ; 5)

- Les ostéoclastes : leurs différenciations et activations provient d'une cascade qui a pour début le TNF alpha et l'IL-1. Ceux-ci augmentent la production du RANK ligand, qui pourra ainsi interagir avec son récepteur membranaire RANK présent à la surface des préostéoclastes. Leur différenciation, suivie de leur activation puis activité ostéoclastique est donc stimulée. {4 ; 5}

- Les lymphocytes B jouent eux aussi un rôle. Ils vont se multiplier, se différencier en plasmocytes et produire des immunoglobulines (Ig) et du facteur rhumatoïde (FR), généralement de l'IgM. Ceux-ci vont former des complexes immuns FR-Ig qui vont se déposer sur les parois vasculaires et créer des lésions.

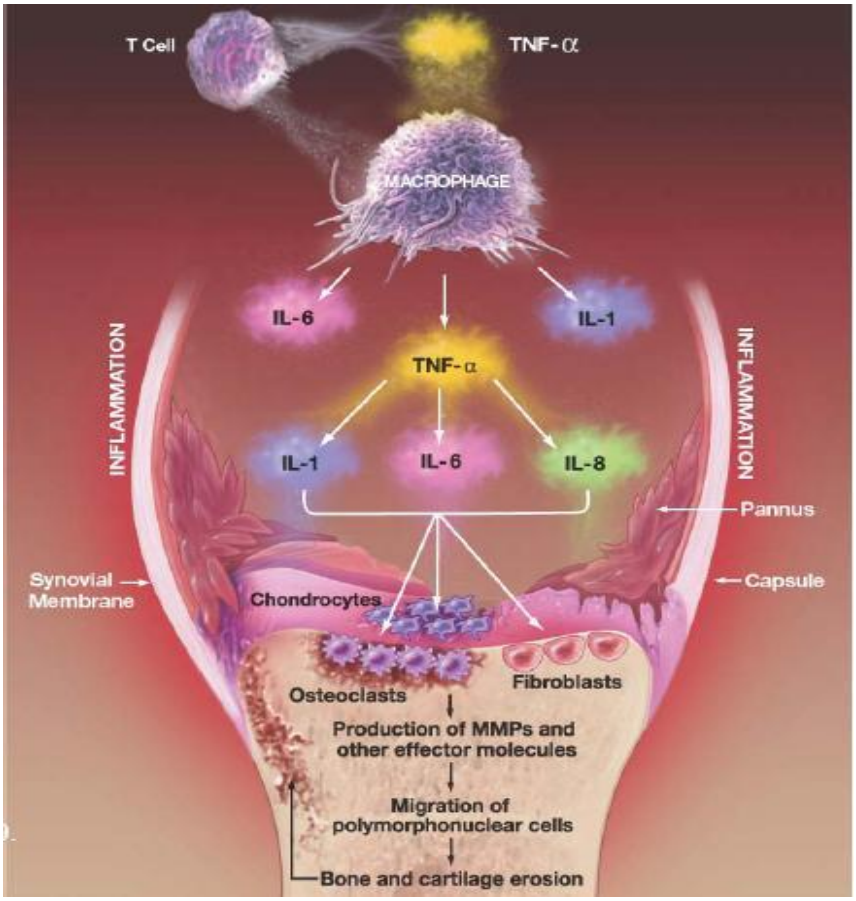


Figure n°2 : Mécanisme immunologique de la pathologie

Par ailleurs, les cytokines jouent un rôle dans l'angiogenèse. Ceci est la naissance de nouveaux capillaires sanguins qui permettra d'alimenter en nutriments, en nouvelles cytokines et en cellules inflammatoires le pannus synovial. Ce pannus est un tissu synovial inflammatoire et prolifératif qui recouvre le cartilage articulaire et qui serait le siège de la production d'enzymes protéolytiques.

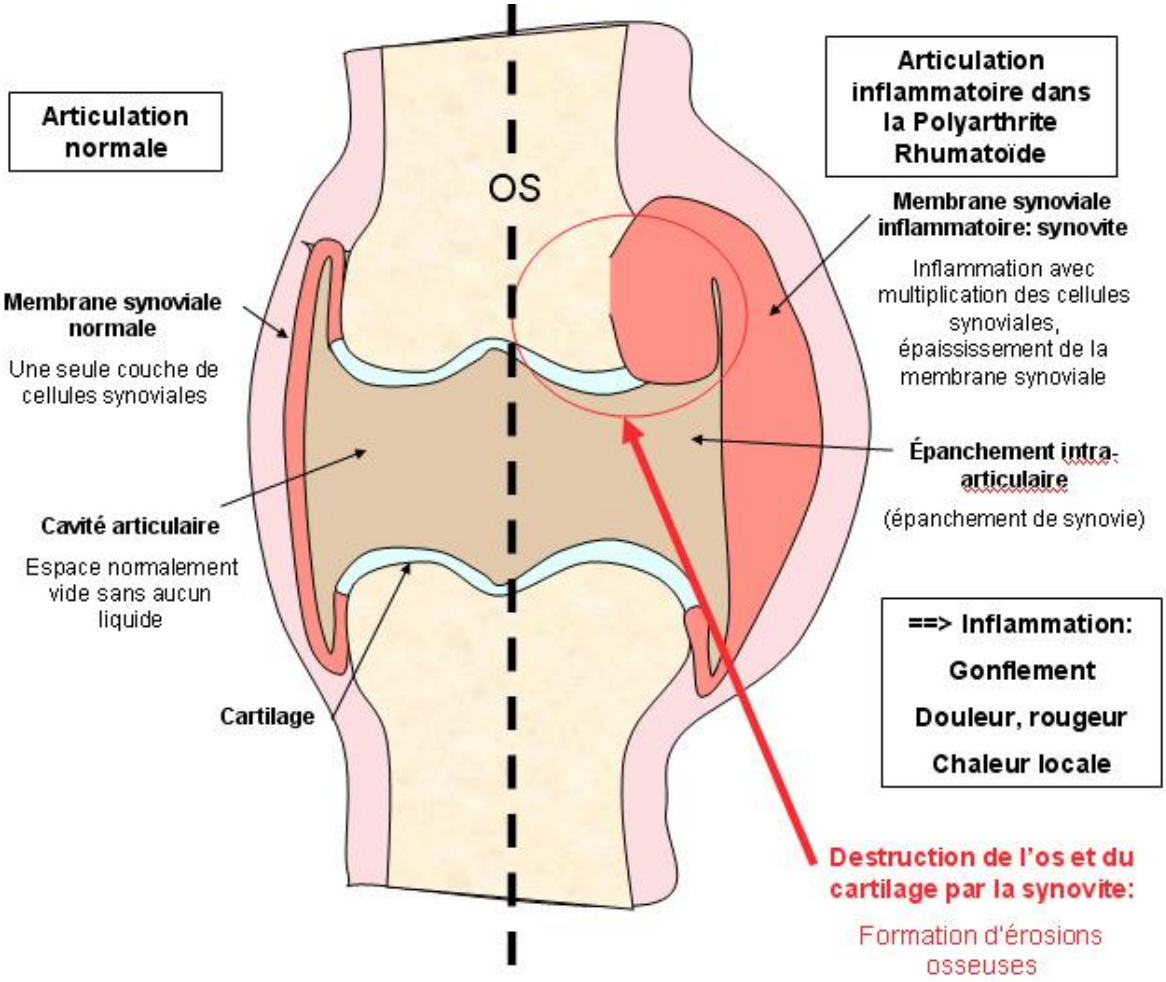


Figure n°3 : Comparaison d'une articulation normale et pathologique

2.6 MANIFESTATIONS CLINIQUES

2.6.1 ATTEINTES ARTICULAIRES

L'atteinte de la main est la plus caractéristique en début de PR. Les atteintes sont le plus souvent :

- la déformation en « col de cygne »
- la déviation cubitale des doigts en « coup de vent »
- la déformation en « maillet » ou en « marteau »
- la déformation en « boutonnière », retrouvée chez environ 50% des patients
- la déformation du pouce en « Z » est particulièrement fréquente et invalidante

Figure n°4 : Traduction clinique de la pathologie au niveau de la main

L'atteinte des poignets est souvent précoce et retrouvée dans 90% des cas.

L'atteinte des pieds, qui survient dans 90% des cas, est très invalidante puisqu'elle conduit rapidement à un avant pied plat puis rond. L'atteinte des pieds doit être surveillée car il y a un risque d'hyperkératose et de fistule conduisant au risque infectieux.

Les autres atteintes articulaires concernent les épaules, les coudes (touchés dans 40% des cas), le rachis cervical, les genoux.

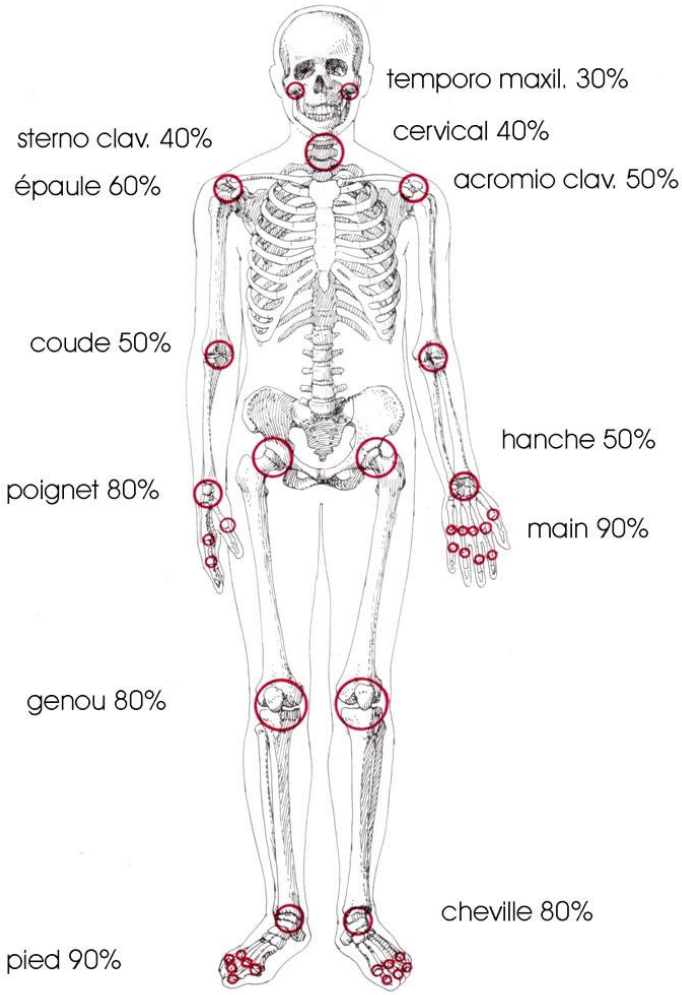


Figure n°5 : Incidence des lésions suivant les articulations du corps

2.6.2 ATTEINTES EXTRA-ARTICULAIRES

On retrouve une altération de l'état général avec une asthénie très marquée et un amaigrissement chez 20 à 25% des patients.

Une atteinte du myocarde est fréquente mais sans réelle traduction clinique.

Des bronchectasies (dilatation des bronches due à une infection) sont fréquentes au cours de la maladie. Les infections pleuro-pulmonaires restent fréquentes sur un corps immunodéprimé par la maladie et les traitements.

Des problèmes ophtalmiques sont rencontrés chez 1 à 5% des patients (sclérite et épisclérite).

Une anémie est fréquemment retrouvée. Elle est proportionnelle aux poussées inflammatoires.

2.7 DIAGNOSTIC

2.7.1 CLINIQUE

En 1987, l'American College of Rheumatology (ACR), proposa une classification contenant 7 critères. On peut poser le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde si au moins 4 d'entre eux sont présents.

1) Raideur matinale depuis au moins six semaines : elle est articulaire et péri-articulaire
et dure au moins une heure. (on parle de « dérouillage matinal »)

2) Arthrite depuis au moins six semaines dans au moins 3 territoires parmi : articulations inter-phalangiennes proximales (IPP), articulations métacarpo-phalangiennes (MCP), articulations métatarso-phalangiennes (MTP), poignets, coudes, genoux, chevilles. (Pour chacune de ces articulations, l'atteinte droite ou gauche constitue deux groupes différents).

3) Arthrite des articulations des mains depuis au moins six semaines : poignets, articulations métacarpo-phalangiennes, articulations inter-phalangiennes proximales.

4) Arthrites symétriques depuis au moins six semaines : atteinte simultanée des mêmes
groupes articulaires des deux côtés du corps.

5) Présence de nodules rhumatoïdes : Il s'agit, à l'examen clinique, de nodules sous- cutanés, en regard des proéminences osseuses, des surfaces d'extension (coudes) ou des régions péri-articulaires.

6) Présence du facteur rhumatoïde : Les tests recherchant du facteur rhumatoïde sont généralement négatifs au début de la PR, sauf dans des formes évolutives. Ils se positivent après quelques mois d'évolution. Le test au latex est sensible mais peu spécifique, tandis que la réaction de Waaler-Rose est plus spécifique. Il faut savoir que du facteur rhumatoïde peut être découvert chez des sujets sains, en général à un taux bas, surtout chez les patients âgés.

7) Modifications radiologiques : Constatation, sur des radiographies de face des mains et
des poignets, d'érosions ou de décalcifications osseuses typiques.

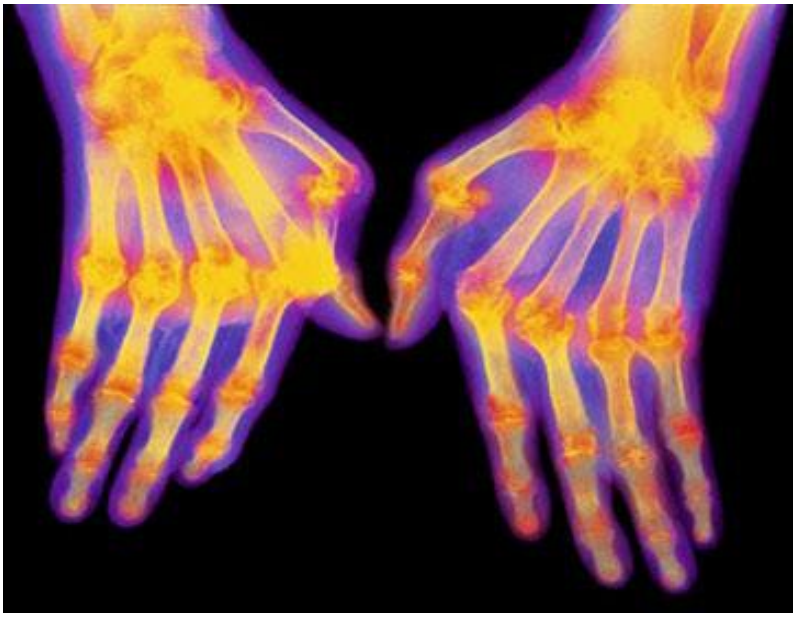


Figure n°6 : Déformation des mains d'un point de vue radiologique

2.7.2 BIOLOGIQUE

La prise de sang peut révéler une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la C-réactive protéine, mais ces données sont inconstantes.

Il existe certains marqueurs biologiques de PR (facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptides citrullinés), mais ils ne sont ni constants ni spécifiques.

Facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde (FR) est une immunoglobuline, de type IgM le plus souvent, ayant une activité anticorps dirigée contre les immunoglobulines G humaines ou animales. Il était classiquement recherché par la réaction de Waaler-Rose (globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin anti-globules rouges de mouton, la réaction se faisant contre les immunoglobulines anti-globules rouges) ou le test au latex (particules de polyester recouvertes d'immunoglobulines humaines, seuil de positivité 1/80e de dilution).

Actuellement, la détection du FR par néphélométrie laser (technique automatisable exprimée en unités) ou par la technique ELISA est plus répandue et plus sensible (seuil 20 UI/mL).

Au début de la PR, la recherche de FR est positive (dans 50 à 60 % des cas environ). La présence d'un taux significatif de facteur rhumatoïde dès le début de la maladie est un élément de mauvais pronostic. Mais la présence de facteur rhumatoïde est loin d'être synonyme de PR : le FR n'est ni indispensable ni

suffisant pour affirmer le diagnostic. Sa spécificité est de 75 à 85 % et sa sensibilité de 70 à 80 %.

Le FR n'a pas de rôle direct dans le développement de la synovite rhumatoïde comme l'atteste le développement de polyarthrites très érosives chez des patients n'ayant pas de facteur rhumatoïde. À l'inverse, le facteur rhumatoïde est impliqué dans certaines complications extra-articulaires en particulier dans la vascularite où il se dépose dans la paroi des vaisseaux et forme des complexes immuns de taille intermédiaire activant le complément et induisant l'inflammation vasculaire. {6}

Anticorps anti-peptides citrullinés

Les anticorps anti peptides citrullinés (ou anti-CCP) sont des anticorps de développement récent. Ils sont très intéressants pour le diagnostic précoce des polyarthrites rhumatoïdes. Lorsque ce dosage est positif, il permet de prédire avec une spécificité supérieure à 95 % le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde mais il peut cependant être retrouvé positif dans d'autres maladies inflammatoires (par exemple chez 5 % des syndromes de Gougerot-Sjögren).

Un rhumatologue, devant un rhumatisme inflammatoire débutant, devra demander un
dosage des anti-citrullines et facteur rhumatoïde. En cas de positivité des deux types, il pourra conclure à une PR. Si l'un des deux est positif, il pourra suspecter fortement une PR, et
si les deux sont négatifs, il ne faudra toutefois pas exclure une PR.

Le cas échéant, le rhumatologue devra ponctionner tout épanchement intra-articulaire accessible pour une analyse bactériologique, cytologique et la recherche de microcristaux.
L'étude du liquide synovial confirme un caractère inflammatoire avec un taux de protéines important (plus de 40 g/l), un nombre de cellules élevées (surtout polynucléaires neutrophiles) et le taux de complément synovial diminué (C4).

2.8 MODALITES ET EVALUATION DE LA REPONSE A UN TRAITEMENT

L'objectif des traitements de fond est de mettre le plus rapidement possible le patient en état de rémission ou, à défaut, de n'autoriser qu'une activité résiduelle la plus basse possible. Pour cela, les experts de l'EULAR (European League Against Rheumatism), ont bousculé la classique «pyramide des traitements ».

Il préconise une attaque plus rapide de la maladie en utilisant des associations de traitements de fond dans les formes modérées. Les biothérapies sont aujourd'hui utilisées en 1ère intention en association au Methotrexate si des signes de sévérité sont diagnostiqués.

Pour adapter au mieux les traitements à chaque patient, des évaluations personnelles sous forme de score ont été établies. Celles-ci portent sur des facteurs cliniques, biologiques, radiologiques et sociaux.

2.8.1 EVALUATIONS CLINIQUES-BIOLOGIQUES

Huit critères cliniques ont étés retenus :

- Nombre d'articulations gonflées
- Impact fonctionnel
- Douleur globale
- Nombre d'articulations douloureuses
- Appréciation globale du patient
- Protéines de l'inflammation
- Appréciation globale du médecin

La **vitesse de sédimentation (VS)** et la **protéine C-réactive (CRP)** reflètent l'état inflammatoire au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Les avantages de la CRP sont un rendu rapide des résultats et un bon reflet de la progression radiologique des lésions. De plus, un effet thérapeutique sera vite traduit par une modification de la CRP, preuve de l'action du médicament. {7}

2.8.2 LES SCORES

Le score ACR

Le score ACR est une adaptation du score de Paulus réalisée l'American College of Rheumatology (ACR). Il est composé de 2 critères principaux indispensables et de 3 critères au choix parmi 5. Ces critères doivent être améliorés d'au moins 20%, 50% ou 70% pour constituer un ACR20, un ACR50 ou un ACR70. {8}

Un ACR20, qui constitue le seuil minimal pour considérer qu'un traitement est efficace, est calculé comme ceci :

- Réduction d'au moins 20% du nombre d'articulations douloureuses

ET

- Réduction d'au moins 20% du nombre d'articulations gonflées (synovites)

ET

- Amélioration d'au moins 20% de 3 critères parmi les 5 suivants :
    1. Douleur évaluée par le patient
    2. Appréciation globale de la maladie par le patient
    3. Appréciation globale de la maladie par le médecin
    4. Impotence fonctionnelle appréciée par le patient
    5. Inflammation biologique (VS ou CRP)

Ce score sert de référence pour les cliniciens lors d'études de nouveaux médicaments.

Devant les progrès thérapeutiques, le niveau d'exigence est monté d'un cran et l'on s'intéresse de plus en plus au nombre de patients satisfaisant à l'ACR50.

Le score DAS {9}

Il est mis au point à partir d'un calcul mathématique intégrant :

- Le nombre d'articulations douloureuses (parmi 28)
- Le nombre de synovites
- Une appréciation de l'état général par le patient à partir d'une échelle visuelle analogique (0 à 100 : 0 = absence de douleur, 100 = douleur très intense)
- Le syndrome inflammatoire (VS en mm/heure). La VS est de plus en plus remplacée par la CRP.

DAS > 5,1 = activité élevée de la PR
3,2 < DAS < 5,1 = activité modérée
DAS < 3,2 = activité basse

2.8.3 EVALUATION FONCTIONNELLE

Cette évaluation est nécessaire car les traitements doivent prendre en compte l'évolution de la qualité de vie des patients.

On a introduit deux questionnaires spécifiques de la PR. Le plus utilisé est l'échelle HAQ. Elle est courte, fiable et reproductible.
Les questions portent sur la vie de tous les jours, dans 8 domaines, comme le lever, la marche, l'hygiène, la préhension ou l'état mental. La cotation va de 0 à 3, la plus invalidante étant 3. {2}

2.8.4 EVALUATION RADIOGRAPHIQUE

Le handicap est bien sûr corrélé à l'importance de l'atteinte radiologique. Les traitements actuels visent à prévenir l'apparition de ces lésions, qui surgissent dès les 2 premières années.

Les radiographies les plus utiles sont des clichés des poignets et des mains de face, des avant-pieds de face et de ¾. Les radiographies sont réalisées en grandeur normale et de préférence selon la même technique que celle du bilan initial. Cette évaluation est réalisée tous les 6 mois.

3 LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Principes généraux

La polyarthrite rhumatoïde nécessite une prise en charge pluridisciplinaire qui peut faire intervenir, outre le médecin généraliste et le rhumatologue, l'orthopédiste, le psychologue, l'assistante sociale, l'ergothérapeute, le kinésithérapeute, le médecin de rééducation fonctionnelle.

Traitements médicamenteux

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a deux objectifs principaux :

- soulager les douleurs,
- stopper l'évolution de la maladie afin de prévenir le handicap

3.1 SOULAGER LES DOULEURS : TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Le repos est préconisé en cas de poussées inflammatoires de la maladie. On imagine bien qu'il est indispensable voire naturel, puisque lors de témoignages de patients, on apprend que des gestes du quotidien comme ouvrir une bouteille ou simplement écrire deviennent une torture.

Les traitements symptomatiques ne font que soulager les symptômes et ne ralentissent pas l'évolution de la maladie. Leur administration ne se justifie donc que dans les phases aiguës de la maladie. {10}

Antalgiques de niveau I ou associations de niveau II

3.1.1 LES ANTALGIQUES

Ils occupent une place importante dans le traitement de la PR. La plupart du temps sans grands effets indésirables, ils permettent de soulager rapidement les malades. Le plus utilisé est le paracétamol (Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®) à la posologie de 3 à 4 grammes par jour. Dans les formes sévères on peut utiliser des associations de paracétamol et de codéine (Codoliprane®, Dafalgan codéine®). Ces produits ne posent aucun problème de tolérance gastrique. Le paracétamol sans codéine a l'avantage d'être utilisable pour traiter les femmes enceintes. Il est possible d'associer les antalgiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou stéroïdiens (AIS).

Il n'y a qu'exceptionnellement de la place pour les dérivés morphiniques (niveau III) dans la polyarthrite rhumatoïde.

3.1.2 LES ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIENS (AINS)

Efficacité

Les AINS utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde sont nombreux et très utiles du fait de leur effet anti-inflammatoire et antalgique (contre la douleur). Le large choix permet de changer d'AINS si le médecin constate l'inefficacité de l'un d'eux, sachant qu'il y a une grande variabilité d'efficacité et de tolérance suivant les patients. On dispose de forme à libération prolongée (LP) pour les personnes souffrant de douleurs nocturnes.

Il est important de ne pas associer deux AINS puisque l'augmentation d'efficacité est minime comparé aux forts effets indésirables qui apparaissent.

DCI	Spécialité*
Acéclofénac	CARTREX*
Acide tiaprofénique	SURGAM*
Diclofénac	VOLTARENE*
Ibuprofène	BRUFEN*
Ketoprofène	BI-PROFENID*

Tableau 1 : Exemple d'AINS fréquemment utilisés

3.1.3 MÉCANISMES PHYSIOLOGIQUES

Les cyclo-oxygénases sont des enzymes, c'est-à-dire qu'elles vont accélérer jusqu'à des millions de fois des réactions chimiques du métabolisme sans lesquelles toute réaction ne seraient pas compatibles avec la vie.
Physiologiquement, les cyclo-oxygénases sont au milieu d'une cascade de réaction qui vont produire :

- le thromboxane A2 (TXA2) régulateur de l'agrégation plaquettaire,
- des prostaglandines I2 (PGI2) sécrétées au niveau de l'endothélium gastrique conférant au mucus ses propriétés protectrices de la muqueuse gastrique,
- des prostaglandines E2 (PGE2) vasodilatatrices assurant le maintien du flux sanguin rénal.

Ces propriétés physiologiques des prostaglandines sont issues de la voie de la cyclooxygénase de type 1 (COX 1), isoforme constitutionnelle et non inductible de la cyclooxygénase, s'exprimant dans l'ensemble de l'organisme à l'état physiologique (estomac, reins, plaquettes…).

A l'inverse, une stimulation pro-inflammatoire (traumatisme, cytokines...) conduit à la synthèse de PGE2 et PGI2 qui sont responsables d'une vasodilatation (générant rougeur et oedème), d'une sensibilisation des nocicepteurs à la bradykinine et l'histamine (responsables de la douleur) et de la fièvre (en co-action avec les cytokines IL1 et IL6).
Cette surproduction de prostaglandines pro-inflammatoires est issue de la voie cyclo-oxygénase de type 2 (COX2), isoforme inductible de la cyclo-oxygénase, ne s'exprimant qu'au sein du site inflammatoire.

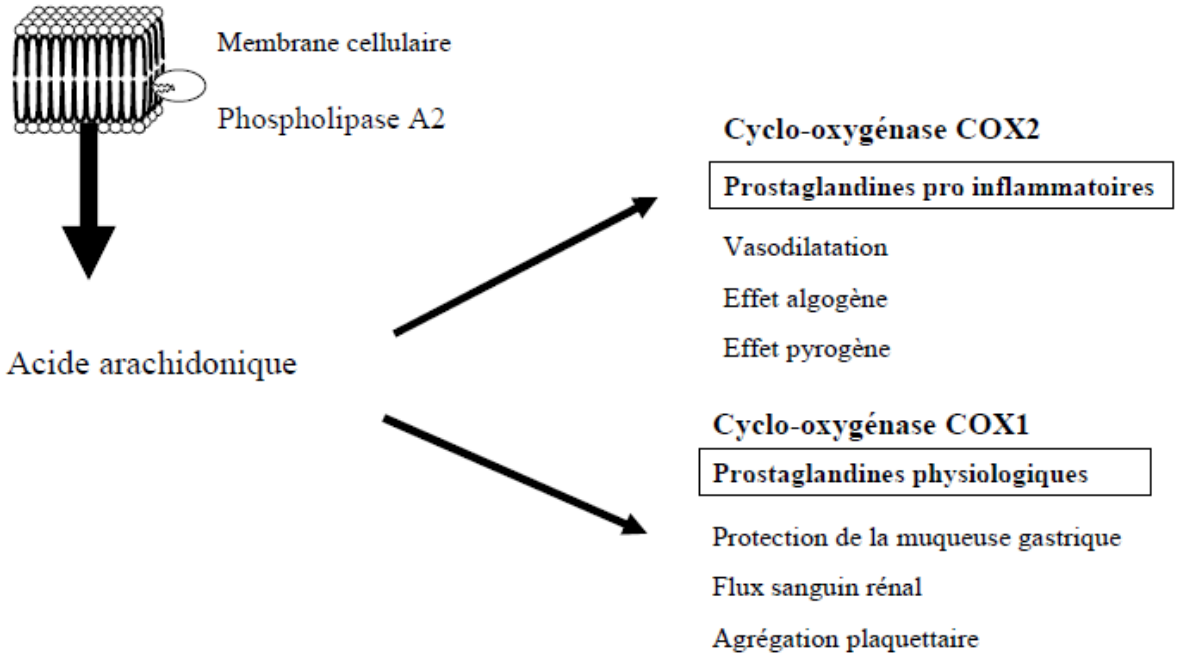


Figure n°7 : Mécanisme physiologique de l'inflammation et de la douleur

3.1.3.1 MECANISMES D'ACTION DES AINS

Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases 1 et 2 synthétisant les prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. L'inhibition de la cyclo-oxygénase de type 2 permet de réduire la synthèse des prostanoïdes inflammatoires et confère donc aux AINS leur propriété anti-inflammatoire et antalgique. L'inhibition de la cyclo-oxygénase de type 1 réduit la synthèse des prostanoïdes physiologiques et entraîne donc des effets collatéraux sur la muqueuse gastrique, l'agrégation plaquettaire mais aussi sur le rein, le système nerveux central et l'appareil reproducteur.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent à la fois la Cox2 et la Cox1 avec un rapport d'inhibition Cox1 – Cox2 variable.

A la vue des effets bénéfiques de l'inhibition de la COX-2, les laboratoires pharmaceutiques ont poussé leurs recherches afin de synthétiser une molécule qui aurait une grande affinité pour la COX-2 tout en n'en ayant qu'une très faible pour la COX-1. De la sont apparus une nouvelle classe d'AINS : les « COXIBS ».

Principaux Coxibs :

Le Celecoxib : CELEBREX*
Et depuis peu l'Etoricoxib : ARCOXIA*

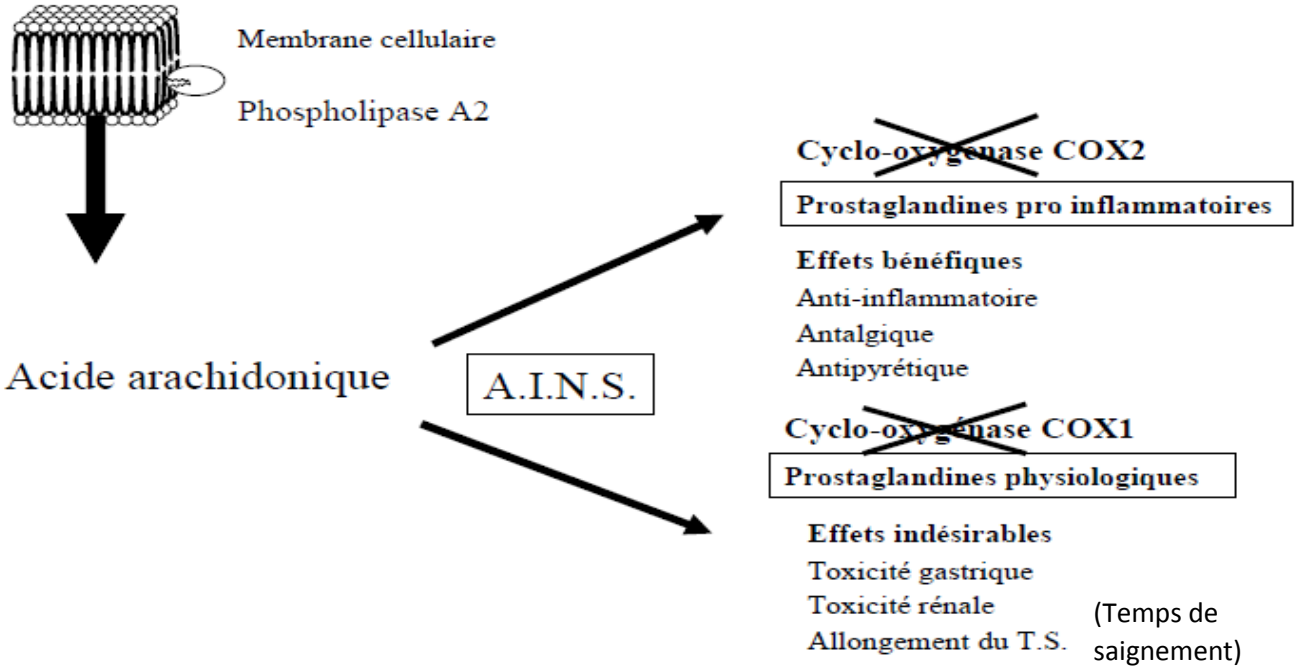


Figure n°8 : Action des AINS sur le métabolisme de l'acide arachidonique

3.1.3.2 EFFETS INDESIRABLES DES AINS

3.1.3.2.1 LES ULCÈRES GASTRODUODÉNAUX

Lors d'un traitement de 12 semaines, on peut consentir que 15 à 20% des patients prenant un AINS dit « classique » et 5% des patients sous un « coxib », aient à souffrir de lésions ulcéreuses confirmées endoscopiquement.

Il faut observer certaines règles de prescriptions dûes à la toxicité gastrique des AINS.

Ex : Lorsqu'un facteur de risque existe, la co-prescription d'un IPP (inhibiteur de pompe à protons, comme l'oméprazole MOPRAL*) à demi-dose ou de Misoprostol (CYTOTEC*) doit être systématique avec la prescription de l'AINS, pour diminuer les risques de complications gastriques.

Si ces facteurs de risques ne sont pas pris en compte, le patient est exposé à de graves complications comme des perforations d'ulcère et des saignements.

Sujet âgé : âge > 60-65 ans
Antécédent d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie digestive haute
AINS utilisés à posologie élevée ou association de deux AINS

Coprescription d'aspirine (même à faible dose à visée antiagrégante plaquettaire), d'anticoagulants de type AVK, d'antiagrégants plaquettaires : majoration du risque d'hémorragie digestive
Coprescription de corticoïdes
Affection inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde par exemple)

Tableau n°2 : facteurs de risque de complications digestives graves sous AINS.

A l'officine, il faudra toujours rappeler aux patients que les AINS sont toujours à prendre lors d'un repas, avec un grand verre d'eau, jamais à jeun.

3.1.3.2.2 INSUFFISANCE RENALE

Cette complication peut intervenir après quelques jours de traitement chez les personnes à risques (insuffisance cardiaque, déshydratation). Elle est liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui provoque une vasoconstriction au niveau pré-glomérulaire. Cette vasoconstriction va provoquer une chute du débit de filtration glomérulaire. Cependant, cette insuffisance rénale est réversible cinq à six jours après l'arrêt du traitement.

3.1.3.2.3 RISQUE ALLERGIQUE

Le risque allergique se manifeste surtout au niveau cutané et peut aller d'un érythème bénin à une dermatose bulleuse comme le syndrome de Lyell. L'apparition de signes cutanés sous AINS doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement.

3.1.3.2.4 COMPLICATIONS CARDIAQUES

Ce risque est plus étroitement lié à l'utilisation des « coxibs ». On note un risque accru d'hypertension artérielle et d'insuffisance cardiaque. Ces « coxibs » seront contre-indiqués pour tout patients présentant une cardiopathie ischémique avérée, un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque congestive. Ces complications ont mené au retrait du marché d'un des AINS de cette classe en 2004, le Rofécoxib VIOXX* liés à un risque accru d'infarctus du myocarde.

De plus, il faut toujours prendre la dose minimale efficace et être sous traitement le minimum de temps possible.

3.1.4 LES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS (AIS)

On utilise des « glucocorticoïdes » par voie générale. Ce sont des dérivés d'hormones stéroïdiennes dont la plus connue est la cortisone. Ils sont utilisés en thérapeutique du fait de leur triple action anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive. Dans notre cas ce sont les actions anti-inflammatoires et immunosuppressives qui seront recherchées. Ces traitements ne seront utilisés qu'en cas de polyarthrite active ou lorsqu'on se rend compte que les anti-inflammatoires classiques ne soulagent plus le patient. Cependant il a été démontré de façon récente, que leur administration à petites doses au début de la polyarthrite, ralentit les lésions osseuses et cartilagineuses. Par ailleurs, ils peuvent être indiqués dans l'attente de la pleine efficacité du premier traitement de fond instauré.

On utilise principalement trois médicaments :

DCI	Spécialité*
prednisone	CORTANCYL*
prednisolone	SOLUPRED*
methylprednisolone	MEDROL*

Tableau n°3 : AIS fréquemment utilisés à l'officine

La prise la plus habituelle est orale, sous forme de comprimé en une prise unique quotidienne entre 6h et 8h du matin pour être en phase avec le pic de cortisol physiologique.

On a habituellement recours à des doses inférieures à 10mg par jour d'équivalent prednisone, en général entre 5 et 7 .5mg par jour ce qui équivaut à la sécrétion physiologique endogène.

Cependant, étant acquis que la polyarthrite rhumatoïde est une maladie qui évolue par poussée, on sera parfois obligé d'utiliser d'autre protocole de dosage.
Lors de poussées sévères, il sera nécessaire d'administrer des « bolus » cortisoniques. C'est-à-dire une administration à forte dose (variant entre 600mg et 1.2g de prednisone) en intraveineuse, pendant une période de 2 à 3 jours à raison de perfusion de 3 heures, pour un effet très important et très rapide. Ce genre de protocole ne se fait qu'en milieu hospitalier, pour assurer un suivi et une surveillance étroite des constantes.

L'arrêt d'une corticothérapie doit toujours être progressive, c'est-à-dire baisser les doses peu à peu pour empêcher un effet rebond de la maladie ou une insuffisance surrénalienne aigue. {11}

3.1.4.1.1 EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE

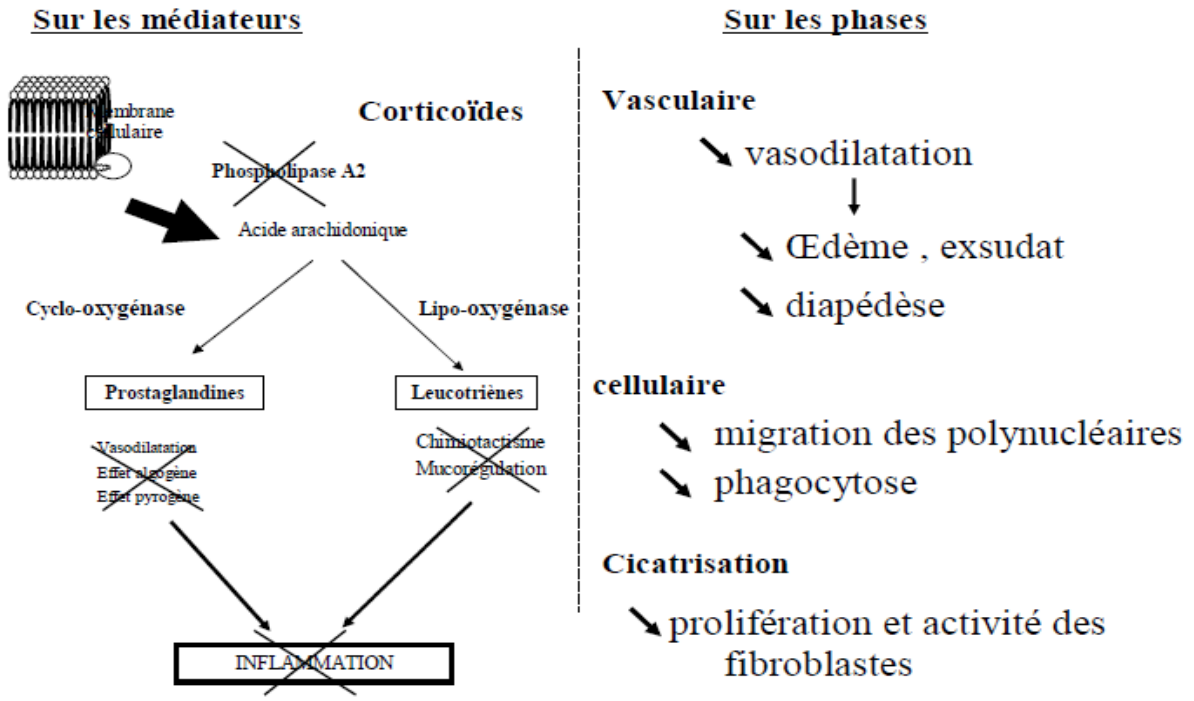


Figure n°9 : Action anti-inflammatoire des AIS

Les anti-inflammatoires stéroïdiens agissent sur la même cascade de réaction que les non-stéroïdiens mais de façon plus précoce. Les glucocorticoïdes vont induire la production de lipocortine, petite protéine (40kDa), qui va inhiber directement la phospholipase A2. Le fait que l'inhibition soit prématurée est un avantage car on va pouvoir bloquer la chaîne de la cyclo-oxygénase mais aussi celle de la lipo-oxygénase. Au final, ne seront pas synthétisées les prostaglandines mais aussi les leucotriènes, autres molécules responsables d'inflammation.
Ce blocage conjoint explique en partie la supériorité des effets anti-inflammatoires des AIS par rapport aux AINS qui ne bloquent que la formation des prostaglandines.

3.1.4.1.2 EFFET IMMUNOSUPPRESSEUR

Ces effets sont étroitement liés avec les actions anti-inflammatoires et ce, d'autant plus, que de nombreux processus inflammatoires résultent de l'activation de phénomènes immuns ou auto-immuns, comme dans la polyarthrite rhumatoïde.

Ces effets très importants ont pour but d'inhiber la production de cytokines comme l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6, le TNF α (tumor necrosis factor).
Les glucocorticoïdes inhibent essentiellement les réponses immunitaires à médiation cellulaire (lymphocytes de type T), qui est normalement responsable de cascade d'activation cellulaire, amplifiant l'inflammation locale.
Les glucocorticoïdes s'opposent à la différenciation des macrophages de la phase inflammatoire et inhibent ainsi le relargage des interleukines 1 et 6 et du TNF α.

3.1.4.2 EFFETS INDESIRABLES

Les glucocorticoïdes sont plus efficaces que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques mais ils comportent des risques plus importants pour les traitements au long cours. Cependant ces risques peuvent être pris en charge par des prescriptions adaptées.

3.1.4.2.1 DÉSORDRES HYDROÉLECTRIQUES

- Hypokaliémie
- Rétention hydrosodée

La supplémentation potassique n'est justifiée que pour les prises à doses moyennes ou fortes au long cours. Un apport de potassium peut être conseillé sous forme de banane, de jus de fruit.
La rétention hydrosodée doit être contrôlée par un régime désodé (attention à la charcuterie, conserves…), une surveillance du poids et de la pression artérielle.

3.1.4.2.2 TROUBLES METABOLIQUES

On aura une apparition d'une intolérance au glucose et la manifestation d'un diabète sucré lent. Il faudra mettre en place une surveillance de la glycémie et en particulier pour les sujets diabétiques, voir même instaurer une insulinothérapie.

3.1.4.2.3 TROUBLES ENDOCRINIENS

On peut avoir un syndrome de Cushing iatrogène (hypocortisolisme). C'est pour cela qu'on préfère comme dit par avant, une administration en une fois vers 8h du matin, pour mimer le pic plasmatique matinal du cortisol, et entraîner moins d'inhibition de la sécrétion endogène du cortisol qui provoque un effet de sevrage.

3.1.4.2.4 TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES

Il peut y avoir apparition d'une fonte protidique, d'une ostéoporose lors de traitement long.

Les prescriptions pourront comporter des produits du calcium et de la vitamine D (ex : Cacit* vitamine D3). Cependant, il faudra rappeler aux patients l'importance d'avoir une alimentation riche en calcium (laitages) et en protides (viandes, poissons).

3.1.4.2.5 LES ULCERES GASTRODUODENAUX

Des IPP (inhibiteurs de pompes à protons) devront être prescrits de façon à prévenir et/ou traiter des lésions gastroduodénales induites par les glucocorticoïdes (ex : oméprazole MOPRAL*)

3.1.4.3 LE PROBLEME DE LA CORTICOTHERAPIE PROLONGEE

La corticothérapie systémique joue un rôle ambigu. Utilisée dans une forme modérée initiale, on observe un ralentissement de l'apparition des lésions radiologiques. Cependant, sa prolongation sur le long terme semble avoir plus d'inconvénients (risque d'infections, diabète, athérosclérose, ostéoporose, corticodépendance) que de bénéfices en terme de protection articulaire. Il semble donc préférable de considérer la corticothérapie systémique comme un traitement temporaire et de l'arrêter au bout de quelques semaines. {12}

3.2 STOPPER LA MALADIE : LE ROLE DES TRAITEMENTS DE FOND

Un traitement de fond s'oppose au traitement symptomatique que sont les anti-inflammatoires. Ils ont pour but d'obtenir la rémission clinique et biologique de la maladie.

L'objectif principal est de réduire la fréquence, la durée et l'intensité des poussées afin de contrôler l'activité du rhumatisme et ainsi prévenir les destructions articulaires et les dégradations fonctionnelles. La mise en place précoce d'un traitement de fond se justifie par son impact favorable sur l'avancée des lésions radiologiques.

A l'inverse des anti-inflammatoires qui montrent une activité à court terme, l'effet des traitements de fond n'est perceptible qu'au bout de plusieurs semaines (au minimum 4 à 6 semaines).

Suivant les cas, il conviendra de changer un médicament qui n'apparaît pas ou plus efficace.

Le choix et les modalités des traitements de fond sont décidés par le rhumatologue qui doit prendre en compte plusieurs éléments :

- l'estimation de la sévérité de la maladie
- le rapport bénéfice/risque compte tenu de l'évolutivité
- la rapidité d'action
- la preuve d'un effet sur la réduction de la progression des signes radiologiques

3.2.1 LE PLAQUENIL*

Le plaquenil* est un antipaludéen de synthèse. La molécule active est l'hydroxychloroquine. Ce médicament s'est montré actif chez un fort pourcentage de patients. Il est prescrit pour des formes potentiellement bénignes ou lorsqu'existe un doute diagnostic entre une polyarthrite et une autre maladie comme le lupus.

Son mécanisme d'action reste encore mal élucidé. On sait qu'il s'accumule dans les lysosomes et stabiliserait leur membrane. De là découlerait leur action sur le système inflammatoire : inhibition du chimiotactisme, de la production d'ions superoxydes, de l'activité des phospholipases A et C. De plus, l'effet pourrait être lié au rétablissement de l'apoptose de certains lymphocytes T.

3.2.1.1 EFFICACITE

Il faut attendre plusieurs semaines pour voir ses effets bénéfiques car ils sont liés à l'accumulation du produit. L'effet maximal peut ne survenir qu'après plusieurs mois de traitement. Cependant, si aucun effet n'est décelé après 6 mois, il conviendra de cesser cette thérapie.

Initialement, le praticien utilisera une dose de 400 à 600 mg par jour. Puis lorsque la réponse est adéquate, il conviendra d'en diminuer de 50%, donc maintenir une dose d'entretien de 200 à 400 mg par jour.

3.2.1.2 TOLERANCE

L'utilisation du Plaquenil* en association avec les AINS, les salicylés, les corticostéroïdes et le méthotrexate peut être réalisé avec sécurité et efficacité.

Le principal effet indésirable est la toxicité oculaire et plus précisément rétinienne. Elle est surtout liée à la dose. En présence d'indication d'anomalie de l'acuité visuelle, il conviendra d'arrêter immédiatement l'administration du médicament.

3.2.2 LES SELS D'OR

Jusqu'à l'arrivée du Methotrexate en 1980, les sels d'or injectables étaient le traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde. En France, le médicament utilisé est l'ALLOCHRYSINE*, constitué par de l'aurothiopropanol sulfonate de sodium contenant 30% d'or.

Le mécanisme d'action des sels d'or est encore mal connu mais l'on sait qu'il agit au niveau des groupements thiols des enzymes lysosomiales et donc inhibe leurs activités.

3.2.2.1 EFFICACITE

Il conviendra de commencer par des posologies basses et de les augmenter en fonction de la tolérance du patient.

Initialement, on commencera par une injection intramusculaire d'Allochrysine de 50 mg hebdomadaire en augmentant par palier de 50 mg toutes les semaines jusqu'à atteindre une dose de 1,2 à 1,8 g. Lorsque l'effet clinique recherché se fera ressentir, une thérapie d'entretien sera installée à base d'injection de 50 mg ou 100 mg toutes les 3 à 4 semaines.

Il faut généralement attendre 6 mois pour avoir une action réelle.

Le maintien thérapeutique est relativement faible puisque moins de 20% des traitements sont maintenus au bout de 2 ans. De plus leur pouvoir à réduire la progression radiographique n'a jamais été clairement démontré.

3.2.2.2 TOLERANCE

La restriction des sels d'or est dûe à leurs effets indésirables qui sont fréquents (quasiment 1/3 des patients) et sont de nature immuno-allergique. Ils causent l'arrêt du traitement dans 1 cas sur 2.

Dans 60% des cas, le problème est cutané avec un prurit persistant qui révélera une éruption maculo-papuleuse.

Dans 10 à 20% des cas, on observe un syndrome néphrotique.

C'est pour cela qu'une surveillance biologique des urines doit être réalisée avant chaque injection à la recherche d'une protéinurie. Un hémogramme complet doit aussi être réalisé mensuellement.

Pour 10%, ce sera une stomatite très douloureuse et invalidante.

C'est pour tout cela que les sels d'or ne sont plus utilisés aujourd'hui qu'en cas d'intolérance aux nouveaux traitements.

3.2.3 LES DERIVES THIOLES : LA D-PENICILLAMINE (TROLOVOL*) ET LA TIOPRONINE (ACADIONE*)

Ces dérivés ont un effet comparable aux sels d'or. Ils répondent favorablement chez 70 à 80% des patients. Ils vont agir en inhibant directement les lymphocytes T. Les groupements thiols vont s'oxyder pour libérer du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) bloquant les LT.

3.2.3.1 EFFICACITE

Le Trolovol s'utilise à une posologie quotidienne de 600 mg et l'Acadione 1 g. L'effet thérapeutique ne se manifeste qu'après 3 à 6 mois de traitement. Bien que l'effet ait été prouvé, le maintien du traitement reste faible puisqu'il est de 50% à 1 an et moins de 20% à 5 ans. Tout comme les sels d'or, leur pouvoir à réduire la progression radiographique n'a pas été clairement prouvé. Leurs prescriptions tendent à disparaître dans cette indication.

3.2.3.2 TOLERANCE

Les effets indésirables sont semblables aux sels d'or : rash cutanés, syndrome néphrotique, soucis digestifs (stomatites, dyspepsie) et hématologiques.

3.2.4 LA SULFASALAZINE

La sulfasalazine est la combinaison de deux molécules. D'une part un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique, et d'autre part un sulfamide, la sulfapyridine. Ces molécules sont reliées l'une à l'autre par un pont azoïque.

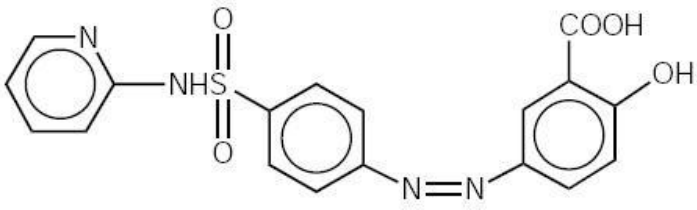


Figure n°10 : Molécule de sulfasalazine

La sulfasalazine est commercialisée en France sous le nom de Salazopyrine* en comprimé de 500 mg.

La Salazopyrine* est utilisée depuis des dizaines d'années pour le traitement des M.I.C.I. (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Crohn, RCH) mais ce n'est que depuis le début des années 80 qu'on l'utilise avec succès dans la polyarthrite.

Dans la polyarthrite, on sait que la molécule active est la sulfapyridine, au contraire des M.I.C.I pour lesquelles c'est la partie salicylée qui joue un rôle.
10 à 30% de la sulfasalazine est absorbée par l'intestin grêle. Le reste pourra donner la sulfapyridine seule car les bactéries coliques vont scinder la molécule au niveau du pont azoïque. La sulfapyridine est absorbée quasiment entièrement. Cependant, son mécanisme d'action est encore mal connu. On sait juste que l'action locale au niveau du tube digestif entraine une diminution des IgA sécrétoires.

3.2.4.1 EFFICACITE

Le protocole de traitement est ainsi fait :

- 0.5g par jour la 1ère semaine
- 1g par jour la 2ème semaine
- 1.5g par jour la 3ème semaine
- 2g par jour la 4ème semaine et pour le reste du traitement.

L'efficacité clinique a été prouvée et les premiers effets sont ressentis au bout de 3 à 4 mois de traitement. L'avantage est que l'effet sur la progression radiographique a été démontré. Cependant, il existe un certain échappement thérapeutique. On maintient 51% des patients à 1 an mais moins de 20% à 5 ans.

3.2.4.2 TOLERANCE

Les effets indésirables sont fréquents mais par chance sont souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Dans seulement 25 à 37% des cas, il faudra changer de traitement.

Ils se traduisent par des problèmes digestifs type nausées, vomissements, douleurs. On observe aussi des éruptions cutanées et exceptionnellement un

syndrome de Lyell. On retrouve pour 5% une leucopénie. Dans 70% des cas, on trouve une oligospermie qui est réversible à l'arrêt.
Des hémolyses peuvent avoir lieu en particulier chez des patients souffrant d'un déficit en glucose 6-phospho-dishydrogénase.

Une surveillance est imposée et comprend un hémogramme avec plaquettes mensuel. Les posologies doivent être revues à la baisse chez les insuffisants rénaux et hépatiques.

La partie salicylée va augmenter l'action des anticoagulants alors que la partie sulfamide augmentera celle des sulfamides hypoglycémiants.

3.2.5 LE LEFLUNOMIDE

Le léflunomide est commercialisé sous le nom d'Arava*. C'est le dernier traitement de fond chimique à avoir été mis sur le marché.

Après absorption, le léflunomide subira des transformations hépatiques qui donneront un métabolite actif : l'A77 1726. C'est celui-ci qui va inhiber l'enzyme humaine dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH). Physiologiquement, cette enzyme joue un rôle clé dans la synthèse *de novo* des bases pyrimidiques. En conséquence, le léflunomide s'opposera à l'augmentation des cellules à multiplication rapide, dans notre cas les lymphocytes T activés.

3.2.5.1 EFFICACITE

Habituellement, on administrait une dose de charge de 100mg/jour pendant 3 jours. Aujourd'hui ce n'est plus proposé faute de rapport bénéfice/risque favorable. La dose d'entretien est de 10 à 20mg par jour suivant la tolérance.
L'efficacité est comparable au Methotrexate et à la Sulfasalazine, mais elle est visible avant puisqu'il suffit en moyenne 4 semaines pour observer des améliorations. Une étude de plus de 4 ans a montré que le maintien thérapeutique est de 85% après 2 ans et 75% après 4 ans.
Que ce soit pour des polyarthrites d'apparition récente ou tardive, les études contre placebo ont prouvé l'efficacité du traitement sur les lésions radiologiques.
Seuls 4,2% des patients ont arrêté le traitement car il n'y répondait pas.

3.2.5.2 TOLERANCE

Les effets indésirables du traitement causent la suspension du traitement chez seulement 9,2% des patients. Des diarrhées sont rapportées dans 17% des cas, mais elles régressent souvent naturellement au bout de 3 mois. Celles-ci sont régulièrement la cause d'une perte de poids.

Une hypertension artérielle (10%) est observée mais est souvent la relance d'une hypertension latente aggravée par la prise simultanée d'AINS.

Une cytolyse hépatique (10%), modérée, peut apparaitre.

On instaurera une surveillance bimensuelle pendant 6 mois, puis mensuelle le reste du traitement. On contrôlera la pression artérielle, les transaminases, et on fera un NFS plaquette.

Le léflunomide est très tératogène et donc imposera une contraception efficace. Par ailleurs le léflunomide reste environ 2 ans dans l'organisme et donc tout désir de grossesse devra attendre ce délai.

3.2.6 LE METHOTREXATE (MTX)

Au niveau mondial, il constitue **le traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde active.** Il est commercialisé sous le nom de NOVATREX* ou IMETH* se présentant en comprimé, et sous forme injectable (Methotrexate*). Il est aussi bien utilisé pour la polyarthrite sans signe de gravité, que pour la polyarthrite active sévère où il sera en association.

Figure n°11 : Conditionnement de Novatrex à l'officine

Le MTX appartient à la classe des cytotoxiques et des immunodépresseurs. Il agit comme un anti-métabolite. Dans sa conception, c'est un analogue de l'acide folique. Cependant il va agir en inhibant de manière non-spécifique et réversible la dihydrofolate-réductase (DHFR). Cet effet aura pour conséquence de bloquer la synthèse des bases puriques, indispensables à la synthèse de l'ARN (acide ribonucléique) et de l'ADN (acide désoxyribonucléique).
De plus, le MTX inhibe la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, ce qui libérera de l'adénosine, puissant anti-inflammatoire naturel.

L'action rapide du MTX montre qu'il a un effet anti-inflammatoire prédominant. Celui-ci découle de sa capacité d'inhibition vis-à-vis de la néo-vascularisation, de la production d'anions super-oxydes et de la phagocytose des polynucléaires neutrophiles.

3.2.6.1 EFFICACITE

Le protocole retenu comprend une dose de 7,5 à 15mg par semaine, en prise unique à jour fixe. L'HAS (Haute Autorité de Santé) prévoit une dose maximale de 25mg/semaine.

En 2009, une étude menée par plusieurs rhumatologues visant à optimiser l'utilisation du MTX, a démontré une efficacité clinique supérieure en initiant le MTX à des fortes posologies (supérieure à 10 mg/semaine par voie orale) puis en augmentant mensuellement la posologie du MTX par paliers de 5 mg/mois, de manière à atteindre rapidement une dose de 25 à 30 mg/semaine, à adapter selon le niveau d'activité clinique et la tolérance de chaque patient.
A dose égale, la voie parentérale est plus efficace et mieux tolérée que la voie orale, surtout au niveau digestif. {10 ; 13}

L'efficacité du MTX sur le ralentissement des progressions radiologiques a été prouvé, mais pas sur son arrêt. Les effets sont visibles au bout de 4 à 6 semaines de traitement.

Le MTX est aujourd'hui considéré comme le médicament de base lorsque l'on envisage une association thérapeutique que ce soit avec un traitement de fond dit « classique » ou avec une « biothérapie ».

3.2.6.2 TOLERANCE

La principale cause d'arrêt du traitement est liée aux effets indésirables qui sont fréquents, pour 37 à 96% des patients. Pour la plupart bénins, ils peuvent devenir très graves lorsqu'ils sont localisés au niveau respiratoire, hématologique ou hépatique.

Les effets digestifs sont les plus fréquents (nausées, vomissements, douleurs abdominales, ulcères buccales). Pour limiter ces effets secondaires du MTX, une supplémentation en acide folique 5mg (Spécialfoldine*) sera prescrite, généralement 48h après la prise (l'acide folique antagonise les effets du MTX s'il est donné immédiatement après l'administration du MTX).

Le MTX provoque une neutropénie et une thrombopénie, qui seront étroitement surveillées à l'hémogramme.

En cas de toux, d'infections ou de difficultés respiratoires, il faudra cesser le MTX et appeler le médecin.

Une surveillance régulière des transaminases est mise en place. Une sérologie hépatite B et C, et un dosage d'albuminémie seront réalisés lors du premier bilan, car toute maladie hépatique sera une contre-indication au traitement.

Le MTX est tératogène, ce qui contraindra toute patiente à une contraception efficace.

3.2.7 AUTRES IMMUNODEPRESSEURS :

Cas du Néoral* (ciclosporine), Endoxan (cyclophosphamide) et Imurel (Azathioprine)

Ces molécules tendent à disparaître dans cette indication du fait de leurs effets indésirables majeurs, ou alors sont indiquées en 2ème ou 3ème ligne de traitement en cas d'échec aux traitements de fond classiques ou de contre-indication à un anti-TNFα.

3.2.8 INEFFICACITE D'UN TRAITEMENT DE FOND

Avant de juger un traitement inefficace, il est recommandé de l'utiliser pendant 3 mois à la posologie maximale tolérée (25mg/semaine pour le Methotrexate, 20mg/j pour le léflunomide et 3g/j pour la sulfasalazine).

3.3 LES BIOTHERAPIES

3.3.1 QU'EST-CE QU'UNE BIOTHERAPIE ?

C'est une nouvelle classe de médicaments qui désignent des dérivés de molécules biologiques naturelles : c'est-à-dire qu'elles ressemblent à des protéines produites par un organisme sain, comme une hormone ou un anticorps.

Elles peuvent ainsi, soit remplacer une protéine inactive ou manquante de l'organisme, soit bloquer l'action d'une protéine déficiente ou produite en excès. Les premières biothérapies ont été l'association d'éléments humains et non-humains provenant de souris (anticorps humanisés ou chimériques). Puis, les parties murines ont été diminuées car elles entraînent une réaction immunitaire inflammatoire visant à éradiquer ces anticorps étrangers, jusqu'à obtenir des anticorps 100% humains. Ces différents anticorps sont différenciés par le suffixe donné à leur DCI (dénomination commune internationale).

- MONAB = Anticorps monoclonal murin (ex : Muromonab)
- XIMAB = Anticorps monoclonal chimérique (ex : Rituximab)
- ZUMAB = Anticorps monoclonal humanisé (ex : Certolizumab)
- MUMAB = Anticorps monoclonal humain (ex : Adalimumab)

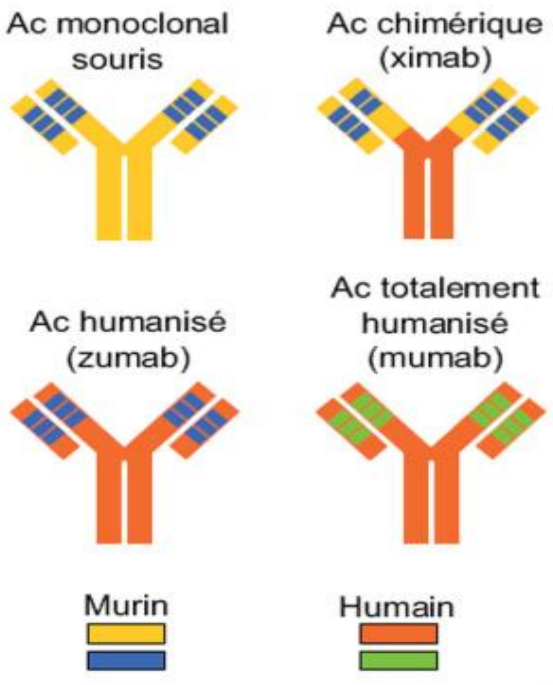


Figure n°12 : Représentation des différents types d'Anticorps

3.3.2 PRODUCTION DES BIOTHERAPIES

A l'inverse des molécules classiques produites à partir de la chimie de synthèse, les biothérapies sont des médicaments issus des biotechnologies, c'est-à-dire issus de techniques de biologie moléculaire. La fabrication est réalisée à partir de cultures de micro-organismes vivants (levures, bactéries) ou de substances prélevées sur des organismes vivants (hormones, extraits d'organes ou de tissus). Les anticorps humanisés sont produits par le fusionnement de l'ADN rongeur, codant pour la région variable spécifique de l'anticorps thérapeutique murin, dans la séquence ADN humaine codant toutes les autres structures de l'anticorps, évitant ainsi une réaction immunitaire. {15}

Les anticorps entièrement humains sont produits par la méthode *phage display* ou par l'intermédiaire de souris transgéniques produisant des anticorps entièrement humains.

3.3.3 UTILITE DES BIOTHERAPIES

Les médicaments pouvant être délivrés à l'officine sont des bloqueurs de cytokines : anti-TNF alpha et anti IL-1. Les chercheurs se sont concentrés sur ces molécules puisqu'elles jouent un rôle clef dans l'inflammation, à l'origine des lésions comme vu précédemment. De plus, elles sont en collaboration avec l'IL-6 à l'origine de la fièvre et de l'asthénie rencontrées chez quasiment 80% des patients.

Physiologiquement, le TNF alpha doit se lier à son récepteur pour avoir un quelconque effet. Le TNF-R (TNF récepteur) existe sous deux formes : le TNF-R1 ou P55 et le TNF-R2 ou P75. Cependant, il existe naturellement des récepteurs solubles au TNF alpha qui vont capter la cytokine et l'empêcher d'atteindre les récepteurs membranaires. On peut dire qu'ils régulent l'action biologique du TNF. Ces récepteurs solubles sont en quantité bien trop insuffisante dans la polyarthrite rhumatoïde, ajouté à cela que des taux élevés de TNF sont retrouvés dans les membranes synoviales. Il faudra donc, soit bloquer directement le TNF alpha soluble, soit mimer les récepteurs solubles artificiellement avant que le TNF ne se lie au « vrai » récepteur, pour créer des complexes inactifs.

Il en est de même pour les bloqueurs de l'interleukine IL-1. Celle-ci est présente en trop grande quantité dans le liquide synovial par rapport à l'antagoniste de son récepteur présent naturellement (IL-1Ra). Ce déséquilibre est d'autant plus grave qu'il faut 100 fois plus d'IL-1Ra pour bloquer l'IL-1. Il est donc nécessaire d'apporter mécaniquement des antagonistes.{16}

3.3.4 INSTAURATION DU TRAITEMENT

Les biothérapies sont des médicaments de deuxième intention. C'est-à-dire qu'on utilisera préférentiellement des traitements « plus classiques » au début de la prise en charge.

Cependant, dans certains cas, elles peuvent être proposées en 1ère intention chez des patients atteints de polyarthrite n'ayant jamais reçu de traitement de fond classique et ayant une maladie très évolutive, avec notamment une atteinte structurale radiographique précoce.

Après le diagnostic, le clinicien doit faire un choix de traitement. Certaines situations physiopathologiques peuvent l'orienter vers telle ou telle classe de médicaments. Le TNF alpha montre une activité pro-inflammatoire systémique et articulaire plus importante que l'IL-1. Sur ces constatations, le clinicien se portera plutôt sur un IL-1Ra pour une polyarthrite peu inflammatoire et sur un anti-TNF alpha pour une très inflammatoire (nombreuses articulations gonflées et douloureuses, atteinte structurale). {17}

Ils sont dans la majeure partie des cas associés au Methotrexate, quel que soit la spécialité utilisée, en l'absence de contre-indication ou de mauvaise tolérance.

Il y a certains pré-requis avant de débuter un traitement par anti-TNF alpha. D'abord une consultation, au cours de laquelle le médecin spécialiste va :

- Evaluer l'activité de la maladie ;
- Vérifier l'absence de contre-indication ;
- Informer le patient des avantages et des risques du traitement ;
- Informer sur les éventuelles complications infectieuses et leur prise en charge ;
- Informer sur la conduite à tenir en cas de symptômes infectieux tels que la fièvre, une toux ou des frissons.

L'activité de la maladie doit être très active (DAS 28 > 5,1) ou active (DAS > 3,2) associée à une corticodépendance. Elle doit être aussi évolutive, c'est à dire qu'il y a une apparition ou une aggravation de lésions radiographiques à 2 examens successifs.

Compte tenu du pouvoir immunosuppresseur de ces thérapies, les patients seront plus disposés à souffrir d'infections. Ils devront donc subir un bilan pré-thérapeutique comprenant :

- Une recherche de tuberculose (IDR à la tuberculine à 5UI et une radiographie du thorax) ;
- Une recherche de foyer infectieux : dentaire, ORL, urinaire ;
- Un examen biologique (NFS, bilan hépatique, sérologies hépatites B, C et VIH après accord du patient) ;
- Une recherche d'antécédent de cancer (personnel, familial).

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par anti TNF alpha ne peut être initié. En cas de tuberculose inactive (« latente »), un traitement antituberculeux prophylactique doit être mis en place avant initiation. Dans tous les cas, le rapport bénéfice/risque doit être réévalué.

Il existe 4 contre-indications absolues à l'usage des anti-TNF alpha :

- Une infection grave type tuberculose ou sepsis ;
- Un processus démyélinisant ;
- Une insuffisance cardiaque modérée à sévère ;
- Une allergie au principe actif ou à l'un des excipients.

3.3.5 LES MEDICAMENTS

3.3.5.1 L'ADALIMUMAB

Il est commercialisé en France depuis le 8 septembre 2003, date de son autorisation de mise sur le marché (AMM), sous le nom d'HUMIRA*. C'est le laboratoire ABBOTT qui le commercialise. Outre la polyarthrite rhumatoïde, il a une AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire, les rhumatismes psoriasiques, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et le psoriasis.

Figure n°13 : conditionnement d'HUMIRA* à l'officine

3.3.5.1.1 MODE D'ACTION

C'est un anticorps monoclonal humain recombinant spécifique du TNF alpha. Cette immunoglobuline va se fixer spécifiquement au TNF alpha soluble, et ainsi bloquer son interaction aux protéines P55 et P75 de son récepteur membranaire, empêchant ainsi la stimulation de nouveaux médiateurs inflammatoires. Il va aussi se fixer à la forme transmembranaire du TNF alpha, ce qui provoque la lyse de la cellule activée. Il a l'avantage d'être totalement humanisé ce qui limite potentiellement les phénomènes d'intolérance. **{18}**

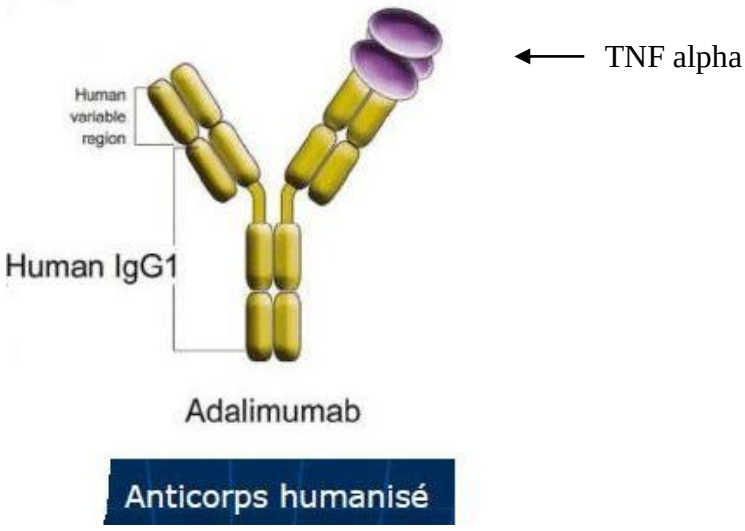


Figure n°14 : représentation de l'adalimumab

3.3.5.1.2 PHARMACOCINETIQUE

L'administration se fera par voie sous-cutanée grâce à un stylo injecteur ou par une seringue pré-remplie à usage unique. Après injection d'une dose de 40 mg, la biodisponibilité absolue moyenne est de 64%.

Il faudra environ 5 jours pour atteindre le pic de concentration sérique.

La demi-vie est longue puisqu'elle est de 14 jours, ce qui permettra une seule injection toutes les deux semaines.

3.3.5.1.3 POSOLOGIE

La posologie recommandée est de 40 mg en une injection sous-cutanée toutes les deux semaines.

3.3.5.1.4 EFFICACITE

Une étude a été menée pendant 2 ans pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'HUMIRA*. Cette étude est menée en comparaison au Methotrexate (MTX) qui est le traitement de fond de référence de la polyarthrite rhumatoïde.

Pour cela on a opposé trois groupes de patients, tous atteints d'une polyarthrite active, caractérisée par au moins 8 articulations douloureuses et autant de gonflées. De plus, aucun n'avait encore reçu de Methotrexate, de cyclophosphamide, de ciclosporine, ou d'azathioprine et n'avait pas encore été traité par plus de deux autres traitements de fond. Par ailleurs ils étaient tous atteints par la maladie depuis moins de 3 ans.

Un groupe a reçu un traitement d'HUMIRA* + placebo, le deuxième groupe a reçu du Methotrexate seul et le dernier groupe l'association Methotrexate + HUMIRA*. Le Methotrexate est dosé à 20 mg par semaine et l'HUMIRA* à une injection SC de 40 mg toutes les deux semaines.

Le tableau qui suit rassemble les résultats des trois scores ACR relevés après 52 et 104 semaines.

Réponse	MTX (n=257)	HUMIRA (n=274)	HUMIRA + MTX (n=268)
ACR 20			
Semaine 52	161 (62,6%)	149 (54,4%)	195 (72,8%)
Semaine 104	144 (56%)	135 (49,3%)	186 (69,4%)
ACR 50			
Semaine 52	118 (45,9%)	113 (41,2%)	165 (61,6%)
Semaine 104	110 (42,8%)	101 (36,9%)	158 (59%)
ACR 70			
Semaine 52	70 (27,2%)	71 (25,9%)	122 (45,5%)
Semaine 104	73 (28,4%)	77 (28,1%)	125 (46,6%)

Tableau n°4 : étude comparative MTX vs HUMIRA vs HUMIRA + MTX

On peut noter que l'association a clairement augmenté les chances de rémission des patients à 52 semaines par rapport aux deux produits utilisés séparément. De plus, elle s'est maintenue au bout des 104 semaines.

Néanmoins, il faut bien noter que l'HUMIRA* n'est pas supérieur au MTX dans chaque ACR à chaque moment.

Il a donc été démontré que l'association HUMIRA* + MTX apporte un réel bénéfice aux patients naïfs de MTX.

Les scores ACR sont corroborés par la mesure de la qualité de vie des patients (grâce à l'échelle HAQ), qui s'est montrée significativement plus importante entre l'examen initial et la 24ème semaine d'étude (6mois), et qui s'est maintenue à la 52ème et à la 104ème semaine.

3.3.5.1.5 TOLERANCE

Question tolérance, au moins un effet indésirable s'est manifesté pour 96% des patients, ce qui a conduit à une moyenne de 12% d'arrêt de traitements. Les problèmes les plus fréquents ont été des infections respiratoires hautes, pharyngites, sinusites, bronchites et des infections urinaires. Celles-ci se sont plus déclarées dans le groupe HUMIRA* + MTX. Un cas de tuberculose a également été rapporté dans ce groupe.

3.3.5.2 LE CERTOLIZUMAB PEGOL

Le certolizumab pegol est commercialisé en France par le laboratoire UCB sous le nom de CIMZIA*. L'autorisation de mise sur le marché pour la polyarthrite rhumatoïde a été reçue le 1er Octobre 2009. Cette spécialité a aussi une indication dans le traitement de la maladie de Crohn.

Figure n°15: Conditionnement de Cimzia 200 mg à l'officine

Le certolizumab pegol est formé par un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant (humain à 95%), dirigé contre le TNF alpha et conjugué à une molécule de polyéthylène glycol (PEG) de 40 kDa (kilodalton).

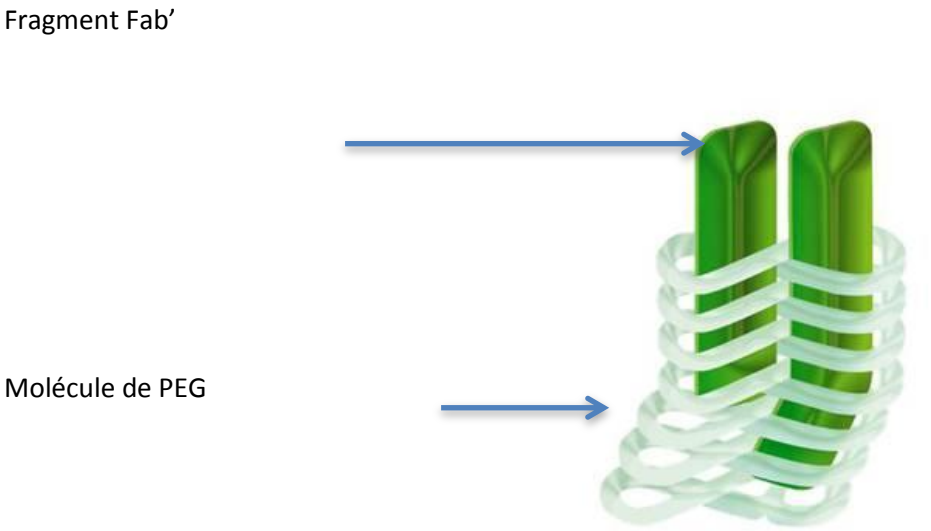


Figure n°16 : Représentation du certolizumab pegylé

3.3.5.2.1 MODE D'ACTION

Cette molécule a une affinité élevée pour le TNF alpha humain et va donc neutraliser de manière sélective et dose-dépendante ses formes solubles et membranaires. A l'inverse de l'adalimumab, il ne contient que le fragment Fc normalement présent dans tout anticorps complet.

Ceci a comme conséquence qu'il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit pas non plus d'apoptose des monocytes ou des lymphocytes. {19}

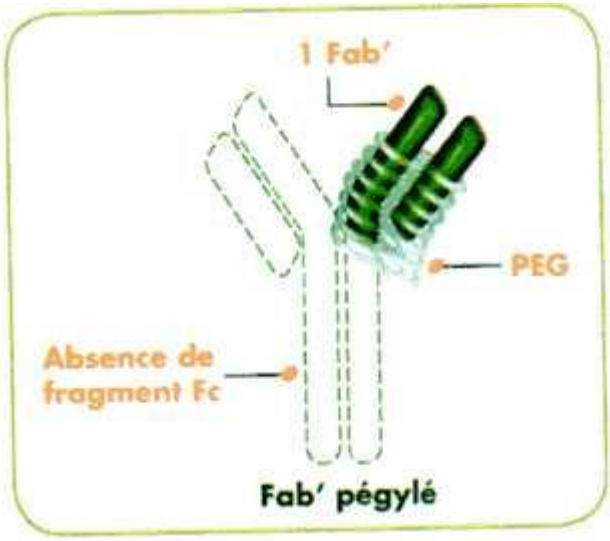


Figure n°17 : Fragment Fab pegylé

3.3.5.2.2 PHARMACOCINETIQUE

L'administration se réalise à l'aide d'une seringue pré-remplie par voie sous-cutanée. Lors des études, la biodisponibilité moyenne atteignait 80% et les concentrations arrivaient à leur maximum 54 à 171 heures après injection.

La demi-vie est de 14 jours, ce qui permet des administrations distantes, mais à prendre en compte en cas de nécessité d'arrêt urgent du traitement.

3.3.5.2.2.1 LA PEGYLATION

On a pu voir que le certolizumab est un anticorps dépourvu de fragment Fc. Celui-ci comporte commme caractéristique d'augmenter la demi-vie. Pour pallier cet handicap, les chercheurs ont greffés une molécule de polyéthylène glycol sur le fragment Fab', pour augmenter la taille et le poids moléculaire. Plusieurs types de protéines pégylées sont possibles. Cela dépend du nombre de chaînes de PEG fixées, de leur structure linéaire ou branchée, du nombre et de leur position de fixation sur la protéine. {20}

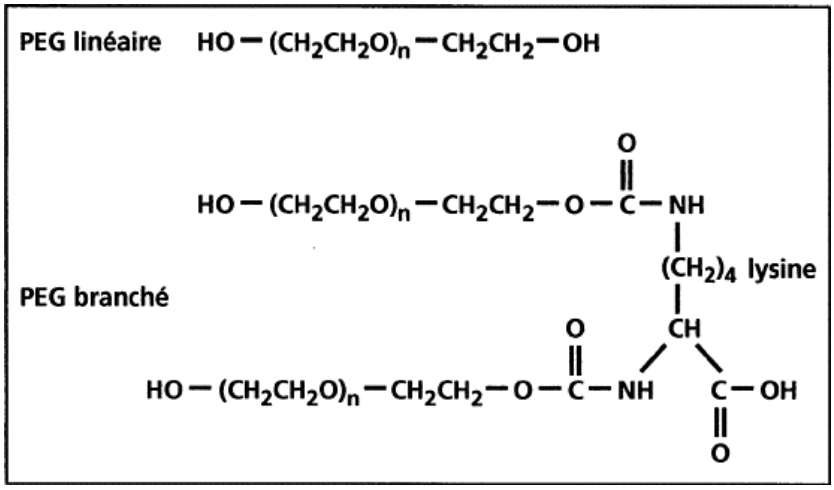


Figure n°18 : Configuration possible de PEG

Cet ajout aura comme principale modification pharmacocinétique de diminuer la clairance de la protéine, augmentant ainsi sa demi-vie. De plus, on observe une diminution de l'opsonisation par les macrophages et de la dégradation par les protéases, due au PEG qui forme une coque protectrice autour de la protéine.

In vivo, l'activité biologique est proportionnelle au poids moléculaire du PEG jusqu'à un certain point où sa taille l'empêche de se fixer à son récepteur. De ce fait, il est très important de déterminer le nombre optimal de chaîne de PEG à fixer.

La pégylation des protéines a aussi comme avantage de diminuer l'immunogénicité, puisque le PEG masque les sites potentiellement antigéniques, à l'origine d'anticorps anti-certolizumab.

Ce sont ces trois propriétés qui allongent la demi-vie de la molécule dans l'organisme.

Les polyéthylènes glycol déconjugués seront rapidement éliminés du plasma et excrétés par les reins.

3.3.5.2.3 POSOLOGIE

L'initiation du traitement commence par une dose de 400 mg, soit deux injections sous-cutanées de 200 mg chacune, le 1er jour, puis à deux et à 4 semaines. La dose d'entretien commence au bout de 6 semaines par une seule injection sous-cutanée de 200 mg à réaliser toutes les 2 semaines par la suite. L'administration de Methotrexate sera poursuivie sauf cas d'intolérance ou de non-réponse.

3.3.5.2.4 EFFICACITE

L'obtention de l'AMM de CIMZIA* en association au MTX, a été possible grâce à l'étude de 1601 patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX (dose > 10mg/semaine), à travers les études RAPID 1 et RAPID 2. L'étude FAST4WARD a été réalisée chez des patients en échec de traitement de fond classique.

Les patients avaient en moyenne 52 ans, 29 articulations gonflées et 22 douloureuses. Leur polyarthrite était considérée comme « active ». Pour les études RAPID 1 et 2, les doses de MTX à l'inclusion étaient respectivement de 13,6 et 12,5 mg/semaine.

	CIMZIA+MTX	PLACEBO+MTX	CIMZIA	PLACEBO
Etude RAPID 1	58,8%	13,6%		
Etude RAPID 2	57,3%	8,7%		
Etude FAST4WARD			45,5%	9,3%

Tableau n°5 : Résultat des ACR 20 à 24 semaines

L'étude RAPID 1 a montrée en plus une progression des dommages structuraux significativement faible à 52 semaines.

L'étude FAST4WARD a permis l'indication de CIMZIA* en monothérapie vu la pertinence des résultats. Cependant, vu la plus grande efficacité en bithérapie et la plus forte proportion d'auto-anticorps produits chez les patients en monothérapie, l'association au MTX est recommandée en première intention.

3.3.5.2.5 TOLERANCE

Les effets indésirables ne représentent que 3 à 4% des motifs d'arrêt de traitement. Les problèmes rencontrés sont similaires aux autres anti-TNF alpha, comme des infections respiratoires hautes et des réactions au point d'injection.

3.3.5.3 L'ETANERCEPT

Il est commercialisé en France sous le nom d'ENBREL par le laboratoire WYETH (aujourd'hui détenu par PFIZER). Il a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en février 2000 dans la polyarthrite rhumatoïde. ENBREL a aussi une AMM dans d'autres maladies telles que les rhumatismes psoriasiques, la spondylarthrite et le psoriasis chez l'adulte. Chez l'enfant à partir de 4 ans, il peut être utilisé en cas d'arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire après échec d'un traitement de fond bien conduit. Par contre, c'est à partir de 8 ans, en cas de psoriasis en plaques sévères chroniques et en cas d'échec aux traitements systémiques et à la photothérapie qu'il peut être introduit. {10}

Figure n°19 : Conditionnement d'ENBREL 25 mg à l'officine

L'etanercept est un dimère composé d'un fragment Fc d'une immunoglobuline G1 et du domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNF-R2 (P75). Il est produit entièrement par génie génétique.

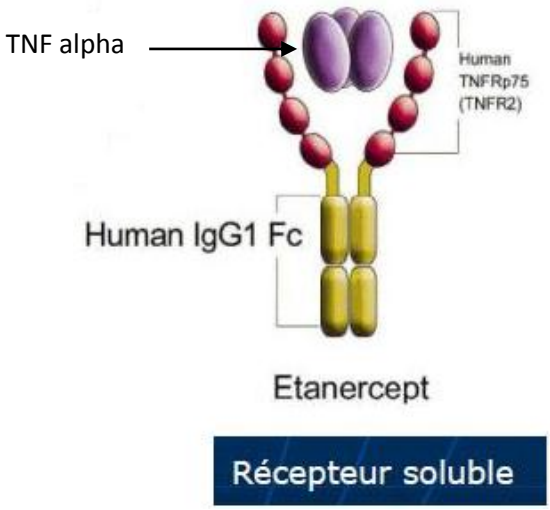


Figure n°20 : Représentation de l'etanercept

3.3.5.3.1 MODE D'ACTION

L'etanercept est le seul anti-TNF alpha qui se présente sous la forme d'un récepteur soluble humain. Comme le montre le schéma ci-dessous, il va se fixer sur le TNF alpha en excès grâce à sa partie mimant le TNFR-2 et le rendre inactif, l'empêchant alors de se fixer aux récepteurs membranaires et de déclencher par la suite le processus inflammatoire par activation cellulaire. L'etanercept a une affinité 1000 fois plus importante pour le TNF alpha que le récepteur soluble présent naturellement ce qui fait de lui un inhibiteur compétitif extrêmement puissant. De plus, le fragment Fc de l'IgG1 permet une meilleure diffusion dans les tissus et une plus longue demi-vie. {21}

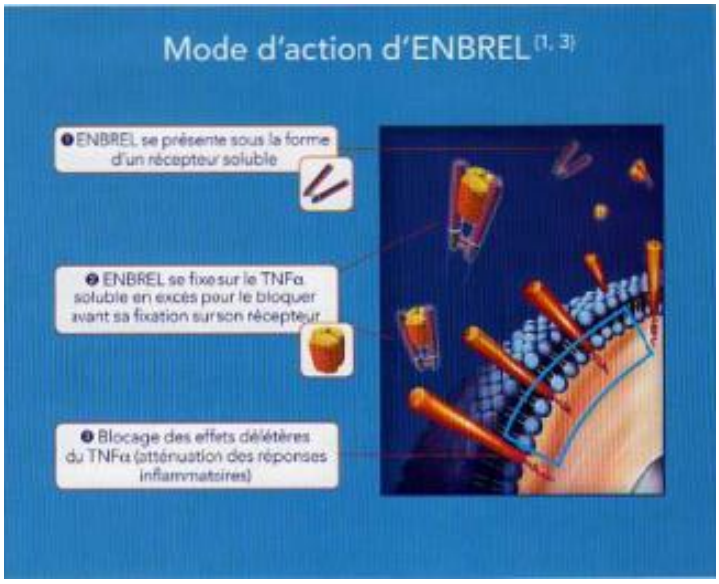


Figure n°21 : Mode d'action d'ENBREL

3.3.5.3.2 PHARMACOCINETIQUE

L'administration se fait comme pour l'HUMIRA* à l'aide d'un stylo injecteur ou d'une seringue par voie sous-cutanée. Après injection d'une dose, la biodisponibilité est de 76%.

L'absorption est longue et il faut donc attendre 48h pour atteindre des concentrations maximales.

La demi-vie est d'environ 70 heures ce qui autorisera une injection par semaine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

3.3.5.3.3 POSOLOGIE

La posologie recommandée est de 50 mg par semaine, administrée en 1 ou 2 injections. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une seule administration a été démontrée.

3.3.5.3.4 EFFICACITE

L'efficacité pure d'ENBREL a été démontrée dans une étude versus placebo. Des doses de 10 mg ou 25 mg ou de placebo ont été administrées deux fois par semaine pendant six mois. Les résultats sont exprimés selon les critères ACR :

TEMPS DE TRAITEMENT	ACR	ENBREL	PLACEBO
3 MOIS	ACR 20	62%	23%
	ACR 50	41%	8%
6 MOIS	ACR 20	59%	11%
	ACR 50	40%	5%

Tableau n°6 : Comparaison de l'efficacité ENBREL vs placebo

De plus on a pu constaté que 15% des patients traités par ENBREL ont eu un score ACR70 à 3 et 6 mois alors que moins de 5% l'ont eu sous placebo. Les réponses cliniques des patients sous ENBREL ont commencé le plus souvent 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement et quasiment la totalité a été répondeur dans les 3 mois.

D'autres études comparatives ont été menées. L'une d'elles a comparé chez 682 patients l'efficacité clinique, la tolérance et l'évolution radiographique suivant différents protocoles thérapeutiques.

Ces patients étaient tous atteints d'une polyarthrite ancienne de 6 mois à 20 ans et avaient eu une réponse inefficace à au moins un traitement de fond excepté le Methotrexate. Une partie recevait du MTX seul (20 mg par semaine), une partie de l'ENBREL seul (25 mg deux fois par semaine) et le troisième groupe recevait l'association ENBREL + MTX.

Les résultats sont exprimés grâce aux scores ACR et DAS (mesuré au début et à la fin de l'étude) après un an de traitement.

Critère	Méthotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Méthotrexate (n = 231)
Réponses ACR [a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5%
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2%
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8%
DAS			
Score à l'inclusion [b]	5,5	5,7	5,5
Score semaine 52 [b]	3,0	3,0	2,3
Rémission[c]	14%	18%	37%

a : les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs
b : les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.
c : la rémission est définie par un DAS <1,6

Tableau n°7 : Résultat d'efficacité clinique à 12 mois MTX vs ENBREL vs ENBREL + MTX

Ce tableau exprime l'efficacité des traitements puisqu'on obtient une réelle réponse clinique au bout d'un an de traitement que ce soit en monothérapie ou en bithérapie.

On peut s'apercevoir que les patients en bithérapie obtiennent des scores ACR 20, ACR 50 et ACR 70 significativement supérieurs à chaque groupe de patients traités en monothérapie. Cette supériorité a été mise en évidence dans d'autres études après 24 mois de traitement.

3.3.5.3.5 TOLERANCE

La tolérance évaluée lors d'étude contre traitement actif (ENBREL vs MTX vs ENBREL + MTX) a montré un taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables, après deux ans d'étude, assez similaire : ENBREL 16%, MTX 21%, et ENBREL + MTX 17%. Les évènements les plus fréquents étaient comme pour l'HUMIRA*, des infections respiratoires hautes, des réactions allergiques, et des réactions aux sites d'injections.

3.3.5.3.6 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Traitement en association avec l'abatacept (ORENCIA* : modulateur de lymphocyte T) : Les études cliniques de cette association ont montré une plus grande incidence d'effets indésirables graves par rapport aux bénéfices attendus. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée.

Traitement en association avec l'anakinra (KINERET* : anti IL-1) : L'association a montré un taux élevé d'infections graves et de neutropénies sans bénéfice supplémentaire. L'association n'est donc pas recommandée.

Administration concomitante avec de la sulfasalazine : une étude clinique a montré la diminution importante du nombre moyen de globules blancs lors d'une association par rapport à l'utilisation seul de chaque médicament. Par conséquent, cette association est à utiliser avec de très grandes précautions.

Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lors d'associations ENBREL avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf sulfasalazine), des AINS ou des analgésiques.

3.3.5.4 L'ANAKINRA

L'anakinra est commercialisé depuis le 8 mars 2002, date de son AMM. Il est produit par le laboratoire suédois Biovitrum Ab sous le nom de KINERET*. Sa seule indication est le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association au Methotrexate. Il se différencie des précédentes spécialités par sa cible qui n'est plus le TNF-alpha mais l'interleukine 1.

Figure n°22 : Conditionnement de Kineret à l'officine

3.3.5.4.1 MÉCANISME D'ACTION

L'anakinra est une forme recombinante, non-glycosylé, de l'antagoniste naturelle du récepteur à l'interleukine 1 : IL-1R1. L'anakinra diffère en l'addition d'une seule methionine à l'extrémité amino-terminale. Il va donc se lier au récepteur sans l'activer, rendant celui-ci inaccessible aux formes alpha et bêta de l'IL-1.{22}

3.3.5.4.2 PHARMACOCINETIQUE

L'administration est réalisée par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue pré-remplie. Après injection, la biodisponibilité absolue est de 95%.

Le pic de concentration plasmatique en principe actif est rapide puisqu'il est atteint au bout de 3 à 7 heures après injection sous-cutané.

Cependant, la courte demi-vie (4 à 6 heures) imposera des injections très rapprochées.

3.3.5.4.3 POSOLOGIE

Il est nécessaire de procéder à une injection de 100 mg d'anakinra tous les jours. Il faut que le patient s'administre le produit sensiblement à la même heure de la journée.

3.3.5.4.4 EFFICACITE

Des études ont étés réalisées sur 472 personnes atteintes de polyarthrite active et sévère, résistantes à d'autres traitements de fond, ayant plus de 10 articulations douloureuses, plus de 9 gonflées.

Temps de traitement	ACR	PLACEBO	KINERET	KINERET+MTX
24 semaines	ACR 20	22%	38%	42%
	ACR 50	8%	15%	24%
52 semaines	ACR 20			38%
	ACR 50			17%

Tableau n°8 : Comparaison des ACR PLACEBO vs KINERET vs KINERET + MTX

D'autres études ont montré une diminution significative des progressions radiologiques lors d'association Methotrexate + Anakinra.

Cependant, il est nécessaire de se rendre compte que même en associant un autre traitement de fond, les taux de réponse ACR 20 ne dépassent pas 50%, à l'inverse des anti-TNF alpha. Ceci même en utilisant de très fortes doses de Methotrexate.

Cela réduit le champ d'utilisation du KINERET*. Les dernières recommandations suggèrent son utilisation en cas d'échec aux anti-TNF alpha ou de contre-indications à ces derniers tels que : une insuffisance cardiaque congestive ou un processus démyélinisant.

3.3.5.4.5 TOLERANCE

Le profil de tolérance apparaît rassurant. L'effet secondaire le plus fréquent est la réaction au point d'injection dans 50 à 80 % des cas, pouvant conduire à l'arrêt du traitement dans 5 % des cas. On ne retrouve pas plus de problèmes infectieux que dans les groupes de patients sous placebo. Des cas de neutropénie, sans traduction clinique, ont été signalés ; la surveillance de l'hémogramme apparaît donc indispensable. L'apparition d'anticorps anti-IL-1Ra est rare, sans conséquence sur l'efficacité et la tolérance du produit.

3.3.6 LIMITES DES BIOTHERAPIES

3.3.6.1 EFFETS INDESIRABLES

Certains effets indésirables sont un motif d'arrêt ou de réévaluation sérieuse du traitement puisqu'ils ont de graves conséquences.

Ils sont souvent dûs à des infections graves car, outre son rôle dans les phénomènes inflammatoires, le TNF alpha a une fonction dans la défense immunitaire lors de processus infectieux.

Au cours d'une étude, on a retrouvé quelques cas de démyélinisation, provoquant un déficit accru chez des patients atteints de sclérose en plaque. Il faut donc aujourd'hui considérer comme une contre-indication un antécédent de sclérose en plaque ou de maladies démyélinisantes du système nerveux central.

Quelques cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés sous infliximab. Il faudra donc une surveillance étroite des patients ayant une insuffisance cardiaque stable et ne pas initier de traitement chez ceux qui ont une insuffisance cardiaque modérée à sévère.

On peut observer, lors du traitement par anti-TNF alpha, l'apparition d'auto-anticorps antinucléaires. Ce phénomène est le plus souvent biologique et ne nécessite pas d'interruption de traitement. Les manifestations cliniques (en particulier, des manifestations cutanées ou évocatrices d'un lupus) restent exceptionnelles et en général sans gravité.

Aujourd'hui, tous les anti-TNF alpha font l'objet d'un plan de gestion des risques, qui consiste en la surveillance des risques identifiés et potentiels, notamment infectieux et carcinogènes. {23}

3.3.6.2 INEFFICACITE OU INTOLERANCE D'UN ANTI-TNF ALPHA

La surveillance clinique et biologique doit être faite à 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois. L'efficacité et la tolérance du traitement sont évaluées conjointement par un rhumatologue et le médecin traitant du patient.

En cas de non-réponse thérapeutique à 12 semaines, il est recommandé d'arrêter le traitement et changer de stratégie thérapeutique.

Un patient est considéré comme répondeur s'il atteint les critères de réponse pendant au moins 24 semaines après l'initiation du traitement à dose efficace.

Une progression structurale, c'est-à-dire l'apparition de nouvelles lésions ou la progression de lésions déjà existantes (érosions, pincements articulaires) doit faire discuter d'une modification de traitement.

En cas d'insuffisance de réponse ou d'échappement secondaire, plusieurs possibilités s'offrent au rhumatologue :

- il peut remplacer le médicament par un autre anti-TNF alpha ;
- s'il ne peut avoir recours à une autre biothérapie, il pourra, le cas échéant, recourir à un traitement de fond classique. Soit un médicament encore jamais prescrit, soit un médicament ayant permis précédemment une réponse même partielle ou alors, dernier choix, une association de traitement de fond.

En cas d'insuffisance de réponse, il n'est pas recommandé d'augmenter la posologie. Par contre, si l'anti-TNF alpha est utilisé seul, il faudra lui associer un traitement de fond avec en premier choix le methotrexate. S'il est déjà présent, il sera conseillé de l'utiliser à la dose maximale tolérée.

Après l'arrêt d'un traitement anti-TNF alpha, on observe une rechute dans 75% des cas à 12 mois. La rechute est d'autant plus tardive que la rémission a été obtenue depuis longtemps, en cas d'ancienneté du traitement anti-TNF alpha. {24}

Un traitement symptomatique local, à base de corticoïdes intra-articulaire, peut également avoir lieu en cas de synovite persistante.

4 LES BIOTHERAPIES A L'OFFICINE

4.1 REGLES DE PRESCRIPTION

Les biothérapies (anti-TNF et autres) sont des médicaments ayant un statut particulier puisqu'ils sont dits « d'exception ». Ils sont inscrits sur liste I. Ce sont des spécialités pharmaceutiques particulièrement coûteuses et d'indications précises dont le remboursement est limité à certaines indications thérapeutiques.

Pour chaque médicament d'exception, la commission de la transparence de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament (nouvelle AFFSAPS)) établit, après avis du haut comité médical de la sécurité sociale, une Fiche d'Information Thérapeutique FIT décrivant les caractéristiques de la spécialité et les seules indications autorisant un remboursement. (ART. R.163-2 code de la sécurité sociale). {25 ; 26}

On reconnaît un médicament d'exception par sa vignette blanche entourée d'un liseré vert.

Leur prescription ne peut se faire que sur une ordonnance « d'exception », c'est à dire une ordonnance à quatre volets :

- Le premier volet pour le patient ;
- le deuxième et troisième pour la sécurité sociale accompagné de la facture ;
- le quatrième pour la pharmacie qui devra l'archiver et le garder pendant une période de 3 ans.

La dispensation sur ordonnance non-spécifique peut se faire, mais le remboursement sera alors impossible.

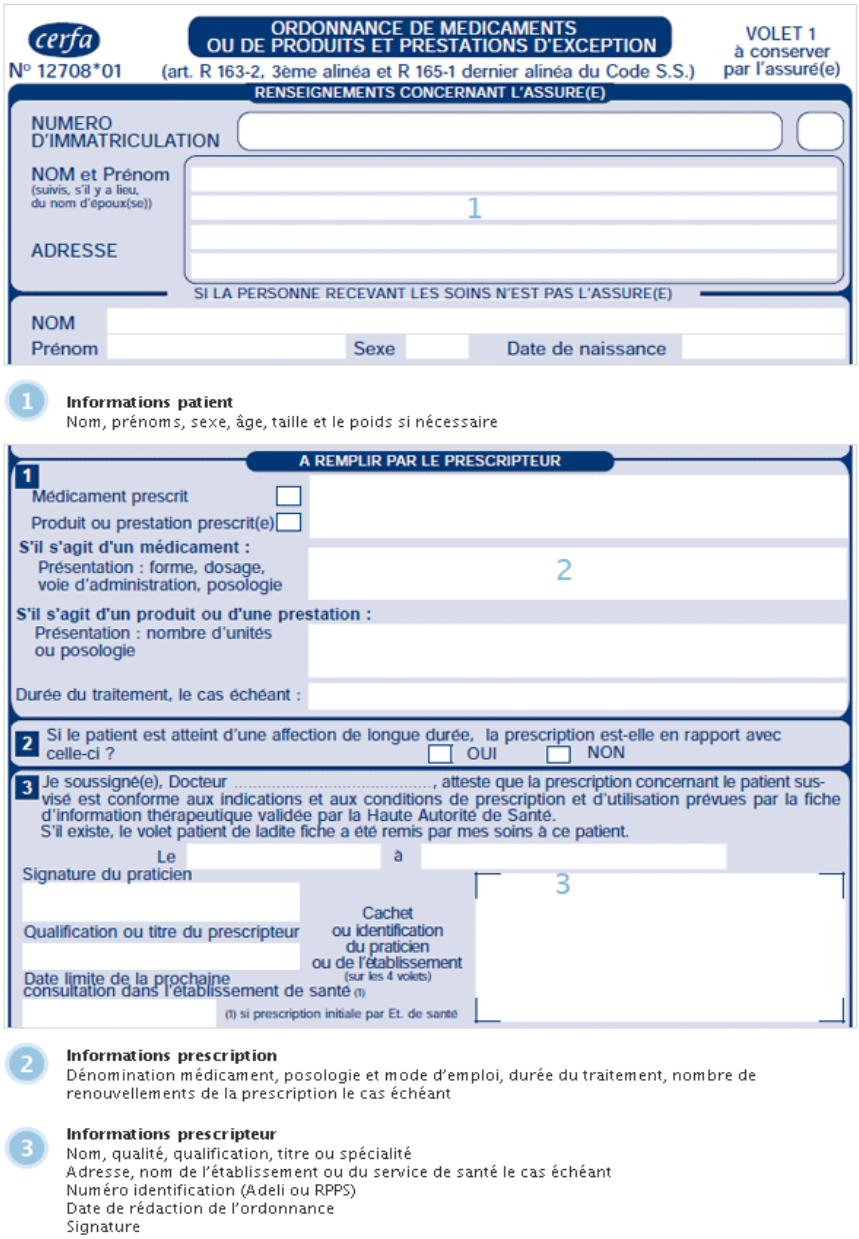


Figure n°23 : Ordonnance de médicaments d'exception {26}

Quel est le cadre de prescription des biothérapies ?

Dans le cadre de la Polyarthrite rhumatoïde, seul un spécialiste hospitalier (rhumatologue, médecin interniste ou pédiatre) est apte à initier une thérapie. Il devra rédiger une prescription initiale hospitalière (PIH) valable 12 mois, sur une ordonnance d'exception. Le renouvellement est possible sur une ordonnance à 4 volets d'un spécialiste de ville avec présentation simultanée de la PIH datant de moins de 1 an.

A l'officine, il sera possible de retrouver ces produits prescrits par un dermatologue (en cas de psoriasis) ou par un gastro-entérologue (pour l'HUMIRA* dans la maladie de Crohn).

4.2 REGLES DE DELIVRANCE

Lors de la présentation de l'ordonnance de médicament d'exception à 4 volets auto-dupliquants, le pharmacien s'assure que celle-ci est remplie conformément aux dispositions de la FIT et complète la partie qui lui est réservée des mentions obligatoires :

- Date de dispensation ;
- N° d'enregistrement à l'ordonnancier ;
- Quantités délivrées ;
- Cachet de la pharmacie sur les 4 volets

Lors du renouvellement, le pharmacien délivre le médicament sur présentation du volet 1 et en transmet une copie accompagnée d'une facture à chaque renouvellement. Il notera les mentions obligatoires sur le volet 1 et sur le volet 4.

Quelle est la prise en charge de ces spécialités ?

ENBREL*, HUMIRA*, CIMZIA* et KINERET* sont remboursés à 65% par la sécurité sociale. Cependant, dans la grande majorité des cas, ils seront prescrits avec la mention ALD (affection longue durée) et seront donc remboursés à 100% par l'assurance maladie.

Conservation d'un anti-TNF alpha après la délivrance

Les spécialités doivent être conservées au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C). Il ne faut jamais les mettre au congélateur. Il existe une trousse isotherme remplie de packs réfrigérants qui assure une température idéale pendant quelques heures.

Les spécialités adultes ont une durée de conservation de 2 ans et celles pédiatriques d'ENBREL de 3 ans. La forme pédiatrique d'ENBREL peut servir à une deuxième injection suivant le poids de l'enfant. Après avoir été reconstitué pour la première injection, la solution préparée peut être conservée 14 jours entre + 2°C et + 8°C jusqu'à la deuxième injection.

4.3 ADMINISTRATION DES ANTI-TNF ALPHA

Les injections sont sous-cutanées et ne nécessitent pas d'hospitalisation. Elles peuvent être effectuées par le patient lui-même ou par un proche après une formation adéquate. Une infirmière peut la pratiquer en cas de doute ou d'appréhension.

En général, la première injection est réalisée à l'hôpital par le spécialiste lui-même ou par une infirmière.

Chaque boîte contient le nombre de seringues ou de stylos appropriés et 2 fois plus de tampons alcoolisés.

Les sites d'injections recommandés sont le devant des cuisses, la zone abdominale (à l'exception d'une zone de 5 cm autour du nombril) et la zone arrière du haut du bras. Il faut éviter les zones sensibles, les zones de cicatrices ou de vergetures.

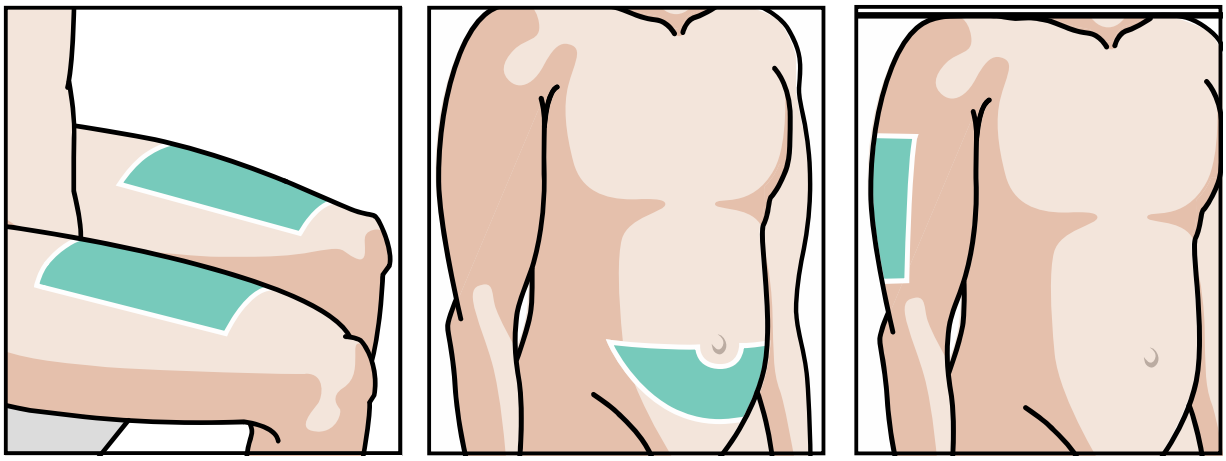


Figure n°24 : zone d'injection d'un anti-TNF alpha {27}

Il faudra toujours attendre 15 à 30 minutes après avoir sorti la seringue ou le stylo du réfrigérateur afin que le produit atteigne la température ambiante.

Il est nécessaire de désinfecter le site d'injection avec un tampon alcoolisé en effectuant des mouvements circulaires et ne plus toucher à cette zone jusqu'à l'injection. Il est possible d'appliquer une poche froide 2 à 3 minutes avant la désinfection pour désensibiliser la peau avant l'injection.

Après chaque injection, le patient devra jeter le stylo ou la seringue dans un collecteur spécifique et les capuchons dans la poubelle d'ordures ménagères.

4.3.1 REALISATION DE L'INJECTION PAR STYLO PRE-REMPLI

Le stylo MYCLIC d'ENBREL :

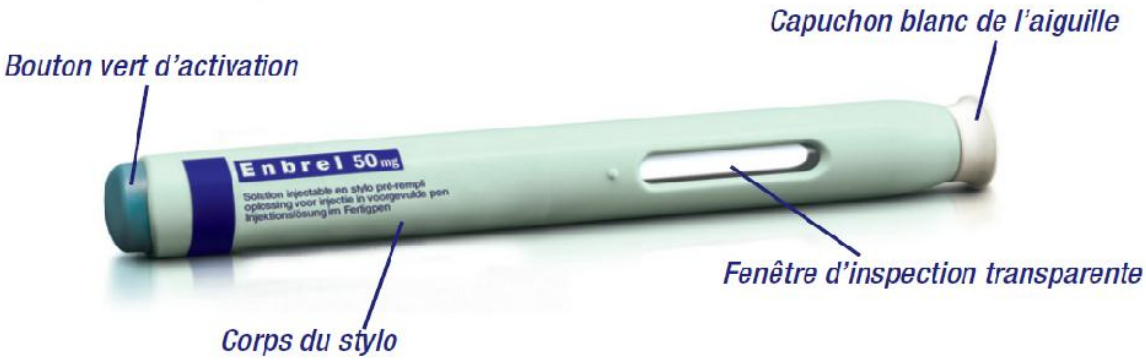


Figure n°25 : le stylo pré-rempli d'ENBREL

Il faut s'assurer que la solution d'ENBREL est limpide, incolore ou jaune pâle et pratiquement exempte de particules visibles. Si ce n'est pas le cas, il faudra utiliser un autre dispositif.

Quand la peau et propre et sèche, il faut retirer le capuchon blanc en le tirant dans l'axe pour éviter de tordre l'aiguille à l'intérieur du stylo.

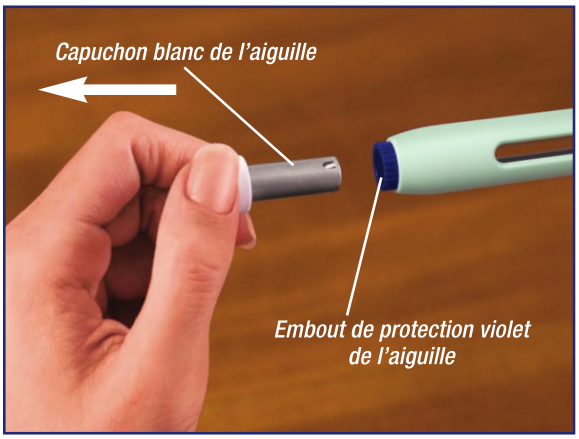


Figure n°26 : Extrémité coté aiguille du stylo {27}

Puis, sans appuyer sur le bouton vert situé sur le dessus du stylo, il faut positionner le stylo à 90° par rapport au site d'injection et appuyer fermement l'extrémité ouverte du stylo contre la peau jusqu'à ce qu'on ne voit plus l'embout de protection violet de l'aiguille.

En maintenant le stylo fermement en place, il faut presser et relâcher immédiatement le bouton vert en haut du stylo avec le pouce, ce qui provoque un clic indiquant le début de l'injection. Au bout d'une dizaine de seconde, un deuxième clic se fait entendre indiquant la fin de l'injection. La fenêtre d'inspection doit normalement être devenue violette pour confirmer l'injection totale de produit. Dans le cas contraire, le patient doit s'adresser à l'infirmière ou à son pharmacien, mais surtout ne pas procéder à une nouvelle injection.

Figure n°27 : injection d'ENBREL {27}

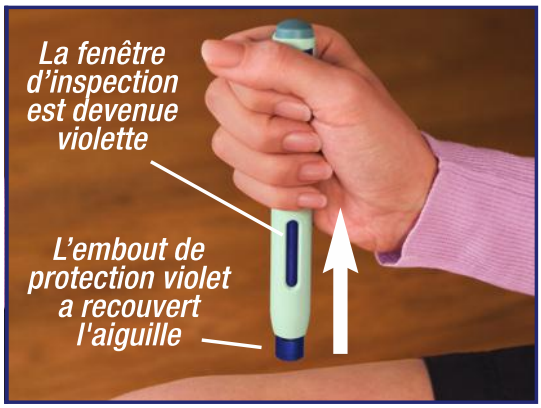


Figure n°28 : Fin de l'injection {27}

Si une goutte de sang apparaît au niveau du site d'injection, le patient doit presser le coton ou la gaze dessus pendant 10 secondes sans frotter.

Le stylo pour HUMIRA*

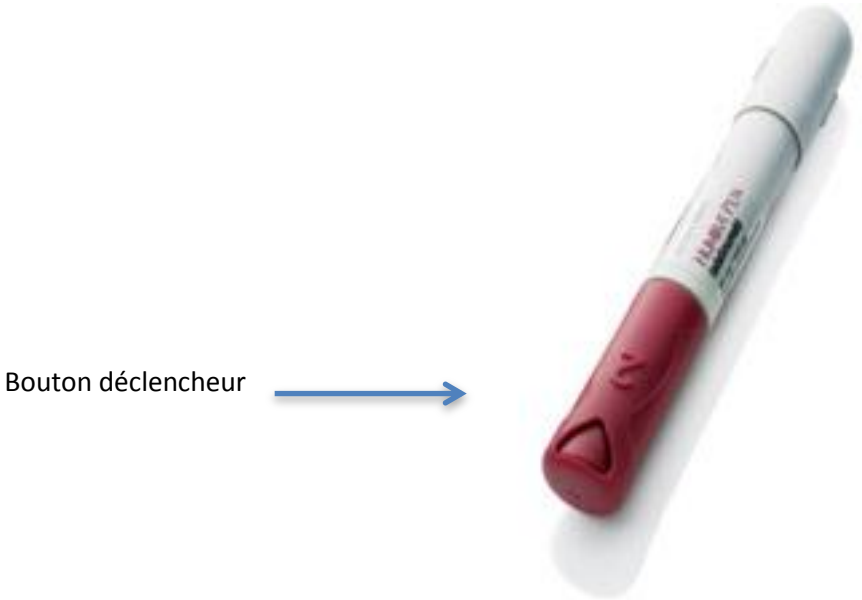


Figure n°29 : Le stylo HUMIRA

En premier lieu, il faut vérifier la solution par la fenêtre de contrôle sur le côté du stylo. Elle doit être limpide et incolore. Si elle est trouble, jaunie ou contient des flocons ou des particules, il ne faut pas l'utiliser. Il en est de même pour un stylo congelé ou ayant séjourné en plein soleil.

Il faut tenir le stylo droit avec le capuchon blanc vers le haut, puis le retirer. Ensuite, il faut tirer d'un seul coup le capuchon rouge. A partir de ce moment, le stylo est préarmé et prêt à l'emploi.

Le patient doit pincer la zone de peau désinfectée d'une main. Avec l'autre main, il va positionner l'embout blanc à 90° par rapport à la peau, et de manière à ce qu'il puisse voir la fenêtre de contrôle. Puis il presse le bouton-déclencheur rouge. De la même manière que le stylo myclic, un clic se fait entendre pour signaler le début de l'injection. Le patient continue à appuyer et à maintenir le stylo pendant 10 secondes. La fin de l'injection est signalée lorsque la fenêtre de contrôle est devenue complètement jaune. Il faut enlever d'un seul coup le stylo, un manchon blanc vient alors recouvrir l'aiguille pour éviter toute piqûre accidentelle.

4.3.2 REALISATION DE L'INJECTION PAR SERINGUE PRE-REMPLIE

Les injections en seringue suivent exactement la même démarche.

Figure n°30 : Seringue pré-remplie de CIMZIA*

Il faut enlever le capuchon de l'aiguille d'un mouvement ferme (boucle dans le cas de CIMZIA*), dans l'axe de la seringue. Lorsqu'on le retire, il peut y avoir une goutte

à l'extrémité de l'aiguille. Ceci n'est pas à considérer comme un problème. Par contre, il ne faut pas toucher ou cogner le piston, ce qui pourrait causer une perte de principe actif.

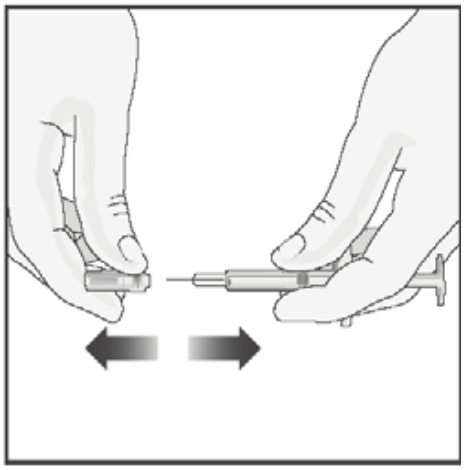


Figure n°31 : Seringue contenant l'anti-TNF alpha

Il est préférable de piquer dans l'abdomen qui est une zone moins douloureuse. Lorsque la peau est propre et sèche, le patient prendra la seringue comme un crayon dans une main. De l'autre, il formera un pli cutané en pinçant la peau. Le patient piquera la peau d'un geste franc (sans trop de force, ni trop lentement), selon un angle compris entre 45° et 90° au sommet du pli.

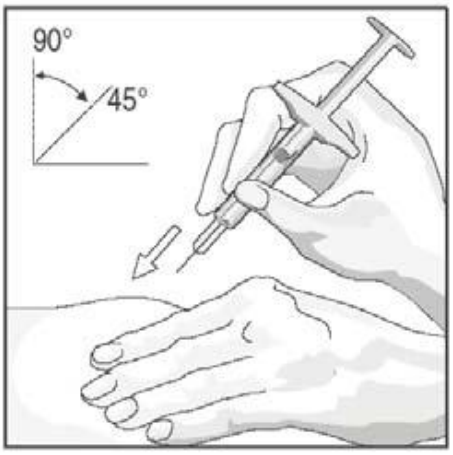


Figure n°32 : Angle d'attaque de la seringue

Une fois l'aiguille entièrement insérée, il faut relâcher un peu la peau. Puis, la solution est injectée sur un rythme lent mais régulier, tout en maintenant la seringue près de la base pour la stabiliser, à l'aide de l'autre main.

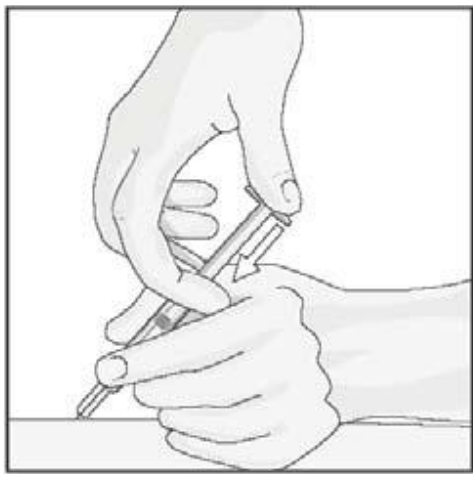


Figure n°33 : Injection de la solution

Lorsque la seringue est vide, il est temps de retirer l'aiguille en s'assurant de garder le même angle que lors de l'introduction. Il ne faut ni frotter ni masser le site de l'injection mais il est possible de le recouvrir d'un pansement.

Il ne faut pas reboucher l'aiguille, simplement la jeter dans un collecteur prévu à cet effet.

Figure n°34 : Exemple de collecteur pouvant accueillir les seringues

4.4 CONSEILS AUX PATIENTS

4.4.1 LA CARTE DE SURVEILLANCE

Lors de la première délivrance d'un anti-TNF alpha, une carte de surveillance sera remise au patient soit par le spécialiste soit par le pharmacien. Cette carte sert de liaison entre le patient et les différents médecins consultés. Le patient doit reporter sur celle-ci les dates des injections faites ainsi que celle à prévoir pour ne pas en oublier une. Il peut également noter les endroits où il a fait ses injections pour ne pas se piquer au même endroit deux fois consécutives. Il peut y noter les effets indésirables qu'il a ressentis.

Enfin il devra noter le nom ainsi que les coordonnées du spécialiste qui le suit en cas de soucis.

4.4.2 EN CAS D'OUBLI ?

La dose oubliée doit être injectée dès que possible sauf si la prochaine dose est programmée le lendemain, dans ce cas l'injection ne doit pas avoir lieu. Deux doses ne doivent jamais être injectées le même jour ni la veille l'une de l'autre pour compenser un oubli. {19}

4.4.3 SYMPTOMES INHABITUELLES

Certains symptômes doivent alerter le patient et le mener à une consultation urgente.

- **Signes d'infections graves :** une fièvre élevée avec ou sans toux, des frissons, un essoufflement ; une zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations ;
- **Signes d'aggravation d'une insuffisance cardiaque :** une fatigue, un essoufflement à l'activité, des oedèmes des chevilles, une coloration bleuâtre des ongles ou des lèvres.
- **Signes de troubles du système nerveux :** des engourdissements ou des fourmillements, des troubles de la vision, des douleurs oculaires, ou une apparition de faiblesse dans les bras ou les jambes ;

- **Signes de troubles sanguins :** des saignements, ecchymoses, ou pâleur

En cas de fièvre, il ne faut surtout pas faire son injection. Il est nécessaire de consulter son médecin, qui selon le besoin prescrira un traitement contre l'infection. Le traitement contre la PAR ne peut être repris que lorsque l'infection est traitée et après accord du médecin.

Des réactions au site d'injection, caractérisées par des érythèmes, des démangeaisons, un gonflement, sont très fréquentes. Cependant, leurs survenues diminuent après le premier mois de traitement.

4.4.4 EN CAS GROSSESSE

Etant donné la demi-vie plasmatique des biothérapies, une interruption de l'effet pharmacologique est possible après quelques jours de traitement. Ceci peut présenter un intérêt en cas d'événement. {28}

Différents cas peuvent apparaître :

- Si la patiente désire concevoir un enfant, elle devra en discuter avec son spécialiste avant de décider d'un arrêt du traitement ;
- Si la patiente découvre sa grossesse, elle arrêtera immédiatement son traitement, procédera à une surveillance échographique et une déclaration à la pharmacovigilance devra être effectuer par un professionnel de santé (médecin, pharmacien, le laboratoire).

Dans tous les cas, le spécialiste proposera une contraception efficace (pilule contraceptive) avant le début du traitement.

Par ailleurs, un homme peut très bien concevoir un enfant car aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour.

4.4.5 LES VACCINS

Il est impératif que les patients soient à jour dans leurs vaccinations. Par ailleurs, certains modes de vie ou situation (voyages, travail, jeunes enfants) exigent une vaccination adéquate. Pour cela, le spécialiste ou le médecin traitant doit proposer de réaliser certains vaccins avant la mise en place du traitement anti-TNF alpha.

Il faut savoir que certains vaccins ne sont pas compatibles avec une thérapie par anti-TNF alpha. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués car il y a un risque de survenue de la maladie elle-même (ex : la varicelle).

Les vaccins dits « inactivés » sont possibles pendant la période de traitement.

Les vaccins « vivants atténués» sont contre-indiqués	- BCG - Vaccin ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole) (PRIORIX*, MMR Vax PRO*) - Vaccin contre la fièvre jaune (STAMARIL*) - Vaccin contre la varicelle (VARIVAX*, VARILRIX*) - Vaccin anti-poliomyélite buvable (réservé aux situations d'épidémie)
Les vaccins « inactivés » sont possibles	- Vaccin contre la grippe saisonnière - Vaccins contre les hépatites A et B (HAVRIX*, GenHevac B*, ENGERIX B*) - Vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, l'*haemophilus influenzae b* (INFANRIX QUINTA*, PENTAVAC*) - Vaccin contre le méningocoque (MENINGITEC*) - Vaccin contre le pneumocoque (PNEUMO 23*, PREVENAR*) - Vaccin contre la fièvre typhoïde (THYPHERIX*) - Vaccin anti-poliomyélite par voie injectable (REVAXIS*)

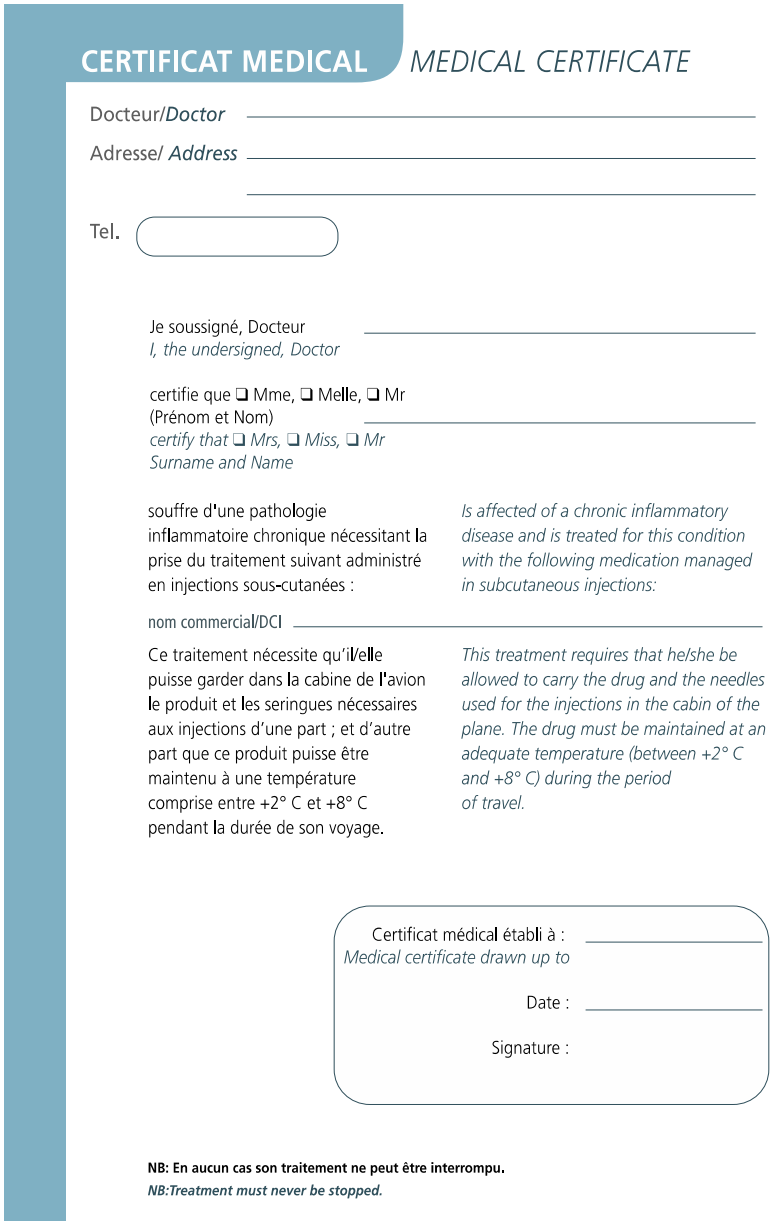
Tableau n°9 : Vaccination possible et impossible sous anti-TNF alpha

4.4.6 EN CAS DE VOYAGE

Il est recommandé de planifier ses vacances en fonctions de ses injections. Dans le cas de vacances en France, il est conseiller aux patients de se fournir dans les pharmacies du lieu de résidence. {29}

Pour les voyages à l'étranger, certains documents sont nécessaires et doivent restés à porter de main :

- Une ordonnance (ou un duplicata) en anglais en utilisant non pas le nom de marque mais la DCI du médicament. Cette ordonnance peut être nécessaire lors du passage de la douane ou en cas de séjour prolongé ;
- Un certificat en anglais attestant de la maladie et de la nécessité de transporter des dispositifs d'injection en cabine et non en soute (les températures en soute sont trop basses, et risqueraient de congeler et détériorer les médicaments).



CERTIFICAT MEDICAL *MEDICAL CERTIFICATE*

Docteur/*Doctor* _____

Adresse/ *Address* _____

_____

Tel.

Je soussigné, Docteur _____
I, the undersigned, Doctor

certifie que ❑ Mme, ❑ Melle, ❑ Mr
(Prénom et Nom) _____
certify that ❑ Mrs, ❑ Miss, ❑ Mr
Surname and Name

souffre d'une pathologie inflammatoire chronique nécessitant la prise du traitement suivant administré en injections sous-cutanées :

Is affected of a chronic inflammatory disease and is treated for this condition with the following medication managed in subcutaneous injections:

nom commercial/DCI _____

Ce traitement nécessite qu'il/elle puisse garder dans la cabine de l'avion le produit et les seringues nécessaires aux injections d'une part ; et d'autre part que ce produit puisse être maintenu à une température comprise entre +2° C et +8° C pendant la durée de son voyage.

This treatment requires that he/she be allowed to carry the drug and the needles used for the injections in the cabin of the plane. The drug must be maintained at an adequate temperature (between +2° C and +8° C) during the period of travel.

Certificat médical établi à : _____
Medical certificate drawn up to

Date : _____

Signature :

NB: En aucun cas son traitement ne peut être interrompu.
NB:Treatment must never be stopped.

Figure n°35 : Certificat médical Français/Anglais

Le patient doit prévoir les quantités de traitement nécessaires pour la durée du traitement ainsi que le matériel pour l'élimination des déchets de soins. Il doit avoir de quoi le conserver à l'aide de plaques réfrigérantes lors du déplacement et si besoin faire appel au personnel de bord lors de vol long courrier.

Au moins quinze jours avant le départ, les patients doivent faire une demande de carte européenne d'assurance maladie (CEAM). Elle est valable un an, est individuelle et nominative. Selon la législation et les formalités du pays, il est possible d'avoir une prise en charge des frais médicaux ou d'avoir à avancer les frais et de se faire rembourser par la sécurité sociale au retour.

De plus, le patient devra vérifier les vaccins à réaliser en fonction de la destination sur le site internet de l'institut Pasteur. Le pharmacien contrôlera la possibilité d'effectuer les vaccins. Concernant les pays à risques de paludisme, il n'y a pas de contre-indications à l'utilisation d'anti-TNF alpha avec les antipaludéens.

4.4.7 EN CAS D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES OU DENTAIRES

En cas d'intervention chirurgicale programmée, l'anti-TNF alpha sera arrêter au moins deux semaines à l'avance, devant le risque infectieux que comporte toutes opérations. Il est important de prévenir le chirurgien à l'aide de la carte de surveillance. Une antibiothérapie sera généralement prescrite pour couvrir le risque infectieux. Suite à l'opération, l'anti-TNF alpha ne sera réintroduit qu'après cicatrisation totale des plaies et en l'absence d'infection.

En cas de brûlures sévères et étendues, il sera obligatoire d'arrêter le traitement jusqu'à cicatrisation.

En général, un contrôle dentaire avec radio panoramique est prescrit avant l'instauration du traitement, pour réaliser si besoin les soins appropriés.

Lors d'intervention basique comme un détartrage ou une carie, une simple antibiothérapie pourra être prescrite pas le dentiste. Par contre, pour des abcès ou des extractions dentaires, il sera recommander d'arrêter le traitement au moins deux semaines avant les soins et une couverture antibiotique sera mise en place.

5 CONCLUSION

On a pu voir à découvrir à travers l'histoire les progrès thérapeutiques réalisés dans le traitement des rhumatismes.

La science est partie comme toujours des plantes, avec le quinquina ou le saule, pour en extraire ses composés actifs. Puis, grâce à l'expansion de la chimie de synthèse, une foule de médicaments est apparue sur le marché. Cependant, la plupart de cela ont fait leurs temps, puisqu'à part une poignée, ils ne sont plus utilisés.

Ils ont été supplanté par une nouvelle famille de molécule : les biothérapies. Cette classe, qui qualifie des médicaments dérivés de molécules biologiques, a montré une capacité supérieure de mise en rémission de la maladie. Elles sont actuellement en pleine croissance et il faut s'attendre à la mise sur le marché de plusieurs d'entre elles, car elles font l'objet de toutes les convoitises par les industriels pharmaceutiques.

Par ailleurs, les officines vont voir apparaître un certains nombres de spécialités, qui étaient précédemment en réserve hospitalière. C'est pour cela que les équipes officinales doivent se tenir au fait des mesures de bonne prise en charge des biothérapies.

Aujourd'hui, les biothérapies que nous connaissons se fondent sur le principe de « l'immunisation passive », c'est à dire que l'on injecte des anticorps à un organisme pour l'aider à se défendre. A l'inverse, les biothérapies de demain se basent sur « l'immunisation active », à la manière des vaccins. Elles aideront l'organisme malade à produire ses propres défenses. Ces produits sont appelés des « Kinoïdes », fabriqués par la société NEOVACS. Les kinoïdes, qui sont l'association d'une cytokine cible et d'une protéine porteuse étrangère, vont induire une réponse immunitaire avec production d'anticorps polyclonaux dirigés contre cette cytokine cible. Ces thérapies sont déjà en phase II dans la polyarthrite rhumatoïde et seront un grand bon en avant dans le traitement des maladies auto-immunes. {30}

Figures

Figure n°1 : Exemple de la liaison TNF alpha-récépteur membranaire

(Revue Rhumato 2002, biothérapies et polyarthrite rhumatoïde)

Figure n°2 : Mécanisme immunologique de la pathologie

Figure n°3 : Comparaison d'une articulation normale et pathologique

(www.carenity.com/polyarthrite-rhumatoïde)

Figure n°4 : Traduction clinique de la pathologie au niveau de la main

(www.rhumato.org)

Figure n°5 : Incidence des lésions suivant les articulations du corps

(www.arthrites.be/images/squelette.jpg)

Figure n°6 : Déformation de mains d'un point de vue radiologique

(www.rhumato.info/photogallery/mains.jpg)

Figure n°7 : Mécanisme physiologique de l'inflammation et de la douleur

(Dr Bruno Laviolle ; Les anti inflammatoire stéroïdiens ; CHU Rennes ; Centre d'investigation clinique)

Figure n°8 : Action des AINS sur le métabolisme de l'acide arachidonique

(Dr Bruno Laviolle ; Les anti inflammatoire stéroïdiens ; CHU Rennes ; Centre d'investigation clinique)

Figure n°9 : Action anti-inflammatoire des AIS

(Dr Bruno Laviolle ; Les anti inflammatoire stéroïdiens ; CHU Rennes ; Centre d'investigation clinique)

Figure n°10 : Molécule de sulfasalazine

(www.drugs.com)

Figure n°11 : Conditionnement de NOVATREX à l'officine

(www.docteur3W.com)

Figure n°12 : Représentation des différents types d'Anticorps

(www.jim.fr)

Figure n°13 : Conditionnement d'HUMIRA* à l'officine

(www.abbott.ch)

Figure n°14 : Représentation de l'adalimumab

(www.biothérapie.net)

Figure n°15 : Conditionnement de Cimzia 200 mg à l'officine

(guide de suivi d'un patient traité par cimzia)

Figure n°16 : Représentation du certolizumab pegylé

Figure n°17 : Fragment Fab' pegylé

Figure n°18 : Configuration possible de PEG

(Isabelle Macquin-Mavier, Christophe Hezode, Daniel Dhumeaux ; Principe de pegylation, les interférons pégylés

Figure n°19 : Conditionnement d'ENBREL* 25 mg à l'officine

(www.pfizer.com)

Figure n°20 : Représentation de l'etanercept

(www.pfizer.com)

Figure n°21 : Mode d'action d'ENBREL

(Guide de bonne pratique d'ENBREL)

Figure n°22 : Conditionnement de Kineret à l'officine

(Image Biovitrum Ab)

Figure n°23 : Ordonnance de médicaments d'exception

(www.meddispar.fr)

Figure n°24 : Zone d'injection d'un anti-TNF alpha

(www.docvadis.fr)

Figure n°25 : le stylo pré-rempli d'ENBREL

(www.docvadis.fr)

Figure n°26 : Extrémité côté aiguille du stylo

(www.docvadis.fr)

Figure n°27 : Injection d'ENBREL

(www.docvadis.fr)

Figure n°28 : Fin de l'injection

(www.docvadis.fr)

Figure n°29 : Le stylo HUMIRA

(www.abbott.fr)

Figure n°30 : Seringue pré-remplie de CIMZIA*

(image bonne pratique de cimzia)

Figure n°31 : Seringue contenant l'anti-TNF alpha

Figure n°32 : Angle d'attaque de la seringue

Figure n°33 : Injection de la solution

Figure n°34 : Exemple de collecteur pouvant accueillir les seringues

(www.vimedis.fr)

Figure n°35 : Certificat médical Français/Anglais

Tableau

Tableau n°1 : Exemple d'AINS fréquemment utilisés

Tableau n°2 : Facteurs de risque de complications digestives graves sous AINS

Tableau n°3 : AIS fréquemment utilisés à l'officine

Tableau n°4 : étude comparative MTX vs HUMIRA vs HUMIRA+MTX

(RCP de l'HUMIRA*)

Tableau n°5 : Résultat des ACR 20 à 24 semaines

Tableau n°6 : Comparaison de l'efficacité ENBREL vs placebo

Tableau n°7 : Résultat d'efficacité clinique à 12 mois MTX vs ENBREL vs ENBREL + MTX

(RCP d'ENBREL*)

Tableau n°8 : Comparaison des ACR PLACEBO vs KINERET vs KINERET + MT

Tableau n°9 : Vaccination possible et impossible sous anti-TNF alpha

Bibliographie

{1} Tortora J ; Derrickson B; Principes d'anatomie et de physiologie, 4ème édition ;2007 ;

{2} Sany J. Polyarthite de l'adulte. Conception actuel. Ed John Libbey Eurotexte juin 2003

{3} David Male, Jonathan Brostoff, David B.Roth, Ivan Roitt Immunologie 7eme édition, traduction Pierre L. Masson 2007 : 409

{4} De l'immunopathologie aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde

{5} CHU montpellier Combe B. 2006

{6} Kindt T, Goldsby R, Osborne B ;Immunologie 6ème édition 2008 ; 418

{7} KushnerI. C-reactive protein in rheumatology. Arthritis Rheum 1991 ;34 :1065-68

{8} Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D , Goldsmith. The american college of rheumatology preliminary core set of disease activity measure for rheumatoid arthritis clinical trial. Arthitis rheum 1993 ;36

{9} DAS-SCORE.NL – Disease Activity Score in Rheumatoid Arthitis. (www.das-score.nl)

{10} Cohen Y, Jacquet C ;Guide de pharmacie clinique ; Cohen Y, Jacquet C ; abrégé de pharmacologie 6ème édition 326-340

{11} Revue du rhumatisme 2008, Vol 75. S12-S19 : Modalités pratiques d'utilisation des glucocorticoïdes chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde

{12} Fautrel B, ConstantinA, Morel J, Vitteboq O, Cantagrel A, Combe B, Dougados M. Recommandations de la société Française de Rhumatologie pour l'utilisations des agent anti-TNF alpha chez les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum 2006 ;73 :736-35

{13} Actualités pharmaceutiques hospitalières ; n°27 ; Août 2011

{14} VerstappenSMM, van ALBADA-Juipers GA, Blaauw AAM. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. ANN Rheum Dis 2005 ;64 :38-43

{15} sSiberil, C-A Dutertre, C. Boix, J-L Teillaud ; Transfusion Clinique et biologique, Vol 12, Issue 2 ; June 2005, pages 114-122 ; Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique

{16} Deleuran BW, Shu CQ, Field M, et al. Localization of interleukin-1 alpha, type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane

and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1992; 31:801-809.

{17} Dayer JM. Interleukin-1 or tumor necrosis factor-alpha : which is the real target in rheumatoid arthritis ? J Rheumatol 2002

{18} Jeffrey L. Kaine ;Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis ; Current therapeutic research ; Vol 68, Number 6, December 2007

{19} Actualités pharmaceutiques ; n°501, Décembre 2010

{20} Francesco M. Veronese, Gianfranco Pasut ; PEGylation: Posttranslational bioengineering of protein biotherapeutics ; ; 2008

{21} Marvin M. Goldenberg ; Etanercept, a novel drug for the treatment of patient with severe, active rheumatoid arthritis ; Nov 1999

{22} Clinical Therapeutics, Vol 26 ; Issue 12, Dec 2004, Review of recombinant human interleukin-1 antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis

{23} Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. Arthritis &. Rheumatism 2001

{24} Olivier Brocq, Elodie Millasseau, Christine Albert, Christian Grisot, Philippe Flory, Christian-Hubert Roux, Liana Euller-Ziegler Revue du rhumatisme, Vol 76, Issue 7, July 2009,

{25} www.legifrance.gouv.fr

{26} www.droitpharma.fr

{27} www.docvadis.fr

{28} www.lecrat.org

{29} www.ameli.fr/assures/droits-et-demarches/a-l-etranger/index.php

{30} www.neovacs.fr

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : LORTHOIS
Prénom : PIERRE

Titre de la thèse : Les biothérapies à l'officine dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde

Mots-clés : inflammation, arthrite, cytokine, anti-inflammatoire, traitement de fond, anti-tnf alpha, anti-IL-1, médicament d'exception, injection, vaccins,

---

Résumé : La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie qui affecte les articulations. Elle provient d'une inflammation permanente du tissu synovial. Outre les médicaments calmant les douleurs, il existe des traitements de fond pour stopper la maladie. Dans ce domaine, de nouvelles thérapies sont apparues, ce sont les biothérapies. Elles bloquent l'action des cytokines inflammatoires. Les spécialités disponibles à l'officine ont un statut d'exception et nécessitent une administration particulière. De plus, une surveillance étroite et un suivi du patient doivent être mis en place.

Membres du jury :

Président :	Monsieur le professeur B. GRESSIER Professeur de Pharmacologie, Université de Lille II Pharmacien, praticien hospitalier, CH Armentières
Assesseur :	Monsieur le professeur T. Dine Professeur pharmacie clinique, Université de Lille II Pharmacien, praticien hospitalier, CH Haubourdin
Membre extérieur :	Monsieur P. COUPE Pharmacien, praticien hospitalier, CH Valenciennes