

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

REMERCIEMENTS

Je dédie cette Thèse :

A ma mère,

A mon père,

En témoignage de ma gratitude, avec toute mon affection, en les remerciant pour leur patience durant les années d'études.

A ma soeur,

Pour sa complicité et son aide pendant le cursus universitaire.

A mes frères,

A ma famille,

A Arnaud,

Pour son soutien et son affection.

A mes amis.

A notre Président de Thèse.

Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud

*Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de
juger cette Thèse.*

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A nos Juges.

Monsieur le Professeur Philippe Bertin,

Professeur de Médecine des Hôpitaux

Initiateur de ce sujet, je vous remercie de votre disponibilité et de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette Thèse.

Monsieur Francis Comby,

Maître de Conférences

Je vous remercie sincèrement de participer à cette Thèse.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I - LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I - DÉFINITION

II - EPIDÉMIOLOGIE

III - ETIOLOGIE

III - 1. FACTEURS PSYCHOLOGIQUES

III - 2. FACTEURS ENDOCRINIENS

III - 3. FACTEURS D'ENVIRONNEMENT

III - 4. FACTEURS GÉNÉTIQUES

IV - PHYSIOPATHOLOGIE

Rôle des différentes cellules

V - SIGNES CLINIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

V - 1. LES SIGNES CLINIQUES

V - 1.1. Les signes articulaires

V - 1.2. Les signes extra-articulaires

V - 2. LES SIGNES BIOLOGIQUES

V - 3. LES SIGNES RADIOLOGIQUES

VI - EVOLUTION- PRONOSTIC

VII - DIAGNOSTIC

VIII - TRAITEMENT

VIII - 1. L'INFORMATION DU MALADE

VIII - 2. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX GÉNÉRAL

VIII - 2. 1. Traitements symptomatiques

VIII - 2. 2. Traitements de fond

VIII - 3. TRAITEMENTS NON-MÉDICAMENTEUX

VIII - 3. 1. Traitement local

VIII - 3. 2. Traitement chirurgical

VIII - 3.3. Réadaptation fonctionnelle

VIII - 4. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

CHAPITRE II - LA CICLOSPORINE A DANS L'INDICATION POLYARTHRITE RHUMATOIDE

I - DÉFINITION DE LA CICLOSPORINE A

II - HISTORIQUE

III - INDICATION DE LA CICLOSPORINE A DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

IV - FORMES COMMERCIALES ET GALÉNIQUES

IV - 1. FORMES COMMERCIALES

IV - 2. FORMES GALÉNIQUES

V - PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

V - 1. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

V - 1.1. Effets de la ciclosporine A sur la production des cytokines et immunorégulation

V - 1.2. Mécanismes d'action biochimiques

V - 1.3. Effets de la ciclosporine sur les os et les autres tissus connectifs

V - 2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

V - 2.1. L'absorption

V - 2.2. La distribution

V - 2.3. Le métabolisme

V - 2.4. L'élimination

VI - POSOLOGIE

VI - 1. QUELLE DOSE UTILISER ?

VI - 2. RECOMMANDATIONS DU CONSENSUS INTERNATIONAL

VII - EFFICACITÉ DE LA CICLOSPORINE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

VII - 1. EFFICACITÉ CLINIQUE

VII - 2. EFFICACITÉ BIOLOGIQUE

VII - 3. ETUDES D'EFFICACITÉ DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

VII - 3.1. Ciclosporine A vs. placebo

VII - 3.2. Essai contrôlé canadien à faible dose

VII - 3.3. Ciclosporine A vs. azathioprine

VII - 3.4. Ciclosporine A vs. D-pénicillamine

VII - 3.5. La ciclosporine A dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire

VII - 4. EFFICACITÉ - PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

VII - 4. COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ SANDIMMUM*/NEORAL*

VII - 5. ACTION SUR L'ÉVOLUTION DES DESTRUCTIONS ARTICULAIRES

VII - 6. EFFICACITÉ DE LA CICLOSPORINE A À LONG TERME

VIII - EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS

VIII - 1. HYPERTENSION ARTÉRIELLE

VIII - 2. NEPHROTOXICITÉ

VIII - 2.1. Altérations fonctionnelles

VIII - 2.2. Altérations structurales

VIII - 2.3. Paramètres de mesure de la néphrotoxicité et dose de ciclosporine à utiliser

VIII - 3. CICLOSPORINE ET NÉOPLASIES

VIII - 4. CICLOSPORINE ET INFECTIONS

VIII - 5. AUTRES EFFETS INDESIRABLES

VIII - 6. CONTRE-INDICATIONS

IX - INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

IX - 1. INTERACTIONS D'ORIGINE PHARMACOCINÉTIQUE

IX - 2. INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

IX - 3. INTERACTIONS MIXTES

X - LA CICLOSPORINE EN PRATIQUE : NOTIONS À RETENIR

XI - PERSPECTIVES D'AVENIR

XI - 1. CICLOSPORINE A - MÉTHOTREXATE

XI - 1.1. Le méthotrexate

XI - 1.2. Ciclosporine, méthotrexate et l'arthrite adjuvante induite

XI - 2. LES ÉTUDES DE TUGWELL

CHAPITRE III - CAS CLINIQUES

A - PREMIERE OBSERVATION

I - DESCRIPTIF

II - HISTOIRE DE LA MALADIE

III - TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A

B - DEUXIEME OBSERVATION

I - DESCRIPTIF

II - ANTECÉDENTS

II - 1. Médicaux

II - 2. Chirurgicaux

III - FACTEURS DE RISQUE

IV - HISTOIRE DE LA MALADIE

V - TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A

C - TROISIEME OBSERVATION

I - DESCRIPTIF

II - ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

III - FACTEURS DE RISQUE

IV - HISTOIRE DE LA MALADIE

V - LES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS

VI - TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A

D - COMMENTAIRES

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES CONSULTÉS

LEXIQUE

INTRODUCTION

La ciclosporine A est une molécule utilisée dans la prévention du rejet des greffes.

Il s'agit d'un puissant immunosuppresseur, d'où son utilisation dans les maladies auto-immunes. La ciclosporine est donc utilisée dans différents domaines qui sont les suivants :

- les transplantations d'organes et greffes de moelle osseuse,
- en néphrologie comme traitement de deuxième intention de certains syndromes néphrotiques,
- en dermatologie dans les formes étendues et sévères de psoriasis,
- en rhumatologie dans les formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde,
- en ophtalmologie dans les uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses sévères,
- en hématologie comme traitement des aplasies médullaires acquises sévères.

Dans cette étude, nous avons choisi de développer particulièrement l'utilisation de la ciclosporine dans la polyarthrite rhumatoïde.

La ciclosporine fait partie du schéma thérapeutique du traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Celle-ci présente certaines restrictions de prescription dues au caractère particulier de cette molécule.

Avant de traiter la ciclosporine A dans l'indication de polyarthrite rhumatoïde, nous rappellerons les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde.

CHAPITRE I

La polyarthrite rhumatoïde

I - DEFINITION

L'arthrite est une atteinte inflammatoire de l'articulation.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire polyarticulaire pouvant atteindre l'ensemble du tissu conjonctif.

L'inflammation se traduit par la tétrade rougeur, douleur, chaleur, œdème local (44).

Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'expression clinique est articulaire mais aussi systémique. C'est une affection très hétérogène.

Il s'agit d'un *rhumatisme inflammatoire chronique* évoluant vers des déformations et des destructions articulaires liées à la synovite inflammatoire.

Cette synovite détermine la formation d'un pannus.

Le pannus est constitué par la membrane synoviale hyperplasique et proliférante, contenant un granulôme inflammatoire très cellulaire, qui se comporte comme une véritable tumeur invasive.

Prenant naissance à la jonction cartilage - périoste - synoviale, le pannus détruit l'os et est responsable de géodes.

Il s'étend vers l'extérieur, envahit et détruit la capsule et les ligaments.

Il s'étend également vers la cavité articulaire et adhère au cartilage qu'il érode (figure 1).

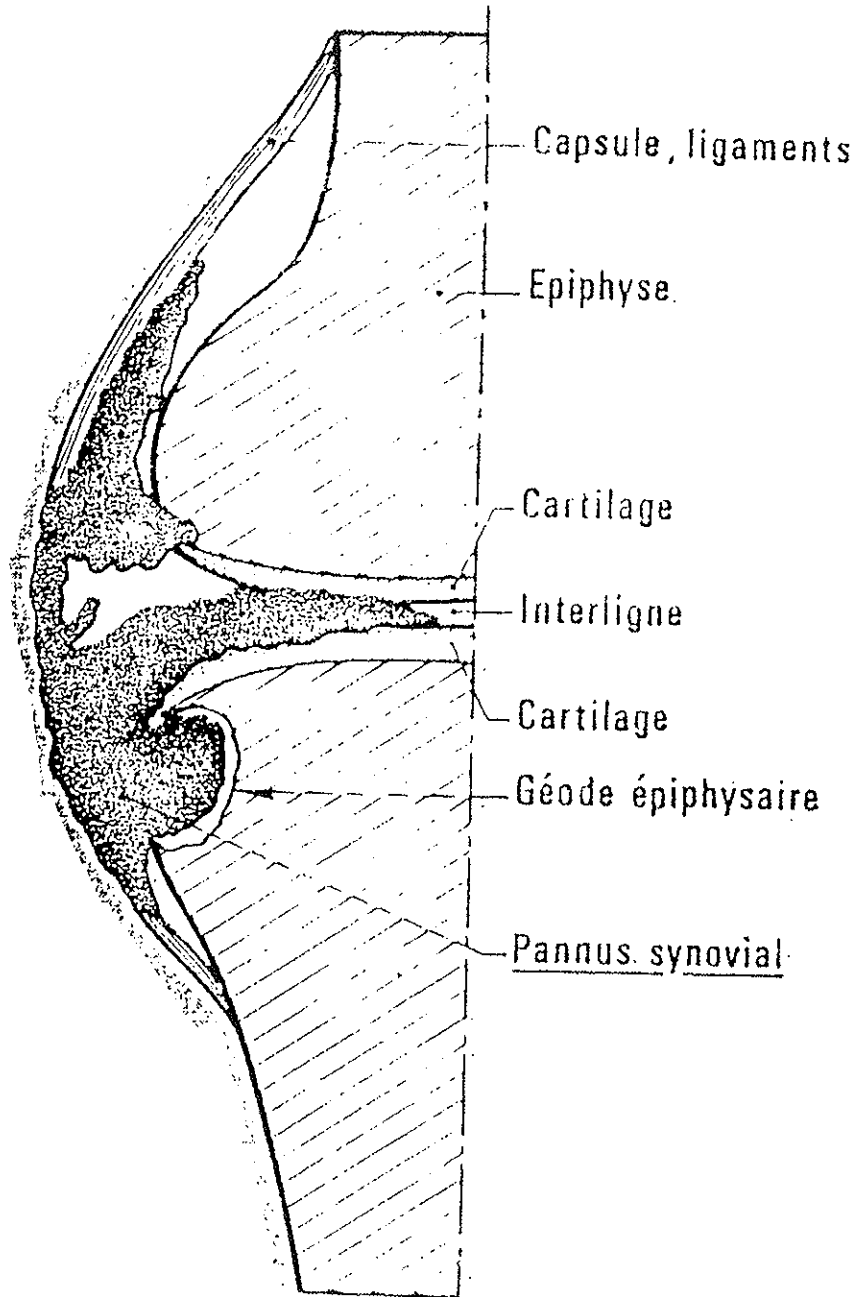
Accompagnant la synovite, on note une augmentation de la vitesse de sédimentation, traduisant un syndrome inflammatoire, ainsi que des anomalies radiologiques se caractérisant par une déminéralisation des extrémités osseuses, un amincissement de l'interligne articulaire et l'apparition de géodes.

La polyarthrite rhumatoïde est aussi *une maladie systémique* faisant partie du groupe des connectivites, capable de déterminer diverses manifestations extra-articulaires dont certaines mettent en jeu le pronostic vital.

Les manifestations extra-articulaires sont surtout sous la dépendance de complexes immuns, alors que le mécanisme des lésions articulaires relève de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire.

Figure 1

Mécanisme de la destruction articulaire (60)



II - EPIDEMIOLOGIE

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. La prévalence varie selon les enquêtes épidémiologiques. Elle se situe entre 0,5 et 1,5% selon les populations.

Elle intéresse trois fois plus souvent la femme que l'homme et elle peut survenir à n'importe quel âge mais avec une fréquence particulière entre 35 et 55 ans.

Il existe un lien familial : le risque de voir survenir une polyarthrite rhumatoïde chez le parent d'un patient atteint de la maladie est multiplié par trois.

La polyarthrite rhumatoïde pose un véritable problème de santé publique :

- plus de la moitié des malades arrêtent leur activité professionnelle moins de 5 ans après le début de la maladie,
- la polyarthrite engendre une invalidité grave en moins de 2 ans dans 10 % des cas,
- la durée de vie des patients est en moyenne réduite de 5 ans.

De plus, les dépenses dues à cette maladie sont élevées à cause d'une part, des pertes de salaire liées à l'arrêt de l'activité professionnelle et à la mise en invalidité, d'autre part des dépenses médicales et pharmaceutiques.

III - ETIOLOGIE

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune non spécifique d'organe.

Les maladies auto-immunes se traduisent par une auto-immunisation spontanée et durable dont les mécanismes déclenchants sont polyfactoriels.

L'étiologie de la polyarthrite est encore inconnue.

Les interventions de facteurs psychologiques, endocriniens, d'environnement et génétiques sont évoquées.

III - 1. FACTEURS PSYCHOLOGIQUES

La maladie pourrait se développer suite à un traumatisme psychoaffectif ou à un stress (18).

III - 2. FACTEURS ENDOCRINIENS

- Des facteurs hormonaux neuro-endocriniens interviennent dans la maladie :
 - il existe une forte prédominance féminine de la polyarthrite rhumatoïde,
 - la fréquence est augmentée au moment de la ménopause,
 - les androgènes, la testostérone, les estrogènes et la progestérone jouent un rôle dans la polyarthrite rhumatoïde (57),
 - l'augmentation de l'incidence de la polyarthrite est parallèle à la diminution de la production des androgènes chez l'homme et la femme,

- on note une rémission constante de la maladie durant la grossesse (augmentation du taux de corticostéroïdes, des estrogènes et de la progestérone).

- Une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est un facteur intervenant dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (57).

III - 3. FACTEURS D'ENVIRONNEMENT

Des agents infectieux communs, viraux ou bactériens, pourraient être en cause dans la polyarthrite rhumatoïde par induction d'une réaction immunitaire croisée synoviale (22) (23).

Les antigènes bactériens impliqués appartiendraient à des espèces bactériennes telles que Salmonella, Shigella ou Chlamydia.

Des virus comme le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'hépatite C, les parvovirus, les mycoplasmes ou les rétrovirus ont été incriminés.

III - 4. FACTEURS GENETIQUES

Un terrain génétique particulier est lié à la polyarthrite rhumatoïde.

La polyarthrite rhumatoïde est associée aux molécules HLA de classe II de sous famille Dr, et plus particulièrement à l'allèle Dr 4 de sous-types Dr B1 0401 et Dr B1 0404.

Il existe, au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une augmentation anormale de l'expression des molécules HLA Dr à la surface des lymphocytes B du sang.

Pour mettre en évidence l'association polyarthrite rhumatoïde/Dr 4, il a été montré, par typage génétique sur une série de 100 malades et 100 témoins, que plus de 85% des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde présentaient les allèles HLA Dr B1* 0401 et/ou 0404 et/ou 01.

Les allèles Dr B1* 01 sont également retrouvés avec une fréquence accrue dans la population malade mais moindre que celle de Dr B*1 04. (17).

IV - PHYSIOPATHOLOGIE

Les lésions articulaires sont dues à une synovite immune auto-entretenu, qui est à l'origine d'un "pannus" (tissu conjonctivo-vasculaire) se comportant comme une véritable tumeur intra-articulaire détruisant le cartilage et les structures voisines.

Le développement de cette synovite rhumatoïde est un processus à médiation cellulaire impliquant différents éléments cellulaires :

- les cellules T, les macrophages, les chondrocytes, les synoviocytes...
- les cytokines et les facteurs de croissance.

Les cellules T et les macrophages jouent un rôle central dans le processus menant à la synovite et à la destruction du cartilage et de l'os.

L'élément déclenchant est la présentation au lymphocyte T4 d'un antigène, de nature inconnue, via les molécules HLA II sur la cellule présentatrice d'antigène.

Les cellules T sont alors activées et subissent une expansion clonale.

La conséquence de cette activation est la libération de cytokines (IL_2 , IL_1 , ostéoclast activating factor (OAF), facteurs activant les fibroblastes (FAF), tumor necrosis factor (TNF_α , TNF_β)) et de facteurs de croissance (GMCSF...).

Les lymphocytes T activés stimulent d'autres cellules (de nouvelles cellules T, des monocytes, des macrophages, des cellules B) libérant à leur tour des cytokines, des facteurs de croissance, des facteurs rhumatoïdes, des enzymes protéolytiques et des produits de l'acide arachidonique (1).

Des événements ultérieurs entraînent une activation des fibroblastes et des ostéoclastes et une prolifération endothéliale.

Des événements ultérieurs entraînent une activation des fibroblastes et des ostéoclastes et une prolifération endothéliale.

L'ensemble de ces facteurs intervient dans la formation de la synovite avec constitution du pannus et aboutissant à la destruction du cartilage et des os.

Rôle des différentes cellules

* Les macrophages

Ils présentent l'antigène aux lymphocytes T, génèrent des cytokines transformant les fibroblastes en cellules invasives et phagocytent les débris cellulaires (fragments de cartilage, fibrine, ...).

* Les fibroblastes synoviaux

Situés dans le pannus, ils détruisent les tissus articulaires par la sécrétion des métallo-protéases.

* Les cellules B

Elles sécrètent le facteur rhumatoïde, entraînant la formation de complexes immuns dont certains se déposent sur les couches du cartilage (16).

* Les chondrocytes

Ils détruisent le cartilage en sécrétant des protéases et des prostaglandines

* Les ostéoclastes

Ils sont responsables de la destruction de l'os et ils sont stimulés par IL_1 .

* Les cellules endothéliales

En réponse à TNF_α et autres cytokines, elles expriment des molécules d'adhésion permettant de fixer les neutrophiles et les monocytes sur les sites de l'inflammation (16).

* Les neutrophiles

Ils contribuent à l'inflammation et à la destruction articulaire en libérant :

- des enzymes protéolytiques (protéases, élastases...),
- des radicaux libres oxygénés : ion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ toxiques pour les constituants articulaires,
- des dérivés de l'acide arachidonique avec libération de prostaglandines dont PGE2 et de thromboxane A_2 ,
- des leucotriènes B_4 , fortement chimio-tactiques et pro-inflammatoires.

* Les cytokines

Parmi toutes les cytokines, IL_1 et TNF semblent avoir un rôle central dans la destruction tissulaire en entraînant la production de PGE2 et de protéases par les fibroblastes et les chondrocytes (44).

Globalement, il y a augmentation des cytokines à action pro-inflammatoire (IL_1 , TNF, IL_6) et diminution des cytokines à action anti-inflammatoire (IL_4 , IL_{10}).

Remarque : la présence de cyclophiline A a été montrée dans le liquide synovial de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde.

La cyclophiline A semblerait agir comme les cytokines et interviendrait dans le processus de l'inflammation.

La réaction inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde est caractérisée par sa chronicité. La pérennisation de cette réaction serait due à l'absence de limitation de l'expansion clonale des lymphocytes T4 qui devrait s'arrêter sous l'influence des lymphocytes T8 suppresseurs. Or ceux-ci seraient déficients au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

On sait aujourd'hui, qu'à côté du facteur inflammatoire, intervient également une activation chronique des synoviocytes et des fibroblastes par des proto-oncogènes.

De plus, la durée de vie de ces cellules est prolongée par un défaut d'apoptose. Ceci permet d'expliquer que la destruction articulaire puisse continuer chez des patients par ailleurs améliorés par les traitements anti-inflammatoires et de fond.

L'immunopathologie des manifestations extra-articulaires est polymorphe. Elle relève:

- de l'immunité cellulaire (infiltrat lymphocytaire T dans certaines lésions viscérales, infiltrat macrophagique et lymphocytaire dans les nodules rhumatoïdes),
- de l'immunité humorale dans laquelle interviennent des complexes immuns auxquels participent des facteurs rhumatoïdes de type IgM et surtout de type IgF ou IgE.

V - SIGNES CLINIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La symptomatologie comprend une inflammation des articulations et diverses manifestations extra-articulaires.

L'inflammation se caractérise par une vasodilatation, un oedème et un infiltrat cellulaire.

V - 1. LES SIGNES CLINIQUES

V - 1.1. Les signes articulaires

Dans 70 % des cas, la polyarthrite rhumatoïde débute par des polyarthralgies distales, symétriques et bilatérales intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes, ou les interphalangiennes proximales, et parfois les avant-pieds. L'atteinte est fixe, avec un enraidissement matinal.

Dans 20 % des cas, la polyarthrite rhumatoïde commence comme une polyarthrite aiguë fébrile avec une importante altération de l'état général.

Dans 5 % des cas, elle peut s'exprimer sous la forme d'une atteinte mono-articulaire.

Durant les premiers mois, on note une tuméfaction des articulations douloureuses et les doigts ont un aspect en fuseau. Souvent, il est associé une altération de l'état général avec fébricule à 38° C, amaigrissement et asthénie. La polyarthrite rhumatoïde évolue suivant le mode d'une polyarthropathie inflammatoire, chronique, déformante, destructrice avec des douleurs articulaires

spontanées ou à la pression et par poussée vers une aggravation progressive entraînant une impotence fonctionnelle (44).

L'inflammation synoviale et le pannus sont responsables de destruction ligamentaire et cartilagineuse entraînant secondairement des déformations articulaires.

Un grand nombre d'articulations sont peu à peu touchées à l'exception du rachis dorsal et lombaire et des articulations sacro-iliaques.

L'atteinte la plus fréquente (90 % des cas) et la plus caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde est celle des mains avec déviation cubitale des doigts, ou déformation des doigts en boutonnière, en col de cygne ou en maillet et du pouce en Z.

Chaque localisation rhumatoïde est responsable de déformations caractéristiques atteignant aussi bien les articulations des membres supérieurs (mains, poignets, coudes, épaules) que des membres inférieurs (pieds, chevilles, genoux) ainsi que le rachis cervical.

V - 1.2. Les signes extra-articulaires

Les ténosynovites sont pratiquement constantes au cours de la phase d'état.

Elles prédominent sur les tendons fléchisseurs et extenseurs des doigts et sont susceptibles d'entraîner des ruptures tendineuses spontanées.

Les autres manifestations extra-articulaires s'observent classiquement au cours de polyarthrites rhumatoïdes sévères, anciennes, souvent nodulaires, ayant du facteur rhumatoïde à titre élevé et plutôt masculines.

Il s'agit de nodules rhumatoïdes, de manifestations pleuro-pulmonaires (pleurésie, fibrose interstitielle diffuse, nodules rhumatoïdes pulmonaires), d'une atteinte cardio-vasculaire à type de péricardite ou de vascularite rhumatoïde, d'atteintes musculaires, d'une amylose, de signes ophtalmologiques (syndrome de

Gougerot Sjögren), d'atteintes neurologiques (névrites, multinévrites...) et de signes hématologiques (polyadénopathies, splénomégalies....) (Tableau I).

Des signes généraux sont courants et variables dans leur intensité :

- fièvre rarement élevée,
- anorexie,
- asthénie souvent majeure corrélée avec l'évolution,
- amaigrissement.

L'altération de l'état général varie en fonction de l'intensité des poussées inflammatoires.

Tableau I :

Liste non exhaustive des principales manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde (en dehors des complications médicamenteuses). (67)

Organes hématopoïétiques	Anémie presque constante Hyperplaquettose : 12 - 33 % Adénopathies : 30 - 70 % Splénomégalies : 6,5 %
Tendons	Tenosynovites presque constantes à la phase d'état
Muscles	Amyotrophie secondaire à l'atteinte articulaire, secondaire à une névrite. Myosite.
Nodules rhumatoïdes sous cutanés	10 à 20 %
Poumons	Pleurésie 2 - 4% (40 %*) Fibrose interstitielle diffuse : 1 - 2 % Nodules rhumatoïdes pulmonaires : 0,4 % Syndrome de Caplan - Colinet.
Cœur et Vaisseaux	Péricardite : 2- 10 % (40 %*) Lésions vasculaires spécifiques : 3 % Troubles de la conduction Vascularite : 1 % (25 % *)
Système nerveux	Névrites d'origine ischémique : 1 % Névrites sensitives distales Neuropathies par compression juxta-articulaire ou cervicale.
Œil	Syndrome de Gougerot - Sjögren : 21 % Sclérite ou épisclérite : 2 - 5 %
Amylose	5 % (14 - 26 %)*
Signes généraux	Fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement très fréquents.

* Chiffres correspondant aux données autopsiques.

V - 2. LES SIGNES BIOLOGIQUES

➤ Les signes inflammatoires

La vitesse de sédimentation globulaire (VS) est augmentée, pouvant atteindre 100 mm à la 1^{ère} heure.

La protéine C réactive (CRP) est élevée dans le sérum.

Le taux de fibrinogène est augmenté, ainsi que les taux des alphaglobulines et des gammaglobulines.

➤ L'hémogramme

Il existe une anémie modérée souvent hypochrome et hyposidérémique, une hyperplaquettose et une hyperleucocytose, ceci témoignant d'un syndrome inflammatoire (4). L'anémie est discrète dans le début de la polyarthrite rhumatoïde.

➤ Le facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde est un anticorps anti-gammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des IgM. Mais, il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD, IgE. Il existe donc des facteurs rhumatoïdes.

Ces facteurs sont dirigés contre les immunoglobulines G humaines ou animales.

Le principe de détection classique est de révéler la présence du facteur rhumatoïde, le plus souvent de type IgM, en mettant en évidence sa capacité à agglutiner des particules (hématies dans la réaction de Waaler-Rose; latex dans le test au latex) recouvertes d'immunoglobulines G.

La sérologie rhumatoïde est dite :

- positive quand les deux tests sont positifs,
- négative quand les deux tests sont négatifs,
- dissociée quand un seul test est positif.

Seulement 80 % des polyarthrites rhumatoïdes sont séropositives. Dans 20 % des cas, il n'y a jamais de facteur rhumatoïde décelable, on parle alors de polyarthrite séronégative.

La positivité apparaît au bout de 6 mois à 1 an d'évolution.

Cependant, le facteur rhumatoïde n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde.

Dans l'ensemble, les polyarthrites séronégatives sont moins sévères que les polyarthrites séropositives. Elles sont moins érosives et s'accompagnent plus rarement de nodosités sous-cutanées et d'autres manifestations extra-articulaires.

➤ ***Les anticorps anti-kératine***

Ils sont dépistés par immunofluorescence sur une coupe d'oesophage de rat kératinisé. Les anticorps sont dirigés contre une protéine de l'épiderme, la filaggrine.

Ils sont très spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde, mais inconstants (présents dans 55 % des cas).

On les trouve dans 34 % des polyarthrites séronégatives.

➤ ***Les anticorps péri-nucléaires***

Ils sont dépistés par immunofluorescence indirecte sur des cellules buccales humaines et dirigés contre les structures kératohyalines péri-nucléaires.

On les observe dans 70 % des cas de polyarthrites rhumatoïdes séropositives et dans 20 à 45 % des séronégatives.

Dans le mode de début de la polyarthrite, leur présence est inconstante.

Les polyarthrites rhumatoïdes ayant des anticorps péri-nucléaires présentent souvent des signes extra-articulaires et sont volontiers destructrices et évolutives.

➤ Les anticorps antinucléaires

Observés au cours de la polyarthrite rhumatoïde, ils appartiennent classiquement à la classe des immunoglobulines M, et également à celles des immunoglobulines A et G.

Ils sont décelés par immunofluorescence dans 30 % de cas de polyarthrite.

➤ Le liquide articulaire

Il est de type inflammatoire et riche en protéines et en cellules, surtout en polynucléaires (plus de 3 000 par mm³ en phase d'état de la maladie).

Le taux du complément synovial est abaissé alors qu'il reste normal dans le sang.

La concentration en acide hyaluronique est aussi abaissée, ce qui diminue sa viscosité.

➤ La biopsie synoviale

Elle montre à la phase d'état :

- une hypertrophie des villosités synoviales avec multiplication des franges synoviales dont le volume augmente. Ces véritables bourgeons conjonctivo-vasculaires constituent un pannus qui va altérer le cartilage de la périphérie vers le centre,
- une hyperplasie des cellules bordantes de la synoviale,
- un infiltrat lymphoplasmocytaire des franges synoviales qui va devenir secondairement très dense, formant de véritables nodules périvasculaires,
- une nécrose fibrinoïde de la synoviale,
- une vascularite avec multiplication des capillaires, congestion, vasodilatation et œdème.

Cependant, au début, l'histologie montre des lésions de synovite subaigue non spécifique.

V - 3. LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Les signes radiographiques sont retardés de plusieurs mois par rapport aux données cliniques. Leur sévérité varie d'un malade à l'autre.

L'aspect radiologique évolue en quatre stades (stades anatomiques de Steinbroker).

Stade I : déminéralisation épiphysaire en bande.

Stade II : pincement de l'interligne articulaire.

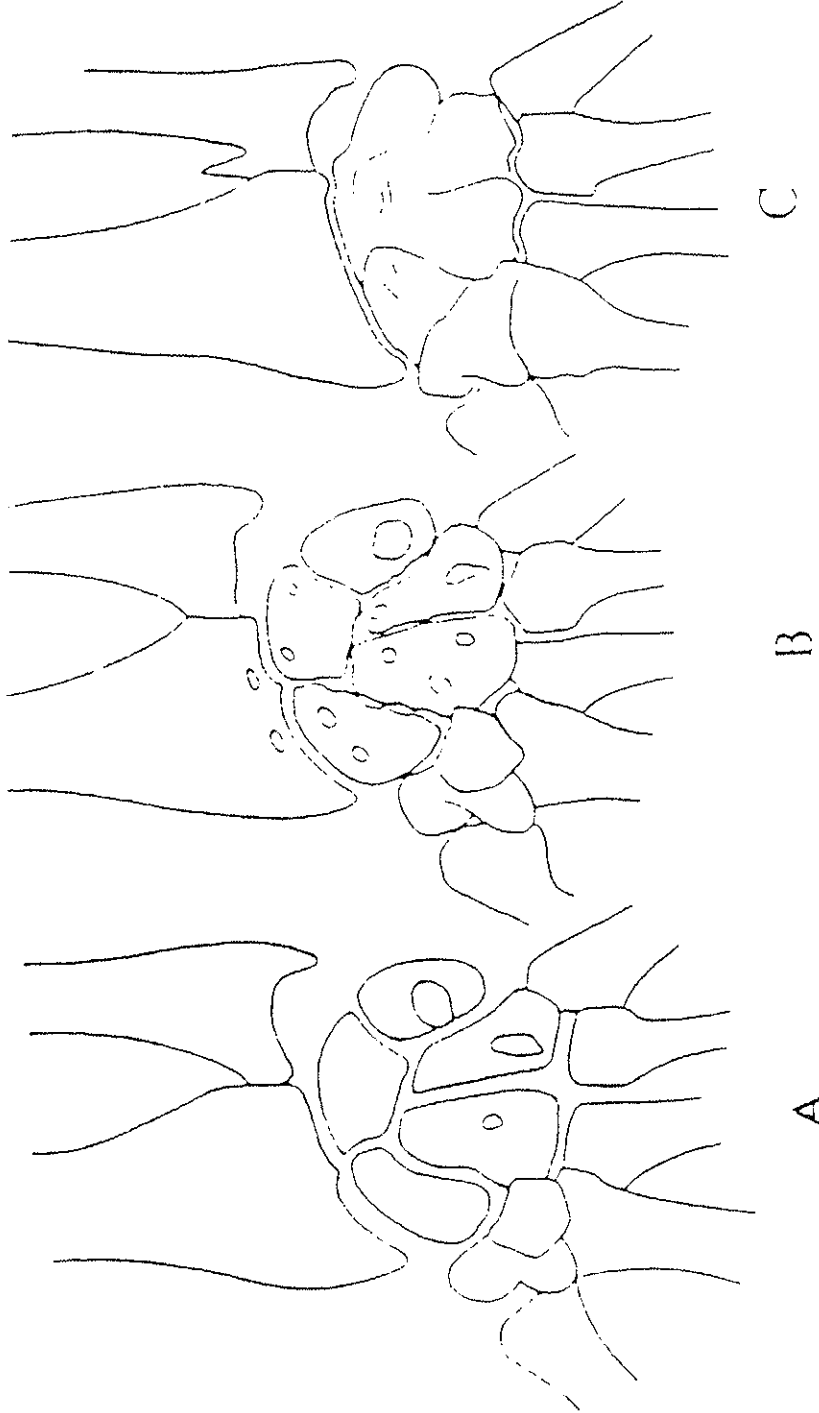
Stade III : apparition de destruction osseuse : géodes, érosions, encoches épiphysaires et juxta-articulaires.

Stade IV : disparition de l'interligne avec fusion osseuse ou désaxation grave (sub-luxations ou luxations).

Les signes radiologiques précoces apparaissent en deux zones d'élection les mains et les poignets, sous la forme de carpite (figure 2).

Au niveau du pied, l'érosion de la tête du cinquième métatarsien est précoce et très caractéristique.

Figure 2
Polvarthrite rhumatoïde du poignet (63).



- A :** Au début, pas de lésion radiologique (en dehors d'une décalcification osseuse au bout d'un certain temps).
- B :** Amincissement des interlignes radio carpien et intercarpiens, érosions osseuses, images géodiques.
- C :** Fusion des os du carpe.

VI - EVOLUTION- PRONOSTIC

La polyarthrite rhumatoïde évolue par poussées qui durent quelques mois, séparées par des intervalles de quiescence relative.

L'extension de ces arthrites se fait à l'occasion de ces poussées évolutives au cours desquelles des articulations indemnes sont atteintes et les lésions existantes sont aggravées.

L'extension des arthrites est plus ou moins rapide de plusieurs années à une ou deux années dans les formes graves.

Les déformations et les destructions articulaires entraînent une certaine impotence du patient.

Grâce au traitement médical et orthopédique, la plupart des malades gardent une activité socio-professionnelle, mais d'autres finissent par devenir gravement impotents, incapables de marcher, voire de s'habiller.

Steinbroker a défini des degrés de capacités fonctionnelles qui figurent dans le tableau II et qui sont très utilisés (63).

Tableau II :

Pathologie osseuse et articulaire (63).

Classes :	
I	Capacité fonctionnelle complète avec possibilité d'exercer normalement la profession usuelle.
II	Capacité fonctionnelle normale malgré le handicap de la douleur et de la raideur d'une ou plusieurs articulations.
III	Capacité fonctionnelle autorisant le sujet à effectuer seulement une petite partie de ses occupations usuelles et de ses propres soins.
IV	Infirmité importante : malade confiné au lit ou au fauteuil, ne pouvant s'occuper de lui-même ou ne le faisant qu'avec peine.

Au niveau systémique, l'évolution de la maladie entraîne des complications viscérales pouvant aboutir à la mort.

Des complications iatrogènes (perforations gastro-intestinales sous anti-inflammatoires), des amyloses et des arthrites infectieuses menacent les patients et peuvent être responsables de décès.

Le taux de mortalité augmente avec la durée de l'évolution et avec l'âge des patients.

Des rémissions peuvent survenir, marquées par la disparition ou l'atténuation des arthrites, la normalisation de la VS, la baisse du taux de facteur rhumatoïde, voire la négativation des réactions de Latex et Waaler-Rose.

Ces rémissions surviennent spontanément (dans moins de 10% des cas) ou sous l'influence du traitement.

Elles peuvent également être provoquées par la grossesse (90% des cas à la fin du 1^{er} trimestre de la grossesse) et par une hépatite virale.

En général, une poussée évolutive survient après l'accouchement ou après la convalescence de l'hépatite.

Pronostic

L'importance du syndrome biologique inflammatoire, l'élévation de la CRP, un taux élevé de facteur rhumatoïde, un début polyarticulaire, la présence de gènes HLADR₄, l'existence d'érosions radiologiques précoces et une mauvaise réponse au premier traitement de fond sont des facteurs de mauvais pronostic.

VII - DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif de l'affection peut être réalisé en utilisant les critères de l'Américain Rheumatism Association (ARA, Association Américaine du Rhumatisme) définis en 1987 (2).

Quatre critères sur sept présents permettent un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde avec une spécificité de 90% et une sensibilité de 93 %.

L'examen du liquide articulaire montrant un liquide synovial inflammatoire a un intérêt pour le diagnostic.

L'étude histologique de la synoviale a également une valeur diagnostique.

Critères révisés de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde
(Américain Rheumatism Association 1987).

1. Raideur articulaire matinale de durée supérieure à 1 heure durant un minimum de six semaines.
2. Gonflement des parties molles, constaté par un médecin, touchant au moins trois articulations simultanément, durant un minimum de six semaines.
3. Gonflement d'au moins une des articulations des mains (poignet, MCP (métacarpophalangienne), IPP (inter-phalangienne proximale)) durant un minimum de six semaines, observé par un médecin.
4. Atteinte articulaire simultanée symétrique (une atteinte bilatérale sans symétrie absolue des MCP, IPP ou métatarsophalangienne est acceptée).
5. Atteinte radiologique typique de polyarthrite rhumatoïde des mains (IPP, MCP) et des poignets avec présence nécessaire d'érosions ou de déminéralisations touchant les articulations atteintes de façon exclusive et prédominante.
6. Nodules sous-cutanés rhumatoïdes observés par un médecin (saillies osseuses, faces d'extension, régions juxta-articulaires).
7. Sérologie rhumatoïde positive (taux anormal par toute méthode où la positivité n'existe que chez moins de 5 % d'une population témoin normale).

VIII - TRAITEMENT

La thérapeutique opposée à la polyarthrite rhumatoïde poursuit trois but :

- soulager le malade en réduisant la douleur,
- sauvegarder la fonction articulaire en luttant contre les déformations,
- maintenir la qualité de vie du patient.

La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde nécessite une stratégie multidisciplinaire.

Quatre moyens sont associés :

- information du malade,
- traitements médicamenteux généraux et locaux,
- réadaptation fonctionnelle,
- traitement chirurgical.

VIII - 1. L'INFORMATION DU MALADE

Elle est capitale et doit permettre au patient de comprendre sa maladie et ses traitements. Un soutien psychologique s'avère extrêmement utile au patient dans la lutte contre sa maladie. Des brochures d'information sont distribuées par des associations de malades.

VIII - 2. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX GENERAL

On distingue les traitements de fond susceptibles d'arrêter ou de freiner l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde et les traitements symptomatiques qui améliorent les douleurs mais n'influencent pas l'évolution.

VIII - 2. 1. Traitements symptomatiques

- Les antalgiques purs

Le paracétamol et ses dérivés (Doliprane* , Propofan*, Di-antalvic*) et l'aspirine à faible dose sont utilisés.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ce sont Indocid* (indométacine), Apranax* (naproxène) et les oxicams (Feldène*, Tilcotil*).

- Les corticoïdes à durée de vie courte

Le produit de référence est la prednisone (Cortancyl*). Son utilisation est limitée aux formes de polyarthrite rhumatoïde réagissant mal aux traitements AINS et antalgiques.

Dans des formes de polyarthrites rhumatoïdes particulièrement inflammatoires, on administre des perfusions de fortes doses de corticoïdes (Solumédrol*).

VIII - 2. 2. Traitements de fond

Les traitements de fond doivent être employés très précocement dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé.

La plupart de ces produits agissent avec retard, 2 à 3 mois après leur mise en route. Leur principal intérêt est de permettre une réduction des traitements symptomatiques.

Responsables d'effets secondaires divers, ils nécessitent tous une surveillance régulière dont il faudra prévenir le patient avec précision.(28)

On distingue :

- les sels d'or (Allochrysine*),
- les antipaludéens de synthèse (Plaquenil*, Nivaquine*),
- la sulfasalazine (Salazopyrine*), utilisée dans certaines formes de polyarthrite rhumatoïde peu évoluées,
- les dérivés thiolés : D-pénicillamine (Trolovol*) et tiopronine (Acadione*),
- le méthotrexate,
- la ciclosporine (Sandimmun*, Néoral*), réservée aux cas de polyarthrite rhumatoïde particulièrement sévères,
- les immunodépresseurs : cyclophosphamide (Endoxan*), azathioprine (Imurel*), chlorambucil (Chloraminophène*), ciclosporine (Sandimmun*) ne sont utilisés qu'à titre exceptionnel pour les formes sévères de polyarthrite rhumatoïde.

VIII - 3. TRAITEMENTS NON-MEDICAMENTEUX

VIII - 3. 1. Traitement local

• Ponctions - infiltrations articulaires

L'évacuation des épanchements articulaires permet de soulager les patients.

Ce geste est souvent complété par une infiltration d'un dérivé cortisonique, en ayant préalablement vérifié la nature aseptique du liquide synovial. On utilise soit le cortivazol (Altim*) ou l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione*).

• Synoviorthèses chimiques ou isotopiques

Leur principe est de chercher à détruire la synovite hypertrophique.

Les synoviorthèses isotopiques utilisent différents produits radioactifs (rhénium, yttrium, erbium).

En cas d'échec, une synovectomie sous contrôle arthroscopique peut être envisagée.

VIII - 3. 2. Traitement chirurgical

La chirurgie peut être précoce : elle vise à réduire le processus destructeur lié au pannus. On peut réaliser :

- une ténosynovectomie des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts pour prévenir les ruptures tendineuses,
- une synovectomie du poignet associée à une résection de la tête cubitale.

Elle peut être tardive dans les cas suivants.

Pour les grosses articulaires détruites (hanches, genoux, épaules, coudes), on met en place une prothèse articulaire totale : arthroplastie de la hanche ou du genou.

Au niveau du pied, on effectue un réalignement des avant-pieds.

Au niveau du pouce ou du poignet, est réalisée une arthrodèse métacarpophalangienne. Au niveau du rachis cervical, une arthrodèse occipito C1 - C2 en cas de luxation atloïdo-axoïdienne est nécessaire.

VIII - 3.3. Réadaptation fonctionnelle

La rééducation est un élément majeur de la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.

Elle fait appel à des kinésithérapeutes et ergothérapeutes spécialisés. Le principal but est d'éviter l'enraidissement articulaire grâce à une éducation gestuelle du malade et à une mobilisation quotidienne des articulations touchées.

Des orthèses de repos sont utilisées pour éviter les déformations articulaires durant la nuit.

Des semelles orthopédiques permettent de corriger les anomalies acquises de la voûte plantaire. Des cannes spéciales avec appui antébrachial ont été conçues pour les sujets handicapés par la déformation des membres supérieurs.

VIII - 4. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le tableau III résume les indications thérapeutiques selon le stade et la présentation de la polyarthrite rhumatoïde. Le traitement symptomatique et la réadaptation fonctionnelle sont quasi-systématiques.

Les traitements locaux (infiltrations, synoviorthèses) doivent être utilisés à chaque fois qu'une ou quelques articulations restent inflammatoires, alors que la polyarthrite rhumatoïde est par ailleurs bien contrôlée par le traitement général.

Tableau III

Indications thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde.

<p>Polyarthrite rhumatoïde au début à type d'oligoarthrite d'intensité moyenne.</p>	<p>antalgiques, AINS + Plaquenil* ou Salazopyrine* ou chrysothérapie injectable (Allochrysine*) +/- infiltration de corticoïdes ou synoviorthèses + réadaptation fonctionnelle et appareillages de repos.</p>
<p>Polyarthrite rhumatoïde au début très inflammatoire.</p>	<p>Méthotrexate per os ou IM +/- corticothérapie générale.</p>
<p>Polyarthrite rhumatoïde ayant réalisé une intolérance aux sels d'or ou à la Salazopyrine* ou ayant échappé à l'un de ces traitements.</p>	<p>Trolovol*, Acadione* ou méthotrexate + réadaptation fonctionnelle + appareillages de repos et synoviorthèses.</p>
<p>Polyarthrite rhumatoïde sévère ayant échappé aux traitements de fond habituels (en dehors du méthotrexate).</p>	<p>Méthotrexate ou Imurel*. En cas d'échec, dans les formes réfractaires, Ciclosporine + corticothérapie générale.</p>
<p>Polyarthrite rhumatoïde du sujet âgé avec important amaigrissement.</p>	<p>Corticothérapie générale.</p>
<p>Polyarthrite rhumatoïde avec vascularite et névropathie.</p>	<p>Corticothérapie générale sous forme de bolus + perfusion mensuelle d'Endoxan* (immunosuppresseur).</p>
<p>Polyarthrite rhumatoïde compliquée d'amylose.</p>	<p>Chlorambucil (Chloraminophène*).</p>

La stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde s'organise en traitements symptomatiques, traitements locaux et traitements de fond.

Les traitements de fond sont susceptibles de freiner voire d'arrêter l'évolution de la maladie. Mais, ils sont limités par leur taux de maintien thérapeutique conditionné par le rapport efficacité/tolérance.

Dans le schéma thérapeutique, on distingue :

- les médicaments de première intention ou dit encore de première ligne (AINS → traitement symptomatique),
- les médicaments de deuxième intention (sels d'or, D- pénicillanime, antipaludéens, sulfasalazine...),
- les médicaments de troisième intention (immunosuppresseurs, Endoxan*, ciclosporine A, méthotrexate).

La ciclosporine A est donc réservée au traitement d'une forme particulière de la polyarthrite rhumatoïde. Son utilisation est conditionnée par un protocole bien défini au point de vue de la posologie et des surveillances biologiques, car la ciclosporine est une molécule toxique notamment au niveau rénal.

CHAPITRE II

La ciclosporine A dans l'indication polyarthrite rhumatoïde

I - DEFINITION DE LA CICLOSPORINE A

Les ciclosporines sont une famille de 9 polypeptides distincts (nommés de A à I), chacun composé de 11 aminoacides.

Elles sont produites par 2 souches de *fungi imperfecti* :

Tolypocladium inflatum Gaams,

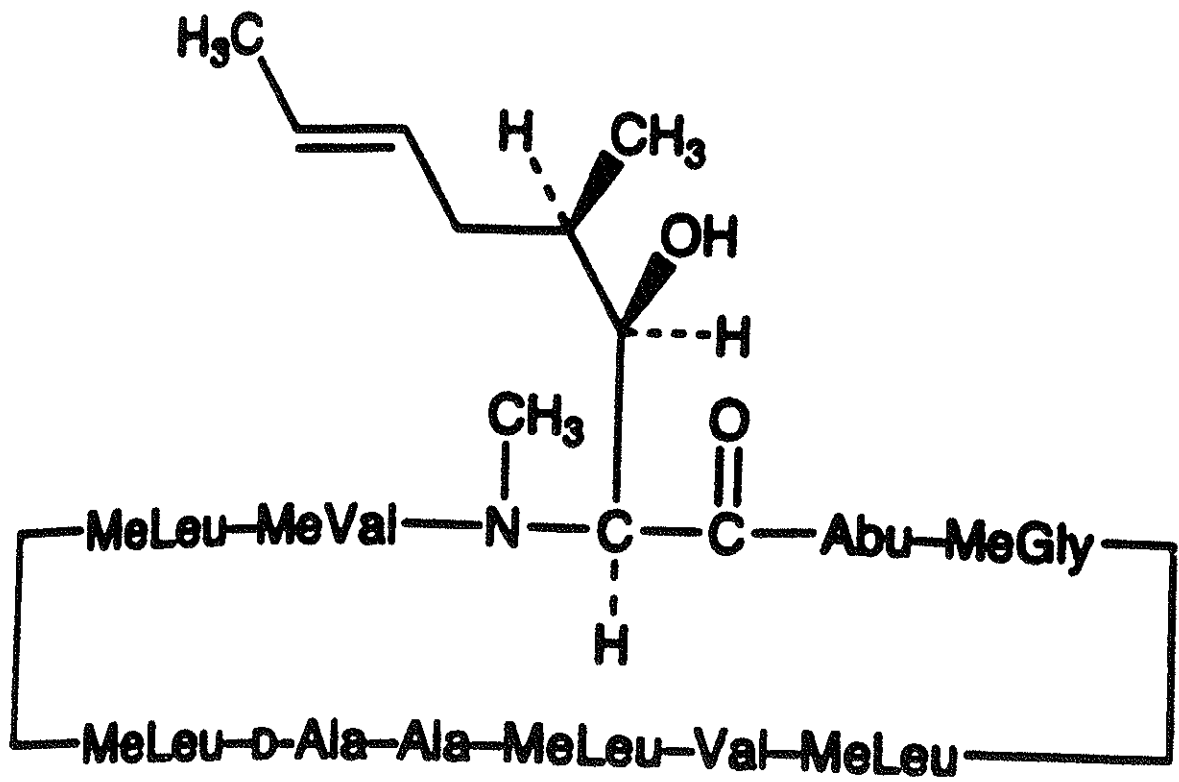
Cylindrocarpon lucidum Booth.

Seule, la ciclosporine A est immunologiquement active (38). La ciclosporine A est un undecapeptide cyclique (figure 3).

La fermentation de *T. inflatum* dans un milieu de glucose et de caséine est à la base de sa production commerciale par le laboratoire Sandoz devenu, par fusion, le groupe Novartis.

Figure 3

Structure chimique de la ciclosporine A (61)



Cyclosporin A

II - HISTORIQUE

La ciclosporine A fut isolée en 1970 par les chercheurs du laboratoire Sandoz à partir d'échantillons de terre prélevés en Norvège.

Elle fut d'abord testée pour ses propriétés antifongiques et antibiotiques.

En 1972, Borel découvrit ses propriétés immunosuppressives à partir de l'innoculation d'une lignée de cellules leucémiques murines à une souris (42).

Il a été montré que la ciclosporine A possède un effet immunosuppresseur assez spécifique sur la population lymphocytaire CD4, via l'inhibition de la transcription de cytokines comme l'interleukine 2 (21).

Ces propriétés ont justifié son utilisation tout d'abord dans la prévention du rejet de greffes puis au cours des maladies dys-immunitaires comme les syndromes néphrotiques idiopathiques et le psoriasis.

Son effet bénéfique dans la polyarthrite rhumatoïde a été constaté dès 1979 par Hermann et Muller qui ont réalisé un essai ouvert sur une cohorte de sept patients. Ils ont constaté une amélioration chez cinq d'entre eux (7).

La polyarthrite rhumatoïde constitue, à l'heure actuelle, la seule affection rhumatologique pour laquelle la ciclosporine a obtenu en 1993 une extension d'autorisation de mise sur le marché sous le nom commercial de "Sandimmun*", puis en 1997 sous le nom de "Néoral*".

III - INDICATION DE LA CICLOSPORINE A DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

L'utilisation de la ciclosporine A est réservée à une forme particulière de polyarthrite.

L'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) précise que l'utilisation en rhumatologie de la ciclosporine A est réservée au "traitement des formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, de contre-indication ou d'intolérance des traitements classiques, y compris le méthotrexate".

Cependant, quelques travaux ont fait état de l'utilisation de la ciclosporine au cours de polyarthrites rhumatoïdes débutantes avec un excellent rapport efficacité/tolérance et un possible effet bénéfique sur une moindre progression des signes radiographiques (32).

L'utilisation précoce de la ciclosporine ne peut être toutefois proposée à l'heure actuelle en dehors d'une étude contrôlée (19).

La ciclosporine A est prescrite par un médecin hospitalier et délivrée par la pharmacie des hôpitaux. Il s'agit d'un traitement ambulatoire.

Remarques

La polyarthrite rhumatoïde est considérée comme réfractaire en raison de la persistance de signes cliniques (opinion globale du malade défavorable, existence de réveils nocturnes douloureux, notion de dérouillage matinal supérieur à 30 minutes, arthrites persistantes) et biologiques (syndrome inflammatoire défini par une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive) témoignant de l'évolutivité de la maladie malgré, d'une part, la prescription d'un traitement symptomatique anti-inflammatoire de type stéroïdien et, d'autre part, en raison de l'échec de nombreux traitements de fond (21).

L'évolutivité est définie par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants :

- vitesse de sédimentation globulaire de 30 mm à la première heure ou plus,
- dérouillage matinal de 60 minutes ou plus,
- indice articulaire de Ritchie de 10 ou plus,
- indice fonctionnel de Lee de 5 ou plus,
- présence d'au moins 3 articulations tuméfiées (14).

IV - FORMES COMMERCIALES ET GALENIQUES

IV - 1. FORMES COMMERCIALES

Dans l'indication polyarthrite rhumatoïde, la ciclosporine A est disponible sous forme de deux spécialités commerciales :

- Sandimmun®,
- Néoral®.

IV - 2. FORMES GALENIQUES

La ciclosporine A existe sous deux formes galéniques.

Elles sont présentées, toutes les deux, pour l'administration orale en capsules molles ou en solution buvable.

La solution buvable est dosée à 100 mg/ml de ciclosporine et conditionnée dans des flacons en verre de 50 ou 10 ml (Sandimmun*) et 50 ou 20 ml (Néoral*).

Les capsules de gélatine molle, contenant la solution buvable, sont commercialisées sous trois dosages : 25 mg, 50 mg, 100 mg

- *Sandimmun**

Etant fortement hydrophobe, la ciclosporine A est formulée en solution orale composée d'huile et d'alcool.

Elle forme au contact de l'eau une émulsion (figure 4).

- *Néoral**

La ciclosporine est incorporée dans une micro-émulsion constituée par un surfactant (42 %), des solvants hydrophiles (22 %) et lipophiles (36 %) et de l'alcool.

Au contact de l'eau, Néoral® forme une micro-émulsion, augmentant ainsi la dispersion de la ciclosporine (figure 4).

Cette forme galénique modifie les données pharmacocinétiques car, en réduisant la taille des particules, on améliore la solubilité de la ciclosporine dans un véhicule hydrophile (ex : fluide gastro-intestinal) (38).

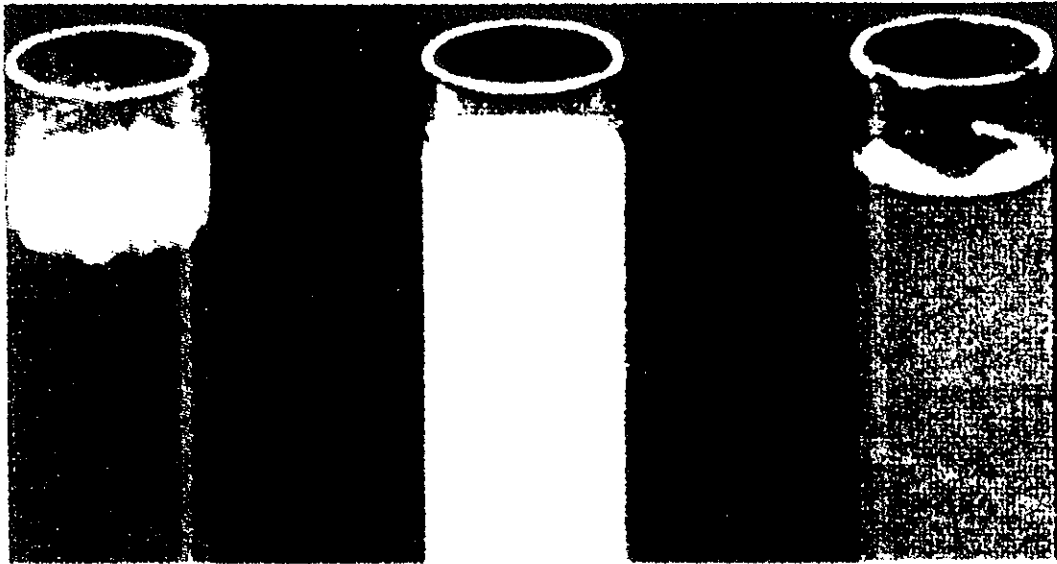
L'amélioration de la solubilité de la ciclosporine permet une meilleure absorption, notamment chez des patients dont l'absorption était faible avec le Sandimmun*. La biodisponibilité est meilleure et il existe une corrélation linéaire entre la biodisponibilité et la dose orale.

Cette microémulsion permet au clinicien un meilleur contrôle de l'exposition du patient à la ciclosporine A et évite les périodes de fortes exposition à la molécule (donc faible tolérance) et faible exposition (d'où peu d'efficacité).

Le Néoral® est destiné à remplacer, selon les laboratoires Sandoz, les formes orales du Sandimmun®.

Figure 4

Etat des différentes formes galéniques de la ciclosporine A
lors d'un mélange avec de l'eau (62)



❶ - Ciclosporine A ❷ - Sandimmun® ❸ - Néoral®

(lors d'un mélange avec de l'eau)

- ❶ - La ciclosporine est insoluble dans l'eau.
- ❷ - Sandimmun* forme une émulsion au contact de l'eau.
- ❸ - Néoral*, en milieu aqueux, constitue une microémulsion.

V - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

V - 1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

La ciclosporine est un agent immunomodulateur, utilisé dans un nombre croissant d'applications cliniques. Bien que certains détails sur son mécanisme d'action au niveau moléculaire restent à élucider, il est reconnu que cette molécule agit au niveau nucléaire en inhibant la transcription des gènes de plusieurs lymphokines impliquées dans la réponse immunitaire.

La ciclosporine inhibe ainsi la production de cytokines intervenant dans la régulation de l'activation des lymphocytes T.

Rappelons que l'activation des lymphocytes T nécessite deux signaux :

- la reconnaissance de l'antigène présenté par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages, cellules dendritiques) en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II,
- l'interleukine 1 (IL₁) libérée par différents types cellulaires.

Ainsi stimulées, les cellules T helpers synthétisent des récepteurs pour l'interleukine 2 (IL₂) qui sont exprimés sur l'extérieur des membranes cellulaires.

IL₁ stimule les cellules T helpers à produire IL₂, aussi bien que d'autres lymphokines.

IL₂ active la réplication de ces cellules T portant les récepteurs IL₂.

L'activation des cellules T mène aussi à la production d'autres lymphokines (interférons, facteurs d'activation des macrophages, ...).

D'autres lymphokines stimulent la différenciation des cellules B et la production d'anticorps.

L'activation spécifique du système immunitaire peut produire une réponse inflammatoire par les cellules T cytolytiques, l'interaction Ag - Ac, la libération de lymphokines et d'autres médiateurs chimiques (leucotriènes, prostaglandines).

Le principal effet de la ciclosporine est donc de bloquer la production d'IL₂ et d'autres lymphokines dans les cellules T.

L'activation des cellules B peut être affectée indirectement par l'effet de la drogue sur les cellules T et sur la libération de lymphokines (42).

V - 1.1. Effets de la ciclosporine A sur la production des cytokines et immunorégulation

De nombreuses études ont montré que la ciclosporine A inhibait, sélectivement, la production de plusieurs cytokines impliquées dans la régulation cellulaire du système immunitaire.

Le spectre d'activité de la ciclosporine semble plus ou moins réduit aux lymphocytes.

La ciclosporine inhibe, en particulier, la production d'ARN messager de certains gènes d'activation tels que la synthèse *de novo* des interleukines IL₂, IL₃, IL₄ et de l'interféron γ . Cependant, la synthèse d'autres cytokines (comme GM-CSF) dans les cellules T semble être résistante à la ciclosporine (41).

La ciclosporine A empêche, partiellement, l'expression des récepteurs IL₂ à la surface des cellules T. L'ensemble de ces effets a pour but de retarder la prolifération des cellules T qui sont sous l'influence des effets paracrines et autocrines de l'interleukine 2.

L'action de la ciclosporine ne semble pas uniquement restreinte aux cellules T et certaines réponses des cellules B sont sensibles à la ciclosporine.

De plus, à fortes concentrations, elle peut agir directement sur d'autres types de cellules comme les macrophages, les basophiles et les cellules osseuses et du cartilage (41) (39).

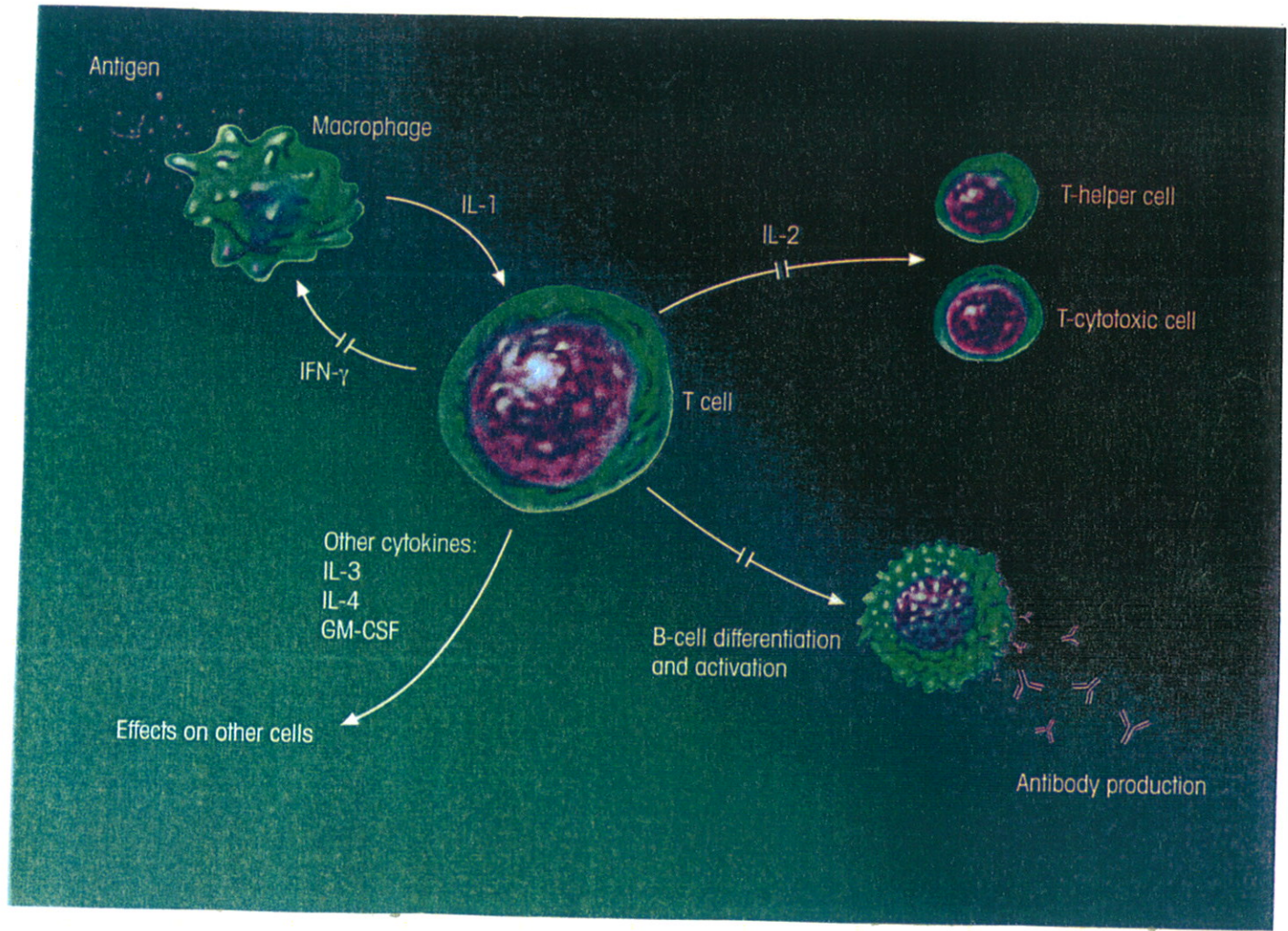
De même, elle inhibe l'induction du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II nécessaire pour la présentation des antigènes par les macrophages et autres cellules (39).

Il semblerait que cet effet soit médié par l'inhibition de la production d'IFN γ et d'IL $_4$ par les cellules T. IFN γ est particulièrement important dans l'induction des déterminants de classe II impliqués dans la présentation antigénique.

La figure 5 résume les différents effets de la ciclosporine sur les cellules.

Figure 5

Effets de la ciclosporine sur les cellules du système immunitaire (39)



V - 1.2. Mécanismes d'action biochimiques

La ciclosporine A est une molécule lipophile pouvant traverser la membrane cellulaire par diffusion. Elle se lie au niveau du cytoplasme à une protéine, la ciclophiline, par une liaison spécifique et de forte affinité (27).

Cette protéine, essentiellement cytoplasmique, est retrouvée dans de nombreux tissus cibles (foie, rein, cerveau, kératinocytes, organes hématopoïétiques).

Elle fait partie des protéines connues : les immunophilines.

Elle transporte la ciclosporine A jusqu'au noyau permettant l'inhibition de la transcription de l'ARN_M de l'interleukine 2 et de l'interféron.

Ainsi, la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques activés et la production de lymphokines (IL₁, TNF_α) induite par l'interleukine 2 sont freinées et, indirectement, l'activation des cellules telles que les lymphocytes B, les macrophages, les fibroblastes et les chondrocytes est inhibée (cellules ayant un rôle important dans les destructions articulaires) (3).

Il a été montré que les ciclophilines avaient une activité enzymatique semblable aux peptidyl-propyl cis-trans isomérases (PPIases).

Le rôle des PPIases, connu aussi pour être une activité rotamase, est de changer la conformation des résidus prolines à l'intérieur des protéines, ce qui régule le pliage des protéines durant la synthèse protéique cellulaire.

La ciclosporine bloque l'activité de PPIases et ceci joue un rôle dans l'inhibition de la transcription des gènes des cytokines (39).

Les données récentes de la littérature suggèrent que le rôle d'inhibition de l'activité rotamase n'explique pas à lui seul l'immunosuppression. Les ciclophilines ne seraient pas les seules cibles des immunosuppresseurs mais sembleraient nécessaires pour médier l'action des drogues (41).

De récentes données ont montré que le complexe Ciclosporine A/ Cyclophiline se lie à une sous unité-catalytique d'une phosphatase sérine/thréonine/calciure/calmoduline-dépendante, appelée calcineurine (38).

Cette liaison pentamérique (immunophiline, ligand, calcineurine A et B calmoduline) bloque ainsi l'activité phosphatase (4).

En effet, pendant l'activation des cellules T, l'activité phosphatase permet une translocation d'une protéine, NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells).

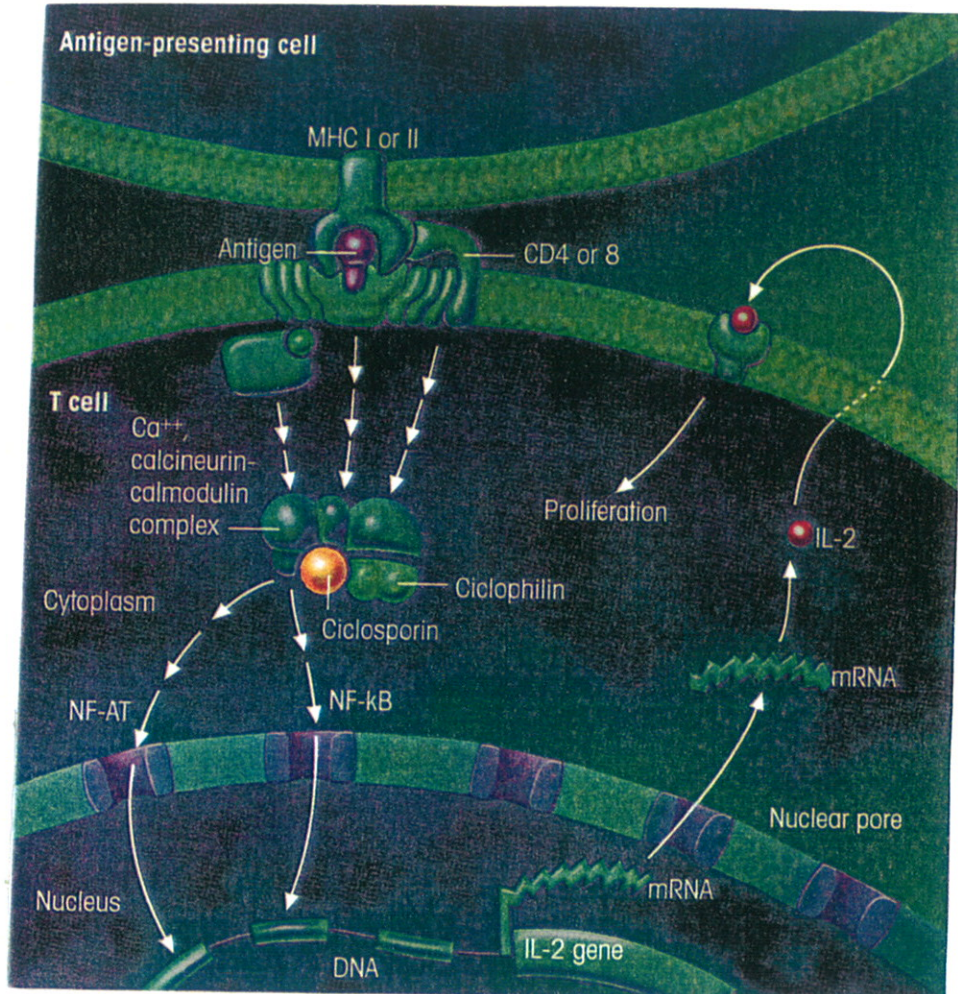
Celle-ci stimule la transcription et la production de l'ARN messager de l'interleukine 2 (38).

De même, une autre protéine intervenant dans la régulation du gène IL₂, NF- κ B (Nuclear Factor of kappa B chain) voit, elle aussi, sa fonction altérée par la ciclosporine (39).

La figure 6 rappelle ces différents mécanismes.

Figure 6

Mécanisme d'action biochimique de la ciclosporine (39)



IL : interleukin

MHC : major histocompatibility complex

NF-kB : nuclear factor of kappa B chain

NF-AT : nuclear factor of activated T cells

V - 1.3. Effets de la ciclosporine sur les os et les autres tissus connectifs.

Les cytokines jouent un rôle important dans la régulation du turnover des tissus connectifs et des os, particulièrement dans des conditions pathologiques (39).

In vitro, interleukine 1, TNF_{α} et TNF_{β} , sont de puissants stimulateurs sur la résorption osseuse et affectent ainsi le métabolisme des ostéoblastes.

L'interféron gamma inhibe préférentiellement cette résorption osseuse stimulée par les cytokines.

L'IL₃ et le GMCSF sont impliqués dans l'induction des ostéoclastes dans la moelle hématopoïétique.

In vitro, la ciclosporine inhibe l'activité de résorption osseuse de IL₁, de la 1,25 (OH) D₃, de l'hormone parathyroïde et de la prostaglandine E₂. Cet effet inhibiteur est réversible (4).

Sous des conditions inflammatoires, les macrophages et les cellules T sont activés et relâchent des cytokines agissant sur les os, IL₁, TNF_{α} et β , qui activent les tissus à produire des protéases et des prostaglandines qui stimulent la résorption osseuse.

Les cytokines comme IFN_{γ} , TNF_{α} et GMCSF contribuent au dommage tissulaire.

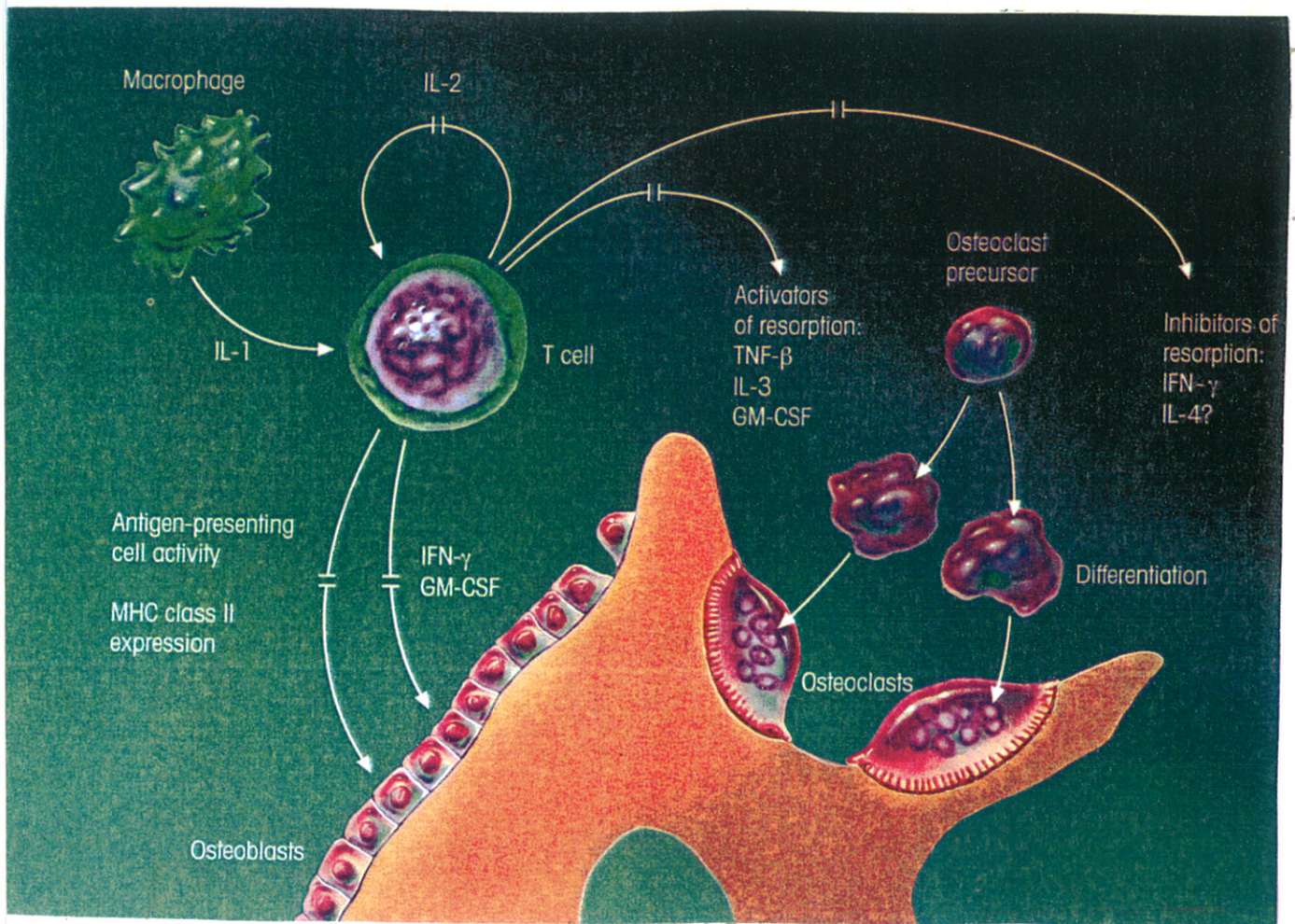
La ciclosporine inhibe la sécrétion des cytokines des cellules T et de façon directe ou indirecte des autres cellules (figure 7) (39).

Cependant *in vivo*, les résultats sont contradictoires concernant l'inhibition ou la stimulation de la résorption osseuse par la ciclosporine. Une résorption osseuse sévère a été notée avec de hautes doses de ciclosporine (> 15 mg/kg/j).

Au contraire, la ciclosporine avait un effet protecteur contre la perte osseuse dans l'arthrite adjuvante induite chez le rat (9).

Figure 7

Effets de la ciclosporine sur les interactions cellulaires dans les os (39)



Les effets de la ciclosporine sur les os humains n'ont pas pu encore être bien évalués car d'autres facteurs peuvent influencer le métabolisme osseux [maladies sous jacentes, médicaments (corticoïdes)].

La question est de déterminer si la ciclosporine module les cellules osseuses directement ou si elle agit par des effets immunosuppresseurs sur les os (4).

V - 2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Les solutions et les capsules sont bioéquivalents.

V - 2.1. L'absorption

La phase d'absorption est différente selon qu'il s'agit du Sandimmun* ou du Néoral*.

⇒ SANDIMMUN*

Après l'administration d'une dose unique, la biodisponibilité totale est comprise entre 20 et 50 %. Elle varie de façon notable entre les individus.

La concentration sanguine maximale est obtenue entre 1 à 6 heures après l'administration.

La ciclosporine est absorbée par la partie haute de l'intestin grêle. L'absorption s'effectue presque entièrement par le système porte et elle nécessite la présence de la bile.

Certains facteurs peuvent modifier l'absorption et la biodisponibilité : aliments, prise concomitante de médicaments, débit biliaire, composition de la bile, composants stomacaux (enzymes,...).

⇒ NEORAL*

La concentration sanguine maximale, obtenue entre 1 à 6 heures avec Sandimmun*, est plus rapidement atteinte. C_{MAX} est obtenue en 1 heure de moins sous Néoral*.

La concentration sanguine maximale moyenne après Néoral* est supérieure de 59 % à celle qui est observée sous Sandimmun*.

La biodisponibilité absolue de la ciclosporine est en moyenne supérieure de 29 % sous Néoral*.

Par rapport à Sandimmun*, Néoral* rend le profil d'absorption de la ciclosporine moins dépendant des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'absorption d'aliments.

Néoral* permet une harmonisation des profils d'absorption de la ciclosporine et améliore le rapport dose/exposition au produit. Il n'y a pas de période de haute exposition (faible tolérance) et de faible exposition (faible efficacité) (38) (3).

V - 2.2. La distribution

La ciclosporine est distribuée pour une grande part dans l'espace extravasculaire.

Son volume de distribution est de 3,5 à 13l/kg.

Sur l'ensemble des tissus, la concentration est maximale au niveau du tissu adipeux.

Des concentrations élevées du médicament sont également retrouvées au niveau du pancréas, des surrénales et du foie.

Des taux très faibles ont été observés au niveau du cerveau.

Chez la femme allaitante, des quantités appréciables de ciclosporine passent dans le lait.

La demi-vie de la ciclosporine est de 6,4 à 8,7 heures (3).

Dans le sang, 33 à 47 % du médicament sont retrouvés dans le plasma, 10 à 20% dans les leucocytes et 41 à 58 % dans les hématies.

Dans le plasma, 90 % environ de la ciclosporine sont liés aux protéines, principalement les lipoprotéines (3).

V - 2.3. Le métabolisme

La ciclosporine est métabolisée à 99 % par le foie grâce au système oxydasique microsomal du cytochrome P₄₅₀ (19).

Plus de vingt métabolites ont été retrouvés dans le sang, la bile et les urines de patients traités par ce médicament.

Ce métabolisme correspond essentiellement à des réactions d'oxydations (hydroxylations et N-déméthylations) des acides aminés constituant la molécule mère de nature polypeptidique (figure 8).

Malgré l'existence d'importantes variations inter-individuelles, les métabolites les plus fréquemment retrouvés chez l'homme sont le M₁₇, le M₁, le M₁₈ et le M₂₁ (26).

Ces métabolites ont peu d'activité immunosuppressive ou néphrotoxique.

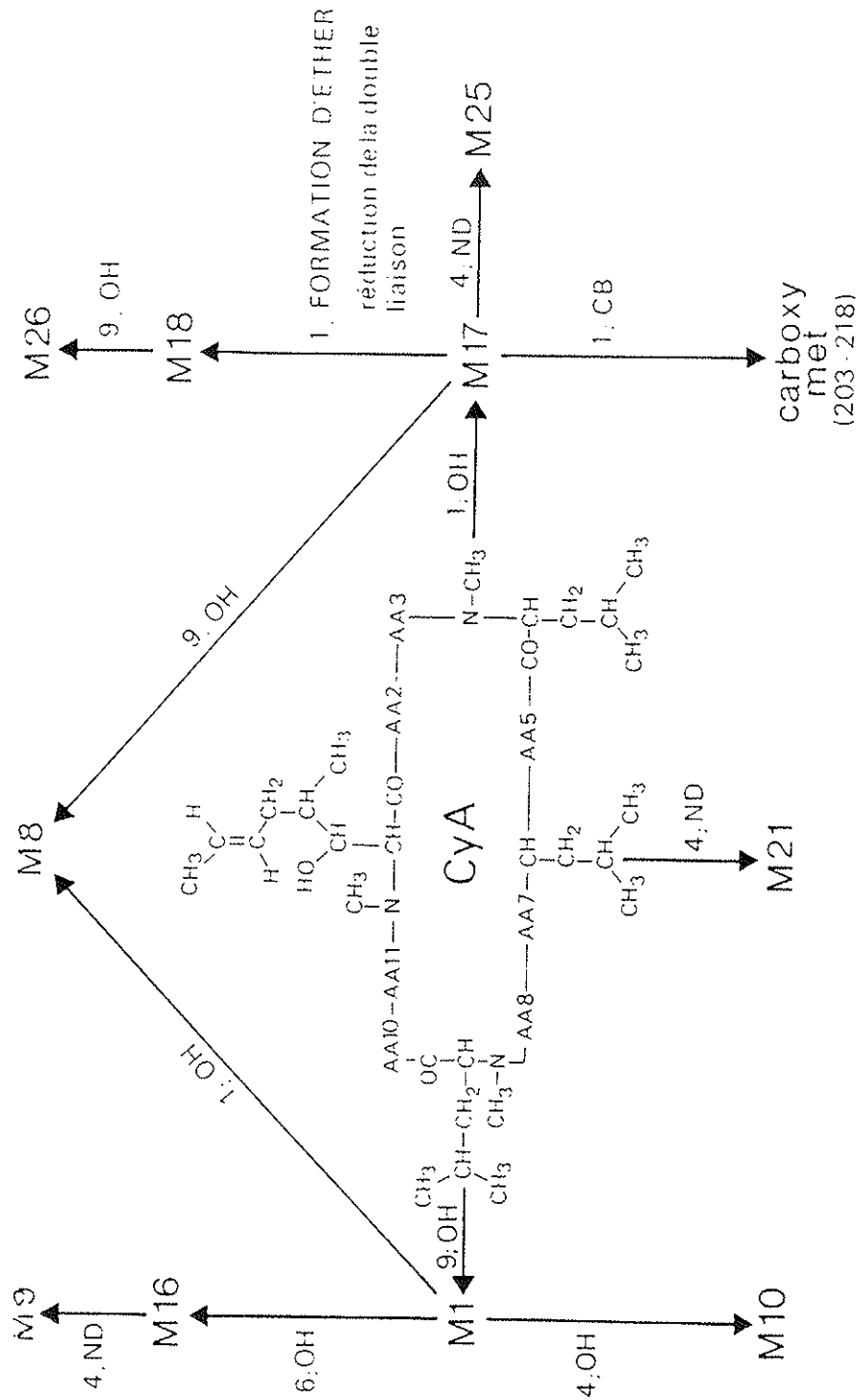
V - 2.4. L'élimination

L'élimination est essentiellement biliaire, à 90 %.

Seulement 6 % de la dose, après administration orale, sont excrétés dans les urines.

L'élimination de la ciclosporine A et de ses métabolites est biphasique, avec une première phase, alpha, rapide (demi-vie = 1,2 heure) suivie d'une deuxième phase, bêta, plus longue (6 à 20 heures environ).

Figure 8
Schéma général du métabolisme de la ciclosporine A (26)



OH : hydroxylation ; ND : déméthylation ; CB : carboxylation ; OH / hydroxylation de l'acide aminé 9.

VI - POSOLOGIE

VI - 1. QUELLE DOSE UTILISER ?

De nombreuses études ont été réalisées avant de définir la dose initiale de la ciclosporine A. Les premières études (1979 à 1987) furent des études non contrôlées utilisant de fortes doses de ciclosporine A.

L'évolution de la dose de ciclosporine A, de haute à faible dose, fut obtenue par des études non contrôlées puis par des études contrôlées.

Les tableaux IV et V résument les différentes expériences effectuées.

Quelques études

Les premières études non contrôlées réalisées en Suisse et en France ont commencé avec peu de patients utilisant de hautes doses comme dans les transplantations. Elle notèrent une réduction des signes cliniques de l'inflammation mais aussi une augmentation inquiétante de la créatinine du sérum (46).

L'étude pilote sur l'efficacité de la ciclosporine A effectuée par le laboratoire Sandoz faisait appel à des doses de 5 à 10 mg/kg/j mais elle fut ensuite modifiée selon l'efficacité, la tolérance et les taux sanguins du médicament.

Deux essais en double aveugle, comparant les effets du Sandimmun* à celui d'un placebo, réalisés par Van Rijthoven, entraînèrent un taux élevé d'abandon (8 sur 17) pour problèmes de tolérance avec une dose initiale de 10 mg/kg/j (51).

Table IV***Etudes non contrôlées de la ciclosporine dans la polyarthrite rhumatoïde (46)***

Principal author	Year	Trial design	Total (n)	Treated CsA (n)	Average dose (mg/kg/day)		Duration (months)
					Initial	Final	
Herrmann	1979	Open, uncontrolled	6	6	10.0	6.0	5-10
Amor	1985	Open, uncontrolled	6	6	8.5	7.8	3
Madhok	1985	Open, uncontrolled	20	20	5.0	6.0	6
Dougados	1987	Open, uncontrolled	12	12	5.0	5.2	12
Weinblatt	1987	Open, uncontrolled	10	10	6.0	6.1	6
Bowles	1987	Open, uncontrolled	10	10	6.0	3.9	6
Tugwell	1987		20	20	5.0/2.5	4.3	6
Dougados	1989		49	49	5.0/2.5	?	12

Table V***Etudes contrôlées de la ciclosporine dans la polyarthrite rhumatoïde (46)***

Principal author	Year	Trial design	Total (n)	Treated CsA (n)	Average dose (mg/kg/day)		Duration (months)
					Initial	Final	
Forre	1987	Open, control vs azathioprine	24	12	10	6.4	6
Bird	1987	Open, control vs azathioprine	40	20	5	—	6
Yocum	1987	Double-blind dose comparison	31	15 16	10 1	4.6 0.85	6
Van Rijthoven	1986	Double-blind placebo control	36	17	10	5.0	6
Dougados	1988	Double-blind placebo control	52	26	5	4.6	4
Tugwell	1989	Double-blind placebo control	144	72	2.5	3.8	6 (+2)
Ferre	1989	Double-blind placebo control	122	61	5	3.9	12
Schattenkirchner	1990	Double-blind vs azathioprine	117	59	5	4.2	6
Van Rijthoven	1990	Double-blind vs D-penicillamine	93	46	5	4.4	6

Avec une dose plus faible, de 5 mg/kg/j, Dougados a observé une efficacité convaincante avec beaucoup moins d'abandons (4 sur 24).

En 1989, Tugwell, dans un essai ouvert contre placebo en double aveugle, commença avec de faibles doses de ciclosporine A, 2,5 mg/kg/j, et augmenta lentement la dose en contrôlant régulièrement la fonction rénale. Cet essai montra une amélioration de la clinique de la polyarthrite rhumatoïde de plus de 20 % dans les 6 mois de l'étude (47).

Le groupe français représenté par Dougados prouva que cette amélioration se maintenait pendant 12 mois avec de faibles doses (15).

VI - 2. RECOMMANDATIONS DU CONSENSUS INTERNATIONAL

La réunion internationale de consensus sur l'utilisation de la ciclosporine A dans la polyarthrite rhumatoïde indique les directives pour son emploi en toute sécurité (45) (59).

Le patient doit, tout d'abord, recevoir des informations précises sur la nature de son traitement.

En plus de l'instruction orale, il doit être informé par écrit sur les risques éventuels et les effets bénéfiques du traitement et il doit recevoir des indications sur le mode d'administration.

Les directives du consensus sont les suivantes :

La dose initiale doit être comprise entre 2,5 et 3,5 mg/kg/j, administrée en deux prises par jour par voie orale. Toutefois, une seule prise par jour peut être acceptée.

Un patient obèse nécessite une dose initiale plus faible.

Une réponse clinique n'est pas obtenue immédiatement. Après 4 à 8 semaines sans réponse clinique, la dose de ciclosporine A peut être augmentée de 0,5 à 1 mg/kg/j, en un intervalle de 1 à 2 mois, jusqu'à la dose maximale de 5 mg/kg/j.

Si le patient a reçu la dose maximale efficace tolérable et si aucune amélioration n'est attendue et si il est stabilisé depuis au moins trois mois, la dose peut être diminuée de façon mensuelle ou bimensuelle de 0,5 mg/kg/j jusqu'à la dose minimale efficace.

"Une dose est considérée comme efficace quand s'établit un accord commun entre le patient et le clinicien".

- Si aucune réponse clinique significative n'est obtenue dans les six mois et si la dose maximale tolérable a été administrée pendant trois mois, le traitement par ciclosporine A doit être suspendu.

Si la ciclosporine A est partiellement efficace au bout de trois mois à la dose maximale tolérable, une autre médication doit être utilisée pour remplacer celle-ci ou de façon concomitante.

Si des effets secondaires surviennent, la dose de ciclosporine doit être réduite ou suspendue en fonction de leur gravité. On recommande une réduction de 0,5mg/kg.

Une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 30 % sur les valeurs de pré-traitement nécessite la réduction temporaire de la dose ou la suspension de la ciclosporine A, à moins que les mesures de la créatinine ne soient répétées et soient jugées satisfaisantes.

Ces recommandations ont été définies avant la commercialisation de Néoral*. Elles restent valables avec toutefois quelques petites variations.

La dose initiale de Néoral* est de 2,5 mg/kg/j en deux prises par jour par voie orale.

L'augmentation de la dose se fait par paliers de 0,5 à 1 mg/kg/j, tous les 15 jours, sans dépasser également 5 mg/kg/j.

Le relais d'un traitement avec Sandimmun* par Néoral* ne pose pas de problème.

Le traitement par Néoral* est institué à la posologie de 2,5 mg/kg/j, quelle que soit la dose antérieure du Sandimmun*.

Quinze jours plus tard, la posologie est ajustée individuellement de façon à atteindre la dose optimale.

VII - EFFICACITE DE LA CICLOSPORINE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Les premiers résultats prometteurs du Sandimmun* sur la prévention du rejet des greffes et de la maladie du greffon contre l'hôte chez l'homme, et ses effets connus sur l'activation et la prolifération lymphocytaires, ont rapidement incité à explorer l'efficacité du médicament dans les maladies dont la pathogénie était liée à l'activité lymphocytaire. La polyarthrite rhumatoïde est une de ces maladies.

VII - 1. EFFICACITE CLINIQUE

L'efficacité du traitement se juge habituellement sur des paramètres cliniques tels que l'opinion globale du patient, la disparition des réveils nocturnes douloureux, la réduction de la sensation de dérouillage matinal et la diminution du nombre d'articulations douloureuses.

Le bénéfice obtenu sur la moindre progression des signes destructeurs est suggéré par quelques travaux (36), mais il ne constitue pas, en pratique, un élément de réponse thérapeutique à la ciclosporine.

VII - 2. EFFICACITE BIOLOGIQUE

Du point de vue biologique, il est important de retenir que la réduction du syndrome inflammatoire sous traitement s'apprécie par le dosage de la protéine C réactive car la vitesse de sédimentation peut rester élevée sous traitement (19).

En effet, le taux de sédimentation érythrocytaire (ESR ou erythrocyte sedimentation rate) n'est pas une mesure permettant une indication sérieuse de réponse dans la pratique clinique.

Dans de nombreuses études, il a été montré que la ciclosporine A avait peu d'effet sur l'ESR alors qu'elle améliore en moyenne de 40 % la CRP (protéine C réactive) (7).

Le dosage de la ciclosporinémie peut être demandé pour s'assurer de la bonne observance. Cependant, la ciclosporinémie n'est pas utilisée dans la surveillance habituelle du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde en raison de sa mauvaise corrélation avec l'efficacité et la tolérance (19).

VII - 3. ETUDES D'EFFICACITE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Les premiers essais de la ciclosporine A (CsA) dans la polyarthrite rhumatoïde conduits en Europe en 1979 et 1985, utilisaient les mêmes doses que dans la transplantation d'organes. En raison de nombreux effets indésirables, la posologie initialement de 10 mg/kg/j a été ramenée à 5 mg/kg/j (47, 58).

Tout en améliorant la tolérance, cette posologie permet de garder une efficacité identique mais avec un délai d'action plus prolongé (4 à 6 semaines au lieu de 2 semaines). Le délai d'action était de 15 jours à la posologie de 8,5 mg/kg/j.

Entre 1979 et 1987, un certain nombre d'études pilotes non contrôlées ont été réalisées (Tableau VI) (11, 14).

Pour des posologies initiales comprises entre 5 et 10 mg/kg/j, le degré d'efficacité observé ne semble pas varier beaucoup en fonction de la dose.

Cinq études principales contrôlées sur la ciclosporine dans la polyarthrite rhumatoïde ont été rapportées dans la littérature, dont 3 essais contre placebo, un contre azathioprine, et un contre D-pénicillamine (Tableau VII).

Tableau VI
Ciclosporine et polyarthrite rhumatoïde (3).

	HERMANN (1979)	AMOR (1985)	MADHOK (1985)	VAN RUIJTHOVEN (1986)	FORRE (1987)	DOUGADOS (1987)	BOWLES (1987)
Type d'essai	Ouvert et non contrôlé	"	"	En double aveugle contre placebo	Ouvert et comparé à Azathioprine	Ouvert et non contrôlé	Ouvert et non contrôlé
Type de PR	*	*	*	*	*	*	*
Age moyen des patients		59,2 ans		54 ans	53 ans	50 ans	
Durée d'évolution de la maladie		7,5 ans		12 ans	4 ans	9,5 ans	
Posologie de départ et fin (mg/kg)	10/6	9/7,8	5/6	10/5	10/6,4	5/5,2	6/3,9
Durée de l'étude	5 mois et 10 mois	3 mois	6 mois	6,5 mois	6,5 mois	12 mois	6 mois
Nombre de patients début	6	6	20	36 patients dont 17 sous Ciclosporine A	12	12	10
Arrêt prématuré inefficacité effets secondaires		2/4		1 (6%) / 7 (4%) sous Ciclosporine A	0/2 (17%)	1/5	
Efficacité clinique / VS	+ / 0	+ / 0	+ / 0	+ / 0	+ / non mentionné	+ / 0	+ / 0

Tableau VII
Etudes contrôlées de la ciclosporine A dans la polyarthrite rhumatoïde (5).

Principal Author	Year	Trial Design *	Total (n)	Number Treated	Average Dose (mg/kg/per day)		Duration (month)
					Initial	Final	
Fjette et al	1987	Open, controlled v azathioprine	24	12	10	6.4	6
Yocum et al	1988	db, dose-comparison	31	15 16	10 1	4.6 0.85	6
van Rijnhoven et al	1986	db, placebo-controlled	36	17	10	5	6
Dougados et al	1988	db, placebo-controlled	52	26	5.0	4.6	4
Tugwell et al	1990	db, placebo-controlled	144	72	2.5	3.8	6(+2)
van Rijnhoven	1991	db, controlled v D-Penicillamine	92	46	5	4.4	6

VII - 3.1. Ciclosporine A vs. placebo

Deux essais en double aveugle ont comparé les effets de la ciclosporine A à ceux d'un placebo. La première expérience effectuée en Hollande par Van Rijthoven (51), avec une dose initiale de 10 mg/kg/j abaissée progressivement à 5 mg/kg/j, montra une amélioration significative des signes articulaires (31 %) et de la douleur (60 %) sur une période de 6 mois.

Le taux d'abandon était élevé dans les deux groupes (8 sur 17 dans le groupe ciclosporine, principalement pour des problèmes de tolérance; 6 sur 19 dans le groupe placebo, principalement pour des raisons d'inefficacité).

En 1988, Dougados publia les résultats sur un essai ouvert placebo/ciclosporine A à la dose de 5 mg/kg/j et sur une période de 4 mois (13). Il a observé une efficacité convaincante avec beaucoup moins d'abandon (4 sur 26 dans le groupe ciclosporine pour des raisons de tolérance, 2 sur 26 dans le groupe de placebo pour des raisons d'inefficacité).

Les patients traités par ciclosporine montrèrent 50 % de réduction dans l'index articulaire et 37 % de réduction dans la douleur (5).

Le tableau VIII résume les résultats obtenus.

Tableau VIII
Variables cliniques et biologiques au début du traitement et après 4 mois de traitement pour 46 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (13).

<i>Clinical</i>							
Pain (VAS)§	61.51 (48.8, 71.1)	56.0 (52.5, 71.2)	44.0 (30.0, 53.1)	61.0 (48.5, 68.9)	-14.0 (-30.7, -6.1)	-1.0 (-11.8, 5.4)	0.048
Ritchie index	18.0 (15.9, 24.0)	20.0 (17.3, 25.5)	16.5 (11.1, 19.0)	21.5 (17.0, 25.7)	-6.0 (-8.4, -1.4)	0.50 (-3.5, 3.4)	0.057
Morning stiffness (min)	170.0 (98.8, 208.9)	90.0 (81.3, 194.5)	30.0 (11.5, 80.2)	75.0 (69.3, 183.2)	-75.0 (-157.8, -58.3)	0 (-73.4, 50.0)	0.0003
Global score of swollen joints	16.0 (11.9, 21.1)	12.5 (11.4, 20.3)	8.0 (6.7, 14.6)	17.0 (13.2, 22.7)	-5.0 (-9.3, -2.6)	-0.50 (-2.0, 6.3)	0.0007
PIP§ circumference (mm, total of 10 joints)	580.0 (555.2, 599.3)	572.0 (555.0, 580.4)	580.5 (552.3, 594.6)	579.0 (560.9, 586.1)	-5.5 (9.0, 1.4)	1.5 (0.0, 11.6)	0.011
Grip strength (mmHg)	69.5 (44.4, 90.4)	46.0 (40.4, 110.0)	81.5 (49.6, 118.6)	41.5 (41.8, 112.3)	7.50 (-4.7, 38.1)	0.0 (-15.6, 19.4)	NS
Lee functional index	12.0 (9.8, 13.7)	9.5 (7.5, 12.1)	6.5 (5.9, 9.8)	9.5 (7.1, 11.5)	-4.0 (-5.2, -2.6)	-1.0 (-2.2, 1.3)	0.0004
Monthly patient's overall assessment	2.0 (0.7, 3.2)	0.0 (-1.7, 0.8)	0.014
<i>Biological</i>							
ESR§ (mm/1st h)	50.0 (42.9, 72.0)	36.5 (30.0, 50.6)	48.0 (36.3, 60.8)	37.5 (31.7, 49.9)	-2.0 (-21.5, 3.7)	0.5 (-7.9, 8.9)	NS
Platelets × 10 ⁹ /l	423 (363, 503)	395 (335, 462)	336 (317, 452)	432 (373, 497)	-51.0 (-89, 4)	8.5 (-7, 80)	0.011
α ₁ Glycoprotein (g/l)	1.9 (1.8, 2.0)	1.8 (1.6, 1.9)	1.5 (1.4, 1.8)	1.8 (1.6, 1.9)	-0.37 (-0.54, 0.19)	0.0 (-0.19, 0.12)	0.012
C reactive protein (mg/l)	26.5 (23.1, 47.6)	27.9 (20.0, 40.3)	15.2 (9.2, 28.7)	27.3 (19.9, 46.4)	10.5 (-26.8, -2.0)	0.0 (-9.0, 23.1)	0.052

VII - 3.2. Essai contrôlé canadien à faible dose

En 1990, le groupe d'étude canadien publia les résultats sur un essai contrôlé utilisant l'approche "go low, go slow" adaptée dans sa précédente étude pilote (47).

La dose de départ était de 2,5 mg/kg/j et la dose maximale fut fixée à 5 mg/kg/j, en fonction de la réponse clinique, de la fonction rénale et de la pression sanguine.

La dose moyenne atteinte fut de 3,8 mg/kg/j. Les patients recevant le placebo eurent leur dose de placebo ajustée à celle de la ciclosporine A.

L'étude montra que l'effet de la ciclosporine A à faible dose initiale n'apparaît pas pendant plusieurs semaines. Toutefois, après douze semaines, on note statistiquement un effet significatif sur le placebo. Les mesures cliniques indiquent une amélioration entre les groupes.

Cette approche à faible dose réduit le risque de toxicité.

VII - 3.3. Ciclosporine A vs. azathioprine

Forre compara la ciclosporine A à la dose initiale de 10 mg/kg/j à l'azathioprine à la posologie de 2,5 à 3 mg/kg/j, pendant 6 mois chez 24 patients (24).

Dans le groupe de la ciclosporine, il nota 77 % d'amélioration dans l'index articulaire, comparé à 43 % d'amélioration dans le groupe azathioprine. La dose moyenne de ciclosporine administrée était de 6,4 mg/kg/j, ce qui produisit de nombreux effets indésirables comme une hypertension, une élévation de la créatinine sérique et des effets gastro-intestinaux.

VII - 3.4. Ciclosporine A vs. D-pénicillamine

Van Rijthoven (52) étudia la ciclosporine A à la dose initiale de 5 mg/kg/j avec la D-pénicillamine à la posologie initiale de 250 mg/j.

L'amélioration fut égale dans les deux groupes, sans différence statistique et clinique.

De plus, le taux d'abandon pour effets secondaires ou/et manque d'efficacité fut similaire dans les deux groupes.

Cette étude suggère que la ciclosporine A peut être considérée comme une alternative à la D-pénicillamine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (5).

VII - 3.5. La ciclosporine A dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire

En ce qui concerne l'efficacité et l'utilisation de la ciclosporine A dans les polyarthrites rhumatoïdes réfractaires, nous ne disposons que de rares études dont les modalités de prescription de la ciclosporine sont bien différentes de celles aujourd'hui préconisées (54) (58).

Il n'existe pas de définition précise du caractère réfractaire d'une polyarthrite rhumatoïde et on s'accorde donc pour attribuer ce qualificatif aux polyarthrites rhumatoïdes évolutives et ayant déjà échappé à des traitements de fond dont le méthotrexate ou l'azathioprine.

Les études hollandaises de Van Rijthoven, en 1991 (52), et allemande de Tugwell, en 1993 (56), n'avaient pas inclus de malades préalablement traités par méthotrexate ou immunosuppresseurs.

Le travail français de Dougados (13) ne comptait que 8 % de malades préalablement traités par immunosuppresseur et l'équipe canadienne n'avait inclus que 50 % de malades ayant reçu plus de deux traitements de fond (48).

En 1987, Weinblatt a rapporté une première étude ouverte concernant le traitement de polyarthrites rhumatoïdes réfractaires par la ciclosporine A (54). Avec une dose initiale de 6 mg/kg/j et après 6 mois de traitement, les conclusions de cet auteur apparaissent réservées : tous les malades ont présenté une augmentation de la créatininémie et 7 sur 10 ont développé une hypertension artérielle.

Deux autres études, réalisées par Yocum (1988) et par Forre (1987), ont mentionné l'efficacité de la ciclosporine dans le traitement de la forme réfractaire de

la polyarthrite rhumatoïde mais avec une posologie initiale de 10 mg/kg/j. La fréquence de survenue d'une hypertension artérielle et d'une altération de la fonction rénale amenait ces auteurs à des conclusions similaires à celles de Weinblatt (58, 24).

Depuis 1988, l'utilisation de la ciclosporine dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire n'a été mentionnée que sous forme d'affiches ou de résumés.

Le plus récent correspond à une importante étude multicentrique américaine. Celle-ci fait état de l'utilisation de la ciclosporine dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire comparant, outre un placebo, les posologies initiales de 1,5 mg/kg/j et 2,5 mg/kg/j. Cette étude a inclus 244 polyarthrites rhumatoïdes définies comme réfractaires, 70% des malades ayant reçu antérieurement plus de 3 traitements de fond et les 2/3 ayant déjà été traités sans succès par le méthotrexate.

Seule la posologie de 2,5 mg/kg/j apparaît efficace et la tolérance est excellente dans cette étude.

La ciclosporine utilisée à faibles doses (entre 3 et 5 mg/kg/j) apparaît comme un traitement efficace de la polyarthrite rhumatoïde et particulièrement des polyarthrites rhumatoïdes sévères, réfractaires ou résistantes, notamment à un traitement par le méthotrexate(20).

VII - 4. EFFICACITE - PARAMETRES BIOLOGIQUES

L'amélioration symptomatique observée chez les patients traités par Sandimmun* n'est pas accompagnée, généralement, d'une modification des variables biologiques utilisées pour surveiller les effets thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde.

Les études comportant le dosage de la protéine C réactive ont montré une diminution des taux.

Dougados a noté une diminution des taux moyens d' α -glycoprotéine dans le groupe traité par ciclosporine A, mais elle n'est pas significative comparativement au groupe traité par placebo (42).

Dans deux études pilotes, la vitesse de sédimentation s'est abaissée mais ceci n'a pas été observé dans les études ultérieures (12, 33).

Le traitement par Sandimmun* n'a pas provoqué de diminution des taux de facteur rhumatoïde ou d'immunoglobulines. Lorsqu'il a été mesuré, le rapport lymphocyte T helper/lymphocyte T suppresseur n'a pas été modifié.

Le taux de PCR semble un index plus utile de l'activité du médicament que la VS.

Les effets du médicament sur le processus immunologique nécessitent probablement des études supplémentaires utilisant des techniques et des marqueurs plus sophistiqués afin d'explorer les mécanismes pathogéniques suspectés (42).

VII - 4. COMPARAISON DE L'EFFICACITE SANDIMMUM*/NEORAL*

Une étude multicentrique en double aveugle compara l'efficacité et la tolérance des deux spécialités à base de ciclosporine A, Néoral* et Sandimmun* (35).

Néoral* a l'avantage de ne pas présenter les variations de biodisponibilité observées avec Sandimmun*.

Mais, il est important de comparer son efficacité.

Les paramètres de l'étude étaient les suivants :

- patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et active, n'ayant par reçu de ciclosporine au préalable,
- 23ans <âge<78 ans,
- deux groupes : Néoral* : n = 144,
Sandimmun* : n = 155.
- dose initiale des deux groupes : 2,5 mg/kg/j,
- dose maximale : 5 mg/kg/j,
- durée de l'étude : 24 semaines.

A l'issue de cette étude, les deux groupes montrèrent une amélioration clinique significative avec une réduction du nombre d'articulations tuméfiées et douloureuses, dès la 8^{ème} semaine avec le Néoral*.

Le pourcentage des critères d'amélioration était plus élevé dans le groupe de patients recevant Néoral* que dans le groupe Sandimmun* (66 % vs 56 % (p = 0,158)).

Une augmentation des doses fut nécessaire à la quatrième semaine. A la 24^{ème} semaine, la dose moyenne de Néoral* était de 2,91 mg/kg/j et celle de Sandimmun* de 3,27 mg/kg/j.

La tolérance et l'adhésion au traitement furent comparables dans les deux groupes.

Les effets secondaires observés et leur incidence furent ceux connus avec la ciclosporine A.

Les effets secondaires notés dans le groupe Néoral* furent au nombre de 11 contre 23 chez le groupe Sandimmun*.

Cette étude confirme que Néoral* présente la même efficacité et la même sécurité d'emploi que Sandimmun* chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sévère et active, à condition qu'il soit employé selon les recommandations internationales.

La meilleure biodisponibilité de Néoral* est mise en évidence par la moindre augmentation de posologie dans le temps.

VII - 5. ACTION SUR L'EVOLUTION DES DESTRUCTIONS ARTICULAIRES

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, pendant 48 semaines, des traitements par la ciclosporine a été conduite chez 122 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active par Forre et le groupe norvégien d'étude de la polyarthrite rhumatoïde (25).

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité thérapeutique d'un traitement de 46 semaines par la ciclosporine (5 mg/kg/j) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les patients ont été évalués au début et à la fin de l'étude au moyen de paramètres cliniques objectifs et subjectifs et de paramètres radiologiques.

Les caractéristiques de l'étude étaient les suivantes :

- nombre de malades : 122,
- 20 ans < âge < 70 ans,
- patients aux stades anatomiques II et III et aux capacités fonctionnelles II et III selon les critères de Steinbrocker,
- dose moyenne de ciclosporine A à 24 semaines : 4,9 mg/kg/j,
- dose moyenne de ciclosporine A à 44 semaines : 3,9 mg/kg/j.

Une évaluation radiologique des poignets, des mains, des chevilles et des articulations métacarpo-phalangiennes du pied du patient était effectuée initialement et après 12 mois d'étude ou à la date de sortie de l'étude si le patient avait participé à au moins 24 semaines d'étude.

Le nombre des érosions et le score de Larsen étaient notés.

Les résultats du bilan radiologique sont représentés dans le tableau IX et sur les graphiques 1 et 2. Initialement, ni le score de Larsen, ni le nombre d'érosions ne différait de manière statistiquement significative entre les deux groupes.

Pour les patients ayant achevé l'étude, les modifications du score de Larsen et le nombre d'érosions ont été statistiquement significativement plus faibles dans le groupe traité par ciclosporine que dans le groupe sous placebo après 46 semaines (respectivement $p < 0,004$ et $p = 0,008$).

Cette étude était le premier rapport démontrant que la ciclosporine peut prévenir la destruction articulaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Ce résultat est en accord avec de précédentes études de l'arthrite induite par l'adjuvant chez le rat, qui montraient que la ciclosporine A inhibait la résorption osseuse et la dégradation cartilagineuse secondaires à l'arthrite (9, 40).

Tableau IX
Evaluation radiologique initiale, modifications à la 48^{ème} semaine
et effet du traitement chez les patients ayant achevé l'étude,
par groupe de traitement (25).

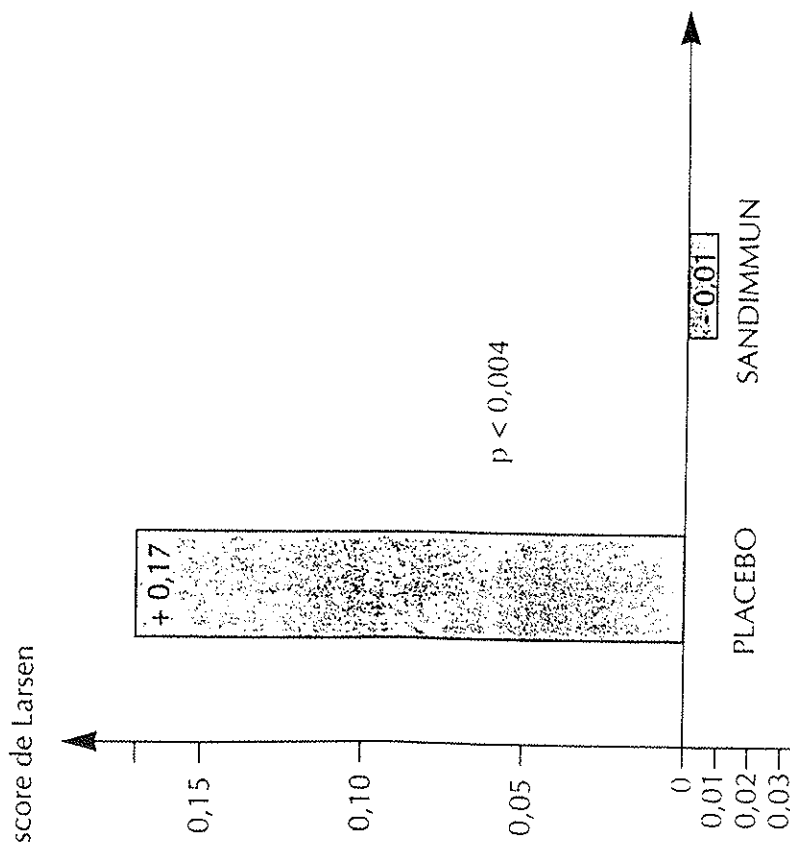
Paramètre de l'évolution	Initialement (moyenne ± ESM)		Modification à la 48 ^e semaine (moyenne ± ESM)		Effets du traitement	
	Ciclosporine (n = 37)	Placebo (n = 23)	Ciclosporine (n = 37)	Placebo (n = 23)	Moyenne (IC 95%)*	p †
Score de Larsen (maximum : 5)	1,61 ± 0,16	1,43 ± 0,11	- 0,01 ± 0,04	0,17 ± 0,05	- 0,18 (- 0,31, - 0,05)	< 0,004
Nombre d'érosions	5,16 ± 0,73	4,14 ± 0,61	0,06 ± 0,30	1,03 ± 0,35	- 0,97 (- 1,89, - 0,05)	< 0,038

* Les valeurs correspondent à la différence moyenne (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]) entre les groupes ciclosporine et placebo.

† Significativité des différences moyennes à la 48^e semaine

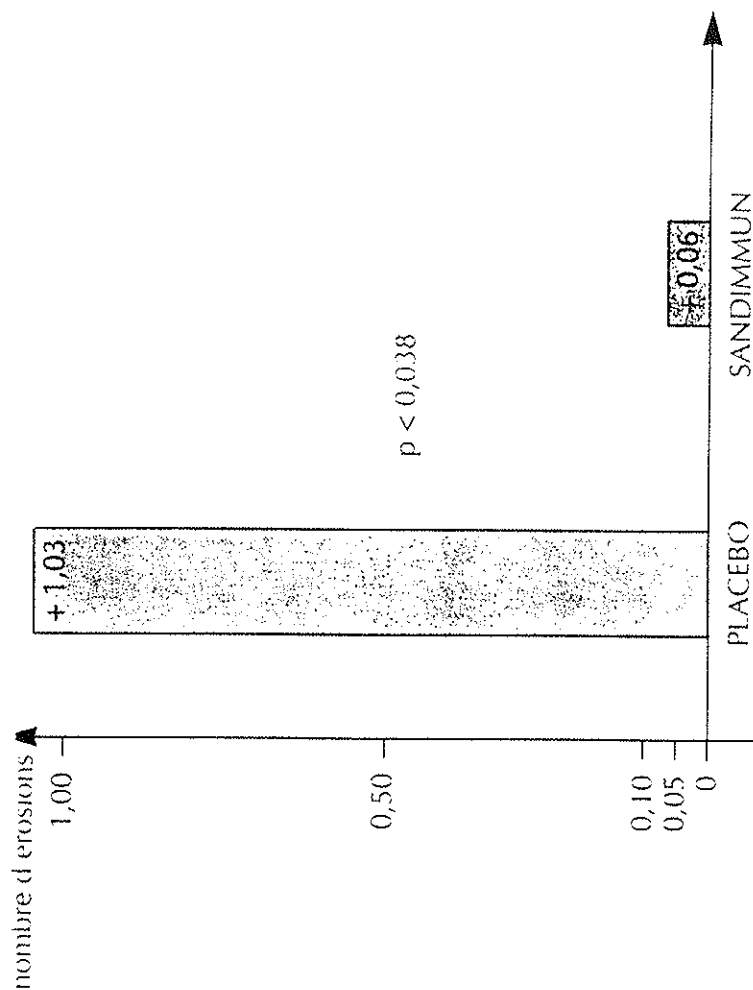
Graphique 1 : Evolution du score de Larsen au cours d'un traitement avec Sandimmun* pendant 48 semaines (65).

(ciclosporine : n = 37) (placebo : n = 23)



Graphique 2 : Evolution du nombre d'érosions au cours d'un traitement avec Sandimmun* pendant 48 semaines (65).

(ciclosporine : n = 37) (placebo : n = 23)



D'autres études comportant des évaluations radiologiques sont nécessaires afin de démontrer de manière certaine que la ciclosporine est capable de ralentir la progression radiologique de la polyarthrite rhumatoïde.

VII - 6. EFFICACITE DE LA CICLOSPORINE A A LONG TERME

Les différentes études ont montré que l'on pouvait utiliser la ciclosporine A sur une courte période en toute sécurité.

Mais, qu'en est-il de son utilisation à long terme ?

Les premières et les principales études réalisées sur ce sujet furent celles de Madhok et Van Rijthoven.

Madhok a suivi 20 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu des agents de seconde ligne.

L'étude se déroula sur une période de 29 mois. La posologie initiale était de 5 mg/kg/j et pouvait être augmentée jusqu'à 10 mg/kg/j. Une tendance continue à l'amélioration apparaît pendant la durée de l'étude. Au 24^{ème} mois, la réduction moyenne de l'index articulaire de Ritchie est de 50 %, la réduction de la douleur est de 49 %, on note une amélioration de 50 % des fonctions et la CRP est de 72 % sous le niveau initial.

On ne note pas de toxicité cumulative lors du traitement prolongé.

La fonction rénale est évaluée par la clairance de la créatinine qui se retrouve dans l'échelle normale mais qui reste quand même à 19 % sous le niveau de base.

Le dysfonctionnement rénal est le plus fréquent des effets secondaires rencontrés (34).

Van Rijthoven réalisa son étude sur 18 mois, sur 16 patients ayant été préalablement inclus dans un essai en double aveugle ciclosporine A (5 mg/kg/j) vs. D-pénicillamine (250 mg/j) d'une durée de 6 mois.

Il s'agit de ceux ayant une bonne réponse clinique et pas d'effet secondaire majeur. L'efficacité obtenue dans l'essai précédent fut maintenue pendant la période des 18 mois.

Cependant, on nota, chez ces patients recevant la ciclosporine A à la dose de 5 mg/kg/j, une perte irréversible de la fonction rénale d'environ 15 % après 21 mois (50).

Ces études montrèrent l'efficacité de la ciclosporine A dans la polyarthrite rhumatoïde active. Elles indiquèrent que son effet se maintenait à long terme.

Cependant, il est nécessaire de prendre des précautions afin de minimiser les effets secondaires (la néphrotoxicité), par exemple en réduisant la dose initiale.

Le taux de maintien thérapeutique pourrait constituer un élément d'appréciation du rapport efficacité/tolérance. Le maintien thérapeutique peut être défini de deux manières.

Il peut s'agir :

- du pourcentage de patients qui conservent le traitement sur une durée définie,
- de savoir pendant combien de temps x % de patients conservent le traitement.

Les paramètres nécessaires pour sa détermination sont :

- la date de début du traitement : c'est la date d'origine de mise sous traitement de fond,
- la date des dernières nouvelles du traitement qui permet de définir une durée de surveillance,
- l'état du patient aux dernières nouvelles, où trois situations sont possibles :
 - le patient a arrêté le traitement : il a donc subi l'événement,
 - le patient est toujours sous traitement,

- le patient est perdu de vue.

L'estimation non paramétrique de Kaplan-Meier est une des méthodes des courbes de maintien thérapeutique.

L'étude de Flipo sur le rapport efficacité/tolérance de la ciclosporine à faibles doses dans le traitement de la polyarthrite sévère a obtenu un taux de maintien thérapeutique de 42 % à 1 an (20).

Des traitements prolongés par ciclosporine A au cours de la polyarthrite rhumatoïde ont été signalés dans quelques études dont celle de Madhok (34), dont la durée moyenne de traitement est de 29 mois.

Avec un recul de un an, 85 % des malades poursuivaient encore leur traitement par ciclosporine A. Les trois quart d'entre eux avaient cependant une maladie évoluant depuis moins de 5 ans et plus de la moitié n'avait reçu aucun traitement de fond préalable (20).

Une étude rétrospective au CHRU de Limoges a également été réalisée sur le maintien thérapeutique de la ciclosporine A.

Les résultats sont en cours de publication.

Toutefois, il a été montré que sous ciclosporine A, l'arrêt du traitement s'effectuait dans les vingt premiers mois, pour cause de toxicité essentiellement.

VIII - EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS

Les principaux effets secondaires de la ciclosporine A sont l'hypertension artérielle et l'altération de la fonction rénale avec augmentation de la créatininémie.

VIII - 1. HYPERTENSION ARTERIELLE

On constate une augmentation moyenne de 10 mmHg en ce qui concerne la tension systolique et de 5 mmHg pour la tension diastolique.

Les chiffres tensionnels sont stabilisés en moyenne après 6 mois de traitement, mais une hypertension, définie par une tension systolique supérieure ou égale à 160 mmHg et (ou) une tension diastolique supérieure ou égale à 95 mmHg, va être observée chez près de 15 % des malades.

La surveillance tensionnelle repose essentiellement sur le contrôle de la tension diastolique qui doit rester inférieure à 95 mmHg.

Une hypertension non contrôlée est une contre-indication au traitement.

Si initialement il était possible de réduire les posologies de ciclosporine, à l'heure actuelle, on propose dans un premier temps la co-prescription d'un traitement anti-hypertenseur et notamment d'une molécule inhibitrice calcique n'interférant pas avec la ciclosporine (nifédipine, amlodipine, isradipine).

Ainsi, le traitement est rarement interrompu pour hypertension artérielle (19).

Dans une étude ouverte prospective, sur trente malade (24 femmes et 7 hommes, âge moyen 55 ans) à la dose quotidienne de 3 mg/kg/j et maximale de 5mg/kg/j, réalisée au CHRU de Lille, la survenue d'une hypertension artérielle fut notée dans 22 cas. Un seul cas d'hypertension persista malgré l'arrêt de la

ciclosporine (19). En effet, quelques cas d'hypertension artérielle persistante ont été mentionnés (15).

L'étiologie de l'hypertension artérielle chez des patients recevant la ciclosporine A n'est pas encore bien définie.

Des altérations des taux de catécholamines, du système nerveux sympathique, du métabolisme des prostaglandines ainsi qu'un changement vasculaire ont été proposés. Il a été montré que la ciclosporine A avait un effet dommageable sur les cellules endothéliales vasculaires. Une puissante vasoconstriction induite par la ciclosporine A peut être un facteur d'hypertension artérielle (10).

Pour limiter cet effet secondaire, un contrôle de la pression artérielle couché, au repos, doit être effectué avant le début du traitement.

Puis, elle doit être contrôlée à chaque visite. Si une hypertension est diagnostiquée (pression artérielle diastolique > à 95 mmHg retrouvée à 2 semaines d'intervalle), on diminue les doses ou on établit un traitement par un anti-hypertenseur.

VIII - 2. NEPHROTOXICITE

La néphrotoxicité est le problème majeur d'utilisation de la ciclosporine A.

Pour comprendre comment la ciclosporine A peut affecter le rein, il est important de rappeler que celui-ci est formé de deux types de tissus :

- les tubules rénaux qui ont pour fonction la réabsorption et la filtration de petites molécules,
- le système vasculaire rénal dont l'état de constriction contrôle la perfusion rénale et la filtration glomérulaire.

La ciclosporine est responsable essentiellement de troubles fonctionnels, mais aussi d'altérations structurelles.

Cette néphrotoxicité est liée à l'atteinte du tubule proximal et des artérioles afférentes (37).

La tubulopathie est habituellement réversible alors que la vasculopathie peut provoquer une fibrose interstitielle irréversible (3).

VIII - 2.1. Altérations fonctionnelles

Les altérations fonctionnelles des systèmes tubulaire et vasculaire peuvent être décrites comme une dysfonction tubulaire ou vasculaire qui est détectée par des mesures fonctionnelles.

Le dysfonctionnement tubulaire comprend une réduction de la réabsorption de magnésium, d'où une augmentation de son excrétion urinaire et une diminution de son taux sérique, ainsi qu'une réduction de la sécrétion de potassium et d'acide urique menant à une diminution de l'excrétion urinaire et à une augmentation des niveaux sériques de potassium et d'acide urique.

Ces modifications se voient lors de l'utilisation de la ciclosporine à doses thérapeutiques. Elles sont réversibles à l'arrêt du médicament et elles ont peu de conséquences.

Le dysfonctionnement vasculaire consiste en une vasoconstriction, surtout dans les artérioles afférentes menant aux glomérules mais aussi dans les efférentes. On note une baisse du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire, d'où une élévation de la créatinine sérique et du niveau de l'urée.

Le dysfonctionnement vasculaire est également réversible (37).

En effet, la prescription de ciclosporine s'accompagne d'une diminution moyenne de la clairance de la créatinine de 15 %.

Ainsi, 20 à 50 % des malades vont avoir au moins une fois un épisode d'augmentation de la créatininémie, mais cela sera rarement à l'origine de l'arrêt définitif du traitement (environ 5 % des cas).

A l'arrêt du traitement, les chiffres redeviennent normaux dans un délai de 1 à 3 mois (19).

VIII - 2.2. Altérations structurales

Deux types de changements structuraux peuvent se produire lors du traitement sous ciclosporine :

- concernant le système tubulaire : la tubulopathie,
- affectant le système vasculaire : l'artériolopathie.

La tubulopathie est surtout retrouvée dans les tubules proximaux. Les cellules tubulaires présentent des vacuoles isométriques, des mitochondries géantes et des micro-calcifications.

Ces modifications se produisent surtout avec de hautes doses de ciclosporine et sont réversibles à l'arrêt du traitement.

L'artériolopathie affecte surtout les artérioles afférentes. Des atteintes sur l'endothélium et les fibres musculaires lisses des artérioles peuvent aboutir à une occlusion des vaisseaux et à une perte localisée de réserve sanguine. Un collapsus glomérulaire, une dégénérescence tubulaire ainsi qu'une fibrose interstitielle peuvent alors survenir.

Ceci peut se produire lors de l'utilisation de hautes doses de ciclosporine et cela peut être irréversible (37).

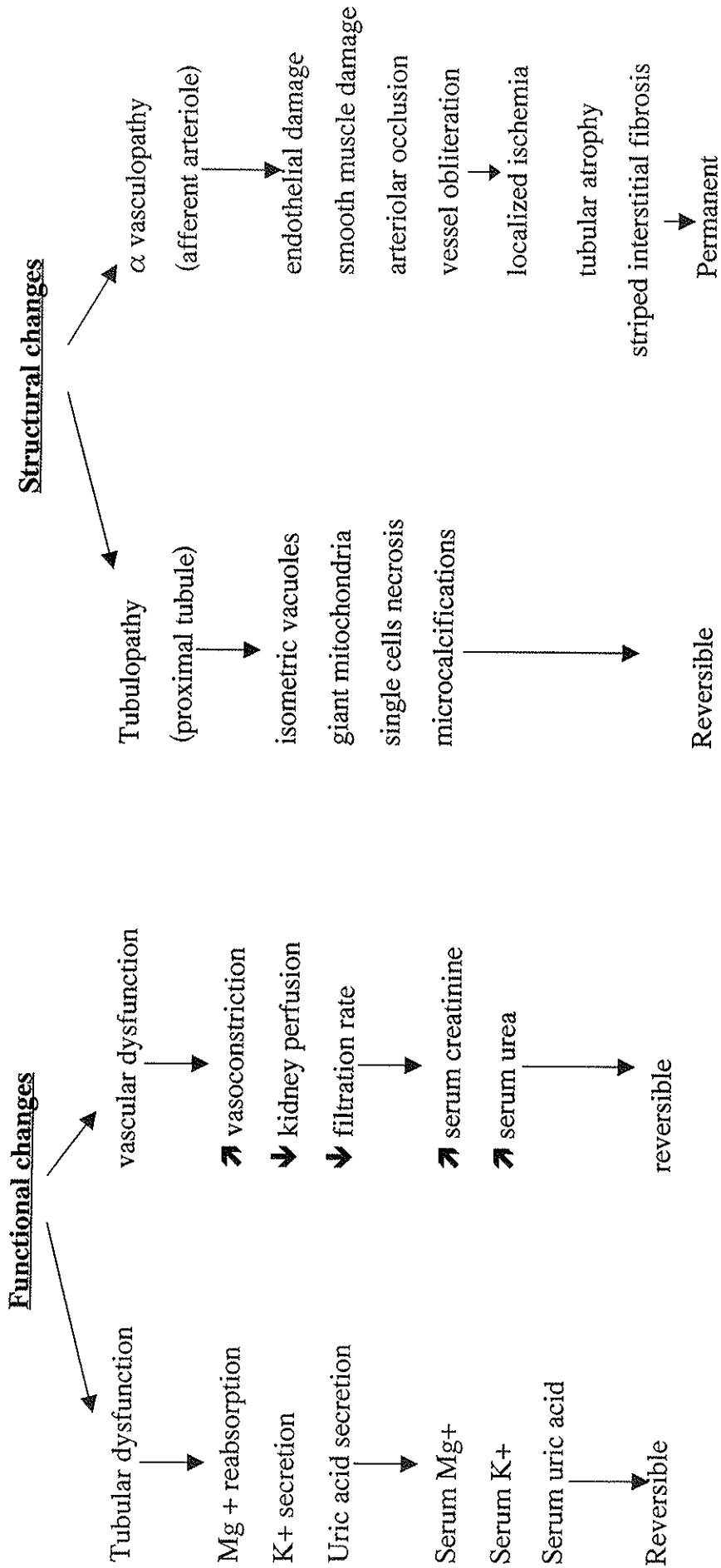
En résumé, les changements fonctionnels (dysfonctionnements tubulaire et vasculaire) et les changements structuraux sur les tubules sont réversibles (figure 9). Ils ne présentent pas de danger pour les patients à condition de les maintenir dans des limites raisonnables et de réduire la dose lors de toute augmentation (37).

Une modification structurale de la vascularisation rénale se produit, rarement, mais a pour conséquence une altération rénale sévère.

Néanmoins, la survenue de lésions anatomiques irréversibles est exceptionnelle dans le contexte d'une polyarthrite rhumatoïde (19).

Figure 9

Effets rénaux de la ciclosporine.



Les mécanismes pathogéniques ne sont pas entièrement élucidés.

Trois mécanismes éventuellement associés ont été proposés pour expliquer les effets cliniques, anatomo-pathologiques et biologiques observés :

- perturbation du métabolisme des prostaglandines : diminution des prostaglandines vasodilatatrices par rapport au thromboxane A₂ vasoconstricteur (55) ou du système rénine - angiotensine - aldostérone, avec réduction consécutive de la filtration glomérulaire par vasoconstriction des artérioles corticales et médullaires,
- diminution de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (également due à la perturbation des taux relatifs de prostaglandines), provoquant des amas plaquettaires, des dépôts de fibrine et des thromboses dans les artérioles afférentes et les capillaires glomérulaires,
- effet toxique direct sur les cellules du tubule rénal.

Le dysfonctionnement rénal est probablement à l'origine des nombreux autres effets secondaires : augmentation de la pression sanguine, diminution des taux sériques de magnésium, augmentation des taux sériques de potassium.

VIII - 2.3. Paramètres de mesure de la néphrotoxicité et dose de ciclosporine à utiliser

La diminution de la fonction rénale est objectivée par une augmentation des taux sériques de créatinine et d'urée et par une diminution de la clairance de la créatinine.

En routine clinique, la mesure de la concentration de la créatinine sérique est le paramètre le plus fréquemment utilisé.

Dans les études réalisées sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la créatinine sérique tend à augmenter dès le début de la thérapie par Sandimmun* et elle tend à se stabiliser lors de la continuation du traitement.

La courbe de la figure 10 montre en effet que la créatinine sérique augmente dans les premiers mois, atteint un maximum après 6 à 12 mois et se stabilise ensuite.

L'augmentation dans les 6 mois est de 32 % par rapport aux valeurs de pré-traitement.

La courbe de la figure 11 indique que ce changement de la fonction rénale est en relation avec la dose de ciclosporine.

La plus faible augmentation de la créatinine sérique survient chez des patients recevant des doses inférieures à 5 mg/kg/j de ciclosporine (37).

Pour limiter la néphrotoxicité de la ciclosporine, des directives ont été définies pour diminuer le risque de lésions irréversibles :

- posologie initiale ne dépassant 5 mg/kg/j,
- élévation du taux de créatinine doit être inférieure à 50 % voire à 30 % de la valeur pré-thérapeutique,
- limiter le nombre de facteurs de risque (l'âge (55 ans en moyenne), coprescription de médicaments néphrotoxiques (AINS, sels d'or), complications rénales de la polyarthrite rhumatoïde) (3, 19).

Les mesures suivantes doivent également être respectées.

Lors du bilan pré-thérapeutique, il faut réaliser deux dosages de la créatininémie pour évaluer la fonction rénale de base du patient, puis la créatininémie doit être dosée tous les 15 jours les 3 premiers mois de traitement puis une fois par mois ensuite.

Si la créatininémie augmente de plus de 30 % par rapport à la valeur de base du patient, il faut diminuer la dose de Sandimmun* de 25 % ou celle de Néoral* de 25 à 50 %.

Si l'augmentation persiste malgré deux réductions de dose, il faut interrompre le traitement.

Figure 10

Courbe exprimant l'atteinte rénale (par mesure de la créatinine sérique) chez les patients traités par Sandimmun* (37).

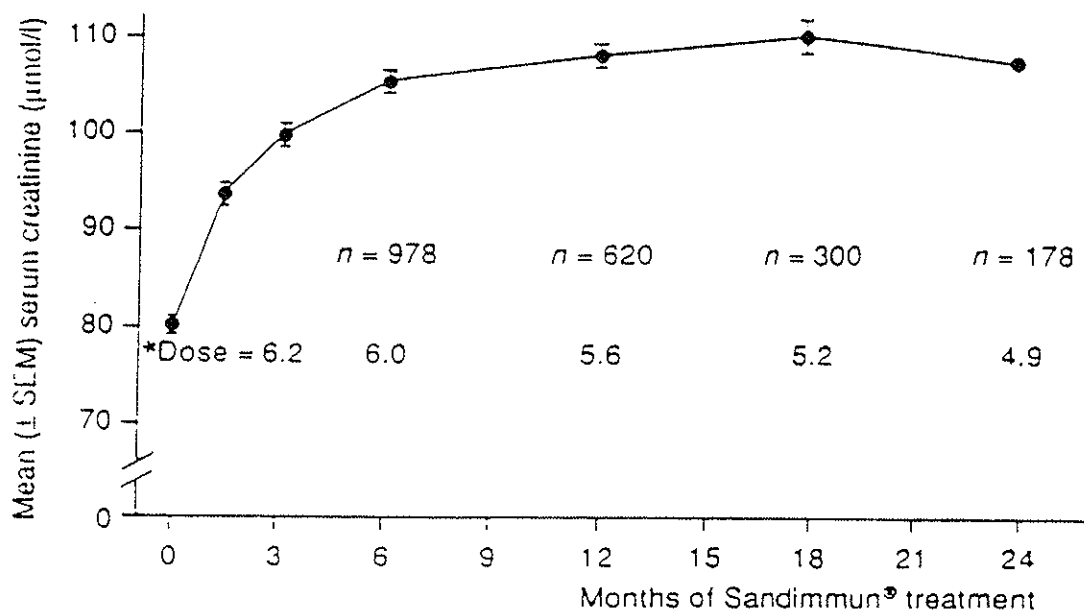
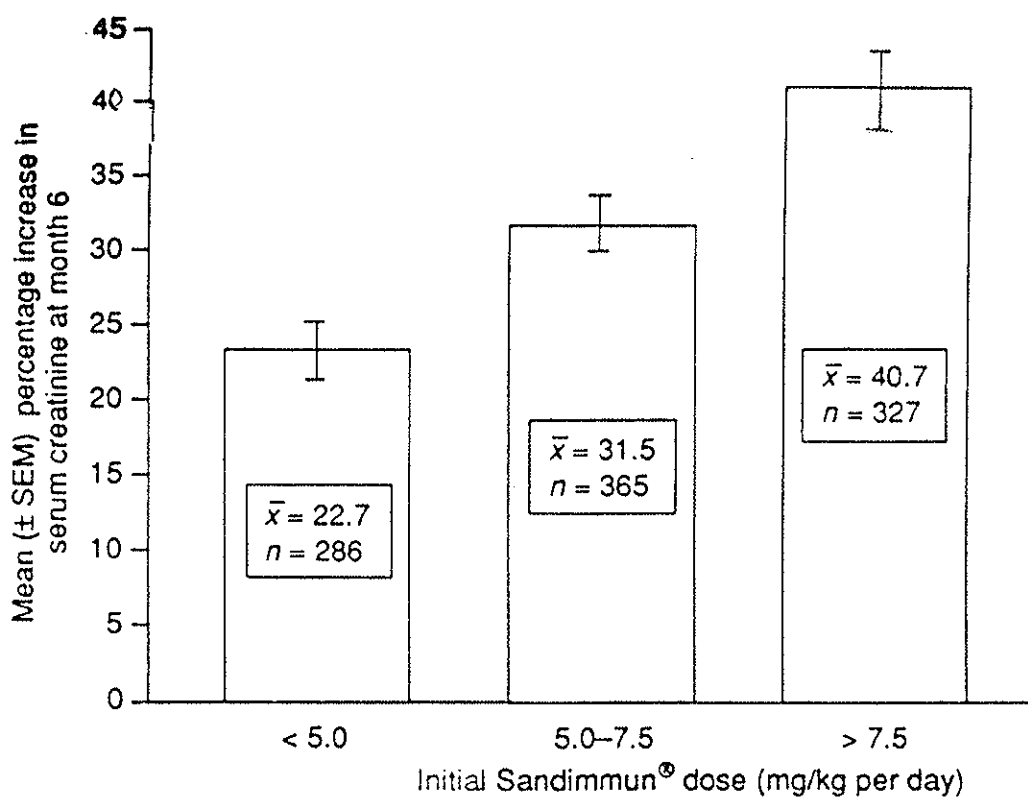


Figure 11

Modification du taux sérique de créatinine en fonction de la dose de Sandimmun* (37)



VIII - 3. CICLOSPORINE ET NEOPLASIES

La ciclosporine n'a pas d'effet mutagène ni dépresseur médullaire ou d'inhibition des fonctions leucocytaires et macrophagiques (19).

Cependant, lors d'études expérimentales chez les animaux, il a été montré que la ciclosporine, comme les autres agents immunosuppresseurs, diminuait l'immuno-surveillance des cellules tumorales. Ceci pourrait expliquer les affections malignes observées chez les patients traités par immunosuppresseurs (30).

Arrelano et Krups observèrent 1000 patients traités pour polyarthrite rhumatoïde par la ciclosporine A à des doses journalières n'excédant pas 5 mg/kg/j et 17 cas d'affections néoplasiques furent décrits (7) :

- quatre cancers de la peau (2 carcinomes des cellules basales, 2 mélanomes malins),
- un lymphome de type B,
- 12 tumeurs solides (30).

Ils conclurent qu'il n'y aurait, comparativement aux autres traitements de fond, aucune augmentation significative du risque relatif de survenue de cancers au cours de la polyarthrite rhumatoïde (7).

	PR	PR sous Ci A	Autres traitements de fond
RR	1,4	3,6	2,3

Risque relatif de cancer sous traitement par ciclosporine (3).

Mais, l'influence de la polyarthrite rhumatoïde doit être prise en compte dans le risque de survenue de cancers.

En effet, la progression de la maladie est associée à une augmentation du risque de cancers, notamment d'hémopathies malignes, de lymphomes, et de cancers de la peau.

Les causes en sont mal connues :

- les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pourraient avoir une susceptibilité accrue aux néoplasies,
- la polyarthrite rhumatoïde et les cancers pourraient avoir des causes extrinsèques similaires,
- les traitements de la polyarthrite rhumatoïde pourraient faciliter ou causer le développement de cancers.

Le risque de développer des affections malignes peut être augmenté davantage par l'utilisation d'agents cytotoxiques immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et la cyclophosphamide (10).

Compte tenu de tous ces éléments, le rôle carcinogène de la ciclosporine utilisée à faibles doses au cours de la polyarthrite rhumatoïde n'est pas significatif.

VIII - 4. CICLOSPORINE ET INFECTIONS

Des études contrôlées et non contrôlées ont montré que l'infection est un problème rare chez les patients atteints de maladies auto-immunes recevant des doses de 2,5 à 5 mg/kg/j de ciclosporine (29).

Peu de patients arrêtent le traitement pour une infection incontrôlée.

Dans les essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde réalisés par les laboratoires Sandoz, il a été montré que l'incidence des infections est similaire entre le groupe traité par ciclosporine et le groupe témoin (30).

La ciclosporine A ne favorise pas la survenue d'infections opportunistes (30).

VIII - 5. AUTRES EFFETS INDESIRABLES

Les événements indésirables observés lors des études cliniques sont résumés dans le tableau X (46).

Globalement, ils ont été responsables de 40 interruptions prématurées du traitement, soit un taux d'interruption de 24 %.

Ces effets secondaires sont mineurs. La plupart sont dose-dépendants et sont le plus souvent transitoires.

Les effets gastro-intestinaux sont fréquents et responsables d'un grand nombre d'arrêts thérapeutiques malgré leur bénignité. La moitié des patients en moyenne a présenté des troubles qui ont été responsables d'un cinquième des interruptions. Ils n'étaient pas nettement plus fréquents à forte dose mais semblaient s'atténuer avec la réduction de la dose et/ou la poursuite du traitement.

Les troubles gastro-intestinaux comprennent anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie et rarement diarrhées. Leur prise en charge curative et/ou préventive est possible.

Les troubles neurologiques sont à type de paresthésies et de tremblements. Ils sont habituellement transitoires. Un déficit en magnésium, par fuite tubulaire, expliquerait ces paresthésies.

Un traitement supplétif en magnésium peut être proposé pour réduire l'incidence de ces troubles.

L'hypertrichose est un effet secondaire fréquent. Cet hirsutisme, souvent modéré, n'a pas de cause endocrinienne connue. Elle touche la face, les bras et le dos. Elle apparaît en deux semaines et disparaît trois à quatre mois après l'arrêt du traitement.

Le rasage, la dépilation ou la décoloration sont les seules mesures susceptibles d'atténuer les conséquences esthétiques.

L'hypertrophie gingivale est gênante mais bénigne. Elle est visible dans certains cas et elle se manifeste simplement par des douleurs gingivales dans d'autres.

Une hygiène bucco-dentaire (brossage des dents, bains de bouche antiseptiques) est fortement conseillée à titre préventif.

L'hépatotoxicité se manifestant par une augmentation des taux sériques de transaminases et de bilirubine a rarement été observée par les auteurs.

Elle est atténuée par la réduction de la posologie et elle est complètement réversible à l'arrêt du traitement.

Peuvent être également observées une hyperkaliémie, le plus souvent sans conséquence clinique, une hyperuricémie (possibilité de crises de goutte), une hypomagnésémie, des céphalées et des éruptions cutanées.

Certains effets indésirables n'ont été signalés qu'en transplantation tels que des crises convulsives, un syndrome hémolytique et urémique d'origine micro-angiopathique (avec anémie et thrombocytopénie), une myopathie et des accès de douleurs épiphysaires. Leur fréquence est rare.

La ciclosporine n'est pas tératogène, mais son utilisation en période de grossesse doit être très prudente. L'allaitement est déconseillé en raison du passage dans le lait maternel (3).

Tableau X

Effets indésirables de la ciclosporine A dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (d'après Tugwell) (46)(3)

Événements	Nombre de patients N = 167	Arrêt du traitement
Troubles de la fonction rénale	96 57 %	12
Intolérance gastro-intestinale*	79 47 %	7
Troubles neurologiques**	69 41 %	1
Hypertrichose	52 31 %	
Hypertension artérielle	32 18 %	2
Hyperplasie gingivale	20 12 %	
Élévation enzymes hépatiques	16 9 %	1
Flash/sensation de chaud et froid	7 5 %	
Infections	4 2 %	2
Hyperkaliémie	3	1
Fatigue	3	1
Thrombocytopémie	2	2
Cardiovasculaire***	2	2
Prurit, rash	2	1
Dysmorphie faciale	1	
Malaise général	1	1
Fièvre	1	1
Epithélioma basocellulaire	1	
Rétention urinaire	1	
Hypertrophie mammaire	1	
Céphalées	1	

Nombre de patients ayant arrêté le traitement :

- 40 (dont 6 pour des raisons non spécifiques).

* Intolérance gastro-intestinale : dyspepsie, nausées, vomissements, brûlures gastriques et diarrhées.

** Troubles neurologiques : paresthésie, tremblement.

*** Cardiovasculaire : infarctus du myocarde, aggravation d'une angine de poitrine.

VIII - 6. CONTRE-INDICATIONS

En fonction des effets secondaires, les contre-indications retenues sont les suivantes (3,10,19) :

- hypertension artérielle non contrôlée,
- antécédents d'affections malignes ou affections malignes évolutives,
- état précancéreux,
- immunodépression, sauf déficit sélectif en IgA,
- maladie évolutive et sévère cardiaque des vaisseaux périphériques et pulmonaires,
- insuffisance rénale,
- hypersensibilité à la ciclosporine (celle-ci est exceptionnelle),
- infections mal contrôlées.

De plus, pour limiter les effets secondaires de la ciclosporine, il faut savoir apprécier les facteurs de risque :

- l'âge (au-delà de 70 ans),
- l'hypertension artérielle pré-existante,
- la prescription d'une molécule susceptible d'interférer avec la ciclosporine, en particulier un corticostéroïde ou un anti-inflammatoire non-stéroïdien (19).

IX - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

IX - 1. INTERACTIONS D'ORIGINE PHARMACOCINETIQUE

Le métabolisme de la ciclosporine est dépendant du système de la mono-oxydase du cytochrome P 450 hépatique.

L'élimination des métabolites est essentiellement biliaire (à plus de 80 %). Par conséquent, la biotransformation hépatique représente une "cible privilégiée" des principales interactions observées.

Deux phénomènes, aux conséquences opposées en ce qui concerne les variations de la ciclosporinémie, sont concrètement observés lors de l'administration simultanée de la ciclosporine et de nombreux médicaments :

- l'induction (ou stimulation) du système d'oxydation microsomial hépatique par certains produits accroît l'élimination hépatobiliaire de la ciclosporine et entraîne donc une diminution des taux sanguins du produit. Le phénomène est observable dans les 48 heures suivant l'administration conjointe. Les conséquences de cette induction peuvent persister 2 à 3 semaines après l'arrêt du produit "inducteur" (Tableaux XI).
- la répression (ou inhibition) de cet équipement enzymatique par certains médicaments diminue l'élimination de l'immunosuppresseur d'où une augmentation de son taux sanguin.

Si le phénomène n'est pas pris en compte dans l'administration de la ciclosporine, le risque, notamment rénal, est majoré (Tableaux XII).

Des variations pharmacocinétiques du taux de ciclosporine peuvent être également liées à la modification de l'absorption intestinale ou de la fixation aux

protéines plasmatiques. Elles ont été invoquées par exemple avec l'itraconazole ou l'octreotide pour le premier de ces mécanismes (8) (Tableau XIII).

IX - 2. INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

Ces interactions correspondent à l'addition ou à la potentialisation de l'activité thérapeutique ou, inversement, à l'addition d'effets indésirables (8).

IX - 3. INTERACTIONS MIXTES

Les conséquences indésirables de l'association peuvent relever d'une interaction de deux types : une élévation de la créatinine peut être due à l'augmentation de la ciclosporinémie (apparition d'effets secondaires de l'immunosuppresseur) ou à la toxicité propre du médicament associé.

Un autre type d'interaction peut être signalé : l'éventuelle modification de la concentration sanguine d'un autre produit par la ciclosporine.

Les tableaux suivants résument les différentes interactions. Ils sont établis sur la base des informations :

- incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et donc validées par l'Agence du Médicament (Code C pour confirmé),
- transmises par le Centre de Pharmacovigilance et la documentation de Sandoz (signalée dans les publications médicales) mais non incluses dans le résumé des caractéristiques du produit (Code S pour suspecté) (8).

Tableau XI

**Interactions entraînant ou pouvant entraîner
une diminution de la ciclosporinémie (8).**

Code	Produits (de)	Classe thérapeutique
C C	Rifampicine Rifabutine	Antituberculeux
C C C S C	Carbamazépine Phénobarbital et autres barbituriques Phénytoïne Acide valproïque Primidone	Anticonvulsivants (anticonvulsifs)
C	Triméthoprime	Anti-infectieux
C	Octréotide	Cancérologie Hématologie
C	Griséofulvine	Antifongique
S	Métoprolol	Bétabloquant
S	Sulfinpyrazone	Uricosurique

Tableau XII

**Interactions entraînant ou pouvant entraîner
une augmentation de la ciclosporinémie (8).**

Code	Produits (dci)	Classe thérapeutique
C C	Kétoconazole Itraconazole	Antifongiques
C C C C C C C C S S S S	Fluconazole Erythromycine Josamycine Doxycycline Roxithromycine Pristinamycine Midécamycine Clarithromycine Azithromycine Norfloxacine Ticarcilline Imipénème + cilastatine	Antibiotiques
C C S	Thiazidiques Furosémide Acétazolamide	Diurétiques
C C C	Nicardipine Diltiazem Vérapamil	Inhibiteurs calciques
S	Amiodarone	Antiarythmique
C C S S S	Contraceptifs oraux Estrogènes et Estroprogestatifs voies orale et transdermique Noréthistérone Danazol Lévonorgestrel	Contraceptifs oraux Stéroïdes à potentiel androgénique
C C	Prednisone et autres corticoïdes Méthylprednisolone IV	Corticostéroïdes

Suite Tableau XII

Code	Produits (dci)	Classe thérapeutique
S	Coumarine	Anticoagulants
S	Warfarine	
S	Métoclopramide	Antiémétique
S	Ethanol	Alcool (éthylique)
S	Pentazocine	Analgésique central (type morphinique)
S	Tamoxifène	Antioestrogène (anticancéreux)
C	Cimétidine	Antiulcéreux gastriques (antagonistes H ₂)
S	Ranitidine	
S	Docusate sodique	Laxatif
S	Allopurinol	Uricosurique

Tableau XIII

Interactions entraînant des additions d'effets indésirables et toxiques (8).

Code	Produits	Classe thérapeutique	Effets indésirables
C	Gentamicine, tobramycine et autres aminosides	Antibiotiques	Toxicité Rénale
S	Disopyramide	Anti-arythmique	
S	Ciprofloxacine	Antibiotique	
S	Digoxine	Tonicardiaque	
C	Triméthoprime	Anti-infectieux	
C	Thiazidiques		
S	Furosémide	Diurétiques	
C	Amphotéricine B	Antifongique	
C	AINS	Anti-inflammatoire	
S	Ceftazidime	Antibiotiques	
S	Doxorubicine	Antimitotiques	
C	Mephalan		
C	Méthotrexate		
S	Aciclovir	Antiviraux	Toxicité rénale
S	Ganciclovir		
C	Vaccins vivants atténués	Vaccins	Infections graves
C	Nifédipine	Inhibiteur calcique	Hypertrophie gingivale
C	Globulines antilymphocytaires (notamment*)	Immunosuppresseurs	Lymphomes
C	Cytostatiques	Anticancéreux	Infections
C	Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase	Hypocholestérolémiants	Myopathies (myalgies, élévation des CK)
C	Colchicine	Antigoutteux	
C	Prednisolone et corticoïdes		Augmentation des effets des corticoïdes.

* Dans certaines conditions d'administration (doses élevées, coprescription durable).

X - LA CICLOSPORINE EN PRATIQUE : NOTIONS A RETENIR

AMM : Polyarthrite rhumatoïde sévère et active, en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité des traitements classiques, y compris le méthotrexate.

Présentation : Gélules dosées à 25, 50 et 100 mg ou solution buvable à 100 mg/ml.
Délivrance par les pharmacies des hôpitaux pour un mois.

Posologie initiale : Le traitement est instauré en milieu hospitalier.

La dose initiale conseillée est de 2,5 à 3,5 mg/kg/j pour le Sandimmun* et 2,5 mg/kg/j pour le Néoral*, en une ou deux prises quotidiennes.

La posologie adaptée à chaque patient sera toujours entre 2,5 et 5 mg/kg/j.

Surveillance : Elle est essentiellement rénale et cardiovasculaire (tension artérielle).

Le bilan pré-thérapeutique comprend le dosage des paramètres suivants : créatininémie, enzymes hépatiques, kaliémie, magnésémie, uricémie, lipides sériques, protéinurie, tension artérielle.

Le dosage de la créatinine et la mesure de la tension artérielle seront effectués toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis toutes les quatre semaines.

Contre-indications : - notion de cancer ou d'état précancéreux,
- immunodépression,

- maladie cardiaque évolutive et sévère,
- insuffisance hépatique,
- hypertension artérielle non contrôlée.

Effets secondaires : Ils sont nombreux et les deux plus importants sont :

- la néphrotoxicité,
- l'hypertension artérielle.

Adaptation des doses : L'adaptation sera fonction de la tolérance et de l'efficacité.

- En cas d'élévation de la créatininémie de plus de 30 % par rapport aux valeurs pré-thérapeutiques, on réduit la dose de 25 %.

Le traitement sera interrompu en cas de néphrotoxicité persistante malgré une réduction de 50 % de la dose.

- La dose sera augmentée ou diminuée de 0,5 mg/kg/j toutes les 4 semaines en fonction de l'efficacité.

XI - PERSPECTIVES D'AVENIR

Les résultats du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la ciclosporine A, immunosuppresseur sélectif des lymphocytes T, ont prouvé que l'immunothérapie est une voie thérapeutique prometteuse.

Les nouvelles perspectives sont l'évaluation de l'efficacité de la ciclosporine dans les formes récentes de la polyarthrite rhumatoïde, en comparaison avec d'autres traitements de fond (chloroquine, aurothiomalate sodique, D-pénicillamine), et les possibilités d'association aux autres traitements de fond (aurothiomalate sodique, hydroxychloroquine, méthotrexate) (31).

L'association ciclosporine A - méthotrexate a été l'objet de quelques études concernant son efficacité.

Nous allons aborder ci-après la thérapeutique ciclosporine A - méthotrexate.

XI - 1. CICLOSPORINE A - METHOTREXATE

XI - 1.1. Le méthotrexate

Le méthotrexate est un antinéoplasique cytostatique du groupe des antifoliques.

L'introduction du méthotrexate à faibles doses dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, dans les années 80, fut l'une des plus importantes découvertes dans la thérapeutique de cette maladie.

Des études ouvertes à court terme, des essais contrôlés contre placebo et des études prospectives à long terme démontrèrent l'efficacité de cette molécule dans la polyarthrite rhumatoïde active.

Des essais comparatifs montrèrent la supériorité d'efficacité du méthotrexate par rapport à l'azathioprine ou à l'auranofine (53).

Mais, cette molécule présente de nombreux effets secondaires (troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, troubles hématologiques, pneumopathies...).

L'association avec d'autres molécules permettrait, en réduisant les doses, de diminuer les effets secondaires, et une meilleure action générale.

XI - 1.2. Ciclosporine, méthotrexate et l'arthrite adjuvante induite

La première expérimentation de la combinaison ciclosporine A - méthotrexate fut réalisée dans l'arthrite adjuvante induite chez les rats, qui est un modèle de la synovite inflammatoire chronique.

Les rats immunisés intradermiquement, par le collagène de type II émulsionné dans l'adjuvant incomplet de Freund, développèrent une polyarthrite en 10 à 14 jours.

Ils reçurent soit du méthotrexate (0,3 mg/kg/sem. ou 0,8 mg/kg/sem.), soit de la ciclosporine A (10 mg/kg/j) ou l'association des deux molécules.

L'étude démontra par une évaluation clinique et radiologique ($P < 0,05$) (figures 12 et 13), que la combinaison ciclosporine A - méthotrexate à faibles doses (4 mg/kg/j - 0,3 mg/kg/sem.) réduisait significativement l'incidence de l'arthrite adjuvante induite ($P < 0,01$) et la sévérité de l'arthrite.

La ciclosporine A et le méthotrexate utilisés seuls ne modifièrent pas significativement les paramètres précédents.

Figure 12 (6)

Etude de l'incidence de l'arthrite induite au collagène sur des rats témoins et des rats traités par de faibles et hautes doses métotrexate (Mtx), et de hautes doses de ciclosporine A (CsA) et par l'association CsA + Mtx à faibles doses ou CsA à hautes doses + Mtx à faibles doses.

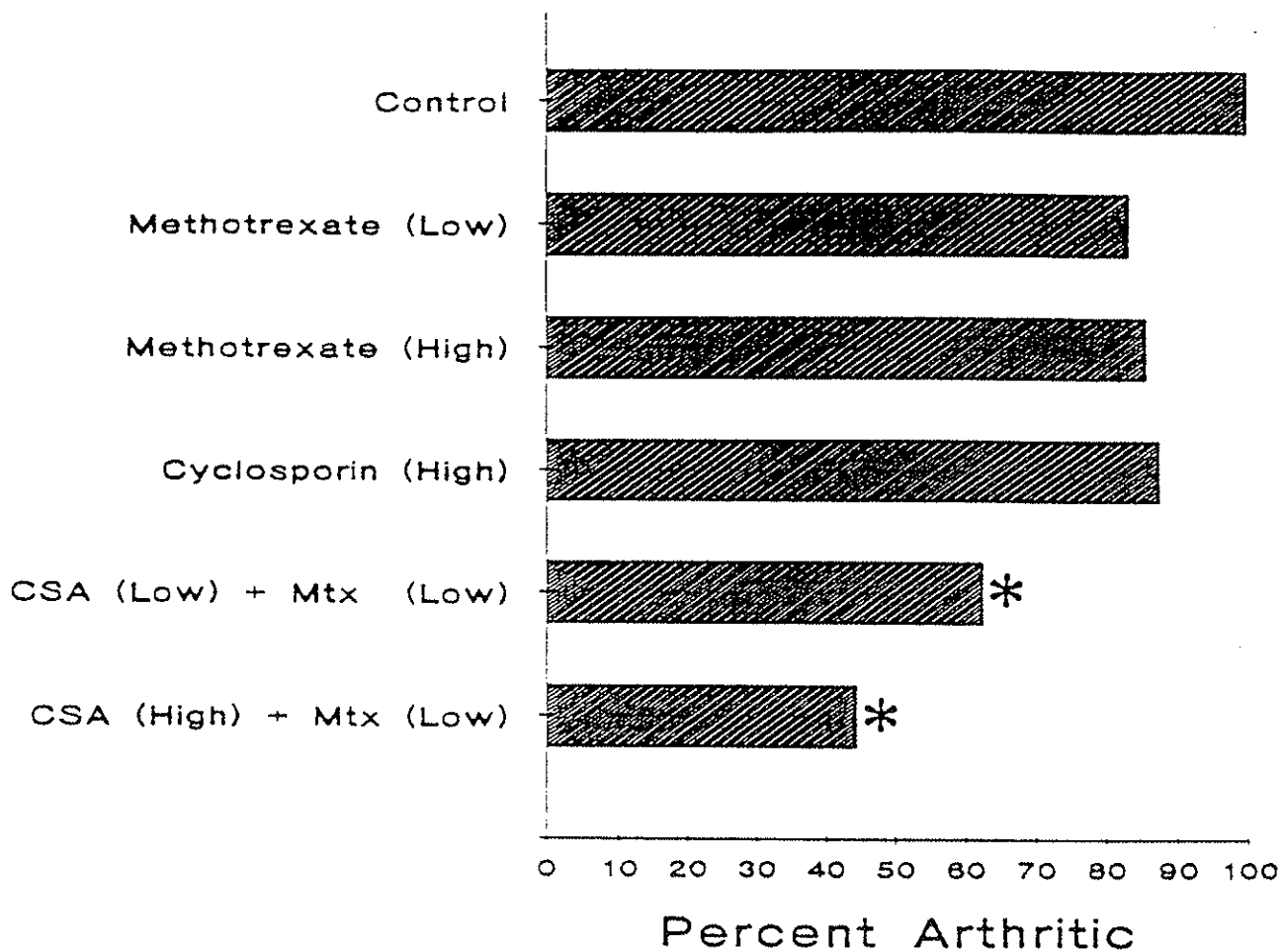
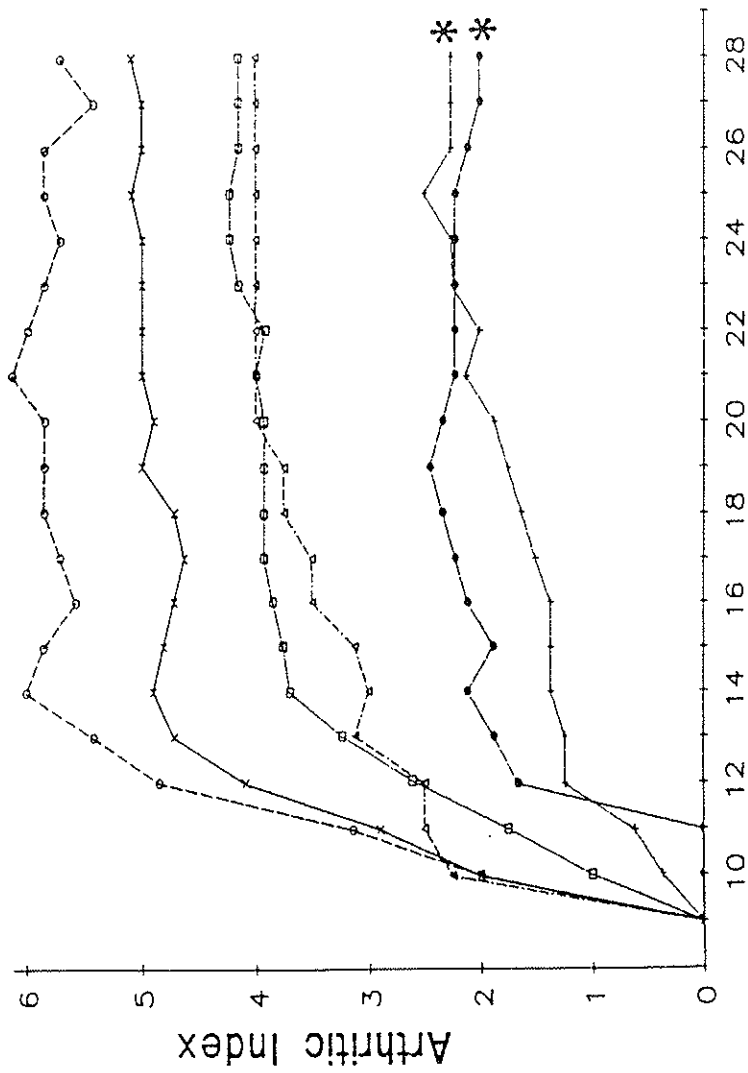


Figure 13

Etude de la sévérité de l'arthrite induite au collagène chez les rats témoins et les rats traités par de faibles et hautes doses de metrotrexate (Mtx) et des hautes doses de ciclosporine A (CsA) et par l'association CsA + Mtx à faibles doses ou CsA à hautes doses + Mtx à faibles doses (6).



Le bénéfice thérapeutique de la combinaison Ciclosporine A - méthotrexate apparaît être additif et synergique.

Ceci peut être rattaché aux modes d'action différents de ces molécules.

La ciclosporine A est un immunosuppresseur inhibant l'IL₂, l'IL₃ et l'interféron γ , avec une inhibition ultérieure des cellules T helpers/inducers.

Le méthotrexate, *in vitro*, inhibe l'activité 5-lipooxygénase, accroît la libération d'adénosine et diminue l'adhérence des neutrophiles. Cette observation suggère un mécanisme anti-inflammatoire. Toutefois, un rôle immunomodulateur a été évoqué. Par exemple, le méthotrexate pourrait inhiber la production de facteur rhumatoïde par les monocytes.

In vivo, la première activité du méthotrexate semble être anti-inflammatoire.

Les deux molécules sont données à faibles doses afin de respecter la pratique médicale courante et de minimiser le risque de toxicité.

En effet, l'excrétion rénale du méthotrexate peut être diminuée en cas de néphrotoxicité induite par la ciclosporine A, d'où l'intérêt d'administrer chaque drogue à faibles doses (6).

XI - 2. LES ETUDES DE TUGWELL

Les deux principales études retrouvées dans la littérature sur l'efficacité de la ciclosporine A et du méthotrexate sont celles réalisées par Tugwell :

- Tugwell rapporta les résultats de la combinaison ciclosporine A et méthotrexate dans une étude en double aveugle sur 148 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et n'ayant eu qu'une réponse partielle avec le méthotrexate seul. La ciclosporine était administrée à la posologie de 2,5 à 5 mg/kg/j et le méthotrexate à la dose maximale tolérable (49).

L'étude montra une amélioration significative des différents paramètres cliniques lors de l'addition de la ciclosporine par rapport au groupe placebo.

La fréquence et les causes des effets secondaires sont similaires à ceux observés lors des essais utilisant le méthotrexate ou la ciclosporine seuls.

Il n'y a pas d'augmentation considérable des effets indésirables.

- Yocum et Tugwell étudièrent l'efficacité de cette association à long terme sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde répondant partiellement au méthotrexate (43).

Un premier groupe (1) de patients reçut l'association ciclosporine A et méthotrexate pendant 24 semaines et continua ce traitement 24 autres semaines.

La combinaison placebo-méthotrexate fut administrée dans le deuxième groupe (2) pendant 24 semaines puis ce groupe reçut ensuite l'association ciclosporine - méthotrexate pendant les 24 semaines suivantes.

Les résultats portèrent sur la mesure du nombre d'articulations atteintes et fragiles, sur le nombre d'articulations enflammées, sur l'évaluation du malade et du médecin, sur la douleur, sur l'incapacité fonctionnelle et sur le taux de sédimentation érythrocytaire.

Dans le groupe 1, l'amélioration clinique et statistique observée à la 24^{ème} semaine, allant de 25 à 50 %, fut maintenue à la 48^{ème} semaine.

Pour les patients du groupe 2, l'apport de la ciclosporine A entraîna une amélioration clinique significative à la 48^{ème} semaine et les résultats obtenus furent similaires au premier groupe.

Aucun effet secondaire sérieux n'a été observé dans le premier groupe. Quelques uns furent notés cependant dans le second.

Ces observations montrent l'intérêt d'une telle association : amélioration de l'efficacité des molécules sur la polyarthrite rhumatoïde active et réduction des effets secondaires.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et l'effet à long terme de cette association.

CHAPITRE III

Cas cliniques

A - PREMIERE OBSERVATION

I - DESCRIPTIF

Elle concerne Monsieur LEN J., né le 26 mars 1953.

II - HISTOIRE DE LA MALADIE

Monsieur LEN présente une polyarthrite rhumatoïde séropositive depuis 14 ans.

Il a été traité initialement par Plaquenil* et Solupred* jusqu'en novembre 1994.

En décembre 1994, un traitement de fond par méthotrexate est mis en place, malgré une petite cholestase.

En août 1995, on note une poussée inflammatoire de sa polyarthrite rhumatoïde associée à une pleurésie d'origine rhumatoïde.

En septembre 1995, le traitement par méthotrexate est arrêté car il y a une aggravation de la cholestase. La pleurésie évolue favorable après administration de bolus de Solumédrol*.

En novembre 1995, il présente une atteinte systémique du foie relevant soit de la polyarthrite rhumatoïde, soit du traitement par méthotrexate.

Il est donc décidé de ne pas reprendre le traitement de fond par méthotrexate.

Un traitement par Endoxan*, à la posologie de 500 mg/m² une fois par mois, avec bolus de Solumédrol*, est instauré en décembre 1995.

Le traitement avec Endoxan* par bolus est réalisé pendant 3 à 4 mois afin de juguler la poussée de la polyarthrite rhumatoïde.

Le deuxième bolus d'Endoxan* a été effectué à la posologie de 850 mg associé à un bolus de Solumédrol* à 120 mg, en janvier 1996.

En février 1996, Monsieur LEN est de nouveau hospitalisé pour son troisième bolus, à la dose de 850 mg.

Il semble s'ébaucher une amélioration progressive.

La VS est à 70 à la première heure et la CRP à 87 mg/l. Il persiste une cytolyse et une cholestase modérée.

Après les 3 bolus d'Endoxan*, Monsieur LEN dit n'avoir été amélioré que les quinze premiers jours suivant la première cure d'Endoxan*.

En effet, il persiste des douleurs polyarticulaires avec réveils nocturnes fréquents et une raideur matinale prolongée. L'indice de Ritchie est à 4.

Il persiste également une synovite des deuxième et troisième IPP gauches, de la deuxième IPP droite et du poignet gauche.

Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire persistant avec une VS à 94 à la première heure et une CRP à 135 mg/l.

La fonction rénale est normale ainsi que la NFS.

La radiographie du thorax est normale.

Compte tenu de la stabilisation de l'épanchement pleural et de la faible efficacité du bolus d'Endoxan* sur les manifestations articulaires, le traitement par Endoxan* est arrêté et un traitement par la ciclosporine A (Sandimmun*) est mis en route en mars 96.

III - TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A

Le traitement par Sandimmun* est débuté à la dose de 100 mg/jour, avec une corticothérapie per os quotidienne à 10 mg/jour.

La créatininémie de base est de 74 µmol/l.

En avril 1996, lors de son hospitalisation pour réalisation de synoviorthèses isotopiques des deuxième et troisième interphalangiennes proximales gauches, de la deuxième interphalangienne proximale droite et du poignet gauche, la dose de

Sandimmun* est augmentée à 200 mg/jour (VS 80 mm à la première heure, CRP = 90,5 mg/l).

En mai 1996, Monsieur LEN étant toujours en poussée inflammatoire de sa polyarthrite, le Cortancyl* est donc transitoirement augmenté à 15 voire 20 mg par jour et le Sandimmun* à 300 mg par jour.

En juin 1996, il existe une amélioration clinique liée à l'augmentation de la corticothérapie et de la posologie du Sandimmun*. Les tolérances rénale et tensionnelle étant bonnes, la dose de ciclosporine A est rajustée à 350 mg/ jour et le Cortancyl* à 20 mg par jour.

En septembre 1996, Monsieur LEN ne décrit plus de franche raideur matinale. Il n'existe qu'un discret épanchement du poignet gauche, du coude droit et du genou gauche et ceci malgré la baisse progressive de la corticothérapie à 10 mg par jour.

Le traitement par Sandimmun* est poursuivi à la posologie de 350 mg/jour, avec une surveillance clinique et biologique mensuelle et notamment une surveillance de la créatininémie car il existe une élévation d'environ 30 % par rapport au chiffre de base, soit 97 $\mu\text{mol/l}$.

Si la créatininémie atteignait 100 $\mu\text{mol/l}$, il serait nécessaire de baisser un peu la posologie du Sandimmun*.

En janvier 1997, Monsieur LEN est stable cliniquement.

Le Néoral* est mis en place pour remplacer le Sandimmun*, à la posologie de 300 mg/jour.

En avril 1997, la polyarthrite rhumatoïde est bien stabilisée. La vitesse de sédimentation est inférieure à 20 mm à la première heure et il n'y a plus de raideur matinale. Malheureusement, sous Néoral*, apparaissent de façon concomitante une

insuffisance rénale avec une créatininémie à 132 $\mu\text{mol/l}$ et d'autre part, une hypertension artérielle avec des chiffres oscillants (à cette période, ils sont de 22/13).

La posologie de Néoral* est baissée à 150 mg/jour, soit 75 mg matin et soir, et un traitement par un inhibiteur calcique n'interférant pas avec la ciclosporine est mis en place: Icaz*, à 2,5 mg/jour puis 5 mg/jour si nécessaire.

En mai 1997, la créatininémie a baissé de 30 %, du fait de la baisse de la posologie de la ciclosporine, et la tension artérielle est bien contrôlée par un comprimé par jour d'Icaz* 5 mg.

En septembre 1997, Monsieur LEN présente à nouveau une poussée inflammatoire de la polyarthrite donc la ciclosporine est ré-augmentée à 200 mg/jour.

En février 1998, Monsieur LEN est stable cliniquement. Il supporte bien biologiquement et cliniquement le Néoral* et son traitement n'est pas modifié.

Les dernières données datant d'août 1998 indiquent que la polyarthrite rhumatoïde de Monsieur LEN, qui fut extrêmement évolutive, est actuellement relativement bien stabilisée par la ciclosporine.

B - DEUXIEME OBSERVATION

I - DESCRIPTIF

Il s'agit de Madame DUS C., née le 6 mars 1931.

II - ANTECEDENTS

II - 1. Médicaux

Elle présente une hypertension artérielle depuis de nombreuses années traitée par Loxen*.

En 1997, une hernie hiatale avec une gastrite érosive de l'antre est diagnostiquée.

Elle a une hypothyroïdie traitée par Lévothyrox*

II - 2. Chirurgicaux

Elle a une prothèse totale du genou gauche réalisée en 1979 et du genou droit en 1990. Elle a subi diverses interventions pour les faits suivants : cholécystectomie, fibrome, fissure anale.

III - FACTEURS DE RISQUE

On note une allergie au Trolovol* et au Topalgic*.

IV - HISTOIRE DE LA MALADIE

Madame DUS souffre d'une polyarthrite depuis une quarantaine d'années.

Plusieurs traitements de fond ont été essayés et arrêtés du fait d'une inefficacité ou d'une toxicité :

- phénylbutazone puis Plaquenil*, sels d'or, chloraminophène de 1971 à 1979 arrêté pour aménorrhée,
- d'août à décembre 1979 Encéphabol*,
- de 1980 à 1985 absence de traitement de fond,
- en janvier 1985 mise sous Trolovol* arrêté pour agueusie puis utilisation de la Salazopyrine*.
- en janvier 1991, mise sous méthotrexate à 10 mg par semaine. En septembre 1997, elle a présenté une pneumopathie interstitielle immunoallergique secondaire au méthotrexate.

Un traitement de fond par Néoral* a été mis en route fin octobre 1997.

V - TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A

Néoral* est administré à la dose de 2 comprimés de 100 mg par jour, associé à un AINS (Mobic* 1 mg : 1 par jour).

Le traitement est bien supporté : fonction rénale stable, pas de problème tensionnel. Mais, début novembre, elle présenta un épisode d'érysipèle résolutif sous Pyostacine* avec une couverture par Fraxiparine*.

Du 17 décembre au 13 janvier 1998, la patiente est hospitalisée dans le service de maladies infectieuses pour une pleuro-péricardite d'origine indéterminée, semblant régresser sous traitement antibiotique donc en faveur d'une origine infectieuse, ou d'origine inflammatoire en raison de la polyarthrite rhumatoïde.

Le traitement par Néoral* a été arrêté du fait de la fonction cardiaque précaire qui pouvait interagir avec la fonction rénale.

Le 20 janvier 1998, le traitement par Néoral* est remis en route puis arrêté du fait de l'apparition d'une insuffisance rénale suite à l'absence d'alimentation et d'hydratation suffisantes. Pendant l'hospitalisation, la patiente a eu un syndrome dépressif avec absence d'alimentation totale pendant presque une semaine.

En Février 1998, on note une rémission de sa polyarthrite rhumatoïde et il n'y a pas de doléances particulières de la part de Madame DUS.

Néoral* n'est pas repris bien que sa créatinine se soit normalisée.

Seule, une corticothérapie est poursuivie.

C - TROISIEME OBSERVATION

I - DESCRIPTIF

Le patient est Monsieur BUI J., né le 15 juin 1946 (poids : 64 kgs).

II - ANTECEDENTS MEDICAUX

Monsieur BUI est sujet à des angines traitées par Oracilline*.

En novembre 84, il présente une pneumopathie atypique et une trachéite spasmodique.

III - FACTEURS DE RISQUE

Il ne fume pas, ne consomme pas d'alcool, ne présente pas de cholestérol, ni de diabète ou d'hypertension artérielle.

Au niveau familial, il n'existe pas d'antécédent rhumatologique.

IV - HISTOIRE DE LA MALADIE

Monsieur BUI est hospitalisé en mai 1985 pour un bilan de syndrome polyarticulaire inflammatoire touchant les grosses articulations et le rachis.

Ce syndrome polyarticulaire a débuté il y a un an par des douleurs dans les articulations métacarpophalangiennes des gros orteils.

Rapidement, les autres articulations (genoux, chevilles, épaules, coudes, poignets) sont atteintes. De plus, il se plaint de rachialgie de la région lombaire et dorso-lombaire.

Les résultats du bilan réalisé dans le service de rhumatologie sont les suivants :

- les clichés des articulations montrent un aspect géodique de la tête du cinquième métatarsien gauche,
- un aspect de fibrose basale bilatérale est retrouvé sur la radiographie du thorax,
- la vitesse de sédimentation est de 25-50,
- la sérologie rhumatoïde est non-significative.

On conclut à une polyarthrite rhumatoïde séronégative compatible avec une polyarthrite rhumatoïde débutante.

V - LES DIFFERENTS TRAITEMENTS

Un traitement anti-inflammatoire (Chrono-indocid*, 1/jour) et un traitement de fond par Plaquenil* (2/jour pendant 20 jours par mois) sont instaurés.

Le traitement par Plaquenil* donne de bons résultats pendant 6 mois.

En avril 1986, Monsieur BUI est hospitalisé pour poussée évolutive de la polyarthrite rhumatoïde avec altération de l'état général, amaigrissement de 12 kilogrammes, asthénie intense et polyadénopathies.

La VS est de 45-72 et le bilan hépatique est perturbé (phosphatases alcalines : 438 UI, gamma GT : 173 UI).

Plaquenil* est arrêté et on remplace Chrono-Indocid* par Voltarène* 50 (3/j) et Idarac* (2 comprimés 3 fois/ jour). On note une amélioration clinique.

En mai 1986, un traitement de fond par Allochrysine* est mis en place. Rapidement, Monsieur BUI présente une intolérance cutanée aux sels d'or avec prurit et érythème des membres inférieurs.

En novembre 1986, on instaure un traitement par Solaskil* (lévamisole), 150 mg 2 fois par semaine, et Solupred*, 25 mg/jour, car le patient présente une cholestase d'où une contre-indication à la Salazopyrine*.

En décembre 1987, on conclut que la polyarthrite reste évolutive sous Solaskil*. On modifie donc le traitement par Trolovol* (D-penicillamine), à raison de 1/2 comprimé pendant quinze jours puis un par jour, avec Cortancyl* (15 mg/jour).

En janvier 1988 la dose de Trolovol* est augmentée à 2 comprimés par jour puis 2 et demi en avril et 3 par jour en juin, avec diminution des corticoïdes. On note une nouvelle évolution avec la diminution des corticoïdes à 12 mg/ jour.

En septembre 1988, une bithérapie est tentée : Trolovol* 3/jour et Plaquenil* (1/jour pendant un mois puis 2 par jour 20 jours par mois).

L'état est satisfaisant jusqu'en décembre 1991 où il est nécessaire d'hospitaliser à nouveau le patient.

Son traitement de fond est alors remplacé par du méthotrexate et du Cortancyl* 10 mg/jour.

En avril 1993, la dose de méthotrexate est de 7,5 mg et 10 mg de Cortancyl*. Le patient se plaint cependant d'arthralgies inflammatoires des genoux, des poignets et des épaules, de réveil nocturne et il présente une neuropathie périphérique débutante à prédominance motrice.

En novembre 1993, il y a une nouvelle poussée de polyarthrite avec raideur de 3 heures, après réduction de la corticothérapie à 9 mg. Le méthotrexate est augmenté alors à 10 mg une fois par semaine en intra-musculaire.

En janvier 1994, on observe une perturbation du bilan hépatique avec stéatose.

Le méthotrexate est arrêté en novembre 1994.

Cette perturbation hépatique n'est pas due au méthotrexate mais il s'agit d'une hépatite inflammatoire rhumatoïde.

Le patient reste sans traitement de fond jusqu'en novembre 1995 où la ciclosporine est administrée.

VI - TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A

Le Sandimmun* est instauré à la posologie de 3 mg/ kg/ jour afin de réduire la corticothérapie. La créatininémie est de 70 $\mu\text{mol/l}$.

On note une amélioration de l'état du patient. Cependant, il se plaint encore du genou droit et de la cheville gauche. La créatininémie et la tension artérielle étant normales, la ciclosporine est augmentée à 4 mg/kg/jour.

En février 1996, Monsieur BUI est hospitalisé pour des douleurs articulaires des deux genoux et de la cheville gauche.

La créatininémie est de 93 μmoles par litre.

La dose de Sandimmun* n'est pas augmentée car le patient a perdu 6 kilogrammes. On reste à 3,5 mg/kg/jour et avec Cortancyl* à 10 mg par jour avec réduction possible à 7 mg.

Son état est stable. Cependant, en juillet 1996, la créatininémie est à 114 $\mu\text{mol/l}$.

En mai 1997, la posologie de Sandimmun* est de 300 mg/jour, soit 4 mg/kg/jour en sachant que son poids est de 80 kg. En novembre 1997, la créatininémie est de 144 $\mu\text{mol/l}$ et la ciclosporine est diminuée à 200 mg.

En février 1998, la créatininémie est encore trop élevée et on arrête le traitement par Sandimmun*.

En mai 1998, la créatininémie est à 124 et le traitement est repris : Néoral*, 150 mg/jour et 8 mg de Cortancyl*. Le traitement ne doit pas dépasser 150 mg/jour. La fonction rénale est à surveiller.

D - COMMENTAIRES

Ces cas cliniques illustrent l'utilisation de la ciclosporine A (Sandimmun*, Néoral*) dans la polyarthrite rhumatoïde.

Ils indiquent le fait que l'instauration de la thérapeutique par la ciclosporine A n'est réalisée qu'après l'essai des autres traitements (premier et deuxième intention) comme le stipule l'autorisation de mise sur le marché. La ciclosporine A n'est mise en place qu'après inefficacité des autres molécules. La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde réside en un traitement symptomatique et en un traitement de fond. En effet, d'après ces exemples cliniques, on remarque que la ciclosporine ou les précédents traitements sont toujours associés à des corticoïdes.

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale. Ce sont les causes principales d'interruption de traitement.

Toutefois, une surveillance tensionnelle ou une correction tensionnelle par un inhibiteur calcique (Icaz* (isradipine) dans un de ces cas), permet une poursuite du traitement.

De même, une augmentation de la créatinine sérique n'aboutit pas systématiquement à l'interruption de la thérapeutique. Il suffit de diminuer la posologie voire d'interrompre momentanément le traitement par la ciclosporine A.

Ces cas cliniques montrent que la ciclosporine est un traitement efficace de la polyarthrite rhumatoïde sévère ayant échappé ou ne répondant pas aux autres traitements de fond.

Le traitement par la ciclosporine A nécessite une surveillance régulière (tension artérielle et fonction rénale) et son utilisation, selon les directives établies par le consensus international, permet de réaliser un traitement en toute sécurité (respecter les posologies : 2,5 à 5 mg/kg/jour).

CONCLUSION

La ciclosporine constitue une arme thérapeutique supplémentaire dans l'arsenal de la prise en charge des polyarthrites rhumatoïdes sévères et actives.

L'utilisation de la ciclosporine nécessite une étroite collaboration entre le sujet et les médecins qui ont en charge de suivre cette thérapeutique (notamment le médecin omnipraticien et le rhumatologue).

Ainsi, le parfait respect des règles de prescription et de surveillance permet une utilisation parfois prolongée et un contrôle des effets indésirables (hypertension artérielle, élévation de la créatininémie) (19).

L'utilisation de la ciclosporine A dans les polyarthrites rhumatoïdes précoces permettra, peut-être, de freiner l'évolution de la maladie et d'éviter le stade de polyarthrite sévère. Mais, l'AMM ne le permet pas actuellement.

L'association à d'autres molécules constitue également un espoir thérapeutique. Mais, de nombreuses études seront nécessaires afin de contrôler les effets secondaires et de définir les posologies. De plus, le développement de l'immunothérapie semble être prometteur pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Le FK506, analogue de la ciclosporine, et la rapamycine sont des drogues immunomodulatrices en cours d'étude (30).

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALSALAMECH S., GERD R., BURMESTER, KALDEN J.R.

Basic mechanism in rheumatoid arthritis.

**Advances in Prostaglandin thromboxane and leukotrienes Research
Vol 22 : 289-303**

2 - ARWETT F.C., EDWORTHY S.M., BLOCH D.A. et al.

The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.

Arth. Rheum. 1988, 31, 315

3 - BENMANSOUR A., WENDLING D.

Ciclosporine et Polyarthrite rhumatoïde

Rhumatologie 1994, 46 , 7 : 171-179

4 - BENTIN J.

Méchanism of action cyclosporin in rheumatoid arthritis

Clinical rheumatology, 1995,14, (suppl 2) : 22-25

5 - BOMBARDIER C., BUCHBINDER R., TUGWELL P.

Efficacy of cyclosporin A in rheumatoid arthritis : long term follow data and the effect on quality of life.

Scand J. Rheumat., 1992,21, (suppl 95) : 29-35

6 - BRAHN E., DEREK J., PEACOCK, BANQUERIGO M. L.

Suppression of collagen induced arthritis by combination ciclosporin A and methotrexate therapy.

Arthritis & Rheum, 1991, 34 (10): 1282-1287

7 - CHAUDHURIK, TORLEY M., MADHOK R.,

Cyclosporin

British journal of rheumatology, 1997,36 : 1016-1021

8 - DE LA TOUR DU PIN F., LELEU M. F.

Interactions du Sandimmun : Mise à jour

Département information thérapeutique et pharmacovigilance Janvier 1994.

9 - DEL POZO E., GRAEBER M., ELFORD P., et al

Regression of bone and cartilage loss in adjuvant arthritis rats after treatment with cyclosporin

Arthritis Rheum, 1990, 33 : 247-252

10 - DIJKMANS BEN A.C.

Safety aspects of Cyclosporin in rheumatoid arthritis

Drugs 50, 1995, (suppl 1) : 41-47

11 - DOUGADOS M., AMOR B

Cyclosporin A in rheumatoid arthritis : preliminary clinicals results of an open trial

Arthritis Rheum, 1987, 30 : 83-7

12 - DOUGADOS M., AMOR B.

Cyclosporin in rheumatoid arthritis

Arthritis Rheum, 1985, 28 (supp 4) : 536

13 - DOUGADOS M., AWADA H., AMOR B.

Cyclosporin in rheumatoid arthritis : a double blind placebo controlled study in 52 patients

Ann Rheum dis, 1988, 47 : 127-33

14 - DOUGADOS M., DUCHESNE L., AWADA H., AMOR B.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la ciclosporine.

Revue du Praticien, 1989, 56 (1) : 5-10

15 - DOUGADOS M., DUCHESNE L., AWADA H., AMOR B.

Assesment of efficacy and acceptability of low dose cyclosporin in patients with rheumatoid arthritis

Ann Rheum Dis, 1989, 48 : 550-6

16 - EDWARD D., HARRIS J.

The rationale for combination therapy of rheumatoid arthritis based on pathophysiology

Journal of rheumatology, 1996, 23 (suppl 44) : 2-4

17 - ELIAOU J.F., CLOT J.

Typage génétique HLA dans la polyarthrite rhumatoïde.

Intérêt diagnostique & physiopathologique

Immunomodulation dans les maladies articulaires et les connectivites.

Huitième symposium international d'immunorhumatologie Montpellier, 1992 : 19-33

18 - FITMAN GIO J.

The role of psychological stress in rheumatoid arthritis.

Medsurg. Nurs., 1996, 5 (6) : 422-426

19 - FLIPO RM

Indications de la ciclosporine en rhumatologie essentiellement la polyarthrite rhumatoïde sévère.

La Revue du Praticien Médecine générale, 1996, 10 (9) : 19-25

20 - FLIPO R.M., BERTIN P., COMBE B., REIGNEAU O., BOURDEIX I., DOUGADOS M., ARNAUD M., COURTHEOUX F., L'HIRONDEL J. L., JOB DESLANDRE C., DUPUIS M., GHOZLAN R., GUILLEMIN F., FENER P., FLORY P., GERSTER J.C., MASSON C., AUVINET B., BENHAMOUR C. L., TOURLIERE D., PALLOT-PRADES B., LEGOFF P., CHASSAGNE P., MEYER O., AVOUAC B.

Etude du rapport efficacité/ tolérance de la ciclosporine à faibles doses dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère.

Rev. Rhum., 1994, 61 (11) : 805-812

21 - FLIPO R.M., CORTET B., DUSQUENOY B., DELCAMBRE B.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde refractaire par la ciclosporine

Rev. Med. Interne, 1994, 15 : 166-173

22 - FORD D. K.

Understanding rheumatoid arthritis

The journal of rheumatology, 1997, 24, 8 : 1464-1465

23 - FORD D. K., TINGLE A. J.

Lymphocytes from site of disease indicate probable microbiological etiology of infective immuno diseases such as rheumatoid arthritis.

Infect agents diseases, 1996, 5 (4) : 223-30

24 - FORRE O., BJERKHOEL F., SALVESEN C.F., BERG K., RUGSTAD H., SAELID G., MELLBYE O., KASS E.

An open, controlled, randomized comparison of cyclosporin and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis : a preliminary report

Arthritis and Rheumatism, 1987, 30, 88-92

- 25 - FORRE O. et le Groupe norvégien d'étude de la polyarthrite rhumatoïde
Signes radiologiques de modification de la maladie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par ciclosporine.
Arthritis Rheum, 1994, 37 (10) : 1506-12
- 26 - GARAFFO R.
Analyse critique de l'activité immunosuppressive et de la toxicité des métabolites de la ciclosporine
Thérapie, 1992,47 : 311-7
- 27 - HANDSCHUMADER R.E., HARDING M.W., RICE J., DRUGGE R. J., SPEICHER D.W.
Cyclophilin : a specific cytosolic bind protein for cyclosporin A
Science 1984, 226 : 544-546
- 28 - HAYEN G., MEYER O.
Polyarthrite rhumatoïde
Rev. Du Praticien 1996, 46 (17) : 2123-2135
- 29 - KIM J. H., Perfect J. R.
Infection and cyclosporine
Rev. Infect. Dis., 1989, 11 : 677-690
- 30 - KURKI P.T.
Safety aspects of the long term cyclosporin A therapy
Scand J. Rheum, 1992, 21 (suppl 95) : 35-38
- 31 - KURKI P.
Cyclosporin A in rheumatoid arthritis futures perspectives
Br. J. Rheum, 1993, 32, 76

32 - LANDEWE R B M, GOEI The H.S., VAN RIJTHOVEN A., BREEDVELD F. C., DIJKMANS BAC

A randomized double blind 24 weeks controlled study low dose cyclosporin versus chloroquine for early rheumatoid arthritis

Arthr. Rheum., 1994, 37 : 637-43

33 - MADHOK R., CAPELL H.

Cyclosporin A : a potential disease modifying drug in rheumatoid arthritis

Arthritis Rheum, 1985, 28 (suppl 4) : 568

34 - MADHOK R., HELEN I., TORLEY, CAPELL H.

A study of the long term efficacy and toxicity of ciclosporin A in rheumatoid arthritis

J. Rheumatol, 1991, 18 : 1485-1489

35 - MANGER B. for the ORL 302 Study Group

A randomized double blind study comparing the safety, torelability and efficacy of Sandimun Neoral* in patients with severe active rheumatoid arthritis

International congress on immunointervention

Abstracts Rome Italy 20-22 juin 1996 : 49 - 50

36 - PASERO G. & al

Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treatment with cyclosporin A

Arthritis Rheum 1996, 39 : 1006-1015

37 - PITTY M. H., MASON J., PETERSEN A. K., FEUTREN G.

Long term renal safety of Sandimmun * (cyclosporin) in rheumatoid arthritis and autoimmune disease.

The Parthenon publishing group Carnforth

Lancs UK, Parkridge NJ USA 1991 : 67-81

- 38 - RICHARDSON C., EMERY P.
Clinical use of Cyclosporin in rheumatoid arthritis
Drugs 50 1995 supp 1 : 26-36
- 39 - RUSSEL G.
Ciclosporin (Sandimmun*) Mechanism of action
Sandorama special 2 1993 : 13-20
- 40 - RUSSEL G., GRAVELY R., SEID J., AL HUMIDAN AK, SKJODT H
Mechanismes of action of cyclosporin and effects on connective tissues
Semin Arthritis Rheum 1992, 21 (suppl 3) : 16-22
- 41 - RUSSEL R., GRAVELEY R., CAXON F., SKJODT H., DEL POZO E.,
ELFORD P., MACKENZIE A
Cyclosporin A Mode of action and effects on bone and joint tissues
Scand J. Rheumab 1992, 21 (suppl 95) : 9-18
- 42 - SHAND N., RICHARDSON B.
Sandimmun ® (Cyclosporin A) : Mode of action and Clinical results in
rheumatoid arthritis
Scand J; Rheum 1988 suppl 76 : 265-278
- 43 - STEIN C.M., PINCUS T., YOCUM D., TUGWELL P., WELLS G., GLUCK
O., KRAAG E., TORLEY H., TESSER J., McKENDRY R., BROOKS R. H.
Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and
methotrexate for forty eight weeks : an open label extension study. The
Methotrexate - Cyclosporine Combination Study Grup.
Arthritis Rheum 1997 40 (10) : 1843-51

44 - TANGUY S.

Association polyarthrite rhumatoïde et pelvispondylite rhumatismale à propos de deux cas.

Th Univ. Med Limoges 1997 n° 122 108 p

45 - TUGWELL P.

International consensus recommendations on cyclosporin use in rheumatoid arthritis

Drugs 50, 1995 n, (suppli 1) : 48-56

46 - TUGWELL P.

Cyclosporin in the treatment of rheumatoid arthritis.

J. of autoimmunity, 1992, 5 (suppl A) : 231-240

47 - TUGWELL P., BOMBARDIER C., GENT M. & all

Low dose cyclosporin in rheumatoid arthritis : a pilot study

J. Rheumatology, 1987, 14 : 1108-14

48 - TUGWELL P., BOMBARDIER C., GENT M & all

Low dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis

Lancet 1990, 335 : 1051-5

49 - TUGWELL & all

Combination therapy with Cyclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis

The new England Journal of medicine 1995, 333 (33) : 137-141

50 - VAN RIJTHOVEN, DIJKMANS B, GOEI THE H. S., BOER S., CATS A.

Long term cyclosporin therapy in rheumatoid arthritis

The journal of rheumatology, 1991, 18, 1 : 19-23

- 51 - VAN RIJTHOVEN, DIJKMANS B., GOELTHE H. S. And al
Cyclosporin treatment for rheumatoid arthritis : a placebo controlled, double blind, multicenter study
Ann Rheum Dis, 1986, 45 : 726-731
- 52 - VAN RIJTHOVEN, DIJKMANS B., GOEIN THE H. S. et al
Comparison of cyclosporin and D penicilliamine for rheumatoid arthritis : A randomized double blind multicenter study
J. Rheumat, 1991, 18, (suppl 6) : 815-20
- 53 - WEINBLATT M
Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis
Br. J. Rheumatology 1995, 34 (suppl 2) : 43-8
- 54 - WEINBLATT M., COBLYN J. S., FRASER P. A., ANDERSON R. J., SPRAGG J., TRENTHAM D. E., AUSTEN K. F.
Cyclosporin A : treatment of refractory rheumatoid arthritis
Arthritis Rheumat 1987, 30 : 11-17
- 55 - WEINBLATT M., HELGOTT S., COBLYN J., SPRAGG J., UEDELHOVEN W. M., TUMEH S., SPERLING R., LORENZ R., MAIER A., WEBER P.
The effects of Cyclosporin A on eicosanoid excretion in patients with rheumatoid arthritis.
Arthritis and Rheumatism 1991, 34 (4) : 481-485
- 56 - WELLS G., TUGWELL P.
Cyclosporin A in rheumatoid arthritis : overview of efficacy
Br. J. Rheum, 1993, 32 (suppl 1) : 51-6
- 57 - WILDER R.
Adrenal and Gonadal steroid hormone deficiency in the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis
The journal of rheumatology 1996, 23 (suppl 44) : 10-12

- 58 - YOCUM DE, KLIPPEL J. H., WILDER R. L., GERBER N. L., AUSTIN H., WAHL S. M., LESKO L., MIMOR J. R., PREUSS H. E., YARBOTO C., BERKEBILE J. R., DOUGHERTY S.

Cyclosporin A in severe treatment refractory rheumatoid arthritis

A randomized study

Ann Intern Med, 1988, 109 : 836-869

- 59 - AN INTERNATIONAL CONSENSUS REPORT

The use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis

Br. J. Rheum 1993, 32 (supp 1) : 1-3

OUVRAGES CONSULTÉS

60 - KAPLAN G., PRIER A., VINCENEUX PH.

Rhumatologie pour le praticien. La polyarthrite rhumatoïde
Editions Medecine-Sciences Flammarion. 1989.

61 - MERCK and CO INC 1996

The Merck index (12^{ième} édition)

62 - NOVARTIS

Néoral* - Guide du prescripteur polyarthrite rhumatoïde formes actives et
sévères

Plaquette d'information - Septembre 1997

63 - RYCKEWAERT A.

Rhumatologie Pathologie osseuse et articulaire.

Pathologie articulaire Chap. 26. Polyarthrite rhumatoïde.

Editions Médecine - Sciences Flammarion 1987 492 p.

64 - SANDOZ

Brochure pour les investigateurs sur l'utilisation du Sandimmun* dans la
polyarthrite rhumatoïde.

Sandoz Avril 1988 35 p.

65 - SANDOZ

Sandimmun* (ciclosporine)

Polyarthrite rhumatoïde. Utilisation rationnelle

Plaquette d'information - Décembre 1994

66 - SANY J., CLOT J.

Immunorhumatologie Immunopathologie des rhumatismes inflammatoires et des connectivites Chap. 9 Polyarthrite rhumatoïde.

Editions Médecine - Sciences 1989 331 p.

67 - SANY J.

Polyarthrite rhumatoïde

Impact internat. Hématologie. Immunologie. 1996 448 p

68 - VIDAL 98 74^{ème} édition

Editions du Vidal 1998

LEXIQUE

Amylose : Maladie générale due à la précipitation de la substance amyloïde dans les parois vasculaires et dans les parenchymes.

Arthrodèse : Intervention chirurgicale consistant à bloquer définitivement une articulation.

Episclérite : Inflammation superficielle de la sclérotique, se manifestant par une rougeur du blanc de l'œil, limitée, légèrement saillante.

Géode : Cavité pathologique creusée dans un organe (poumon, rein, os)

Membrane synoviale : Membrane qui double la face interne de la capsule et tapisse toute la cavité articulaire sauf les surfaces articulaires elles-mêmes. Elle secrète la synovie.

Myosite : Affection inflammatoire et destructrice du muscle.

Névrite : Inflammation du nerf, se traduisant par des paralysies et des douleurs (névralgies) dans le territoire de ce nerf.

Nodule : Petit renflement cutané ou sous-cutané d'origine inflammatoire, graisseuse ou calcaire.

Pannus : Tissu inflammatoire recouvrant et érodant le cartilage des articulations au cours de certaines arthrites et dans la polyarthrite rhumatoïde.

Périoste : Membrane fibreuse qui recouvre les os sauf au niveau des surfaces articulaires

Pleurésie : Inflammation et épanchement de liquide dans la plèvre.

Syndrome de Caplan Colinet : Silicose pulmonaire associée à une polyarthrite rhumatoïde.

Synovectomie : Ablation chirurgicale de la membrane synoviale d'une articulation et de ses prolongements.

Synoviorthèse : Traitement de certaines affections articulaires, fondé sur une destruction de la synoviale pathologique suivie de sa reconstitution normale.

Synovite : Inflammation de la synovie.

Synovie : Liquide incolore, visqueux, filant qui lubrifie les surfaces articulaires en facilitant leur glissement.

Ténosynovite : Inflammation d'un tendon et de la gaine synoviale qui l'entoure.

Vascularite : Inflammation de l'hypoderme se traduisant par la présence de nodules cutanés aux jambes.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
<u>CHAPITRE I - LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE</u>	
I - DÉFINITION	2
II - EPIDÉMIOLOGIE	5
III - ETIOLOGIE	6
III - 1. FACTEURS PSYCHOLOGIQUES.....	6
III - 2. FACTEURS ENDOCRINIENS	6
III - 3. FACTEURS D'ENVIRONNEMENT	7
III - 4. FACTEURS GÉNÉTIQUES	7
IV - PHYSIOPATHOLOGIE	8
<i>Rôle des différentes cellules</i>	<i>10</i>
V - SIGNES CLINIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	13
V - 1. LES SIGNES CLINIQUES	13
<i>V - 1.1. Les signes articulaires</i>	<i>13</i>
<i>V - 1.2. Les signes extra-articulaires</i>	<i>14</i>
V - 2. LES SIGNES BIOLOGIQUES.....	17
V - 3. LES SIGNES RADIOLOGIQUES.....	20
VI - EVOLUTION- PRONOSTIC	22
VII - DIAGNOSTIC	25
VIII - TRAITEMENT	27
VIII - 1. L'INFORMATION DU MALADE.....	27
VIII - 2. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX GÉNÉRAL	28
<i>VIII - 2. 1. Traitements symptomatiques</i>	<i>28</i>
<i>VIII - 2. 2. Traitements de fond.....</i>	<i>28</i>
VIII - 3. TRAITEMENTS NON-MÉDICAMENTEUX	29
<i>VIII - 3. 1. Traitement local</i>	<i>29</i>
<i>VIII - 3. 2. Traitement chirurgical.....</i>	<i>30</i>
<i>VIII - 3.3. Réadaptation fonctionnelle.....</i>	<i>30</i>
VIII - 4. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES	31

CHAPITRE II - LA CICLOSPORINE A DANS L'INDICATION POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I - DÉFINITION DE LA CICLOSPORINE A.....	34
II - HISTORIQUE.....	36
III - INDICATION DE LA CICLOSPORINE A DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	37
IV - FORMES COMMERCIALES ET GALENIQUES	39
IV - 1. FORMES COMMERCIALES.....	39
IV - 2. FORMES GALÉNIQUES	39
V - PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.....	42
V - 1. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES	42
V - 1.1. Effets de la ciclosporine A sur la production des cytokines et immunorégulation.....	43
V - 1.2. Mécanismes d'action biochimiques	46
V - 1.3. Effets de la ciclosporine sur les os et les autres tissus connectifs.....	49
V - 2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES.....	51
V - 2.1. L'absorption.....	51
V - 2.2. La distribution.....	52
V - 2.3. Le métabolisme.....	53
V - 2.4. L'élimination.....	53
VI - POSOLOGIE	55
VI - 1. QUELLE DOSE UTILISER ?.....	55
<i>Quelques études</i>	55
VI - 2. RECOMMANDATIONS DU CONSENSUS INTERNATIONAL.....	57
VII - EFFICACITÉ DE LA CICLOSPORINE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	60
VII - 1. EFFICACITÉ CLINIQUE.....	60
VII - 2. EFFICACITÉ BIOLOGIQUE	60
VII - 3. ETUDES D'EFFICACITÉ DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	61
VII - 3.1. Ciclosporine A vs. placebo	64
VII - 3.2. Essai contrôlé canadien à faible dose	66
VII - 3.3. Ciclosporine A vs. azathioprine.....	66
VII - 3.4. Ciclosporine A vs. D-pénicillamine	66
VII - 3.5. La ciclosporine A dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire.....	67
VII - 4. EFFICACITÉ - PARAMÈTRES BIOLOGIQUES.....	68
VII - 4. COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ SANDIMMUM*/NEORAL*	69
VII - 5. ACTION SUR L'ÉVOLUTION DES DESTRUCTIONS ARTICULAIRES	70
VII - 6. EFFICACITÉ DE LA CICLOSPORINE A À LONG TERME	75

VIII - EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS	78
VIII - 1. HYPERTENSION ARTÉRIELLE.....	78
VIII - 2. NEPHROTOXICITÉ.....	79
VIII - 2.1. Altérations fonctionnelles.....	80
VIII - 2.2. Altérations structurales	81
VIII - 2.3. Paramètres de mesure de la néphrotoxicité et dose de ciclosporine à utiliser.....	83
VIII - 3. CICLOSPORINE ET NÉOPLASIES	87
VIII - 4. CICLOSPORINE ET INFECTIONS	88
VIII - 5. AUTRES EFFETS INDESIRABLES	89
Tableau X.....	91
VIII - 6. CONTRE-INDICATIONS.....	92
IX - INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	93
IX - 1. INTERACTIONS D'ORIGINE PHARMACOCINÉTIQUE	93
IX - 2. INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES.....	94
IX - 3. INTERACTIONS MIXTES	94
X - LA CICLOSPORINE EN PRATIQUE : NOTIONS À RETENIR	99
XI - PERSPECTIVES D'AVENIR.....	101
XI - 1. CICLOSPORINE A - MÉTHOTREXATE	101
XI - 1.1. Le méthotrexate.....	101
XI - 1.2. Ciclosporine, méthotrexate et l'arthrite adjuvante induite.....	102
XI - 2. LES ÉTUDES DE TUGWELL.....	105
A - PREMIERE OBSERVATION	108
I - DESCRIPTIF.....	108
II - HISTOIRE DE LA MALADIE	108
III - TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A	109
B - DEUXIEME OBSERVATION	112
I - DESCRIPTIF.....	112
II - ANTECÉDENTS	112
II - 1. Médicaux.....	112
II - 2. Chirurgicaux.....	112
III - FACTEURS DE RISQUE	112
IV - HISTOIRE DE LA MALADIE.....	112
V - TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A	113
C - TROISIEME OBSERVATION.....	115

I - DESCRIPTIF.....	115
II - ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX	115
III - FACTEURS DE RISQUE	115
IV - HISTOIRE DE LA MALADIE.....	115
V - LES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS	116
VI - TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A	118
D - COMMENTAIRES	120
CONCLUSION	122
BIBLIOGRAPHIE.....	123
OUVRAGES CONSULTÉS.....	133
LEXIQUE.....	135

SERMENT DE GALIEN

JE JURE en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

ON A IMPRIMER N° 1

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ