

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2000

THESE N° 310

LA CHRYSOTHERAPIE

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**



Présentée et soutenue publiquement le 3 Mai 2000

Par

Delphine COLLAS

née le 28 Mai 1976 à Châteauroux (Indre)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD..... PRESIDENT
Monsieur Francis COMBY, Maître de Conférences..... JUGE
Monsieur Michel QUATRESOUS, Pharmacien..... JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur LE Professeur DREYFUSS Gilles

PROFESSEURS:

BENEYTOUT 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

DREYFUSS Gilles PARASITOLOGIE

GHESTEM Axel BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

HABRIOUX Gérard BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard TOXICOLOGIE

MOESCH Christian HYGIENE

LOUDART Nicole PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,

*Vous m'avez encouragée et supportée tout au long
de mes études. Sachez que je vous en suis
reconnaissante.*

A Marianne, Déborah et Nathalie,

A ma famille.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

*Monsieur BUXERAUD Jacques
Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie
Organique*

*Vous nous faites l'honneur de diriger cette thèse et
d'en présider le jury,*

Recevez l'expression de nos sincères remerciements.

A NOS JUGES,

Monsieur COMBY Francis

Maître de Conférences,

Vous avez accepté le sujet de cette thèse,

Vous avez suivi sa réalisation,

Soyez assuré de toute notre considération.

Monsieur QUATRESOUS Michel

Pharmacien,

Vous avez accepté d'être membre de ce jury,

*Soyez assuré de notre reconnaissance et merci pour
votre gentillesse et votre disponibilité.*

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : Découverte et utilisation des sels d'or

I – Historique

I – 1. Historique de la découverte des propriétés des sels d'or

I – 2. Historique des combinaisons thérapeutiques incluant la chrysothérapie, dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde

II – Indications et posologies

II – 1. La polyarthrite rhumatoïde

II – 2. Les autres indications

CHAPITRE II : Pharmacologie

I – Propriétés physico-chimiques

I – 1. Les sels d'or injectables

I – 2. L'auranofine

II – Pharmacologie cellulaire et moléculaire

III – Mode d'action

III – 1. Action anti-inflammatoire

III – 2. Action sur l'immunité humorale

- III – 3. Action sur l'immunité cellulaire
- III – 4. Action sur le système du complément
- III – 5. Action sur les cytokines
- III – 6. Action sur l'activité ATPase
- III – 7. Action spécifique à l'auranofine
- III – 8. Effets au niveau des paramètres immunologiques

IV – Pharmacocinétique

- IV – 1. Absorption
- IV – 2. Distribution
- IV – 3. Métabolisation
- IV – 4. Elimination

CHAPITRE III : Inconvénients de la chrysothérapie

I – Effets secondaires

- I – 1. Hématologiques
- I – 2. Cardio-vasculaires
- I – 3. Sur le système nerveux
- I – 4. Sur le système endocrinien
- I – 5. Sur l'appareil digestif
- I – 6. Hépatiques
- I – 7. Au niveau rénal
- I – 8. Au niveau oculaire
- I – 9. Sur le système respiratoire
- I – 10. Dermatologiques
- I – 11. Divers
- I – 12. Mécanismes des accidents de la chrysothérapie
- I – 13. Conclusion

II – Contre-indications

III – Interactions médicamenteuses

CHAPITRE IV : Le traitement en pratique

I – Organisation du traitement

I – 1. Mise en place du traitement

I – 2. Surveillance du traitement

II – Qu’apporte la chrysothérapie

II – 1. Par voie parentérale

II – 2. Par voie orale

III – Comparaison avec d’autres agents thérapeutiques de fond utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde

III – 1. La D-pénicillamine

III – 2. La tiopronine

III – 3. Le lévamisole

III – 4. La sulfasalazine

III – 5. L’hydroxychloroquine et la chloroquine

III – 6. Le méthotrexate et autres immunosuppresseurs

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Il y a maintenant 70 ans que les propriétés thérapeutiques des sels d'or ont été découvertes : ainsi est apparue la chrysothérapie.

Pendant longtemps, les dérivés aureux ont été utilisés par voie parentérale. L'administration par voie orale n'est possible que depuis une dizaine d'années. Malgré leur efficacité, parfois controversée, dans la polyarthrite rhumatoïde en tant que traitement de fond, les sels d'or peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables. Ceci justifie une étroite surveillance du traitement.

En premier lieu, nous rappellerons les conditions de découverte des propriétés thérapeutiques des sels d'or ainsi que leurs indications.

En second lieu, nous présenterons les caractéristiques pharmacologiques des dérivés aureux, c'est-à-dire leurs propriétés physico-chimiques, leur mode d'action et leurs propriétés pharmacocinétiques.

Ensuite, nous évoquerons les inconvénients de la chrysothérapie.

Enfin, nous verrons comment s'organise un traitement par les sels d'or et ce qu'il peut apporter, notamment en comparaison avec d'autres thérapeutiques.

CHAPITRE I :
DECOUVERTE ET
UTILISATION
DES SELS D'OR

Les propriétés thérapeutiques des sels d'or ont été véritablement découvertes en 1929, dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde. Cette pathologie reste de nos jours la principale indication de la chrysothérapie.

I – HISTORIQUE

I – 1. HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DES PROPRIETES DES SELS D'OR (1 – 2 – 3 – 4)

En 1890, Koch découvrit que des complexes à base d'or et de cyanure étaient plus efficaces que d'autres antiseptiques contre des cultures de *mycobacterium tuberculosis*, lorsque ces complexes étaient testés à haute dilution.

Cependant, des résultats décevants ont conduit à l'abandon de cette voie en médecine humaine, bien que l'hyposulfite double d'or et de sodium soit bénéfique dans le cadre de la tuberculose bovine, selon un rapport du vétérinaire danois Møllgard datant de 1924. Toutefois, au cours des études cliniques expérimentales, des patients souffrant de rhumatismes ont ressenti un soulagement des douleurs articulaires.

C'est ainsi que le 1^{er} mars 1929, Jacques Forestier, rapportait les résultats d'un nouveau sel d'or hydrosoluble (l'aurothiopropionol sulfonate de sodium : ALLOCHRYSSINE*), en injections intramusculaires, chez des patients atteints de "rhumatisme chronique".

C'est l'analogie entre l'évolution clinique de certaines formes graves de rhumatismes chroniques et celle de la tuberculose qui a amené Forestier à penser que les sels d'or, jusqu'alors employés dans la tuberculose, pourraient être bénéfiques aux polyarthritiques.

A cette époque, Forestier préconisait des injections intramusculaires de 50 à 250 mg d'ALLOCHRYSSINE* tous les 5 jours et ceci 10 à 12 fois de suite. Puis, une deuxième série d'injections faisait suite après 6 semaines d'interruption. Quelques incidents mineurs passagers et deux incidents plus graves (un érythème prolongé et une stomatite sévère) furent répertoriés.

Au cours des années suivantes, la chrysothérapie fut le sujet de nombreuses publications en France comme à l'étranger.

Dans le Lancet de février 1932, Forestier exposa les résultats favorables de la chrysothérapie.

Mais, malheureusement, ces bons résultats furent ternis par la survenue d'un accident mortel en 1935, suite à un purpura ayant conduit à une agranulocytose.

Ce décès n'empêcha pas le développement de la chrysothérapie à l'étranger où d'autres sels d'or furent utilisés ; il s'agit de l'aurothioglucose : (SOLGANAL B*), de l'aurothiomalate de sodium : (MYOCHRYSSINE*) et de l'hyposulfite double d'or et de sodium : (CRISALBINE*).

Vers 1940, Forestier proposa une réduction des doses et préconisa alors 1,2 g par série de 12 injections. Il conseilla en outre de poursuivre le traitement pendant 5 ans et même plus, contrairement à d'autres auteurs.

En 1941, Freyberg réalisa des études métaboliques concernant l'absorption et l'excrétion des sels d'or.

Aux Etats Unis, l'utilisation des sels d'or se répandit à partir de 1942. Auparavant, leurs usages étaient restreints de par la fréquence des incidents survenant lors du traitement.

En 1959 et 1960, deux travaux furent publiés et confirmèrent l'utilisation de la chrysothérapie en tant que traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

En 1972, Sutton, Mc Gusty et Waltz publièrent leur travail concernant 13 complexes auriques alkylphosphiniques. L'un de ces composés sera l'auranofine : (RIDAURAN*).

Les recherches concernant ces complexes se poursuivirent dans les laboratoires Smith Kline et French aux Etats Unis, le but étant d'améliorer le rapport bénéfice/risque.

En 1982, RIDAURAN* était déjà disponible dans certains pays. Son principe actif est un complexe organométallique liposoluble et administrable par voie orale. Sa mise sur le marché en France a eu lieu en 1988.

La chrysothérapie, vieille de 70 ans, est toujours utilisée de nos jours. En France, seules 2 spécialités sont commercialisées. Il s'agit de ALLOCHRYSSINE Lumière* et de RIDAURAN*.

I – 2. HISTORIQUE DES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES, INCLUANT LA CHRYSOTHERAPIE, DANS LE CAS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE (5)

Pour supprimer les manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde chez des patients atteints de cette pathologie, il est nécessaire de modifier la réponse immunitaire du malade et son mécanisme inflammatoire. Ceci expose donc au risque de voir se développer des infections et des tumeurs puisque les défenses de l'organisme sont plus ou moins neutralisées. C'est pour cette raison que de nombreuses thérapeutiques ont été expérimentées seules ou associées pour améliorer le rapport bénéfice/risque.

En 1963, Sievers et Hurri publient un rapport déclarant que l'efficacité du traitement associant des sels d'or avec la chloroquine ou l'hydroxychloroquine est supérieure à celle de ces médicaments employés seuls. Cependant, l'utilisation concomitante de ces molécules a été déconseillée du fait d'une augmentation de la toxicité.

Découragés par cet échec, les cliniciens ont renoncé à publier tout rapport pendant la décennie suivante. Mais, cela ne veut pas dire qu'ils n'aient pas testé plusieurs associations.

En 1982, Bitter rapporte que l'administration de sels d'or injectables (150 mg par semaine) et de D-pénicillamine (1 mg par jour) permet la rémission de patients qui n'avaient pas été améliorés par l'un ou l'autre de ces composés.

Au milieu des années 1980, le rapport de Sievers et Hurri (1963) est confirmé : la combinaison aurothiomalate et hydroxychloroquine augmente l'efficacité mais aussi la toxicité.

Cela n'empêche pas des rhumatologues canadiens et australiens de prescrire cette association, d'après une enquête de 1986.

Dans les années 1990, une étude porte sur l'administration d'auranofine (6 mg par jour) et/ou de méthotrexate (7,5 mg par semaine). Aucune différence significative n'a pu être démontrée concernant l'efficacité et la toxicité de ces molécules utilisées en association ou individuellement. Il en est de même pour l'étude concernant l'utilisation d'auranofine (6 mg par jour) et/ou d'hydroxychloroquine (400 mg par jour).

D'autres études se sont succédées, sans aboutir à un meilleur résultat.

Ces résultats mitigés démontrent qu'il est nécessaire de poursuivre les recherches concernant les produits à associer, leurs posologies, la durée du traitement... tout en réalisant des études dont le résultat est recevable du point de vue statistique.

II – INDICATIONS ET POSOLOGIES

II – 1. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

II – 1 – 1. Rappel

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la pathologie qui a permis la découverte des propriétés thérapeutiques des sels d'or. Elle reste d'ailleurs la principale indication de la chrysothérapie.

II – 1 – 1 – 1. Définition (6)

La PR est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif, à prédominance synoviale.

Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées et pouvant générer des déformations et des destructions articulaires souvent gravement invalidantes.

Mais, il s'agit aussi d'une maladie systémique susceptible de se manifester au niveau extra-articulaire et de mettre en jeu la vie du malade.

II – 1 – 1 – 2. Epidémiologie (6 – 7)

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent : 0,5 à 1 % de la population est touchée selon les pays.

La PR peut se déclencher à tout âge mais elle survient fréquemment entre 35 et 55 ans.

La femme est concernée par cette pathologie 3 fois plus que l'homme.

II – 1 – 1 – 3. Physiopathologie (6 – 8)

On peut distinguer 3 phases dans le processus de la PR :

- ***phase I*** : phase d'initiation.

Comme beaucoup de maladies auto-immunes, la PR est une affection polyfactorielle.

On relève des facteurs :

- psychologiques : la maladie peut apparaître à la suite d'un traumatisme psychoaffectif ou d'un stress psychologique,
- endocriniens : dysrégulations de l'axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien,
- environnementaux : intervention d'antigènes infectieux ou non, de nature inconnue,
- génétiques : la PR serait liée avec les gènes HLA DR4 et DR1 dans de nombreux cas,
- immunologiques.

- ***phase II*** : phase de recrutement et d'inflammation.

Avec cette phase, débute la symptomatologie clinique. Les cellules immunitaires sont recrutées et prolifèrent de façon massive. Ceci s'associe à une angiogenèse synoviale. L'inflammation articulaire chronique serait due à l'interaction entre lymphocytes T et macrophages, ainsi qu'à l'augmentation de la sécrétion des cytokines dont les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1 (InterLeukine), le TNF α (Tumor Necrosis Factor) et l'IL6.

- ***phase III*** : phase de prolifération synoviale et de destruction de l'articulation.

Les cellules synoviales résidentes de l'articulation (synoviocytes, macrophages...) s'activent, ainsi que les neutrophiles et les monocytes ayant migré au niveau de ce site. Toutes les cellules produisent de nombreux médiateurs inflammatoires. Ceux-ci entraînent la prolifération des cellules synoviales. Ce pannus synovial se comporte comme une véritable tumeur intra-articulaire et son contact avec le cartilage va conduire aux lésions articulaires caractéristiques de la PR, sous l'effet des cytokines et des sécrétions enzymatiques, notamment de métallo-protéases.

Depuis peu, les recherches tendent à prouver que la phase III est indépendante des lymphocytes T.

Certains auteurs remettent même en cause la responsabilité des lymphocytes T dans la phase I. Selon eux, la phase initiatrice pourrait être due à la différenciation progressive de cellules présentatrices d'antigènes sous l'influence de cytokines libérées par des macrophages synoviaux activés par des stimuli non spécifiques. Ces cellules pourraient ensuite présenter des antigènes autologues aux lymphocytes T, en association à des molécules de classe II du système HLA.

II – 1 – 1 – 4. Diagnostic (6 – 9)

Le diagnostic doit être le plus précoce possible. Mais, plus il est précoce plus il est difficile.

Il repose essentiellement sur :

- l'interrogatoire du patient,
- l'examen clinique,
- le bilan radiographique,
- les examens biologiques : vitesse de sédimentation, dosage de la

protéine C réactive, recherche des auto-anticorps dont le facteur rhumatoïde.

Les spécialistes recherchent actuellement des auto-anticorps ou tout autre marqueur qui permettraient un diagnostic et un pronostic précis et précoces.

II – 1 – 1 – 5. Evolution (6)

Le taux de rémissions spontanées est inférieur à 10 %.

Toutefois, un arrêt spontané de l'évolution se produit dans 90 % des cas à la fin du premier trimestre de grossesse, bien que les poussées reprennent après l'accouchement.

La PR est une maladie dont l'évolution et la gravité varient d'un malade à un autre.

II – 1 – 1 – 6. Prise en charge (10)

Il s'agit d'une véritable stratégie thérapeutique reposant sur :

- l'information du malade : pour l'aider à gérer sa maladie et ses traitements,
- les traitements médicamenteux généraux et/ou locaux : traitement symptomatique et traitement de fond (dont la chrysothérapie),
- la réadaptation fonctionnelle,
- le traitement chirurgical,
- les mesures médico-sociales et psychologiques.

La prise en charge doit donc être globale et réalisée par une équipe pluridisciplinaire.

II – 1 – 2. Utilisation des sels d'or

La chrysothérapie ne doit être instituée qu'en cas de diagnostic certain de PR.

II – 1 – 2 – 1. *Par voie parentérale* (4 -11)

L'injection intra-articulaire n'offrant aucun avantage, elle a été abandonnée. Seule est utilisée la voie intramusculaire.

Auparavant, les sels d'or étaient administrés à des doses de 100 à 200 mg, toutes les semaines, jusqu'à atteindre 1 g de façon cumulée. Ceci était répété à chaque poussée de PR. La toxicité touchait alors 30 à 40 % des patients.

Une diminution des effets toxiques de 20 % a été obtenue en amenant la dose hebdomadaire à 50 mg.

Aux Etats Unis, il est recommandé de débiter le traitement par deux injections de 25 mg en une semaine. Puis, des injections hebdomadaires de 50 mg sont effectuées jusqu'à atteindre 1000 mg. Ensuite, 50 mg sont injectés toutes les 2 semaines, jusqu'à 1,5 g, et enfin 50 mg toutes les 3 semaines, jusqu'à 1,8 g. Le traitement est ensuite poursuivi à 50 mg une fois par mois tant que la tolérance est bonne.

En France, on préconise une injection de 25 mg, puis 50 à 100 mg par semaine jusqu'à une dose totale de 1,2 à 1,5 g. Le traitement d'entretien consiste ensuite en une injection mensuelle de 50 à 100 mg aussi longtemps que le malade le tolère.

II – 1 – 2 – 2. *Par voie orale* (11 – 12 – 13)

Les essais cliniques comparant l'efficacité et la tolérance de doses d'auranofine, allant de 1 à 9 mg, ont permis de déterminer la posologie optimale.

La prise quotidienne de 1 mg semble inefficace.

A l'inverse, la prise de 9 mg par jour est efficace mais elle est à l'origine d'une toxicité conduisant à l'arrêt du traitement.

Les doses de 2 mg et de 6 mg par jour ont été comparées.

L'efficacité serait identique mais plus rapide dans le cas de 6 mg quotidiennement. La tolérance étant identique pour chacune de ces deux doses, la posologie optimale est donc de 6 mg par jour en deux prises : matin et soir lors du repas.

Toutefois, au cours du traitement d'entretien ou selon la tolérance digestive, il est possible de se limiter à 2 ou 4 mg par jour.

II – 2. LES AUTRES INDICATIONS

II – 2 – 1. L'arthrite chronique juvénile (14 – 15)

Il s'agit en fait de la PR chez les enfants.

La chrysothérapie peut donc être employée là aussi, mais dans des cas bien précis :

- dans les formes systémiques avec :

- des manifestations articulaires cortico-dépendantes,
- des dégâts anatomiques articulaires,
- une aggravation fonctionnelle,

- dans les formes articulaires pures soit :

- séro-positives,
- évolutives de façon continue depuis au moins 6 mois et non contrôlées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou l'aspirine,
- avec des dégâts anatomiques articulaires,
- cortico-dépendantes.

L'intérêt de la chrysothérapie dans cette pathologie est apparu vers 1946.

Le traitement injectable en intramusculaire se fait à la dose de 1 mg/kg par semaine, atteinte progressivement.

On débute par 0,25 mg/kg la première semaine, 0,5 mg/kg la deuxième semaine puis 1 mg/kg sans dépasser 50 mg par semaine.

En cas de bons résultats, les injections sont espacées.

Puis, le traitement par voie orale a été expérimenté et la dose la plus appropriée est de 0,15 mg/kg par jour, mais ce n'est pas recommandé dans cette indication.

Quelle que soit la voie d'administration, les études ont montré que l'efficacité et la tolérance des sels d'or étaient comparable à celles chez l'adulte.

II – 2 – 2. L'arthrite psoriasique (16)

Il s'agit d'une variété de rhumatisme chronique pouvant frapper les adultes atteints d'un psoriasis, le plus souvent sévère et étendu. Le rhumatisme psoriasique se manifeste sous des formes localisées (hydarthrose, arthralgie) ou des formes progressives généralisées aboutissant à de graves déformations avec ankyloses.

Les sels d'or, par voie intramusculaire ou orale, sont utilisés dans cette pathologie à des doses identiques à celles administrées dans le cas de la PR.

Plusieurs études ont été rapportées à partir de 1946, concernant l'utilisation de la chrysothérapie chez les malades atteints d'arthrite psoriasique séro-négative résistante aux autres traitements.

Certaines études concluent que la réponse au traitement par les sels d'or est très insuffisante. D'autres affirment que les sels d'or provoquent une flambée du psoriasis. Cependant, dans la fin des années 1970, une étude a rapporté que l'efficacité de la chrysothérapie est meilleure que dans la PR, sans pour autant modifier les lésions cutanées.

Cette étude conclut également à une moindre toxicité des sels d'or utilisés dans l'arthrite psoriasique, par rapport à leur usage dans la PR.

L'arthrite psoriasique, en tant que rhumatisme inflammatoire chronique, constitue donc bien une indication de la chrysothérapie.

II – 2 – 3. Le lupus érythémateux systémique (17)

Il est aussi appelé lupus érythémateux aigu disséminé.

C'est aussi une affection caractérisée :

- par une éruption de placards érythémateux violacés, finement squameux, siégeant au visage et aux mains,
- par des arthralgies, une fièvre, une asthénie et un amaigrissement.

C'est une maladie générale dans laquelle les localisations viscérales peuvent être multiples. L'évolution est fatale en quelques mois ou années. L'essai de la chrysothérapie pour combattre le lupus est très ancien : il date de 1913. Mais, ces essais ne concernaient pas la forme systémique du lupus.

Ce n'est qu'en 1983 qu'une étude concerne la chrysothérapie orale dans le lupus érythémateux systémique.

L'auranofine est utilisée à une posologie de 6 mg par jour en 2 prises.

Les résultats sont modestes : l'auranofine permet une diminution des doses de corticostéroïdes utilisés en parallèle et une faible diminution de l'activité globale de la maladie est remarquée. Toutefois, la notion d'amélioration des malades est subjective car il n'existe pas d'échelle validée concernant le « taux » d'activité de la maladie.

Toutefois, les résultats en rapport avec la toxicité de la chrysothérapie dans cette pathologie sont plus évidents : la tolérance est aussi bonne que dans la PR.

Cependant, dans l'attente d'autres études plus probantes, la chrysothérapie n'est pas utilisée au cours du lupus érythémateux systémique.

II – 2 – 4. L'asthme (18)

L'asthme se caractérise par des accès paroxystiques de dyspnées bronchiques sibilantes expiratoires, résultant d'une diminution du calibre des voies aériennes.

C'est l'association d'un bronchospasme, d'un œdème et d'une hypersécrétion bronchique.

Au Japon, l'auranofine était indiquée dans cette pathologie. En effet, le fait que cette molécule puisse empêcher la libération d'histamine des basophiles humains, permet son utilisation bénéfique dans les maladies liées à des allergies. Au contraire, l'aurothiomalate de sodium (MYOCHRYSSINE*) intensifie le relargage d'histamine médié par les immunoglobulines E (Ig E).

En résumé, 2 spécialités seulement sont commercialisées en France et leurs indications sont très ciblées :

- ALLOCHRYSSINE LUMIERE* : aurothiopronanol sulfonate de sodium (DCI) à 30 % d'or.

Cette spécialité est disponible sous 3 dosages : 25 mg, 50 mg et 100 mg.

L'administration se fait par injection intramusculaire.

Elle est indiquée en tant que traitement de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques.

- RIDAURAN* : auranofine (DCI) à 29 % d'or.

Ce sont des comprimés dosés à 3 mg, utilisés comme traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.

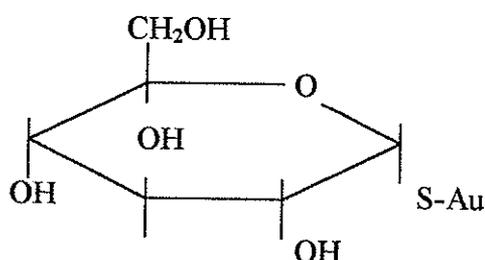
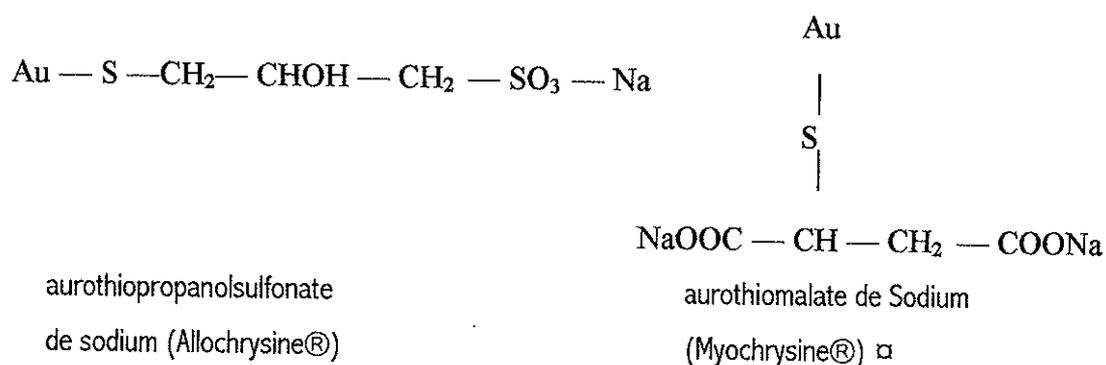
L'aurothiomalate de sodium (ou thiomalate d'or : MYOCHRYSSINE*) étant le sel d'or injectable le plus étudié et commercialisé aux Etats Unis, nous extrapolerons les résultats des études le concernant aux sels d'or injectables.

CHAPITRE II :
PHARMACOLOGIE

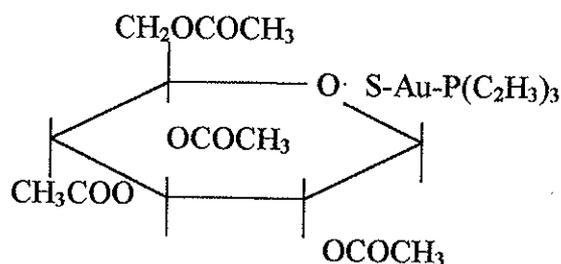
Les propriétés physico-chimiques sont différentes entre les sels d'or injectables et l'auranofine. Cela permet d'avoir deux voies d'administration possibles.

I – PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES (12)

DERIVÉS AURIQUES



Aurothioglucose (Solganal B®) ☐



Auranofine (Ridauran®)

☐ Non commercialisé en France

I – 1. LES SELS D'OR INJECTABLES

Les dérivés auriques sont représentés par :

- l'aurothiopropanol sulfonate de sodium : ALLOCHRYSSINE* (le seul en France), à 30 % d'or,

- l'aurothioglucose : SOLGANAL B*, à 50 % d'or,
- et l'aurothiomalate de sodium : MYOCHRYSSINE*, à 50 % d'or.

Ce sont des sels d'or stables uniquement sous forme de polymères et administrables par voie parentérale seulement. Ils sont hydrosolubles et lipophobes. Ce sont donc des molécules polaires, où l'or est lié à un atome de soufre.

I – 2. L'AURANOFINE

L'auranofine est un complexe organo-métallique associant un sucre tétra-acétylé et une alkylphosphine à une molécule d'or. Ce n'est donc pas un sel.

Elle se présente sous forme de poudre blanche inodore et cristallisée. Sa teneur en or est de 29 %.

On note la présence d'un ligand sulfur et d'un ligand phosphore situés au sein de la molécule triéthylphosphine.

Ce ligand phosphore permet à l'auranofine d'exister sous forme monomérique.

Cette molécule est hydrophobe et liposoluble donc apolaire.

Ceci lui permet de passer la barrière digestive, et donc d'être administrée par voie orale, ainsi que de traverser les membranes biologiques et de se concentrer dans les cellules immuno-compétentes.

Finalement, les différences physico-chimiques entre les sels d'or injectables d'une part, et l'auranofine, d'autre part, vont expliquer les différences pharmacologiques et pharmacocinétiques de ces deux produits.

II – PHARMACOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE (19)

Les propriétés thérapeutiques des dérivés auriques vont être régies par :

- le degré d'oxydation de l'or : il peut être à l'état d'oxydation (0), (+1) ou (+3),
- la nature et la géométrie des ligands associés à l'or.

Que ce soit au niveau de l'aurothiomalate ou au niveau de l'auranofine, l'or se trouve au degré d'oxydation (+1). La différence entre ces deux molécules se fait au niveau des ligands.

Par ailleurs, il apparaît nettement que l'or a une affinité prépondérante pour certains ligands, notamment ceux présentant des groupements thiols.

Cela suggère donc que l'aurothiomalate et l'auranofine sont très réactifs en présence de molécules comportant des fonctions sulfur telles que la cystéine, le glutathion...

Au niveau cellulaire, des échanges de ligands vont se produire. Ceci a été mis en évidence par des tests *in vitro* mais aussi par des études chez l'animal et chez l'homme.

Prenons le cas de l'auranofine en contact avec des macrophages. La molécule va se lier à la membrane cellulaire au niveau de protéines soufrées, par perte du ligand tétra-acétylthiogluucose.

Seuls l'or et le ligand triéthylphosphine vont donc s'associer à la cellule. Toutefois, cette association peut être réduite en présence de groupements sulfur extracellulaires comme l'albumine ou la cystéine qui vont rentrer en compétition avec les protéines soufrées de la membrane cellulaire.

Puis l'or va être transporté par l'intermédiaire de « navettes » constituées de groupements sulfur cytosoliques. Ce transport diffère des mécanismes traditionnels. Il ne s'agit ni de diffusion passive, ni de transport facilité, ni de transport actif.

Ici, deux hypothèses sont suggérées :

- soit l'or associé au ligand triéthylphosphine est transporté dans le cytosole et il y aura rupture du ligand triéthylphosphine,

- soit le ligand triéthylphosphine est perdu avant la pénétration dans le cytosole.

Le fait que la cellule capte l'or est indépendant de l'activité cellulaire, à moins que celle-ci altère l'exposition des groupements SH en surface.

A l'inverse, la fluidité membranaire, la concentration et la localisation des groupements sulfur jouent un rôle déterminant vis-à-vis de l'effet de l'auranofine.

III – MODE D'ACTION

III – 1. ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

L'aurothiomalate et l'auranofine semblent exercer une action globale sur la réaction inflammatoire. En effet, à doses pharmacologiques, ces deux molécules sont efficaces sur les principaux modèles animaux de l'inflammation. D'ailleurs, ces deux principes actifs paraissent agir de façon privilégiée au niveau des polynucléaires neutrophiles (PN) et des macrophages.

III – 1 – 1. Action sur les polynucléaires neutrophiles (12)

In vitro, l'aurothiomalate et l'auranofine diminuent la libération d'enzymes lysosomiales par des PN stimulés.

L'aurothiomalate diminue le chimiotactisme des PN.

L'auranofine diminue l'attraction des PN par des agents chimiotactiques.

De plus, l'auranofine diminue la capacité de phagocytose des PN ainsi que la production de radicaux libres libérés alors que l'aurothiomalate a peu d'influence.

In vivo, l'auranofine, après un traitement de 3 à 6 mois, diminue le chimiotactisme des PN. La production d'enzymes lysosomiales est abaissée de 20 à 40 % selon l'étude de Hafstrom, mais la production de radicaux libres augmente.

III – 1 – 2. Action sur les macrophages (12 – 20)

L'aurothiomalate est responsable de nombreuses modifications au niveau du macrophage, *in vitro* mais aussi *in vivo* :

- altérations morphologiques du macrophage : on remarque la présence de grandes vacuoles cytoplasmiques. La microscopie électronique permet de montrer que des précipités d'or sont contenus dans cette vacuole qui est en fait un phagolysosome dilaté,

- effets sur l'adhérence et le déploiement des macrophages : la capacité d'adhérence sur les surfaces de verre ou de plastique n'est pas altérée, contrairement à la capacité d'étalement qui, elle, est diminuée,

- effets sur la capacité de pinocytose : celle-ci apparaît largement diminuée,

- effets sur la capacité de liaison et d'ingestion de particules opsonisées (c'est-à-dire recouvertes par des anticorps ou du complément). La liaison des particules opsonisées n'est pas affectée, et elle se fait de façon normale au niveau du récepteur par fragment Fc. Mais, l'ingestion des particules fixées au macrophage se fait rarement,

- la production d'enzymes lysosomiales est diminuée : l'auranofine déprime l'activité phagocytaire des macrophages de façon plus importante que l'aurothiomalate.

Etant donné que les sels d'or, et surtout l'auranofine, se concentrent dans les macrophages, on peut penser qu'ils constituent un point clé dans l'efficacité de la chrysothérapie.

III – 2. ACTION SUR L'IMMUNITE HUMORALE (12 – 21 – 22)

La chrysothérapie est responsable d'une diminution du taux d'immunoglobulines (Ig). Ce sont surtout les IgM qui sont principalement touchées, suivies des IgG puis des IgA.

Cette action sur l'immunité humorale est explorée *in vitro* par trois réactions, fonctionnant seulement avec l'auranofine :

- l'étude du taux d'hémagglutinines chez le rat atteint d'une polyarthrite déclenchée par un adjuvant : l'hémagglutination est diminuée lorsque le rat est pré-traité par l'auranofine,

- la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps : elle est diminuée de 94 % selon l'étude de Waltz. En effet, pour certaines cellules immunitaires, la présence d'Ac associés à un antigène est une nécessité absolue : c'est le cas des cellules tueuses qui n'ont pas de récepteur pour l'antigène mais qui ont un récepteur pour le fragment Fc des anticorps. Pour d'autres cellules de l'immunité, telles que les macrophages et les polynucléaires, la toxicité peut également se faire par l'intermédiaire des anticorps,

- la cytotoxicité dépendante du complément : elle est diminuée de 80 % selon la même étude. En effet, l'activation du complément par la voie classique ne peut se faire qu'en présence d'un anticorps fixé sur un antigène.

III – 3. ACTION SUR L'IMMUNITE CELLULAIRE (12)

Les lymphocytes T sont les principaux acteurs de l'immunité à médiation cellulaire.

L'action des sels d'or sur eux peut être évaluée de plusieurs façons :

- *in vitro* :

- l'auranofine et le thiomalate d'or diminuent la réponse lymphocytaire à des substances immunogènes. Ceci s'expliquerait par une diminution de coopération entre les monocytes (qui présentent l'antigène) et les lymphocytes T. Une réponse normale peut être obtenue en ajoutant des monocytes, sauf s'ils ont été incubés en présence d'or,

- la présence de substances mitogènes induit la stimulation des lymphocytes T et B, après intervention des monocytes. Cette activation se traduit par la formation d'Ig.

Cette réponse est diminuée en présence d'aurothiomalate ou d'auranofine (à des concentrations moindres).

L'or n'agit que s'il est rajouté précocement dans la culture lymphocytaire. Cela suggère que l'or agit sur des phases précoces d'activation ou de différenciation des lymphocytes.

- *in vivo* :

- la négativation des réactions d'hypersensibilité cutanée au dinitrochlorobenzène (antigène de synthèse qui permet d'évaluer la réactivité des lymphocytes T) peut être obtenue après 6 mois de traitement avec l'auranofine mais pas avec l'aurothiomalate,

- il en est de même pour la réaction d'hypersensibilité à la phytohémagglutinine (antigène naturel) en présence d'auranofine. Cependant, on observe ici une augmentation de la réponse pendant les 8 semaines de traitement par l'aurothiomalate puis une diminution modérée de cette réponse à la poursuite des injections.

Paradoxalement, le thiomalate d'or et l'auranofine posséderaient des propriétés immunostimulantes chez le rat, dans certaines conditions expérimentales. Ces deux molécules seraient capables d'augmenter la réaction de sensibilité de contact à l'oxazolone (molécule allergisante) chez le rat. Il s'agit d'une réaction

d'hypersensibilité de type I qui met notamment en jeu les lymphocytes T auxiliaires et T suppresseurs.

III – 4. ACTION SUR LE SYSTEME DU COMPLEMENT (23)

Le complément est un système d'environ une trentaine de protéines sériques qui interagissent pour constituer un des mécanismes de défense humorale non-spécifique. Ce système est constitué de deux voies (la voie classique et la voie alterne) se rejoignant en une voie commune.

L'aurothiomalate agit en 2 points *in vitro* :

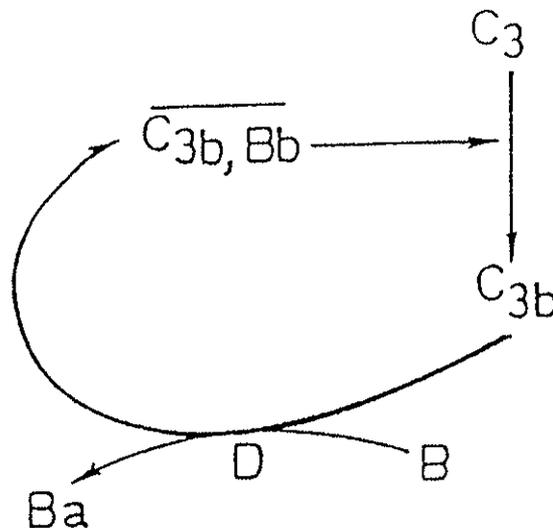
- sur la voie classique : l'aurothiomalate inhibe de façon irréversible l'activité enzymatique des protéines C1 et C1S. L'activation du complément par l'intermédiaire de la voie classique est donc impossible,

- sur la voie alterne : l'aurothiomalate, à des concentrations thérapeutiques, inhibe la boucle d'amplification C3 convertase, que ce soit en présence ou non de la protéine stabilisatrice P, et ceci de façon réversible.

D'une part, le médicament empêche l'association de C3b et B. Son lieu d'action est le site de liaison de C3b à B.

D'autre part, un deuxième effet s'ajoute : l'aurothiomalate interagit au niveau du site actif de l'enzyme D ou bien interfère lors de la présentation du substrat B à D.

L'inhibition de la boucle d'amplification par le sel d'or apparaît dose-dépendante.



L'aurothiomalate, par son action sur les deux voies du complément, permet de compenser les anomalies acquises par ce système lors de la polyarthrite rhumatoïde par exemple.

III – 5. ACTION SUR LES CYTOKINES

III – 5 – 1. Action sur l'interleukine 1 (24)

L'interleukine 1 (IL1) existe sous deux formes, α et β , qui ont des activités identiques et qui utilisent le même récepteur.

L'IL1 est sécrétée par les monocytes-macrophages mais aussi par les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes B et T ainsi que les cellules endothéliales.

L'IL1 possède d'importantes propriétés immunostimulantes. Elle est nécessaire à l'activation des lymphocytes et elle joue un rôle prépondérant dans l'inflammation.

En 1994, une étude a montré que l'aurothiomalate, seul ou associé aux corticoïdes, est responsable *in vivo* d'une diminution du taux d'IL1 β au niveau de la membrane synoviale, après 12 semaines de traitement, et ceci alors même que le nombre de cellules mononucléées reste inchangé.

Ce résultat suggère que la chrysothérapie réduit la production d'IL1 β avant la diminution du nombre de lymphocytes T survenant après 6 à 12 mois de traitement.

Les corticoïdes employés seuls pourraient également avoir un effet similaire qui serait additif à celui de l'or.

III – 5 – 2. Action sur l'interleukine 2 et son récepteur (25)

L'interleukine 2 (IL2) est sécrétée par les lymphocytes T lorsqu'il y a présentation de l'antigène et sécrétion d'IL1.

La fixation de l'IL2 sur son récepteur spécifique (IL2R), dont la synthèse est stimulée par l'IL1, entraîne notamment la prolifération des lymphocytes B et T.

D'après une étude datant de 1993, l'aurothiomalate et l'auranofine inhibent la prolifération des lymphocytes activés *in vitro*, et ceci à des doses similaires à celles retrouvées dans l'organisme des patients traités par chrysothérapie.

Il ne s'agit pas d'une cytotoxicité directe vis-à-vis des lymphocytes.

Le mécanisme impliqué est l'inhibition dose-dépendante de l'expression des gènes codant pour l'IL2 et son récepteur. La conséquence est donc la suppression en partie de la biosynthèse de l'IL2 et de l'IL2R, d'où l'impossibilité pour les lymphocytes de proliférer.

Les sels d'or semblent donc interférer avec certaines cytokines, ce qui pourraient expliquer en partie leur pouvoir immunomodulateur.

III – 6. ACTION SUR L'ACTIVITE ATPase (26)

L'or de valence 1, est capable d'inhiber *in vitro* la pompe sodium/potassium adénosine-tri-phosphate-dépendante (Na^+/K^+ ATPase) et la magnésium (Mg^{2+}) ATPase. Ainsi, l'aurothiomalate va empêcher le passage du sodium du milieu intracellulaire au milieu extracellulaire et inversement pour le potassium. Cette action est d'autant plus importante quand le pH devient légèrement acide (pH = 6,8). Au-delà d'une certaine concentration d'aurothiomalate, il est raisonnable de suggérer que ce mécanisme puisse peut-être expliquer en partie les effets thérapeutiques mais aussi les effets indésirables de cette molécule.

Toutefois, la mise en cause de cette action reste mal définie.

III – 7. ACTION SPECIFIQUE A L'AURANOFINE

III – 7 – 1. Effet cytotoxique (12 – 19 – 27)

In vitro, l'auranofine possède des propriétés cytotoxiques dose-dépendantes qui se manifestent par une diminution de la synthèse de l'ADN de lymphocytes transformés par le virus d'Epstein Barr ou de cellules tumorales. Cette action semble indépendante du cycle cellulaire.

Le mécanisme serait voisin de celui du platine qui est un métal lourd antitumoral.

Toutefois, l'or ne se lie pas à l'hélice d'ADN. Seul, le ligand tétra-acétylthioglucose se lie à l'ADN. L'or serait responsable d'une inhibition de l'ARN polymérase. Certains auteurs affirment que la plupart des complexes d'or sont cytotoxiques mais de façon moindre.

Cet effet cytotoxique *in vitro* est inhibé en présence d'une protéine synthétisée par les cellules et induite par certains métaux, la métallothionéine.

Malgré cette propriété de cytotoxicité *in vitro*, l'auranofine n'a pas un potentiel suffisant pour être utilisé en tant qu'anticancéreux.

Avant d'agir au niveau de la synthèse de l'ADN, l'auranofine pourrait tout d'abord interagir avec des enzymes associées aux membranes cellulaires.

Ceci expliquerait ainsi les anomalies morphologiques (phénomène de «blebbing» = «ampoule», lyse membranaire...) constatées sur des lymphocytes cultivés en présence d'auranofine ou chez des patients traités par chrysothérapie orale. L'auranofine (et les composés à base d'or) stimulerait à faible concentration l'activité de la phospholipase C membranaire. Cette activation aurait pour conséquences :

- une altération de la mobilisation du calcium intra et extra-cellulaire, d'où le phénomène de «blebbing»,

- l'exacerbation de l'inflammation, d'où la coadministration judicieuse d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour compenser cet inconvénient.

III – 7 – 2. Effet sur les basophiles humains (18)

A doses thérapeutiques, l'auranofine est capable d'inhiber la libération d'histamine médiée par les IgE au niveau des basophiles humains.

L'expérience japonaise tend à montrer que l'action du médicament se fait lors du processus de sécrétion de l'histamine, après l'activation membranaire du basophile.

C'est en prenant en compte cette propriété que l'auranofine est préconisée au Japon dans le traitement de l'asthme.

III – 8. EFFETS AU NIVEAU DES PARAMETRES IMMUNOLOGIQUES

(28)

La thérapie par l'aurothiomalate permet la modification de plusieurs paramètres immunologiques chez des patients atteints de PR et traités par voie intramusculaire, à raison de 50 mg par semaine, jusqu'à la dose totale de 1500 mg, puis 50 mg tous les 15 jours ou tous les mois.

La diminution progressive des Ig sériques est significative à partir de 600 mg pour les IgM et à partir de 1000 mg pour les IgG et les IgA.

Les titres du facteur rhumatoïde décroissent également à partir de 600 mg.

Parallèlement, l'albumine sérique augmente.

A partir de doses totales élevées, les fragments sériques C3 et C4 du système du complément voient leurs taux s'élever légèrement.

Le nombre total de leucocytes diminue, les lymphocytes étant plus touchés que les polynucléaires.

La chrysothérapie se caractérise donc par des actions multiples au sein du système immunitaire. Tous les aspects de l'immunité étant plus ou moins concernés, la chrysothérapie permet d'obtenir un résultat global vis-à-vis de la réaction immunitaire dans son ensemble.

IV – PHARMACOCINETIQUE

Données pharmacocinétiques des sels d'or

(D'après SARRUT B. et GIROUD J.P. –
Pharmacologie clinique = bases de la thérapeutique –
Paris, Expansion scientifique française, 1988, 745)

	Aurothiomalate * (voie IM)	Auranofine (voie orale)
Biodisponibilité orale		23,5 p. cent [16] (15 – 35 p.cent)
T max en prise unique (heures)	4 - 6 [16] 2 [17]	1,5 - 2,5
Temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre (semaines)	6 - 12	8 - 12
C max (µg/ml)	7 (pour 50 mg/semaine)	
Concentration usuelles à l'état d'équilibre (µg/ml)	1 - 5	0,2 - 1 (pour 2 à 9 mg/j)
Taux plasmatique thérapeutique moyen d'or (µg/ml)	3	0,7 (au bout de 3 mois) [18]
Fixation plasmatique protéique	> 90 p. cent sur l'albumine ATPS = 95 p. cent	50 à 60 p. cent dont 82 p. cent sur l'albumine et 18 p. cent sur les globulines réparties comme suit : - 4,8 p. cent alpha ₁ glycoprotéine - 6,9 p. cent alpha ₂ glycoprotéine - 6,5 p. cent bêta et gamma globulines
Fixations aux éléments figurés - érythrocytes - plaquettes	0 (ATPS = 0) +	40 à 50 p. cent [19] +
Fraction libre	0,2 - 0,26 p. cent	0,6 p. cent
Demi-vie alpha	4,5 - 7,5 j	4 h (prise unique)
Volume de distribution (litres)	4,95 - 9,34	
Rapport taux synovial taux plasmatique	1/2	1/1,7 (sang total)
Demi-vie synoviale	6 j	
Elimination	urine 70 p. cent fèces 30 p. cent (ATPS = urine, bile)	urine 5 p. cent fèces 95 p. cent
Clairance urinaire	0,1 - 0,2 ml/min (pour 70 kg)	0,064 - 0,26 ml/h/kg [20]
Clairance hépatique		0,03 - 0,47 ml/h/kg [20]
Quantité retrouvée excrétée	40 p. cent 1 semaine après l'injection	15 p. cent 10 j. après une dose unique de 6 mg 73 - 100 p. cent selon la dose
Rétention totale corporelle	> 50 p. cent en 100 j [16] ATPS = 30 p. cent	< 5 p. cent en 100 j [16]
Dialysance	Péritonéale	
Demi-vie terminale plasmatique (jours)	10 - 35 (après prise unique) ATPS = 1 - 7 (selon la dose) (prise unique)	17 (prise unique) 25,5 (prises répétées, après 6 mois de traitement)
Demi-vie terminale totale corporelle (jours)	30 (3 ^e sem.) à 168 (11 ^e sem.) voire jusqu'à 250 [21]	57 (prise unique) 81 (prises répétées)

* ATPS = Aurothiopropionol sulfonate. La majorité des données concernent l'aurothiomalate de sodium. Dans quelques cas où l'étude a concerné l'aurothio-propionol sulfonate, le renseignement cinétique sera précédé de la mention : ATPS.

IV – 1. ABSORPTION (12 – 21 – 29 – 30 – 31)

Après injection intramusculaire, la concentration sanguine d'or est proportionnelle à la dose administrée. La plus grande partie de l'or est retrouvée dans le plasma, fixée aux protéines plasmatiques dont l'albumine à plus de 90 %. A des posologies plus élevées, de l'ordre de 30 à 60 mg, le métal peut également se fixer sur les globulines, le complément et même sur les érythrocytes. La fraction non-liée d'or est donc faible et varie selon le taux de protéines sériques ou des autres ligands.

Après une injection IM d'aurothiomalate, le pic de concentration sérique, atteint en 2 à 8 heures, est de 4 à 8 $\mu\text{g/ml}$. Puis, la diminution est progressive.

La concentration d'équilibre, atteinte en 6 semaines environ, varie selon les individus de 1 à 5 $\mu\text{g/ml}$.

Cette variation pourrait s'expliquer au plan pharmacocinétique par l'existence d'un troisième compartiment qui serait à l'origine de relargages d'or dans le secteur plasmatique.

Toutefois, cette modification du taux sérique d'or selon les patients ne remet pas en cause l'action thérapeutique des sels d'or injectables car aucune corrélation n'a été démontrée entre concentration sérique d'or et efficacité.

Après arrêt du traitement, la concentration sérique d'or décline progressivement mais elle reste décelable pendant plusieurs mois.

Pour la voie orale, en ce qui concerne l'auranofine, 70 % de la dose ingérée sont dégradés dans le tractus gastro-intestinal : presque tous les ligands sont absorbés alors que la majeure partie de l'or est éliminée dans les fécès. En fait, 15 à 33 % de l'or administré sont absorbés. Cependant, certains auteurs parlent d'un taux d'absorption de 60 %, voire plus.

L'absorption digestive se fait vraisemblablement par une adsorption réversible sur la muqueuse intestinale puis par une diffusion passive dans les entérocytes. Chez l'animal, l'absorption digestive est d'autant plus importante que la motilité intestinale est faible.

Au niveau du sang, 40 à 50 % de l'or se retrouve au niveau des érythrocytes et surtout à l'intérieur des hématies, sans doute du fait de la lipophilie de la molécule.

Le reste de l'or est lié aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine de façon majoritaire ($\approx 80\%$), mais aussi aux immunoglobulines surtout aux Ig M.

Le pic de concentration sérique est atteint en 1 à 2 heures après administration. Sa valeur serait de 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (pour une prise de 9 mg d'auranofine) et de 0,9 $\mu\text{g/ml}$ (pour une prise de 3 mg). La concentration d'or dans les érythrocytes est environ 2,5 fois plus élevée que dans le plasma, pendant quelques jours.

L'état d'équilibre, atteint au bout de 12 semaines environ, est de 0,7 $\mu\text{g/ml}$.

Aux posologies usuelles, les concentrations plasmatiques d'or sont donc approximativement 5 fois moindres que celles des sels d'or injectables.

IV – 2. DISTRIBUTION

IV – 2 – 1. Distribution tissulaire (12 – 29 – 32)

Chez les patients traités par l'aurothiomalate, l'or se disperse dans tous les tissus. Toutefois, l'or se concentre surtout dans les ganglions lymphatiques, les glandes surrénales, le foie, les reins, la rate et la moelle osseuse.

Ainsi, la concentration intratissulaire de l'or varie de 1 à 200 $\mu\text{g/ml}$.

Au niveau articulaire, 40 à 60 % de la concentration sérique sont retrouvés dans le liquide synovial. De plus, c'est la membrane synoviale qui possède le taux d'or le plus élevé parmi les tissus des articulations.

L'or peut également être décelé dans la peau (selon la dose cumulative administrée), ainsi qu'en petites quantités dans les yeux, les cheveux et les ongles.

La rétention d'or dans l'organisme, à la suite d'un traitement par sels d'or injectables, est considérable : 180 jours (6 mois) après une administration unique, plus de 30 % de l'or reste accumulé. Des études ont également montré que la charge d'or dans le corps humain, après 6 mois de chrysothérapie intramusculaire, est de l'ordre de 300 mg.

Quant à l'auranofine, la distribution tissulaire reste mal connue. Cependant, les quelques études effectuées tendent à prouver que l'or se concentre beaucoup moins dans l'organisme que dans le cas des sels d'or injectables, surtout au niveau des reins, du foie et de la rate.

La concentration en or du liquide synovial est égale à la moitié du taux d'or dans le sang total.

Lors de l'utilisation de l'auranofine, la rétention d'or dans l'organisme est négligeable par rapport à la chrysothérapie intramusculaire : 180 jours après une prise unique de 6 mg d'auranofine, moins de 1 % d'or est retrouvé. De même, après un traitement de 6 mois à raison de 6 mg d'auranofine par jour, la charge d'or dans l'organisme est seulement de 59 mg.

IV – 2 – 2. Distribution cellulaire (29)

Que ce soit dans le cas des sels d'or injectables ou de la chrysothérapie par voie orale, l'or se concentre en fait dans les lysosomes des macrophages tissulaires, d'où le terme d'"aurosomes".

Ces aurosomes ont été identifiés dans les chondrocytes, les cellules synoviales, les macrophages articulaires ainsi que dans les mélanosomes et les macrophages de la peau.

IV – 2 – 3. Passage transplacentaire (21 – 33)

Les composés à base d'or traversent le placenta.

En effet, chez une patiente traitée par une dose totale de 570 mg d'aurothiomalate avant la conception et jusqu'au cinquième mois de grossesse, des dépôts d'or ont été retrouvés dans le foie et les reins du fœtus.

En ce qui concerne l'auranofine, des études chez le rat ont montré que les tissus fœtaux contenaient de très faibles quantités d'or.

IV – 2 – 4. Passage dans le lait (21 – 34)

L'or est sécrété dans le lait des patientes traitées par sels d'or injectables.

Des études ont également démontré qu'une faible quantité d'or, mais tout de même significative, est retrouvée dans le sang de l'enfant. En plus, un faible taux d'or est détecté dans l'urine de l'enfant allaité.

Ceci pourrait peut-être expliquer la survenue de réactions indésirables chez les enfants allaités. Toutefois, rien n'est prouvé.

Pour l'auranofine, des études ont été effectuées uniquement chez l'animal. Elles montrent que la concentration d'or dans le lait est plus faible que celle du sang maternel et que l'or n'est pas absorbé chez les animaux allaités.

IV – 3. METABOLISATION (19 – 35)

Le métabolisme des sels d'or injectables est mal connu. Toutefois, un métabolite commun aux sels d'or injectables et à l'auranofine a été dévoilé dans une publication de 1993. Ce métabolite, l'aurodicyanate $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$, est détectable par une méthode chromatographique.

Les groupements cyanure proviennent de l'acide cyanhydrique formé chez les fumeurs, ou bien de la sécrétion des polynucléaires chez les non-fumeurs.

Chez les patients traités par l'aurothiomalate, la molécule inchangée ne représente qu'une petite fraction de l'or retrouvé dans le sang et dans l'urine.

De plus, Graham a montré *in vitro* que l'aurothiomalate ne pénètre pas dans les hématies. Au contraire, de l'or est décelé dans les hématies lorsqu'elles sont en présence d'aurothiomalate et de cyanures.

Quant à la molécule d'auranofine, elle est rapidement désacétylée au niveau intestinal.

Ensuite, il se formerait un composé triéthylphosphine-or-cyanure qui résulterait du remplacement du ligand tétra-acétylglucose (ou de sa forme désacétylée) par le groupement cyanure. Ce composé étant instable, il se convertirait en aurodicyanate. Le ligand triéthyl-phosphine pourrait ensuite être oxydé.

Chez les patients prenant 3 mg d'auranofine deux fois par jour, les analyses de sang et d'urine réalisées 6 heures après la dernière prise montrent la présence d'aurodicyanate alors qu'aucune trace d'auranofine n'est retrouvée.

La mise en évidence de ce métabolite commun est donc capitale et tend à prouver que ce composé serait le principe actif de la chrysothérapie.

IV – 4. ELIMINATION (29 – 30 – 31)

L'élimination des sels d'or injectables se fait à 70 % par l'urine et à 30 % par les selles.

La demi-vie d'élimination plasmatique est approximativement de 6 jours mais elle varie selon la dose injectée.

Le taux d'excrétion de l'or est relativement constant chez un malade donné.

L'auranofine est éliminée à 85 – 95 % par les fécès et à 5 – 15 % par l'urine. Une petite quantité d'or est également retrouvée dans la bile.

Les études ont montré que le cycle entéro-hépatique était négligeable chez l'animal.

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 17 jours environ.

Pour conclure, la forme parentérale et la forme orale des sels d'or présentent des différences physico-chimiques. Ceci explique donc que leurs pharmacocinétiques ne soient pas semblables.

Cependant, leurs modes d'action semblent très voisins.

CHAPITRE III :
INCONVENIENTS
DE LA
CHRYSOTHERAPIE

Les inconvénients de la chrysothérapie sont classés en trois catégories : les effets secondaires, les contre-indications et les interactions médicamenteuses.

I – EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires induits par la chrysothérapie sont nombreux et graves pour certains d'entre eux.

Ceci a pour conséquence de limiter la prescription des sels d'or.

Toutefois, les effets secondaires et surtout les incidents graves sont moins nombreux avec l'auranofine qu'avec les sels d'or injectables.

I – 1. HEMATOLOGIQUES

I – 1 – 1. Eosinophilie (31 – 36)

L'éosinophilie semble très fréquente, surtout lors de l'utilisation des sels d'or injectables. Dans ce cas, 40 % des patients seraient concernés.

L'éosinophilie est en fait caractérisée par un nombre d'éosinophiles supérieur à 450/mm³.

En général, elle est accompagnée d'une élévation du taux sérique des Ig E et parfois d'un prurit ou d'une dermatite. Elle disparaît en 1 à 4 mois après l'arrêt de la chrysothérapie.

Sa survenue peut parfois annoncer un accident plus grave. En conséquence, même si l'arrêt immédiat du traitement n'est pas nécessaire, une surveillance renforcée s'impose.

I – 1 – 2. Anémie, neutropénie et thrombopénie (12 – 31 – 37 – 38 – 39)

L'anémie et la neutropénie allant parfois jusqu'à l'agranulocytose sont peu fréquentes (moins de 1 % des cas) avec les sels d'or injectables. Ces manifestations peuvent être isolées ou bien associées entre elles ou avec une fièvre, un rash... La récupération est rapide et complète à l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne l'auranofine, elle n'engendre que très rarement une neutropénie et aucun cas d'agranulocytose n'a été observé.

La thrombopénie est une complication survenant dans 1 à 3 % des cas lors de l'utilisation des sels d'or injectables.

Sa fréquence est trois fois moindre dans le cas de l'auranofine. Aucun élément ne peut permettre de prévoir la survenue d'une thrombopénie. Toutefois, l'apparition d'un purpura peut être un signe d'appel. De plus, la plupart des sujets atteints d'une thrombopénie sont HLA D 3. La surveillance de ces patients HLA D 3 doit donc être particulièrement accrue.

Aucune hémorragie massive n'a été rapportée, ce qui n'empêche pas cette thrombopénie d'être mortelle dans 60 % des cas environ.

On retrouve, lors de l'exploration médullaire des sujets concernés, un taux élevé de mégacaryocytes, ainsi qu'une diminution de la durée de vie des plaquettes. En fait, les plaquettes sont séquestrées par la rate et peut-être aussi au niveau du foie.

Ceci explique que la splénectomie est parfois nécessaire pour rehausser le nombre de plaquettes.

Il s'agirait donc ici d'un mécanisme immunologique, d'autant plus que cette réaction peut se manifester à partir de faibles doses d'or.

Cependant, un effet toxique direct sur la moelle ne peut être exclu.

I – 1 – 3. Aplasia médullaire (37 – 40 – 41)

L'aplasie médullaire semble engendrée surtout par la chrysothérapie parentérale.

Cette manifestation reste rare mais son pronostic est redoutable.

En effet, elle est mortelle dans 60 à 80 % des cas environ, le décès étant secondaire à une hémorragie et/ou à une infection. Rien ne permet de détecter à l'avance les sujets susceptibles d'être victimes de cette complication gravissime.

De plus, il n'y a pas de relation réellement établie entre la dose cumulative d'or et l'aplasie médullaire. Mais, la plupart des cas surviennent dans les 6 mois, suivant le début du traitement.

Cette aplasia médullaire, qui se traduit par une pancytopénie au niveau sanguin, serait due à une toxicité directe et probablement dose dépendante de l'or sur la moelle osseuse.

Cette aplasie constituerait même dans certaines circonstances une indication pour la greffe de moelle osseuse.

I – 2. CARDIO VASCULAIRES

I – 2 – 1. Réaction vasomotrice (42 – 43 – 44 – 45 – 46)

La réaction vasomotrice est aussi appelée "réaction nitritoïde". En effet, les manifestations cliniques sont semblables à celles engendrées par l'administration de dérivés nitrés utilisés contre l'angine de poitrine.

Cette réaction nitritoïde débute dans les minutes suivant l'administration des sels d'or et se caractérise par un flush, surtout au niveau du visage, des sueurs, des vertiges, des nausées, une hypotension, une faiblesse et une sensation de mort imminente allant parfois jusqu'à l'évanouissement.

Ces manifestations surviennent après chaque administration ou bien de façon épisodique et discontinue, que ce soit en début de traitement ou après plusieurs années.

Cette réaction est plus fréquente avec l'aurothiomalate : 5 à 10 % des cas. Ceci s'explique sans doute par son hydrophilie et sa plus grande biodisponibilité par rapport à l'auranofine.

L'étiologie de cette réaction de vasodilatation reste incertaine et un mécanisme d'hypersensibilité pourrait être mis en jeu. Cette réaction vasomotrice est en règle générale transitoire et bénigne. Elle ne nécessite donc pas forcément d'interrompre le traitement mais elle doit inciter à la prudence.

Toutefois, la vasodilatation peut être grave, voire fatale, lorsque l'hypoperfusion touche le myocarde ou encore le cerveau. Plusieurs complications ont ainsi été décrites :

- infarctus du myocarde : seuls quelques cas ont été rapportés avec les sels d'or injectables. Les premiers signes apparaissent 1 à 3 minutes après l'injection ; il s'agit d'une tachycardie sinusale et d'une chute de la pression artérielle qui peut devenir imperceptible et impossible à mesurer. Du fait de la vasodilatation, le cœur est moins bien irrigué et mal oxygéné car le débit sanguin coronaire devient insuffisant. Cette situation est aggravée par le réflexe adrénérurgique (visant à augmenter la pression artérielle) qui accroît le travail du cœur et donc sa consommation d'oxygène,

- attaque cérébrale ischémique : un cas mortel a été décrit avec l'aurothiomalate. Cependant, les patientes concernées étaient également traitées pour l'hypertension artérielle par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et présentaient des facteurs de risque pour les maladies cérébrovasculaires.

Des séquelles neurologiques aux niveaux visuel et sensitif ont pu être retrouvées en cas de survie du sujet,

- ischémie de la moelle épinière : un cas a été noté à la suite d'une injection d'aurothiomalate. Au niveau clinique, des paresthésies, des vertiges, des nausées et une altération des sensations ont été observés. A l'arrêt du traitement, ces symptômes ont disparu sans séquelle.

Il convient donc d'être particulièrement vigilant chez les patients ayant des antécédents d'accidents cardio ou cérébrovasculaires ou, présentant des facteurs de risque.

I – 2 – 2. Réaction non-vasomotrice (47)

Cette réaction survient surtout lors de l'utilisation de l'aurothiomalate. Il s'agit en fait de myalgies, d'arthralgies, de raideurs et d'autres symptômes rhumatologiques comme le gonflement des articulations.

Ces manifestations apparaissent ou s'intensifient (si elles étaient préexistantes) dans les 6 à 24 heures suivant l'injection du médicament et elles persistent environ 2 jours, ceci dans 15 % des cas environ. Généralement, tout ceci est bien toléré et seuls quelques cas sévères exigent parfois l'arrêt du traitement.

Toutefois, le médecin doit faire la différence entre réaction non-vasomotrice et non-réponse du patient à la chrysothérapie, ce qui n'est pas toujours évident.

Le mécanisme de cette réaction est inconnu mais sûrement d'ordre immunologique.

La dénomination "réaction non-vasomotrice" a vraisemblablement été choisie par analogie avec la réaction vasomotrice qui survient elle aussi à la suite de l'injection de sels d'or (ou après prise orale).

I – 3. SUR LE SYSTEME NERVEUX (48 – 49)

Les complications neuropsychiques sont exceptionnelles : moins de 0,5 % des patients traités. Elles concernent le système nerveux central ainsi que le système nerveux périphérique.

Les trois quarts des complications neurologiques surviennent au cours des 4 mois suivant le début de la chrysothérapie.

La survenue de ces complications impose dans tous les cas un arrêt immédiat et définitif de la chrysothérapie.

L'évolution est en général favorable en 3 mois environ, bien que quelques séquelles puissent parfois persister.

Complications neurologiques des sels d'or

(D'après VERNAY D. et al –

Complications neuropsychiques des sels d'or –

Le concours médical, 1988, 110 (24), 2081)

Complications neurologiques des sels d'or		Arguments supplémentaires en faveur de la responsabilité des sels d'or	Diagnostic différentiel
Neuropathies périphériques	• Polynévrites sensitives	• Myokimies • Syndrome anxieux avec insomnie rebelle • Épisode délirant	• Neuropathie distale bénigne de la polyarthrite rhumatoïde • Diabète • Autre neuropathie médicamenteuse
	• Polyradiculonévrites	• Myokimies • Syndrome douloureux	• Formes idiopathiques
	• Atteintes des nerfs crâniens oculo-moteurs, VII, VIII, X	• Myokimies • Syndrome anxieux avec insomnie rebelle • Épisode délirant	• Diabète
Chorée fibrillaire de Morvan	• Myokimies • Syndrome douloureux • Syndrome neurovégétatif		• Intoxication mercurielle • Réaction allergique à la glafénine • Forme idiopathiques
Encéphalopathies	• Troubles de la perceptivité • Trouble de la vigilance • Syndrome délirant • Avec ou sans signes de localisation	• Myokimies • Signes neurovégétatifs	• Myoclonies • Syndrome infectieux • Troubles métaboliques • Troubles iatrogènes • Remise en cause du diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (recherche d'un lupus érythémateux, d'anémie, d'un syndrome de Sjögren)

I – 3 – 1. Neuropathies périphériques

I – 3 – 1 – 1. Les polynévrites

L'atteinte est ici bilatérale, symétrique et distale. Elle se manifeste de façon subaiguë ou chronique.

Ces polynévrites se caractérisent par des troubles sensitifs le plus souvent subjectifs. Parmi les symptômes, on note des paresthésies et une hyperesthésie des extrémités, inconstamment des déficits moteurs et une aréflexie.

Avant d'incriminer les sels d'or, il convient d'éliminer l'éventualité d'une vascularite ou toute autre pathologie. Certains signes sont en faveur d'une complication iatrogène :

- les crises douloureuses paroxystiques au niveau des membres inférieurs, le plus souvent nocturnes,
- les perturbations psychiques telles qu'une anxiété, une insomnie persistante et même un syndrome dépressif,
- les myokimies diffuses (contractions lentes et prolongées des fibres musculaires réalisant des ondulations visibles sous la peau),
- l'atteinte axonale au niveau histologique.

I – 3 – 1 – 2. Les polyradiculonévrites

Il s'agit essentiellement du syndrome de Guillain-Barré, qui reste toutefois rare. Sont observés :

- une parésie pouvant aller jusqu'à une paralysie,
- une abolition des réflexes ostéo-tendineux,
- des troubles sensitifs,
- une anomalie de la composition du liquide céphalo-rachidien.

Devant toute "asthénie" ou tout "fourmillement", il faut donc être prudent car la polyradiculonévrite peut s'aggraver en s'étendant aux nerfs crâniens. On peut alors voir des agueusies, des diplopies, des paralysies faciales, des dysphagies, des vertiges... La vie du patient peut même être menacée.

I – 3 – 2. Chorée fibrillaire de Morvan

La chorée fibrillaire peut être observée chez quelques patients traités par chrysothérapie. C'est l'association de plusieurs éléments :

- un intense syndrome douloureux des membres et du rachis,
- des myokimies diffuses,
- un examen neurologique normal,
- des signes neurovégétatifs comme une tachycardie, des variations tensionnelles et une hypersudation,
- des troubles psychiques : insomnies, anxiété, dépression,
- il n'y a pas de mouvement choréique.

I – 3 – 3. Encéphalopathies

Le système nerveux central peut être le siège de complications qui sont regroupées sous le terme d'encéphalopathies.

Celles-ci sont surtout dominées par des troubles psychiques plus ou moins graves tels que des troubles psychotiques avec des hallucinations, un état dépressif, une agitation, des troubles de la vigilance et de la perceptivité, des manifestations délirantes. De plus, s'y associent fréquemment des signes de neuropathies périphériques.

Ces encéphalopathies se concluent parfois par le décès du malade.

I – 4. SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN (50)

L'étude de Williams, en 1988, décrit la survenue d'une gynécomastie chez un patient traité par l'auranofine à raison de 6 mg 2 fois par jour.

La responsabilité de l'auranofine n'a pas été établie de façon certaine. Toutefois, à l'arrêt du médicament, la gynécomastie a régressé en quelques mois.

I – 5. SUR L'APPAREIL DIGESTIF

I – 5 – 1. Diarrhées (12 – 31 – 51 – 52)

La diarrhée est un effet indésirable très fréquent lors du traitement par l'auranofine : elle touche 30 à 50 % des patients. Elle peut être bénigne et parfois il s'agit simplement de selles molles. Mais, elle peut aussi être grave et nécessiter l'arrêt du traitement dans 3 à 6 % des cas.

Cette diarrhée se déclenche quelques heures après la prise, surtout pendant les 3 premiers mois de traitement. Le plus souvent, elle régresse lors de la poursuite du traitement mais elle nécessite dans certains cas de diminuer temporairement les doses administrées.

Il s'agit en fait habituellement d'une diarrhée motrice, exclusivement diurne. Cette diarrhée n'entraîne apparemment pas de syndrome de malabsorption.

Certains patients présentent également des douleurs abdominales et/ou une anorexie associée à la diarrhée, mais un amaigrissement important est rarement constaté.

Par ailleurs, il ne semble pas exister de corrélation entre l'apparition de la diarrhée et le taux sérique d'or. Pourtant, la toxicité directe de l'or sur la muqueuse colique est plausible, ce qui pourrait perturber les échanges hydriques et ioniques au niveau de la muqueuse intestinale.

Lors de l'utilisation des sels d'or injectables, la fréquence des diarrhées est moindre : environ 7 % des patients traités.

I – 5 – 2. Entéro-colites (12 – 37 – 53 – 54)

L'entéro-colite est rarement recensée en tant que complication lors de l'utilisation de la chrysothérapie injectable et elle est exceptionnelle lors du traitement par voie orale : 28 cas ont été recensés dans la littérature. Les symptômes alarmants les plus évocateurs sont : nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales, diarrhées sanglantes ou non.

Cette complication semble toucher majoritairement les femmes.

L'entéro-colite peut être grave : 1 cas de péritonite secondaire à des perforations coliques a été décrit. De plus, l'issue est fatale pour deux tiers à la moitié des malades.

N'importe quel segment de l'intestin peut être le siège de cette inflammation. La biopsie montre alors des œdèmes, des ulcérations, des micro-abcès et une infiltration d'éosinophiles.

La survenue de l'entéro-colite n'est pas dose-dépendante et elle est parfois associée à une éosinophilie, une neutropénie ou encore à un rash cutané.

Par ailleurs, cet effet indésirable serait plus fréquent chez les sujets possédant l'allèle DRB1* 0404 et chez les sujets d'origine juives.

Cette étude génétique étant réalisée à partir de 4 cas seulement, les résultats obtenus demandent à être confirmés sur un échantillon plus large.

Le typage ADN du système HLA pourrait donc permettre, à terme, de déceler les patients à risques et ainsi d'éviter la chrysothérapie dans leur cas.

Ce typage permettrait par ailleurs de faciliter le diagnostic et d'écarter, le cas échéant, une maladie de Crohn au profit d'une étiologie iatrogène.

I – 5 – 3. Stomatites (36 – 4)

La stomatite est une complication assez fréquente de la chrysothérapie. Elle survient surtout avec les sels d'or injectables : 7 à 8 % des cas. Avec l'auranofine, sa survenue est plus rare.

Cette inflammation de la muqueuse buccale peut être associée à des réactions cutanées ou bien être isolée. Elle serait favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire et par la présence de foyers infectieux. Il s'agit d'érosions superficielles bénignes, ou d'ulcérations arrondies à bords sinueux généralement indolores. Certains patients décrivent l'apparition d'un goût métallique précédant la stomatite.

Le réel problème de cette complication est de la distinguer des autres lésions buccales.

Cependant, il est souvent nécessaire de suspendre les injections jusqu'à amélioration. Sinon, les lésions peuvent progresser et donner des gingivites ou même des glossites.

I – 5 – 4. Pancréatites (55)

Deux cas de pancréatites ont été rapportés : l'un est survenu lors d'une chrysothérapie injectable et l'autre avec un traitement par voie orale.

Cet effet indésirable très rare serait dû à un mécanisme immuno-allergique ou bien idiosyncrasique (c'est-à-dire propre à chaque individu).

La toxicité de l'or se manifeste ici par de la fièvre, des troubles digestifs, des douleurs abdominales, une éosinophilie, un rash, un taux d'Ig E élevé et une inflammation sélective de la tête du pancréas. Le taux sérique des enzymes amylase et lipase est également augmenté.

Cette pancréatite se déclenche au début du traitement par l'or. Après l'arrêt du traitement, aucune séquelle pancréatique n'a été découverte, même si les investigations biochimiques ne se normalisent pas immédiatement après l'amélioration clinique.

I – 5 – 5. Lichen plan buccal (36 – 56)

Seuls quelques cas de lichen plan buccal ont été décrits lors de l'utilisation de sels d'or injectables, quelques mois à 4 ans après le début du traitement.

Ces lésions bullo-érosives sont favorisées par l'existence de la plaque dentaire. La prévention consiste donc en une hygiène bucco-dentaire satisfaisante et en une consultation régulière d'un chirurgien-dentiste.

Selon le rapport bénéfice/risque, il sera décidé, soit de diminuer les doses d'or, soit d'arrêter le traitement temporairement ou bien définitivement.

I – 6. HEPATIQUES (53 – 57 – 58)

Les complications hépatiques imputables aux sels d'or sont très rares et sont surtout décrites lors d'une administration par voie parentérale.

Ces anomalies hépatiques surviennent dès une trentaine de mg de sels d'or (aurothiomalate et ALLOCHRYSSINE*) administrés et ceci dans les 3 à 7 jours suivant la dernière injection.

Il s'agit d'une cholestase intra-hépatique accompagnée ou non par un syndrome de cytolyse et d'inflammation portale. Cela se manifeste par un ictère, une élévation du taux de bilirubine et du taux sérique des enzymes hépatiques (telles que les phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, LDH) de façon variable, et parfois par une hyperéosinophilie ou une hyperthermie.

Le mécanisme de cette réaction serait de type idiosyncrasique mais cela reste à démontrer.

L'évolution est en général favorable bien que le bilan hépatique puisse rester perturbé pendant 4 mois environ. Bien qu'exceptionnelle, l'existence de cette toxicité hépatique est importante à connaître afin d'éviter des investigations traumatisantes superflues telles qu'une laparoscopie chez les patients sous chrysothérapie.

I - 7. AU NIVEAU RENAL

Les atteintes rénales sont fréquentes sous chrysothérapie : selon les études, 3 à 30 % de cas sont dénombrés. Toutefois, la néphrotoxicité est inférieure lorsque les sels d'or sont utilisés par voie orale.

Il s'agit surtout de protéinuries et de quelques cas de syndrome néphrotique. La néphropathie aurique anurique d'évolution fatale reste exceptionnelle.

I - 7 - 1. Protéinurie (36 - 59 - 60)

Une protéinurie isolée survient chez 5 à 25 % des patients sous chrysothérapie parentérale, le plus souvent dans les 6 premiers mois de traitement.

Avec l'auranofine, la fréquence de survenue d'une protéinurie est de 3 % environ et parfois après plusieurs années de traitement.

En général, la protéinurie est bénigne et régressive à l'arrêt du traitement. L'amélioration se fait progressivement sur quelques semaines à 1 ou 2 ans et aucune séquelle majeure n'est à déplorer pour le rein. La persistance d'une protéinurie doit faire rechercher une amylose, une hypertension, une tumeur ou encore une vascularite. De plus, il existe des facteurs de risque tels qu'une infection urinaire, ou un lupus érythémateux qui vont favoriser l'apparition d'une protéinurie.

La microscopie électronique et les techniques d'immunofluorescence montrent des dépôts denses d'or présents dans certaines cellules rénales tubulaires (surtout du tube contourné proximal) et dans les glomérules ainsi que des dépôts d'immuns-complexes d'immunoglobulines G et M et de complément C3, au niveau de la membrane basale.

Ceci traduit une glomérulopathie extra-membraneuse.

Par contre, la microscopie optique ne met en évidence aucune anomalie.

Les données précédentes laissent envisager l'intervention de phénomènes d'hypersensibilité dans le déclenchement de ces manifestations. Cependant, le mode de formation des complexes immuns n'est pas encore déterminé avec certitude : soit le sel d'or se comporte comme un haptène et se lie avec une protéine de transport pour former un antigène qui peut alors se lier avec un anticorps (Ac) ; soit une lésion des cellules du tube contourné proximal entraîne la libération d'antigènes qui pourront se lier à des Ac.

Une autre hypothèse existe : l'or pourrait exacerber une anomalie sous-jacente. En effet, la glomérulopathie serait due à un dysfonctionnement des lymphocytes T suppresseurs qui deviennent passifs vis-à-vis de la formation et du dépôt des complexes immuns. Or, chez les patients sous chrysothérapie, l'or inhibe *in vitro* les lymphocytes T suppresseurs.

Par ailleurs, des études ont démontré que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et porteurs du HLA DRW3 ou B8 étaient plus enclins à développer une protéinurie en cas de chrysothérapie injectable.

La survenue d'une protéinurie ne contre-indique pas définitivement la chrysothérapie (même si c'était le cas il y a quelques années). Lorsque ce traitement est efficace pour un patient, les sels d'or sont réadministrés après résolution de la protéinurie engendrée. Plusieurs cas de figure sont rapportés dans la littérature :

- lorsque le patient est sous sels d'or injectables :

- il peut y avoir remplacement par l'auranofine dès le dépistage de la protéinurie. Celle-ci peut alors régresser en 2 à 6 mois,
- il peut y avoir continuation du traitement lorsque la protéinurie est modérée ou bien reprise du traitement après amélioration de la protéinurie.

Le traitement peut également être repris à doses plus faibles.

- lorsque le patient utilise l'auranofine, le traitement par voie orale peut être repris dès la disparition de la protéinurie, sans qu'il y ait de récurrences.

I - 7 - 2. Syndrome néphrotique (52 - 61)

Cette complication est retrouvée beaucoup plus rarement que la protéinurie isolée : 0,2 à 0,9 % des cas, en sachant que l'auranofine est peu fréquemment responsable.

Habituellement, il n'y a pas de signe d'insuffisance rénale et l'évolution est favorable en quelques mois à plusieurs années. Toutefois, une protéinurie résiduelle plus ou moins importante peut persister chez environ 20 % des malades.

Ce syndrome se manifeste principalement par des œdèmes, une protéinurie abondante, une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie, une hyperlipidémie, ...

Des hématuries ont été exceptionnellement décrites.

Le mécanisme de ce syndrome serait identique à celui de la protéinurie, et les lésions sont identiques à celles de la glomérulopathie extra-membraneuse.

Le diagnostic de cette complication fait généralement suite à la découverte de la protéinurie, d'où l'intérêt de la surveillance étroite du traitement.

I – 8. AU NIVEAU OCULAIRE (31 – 37)

La chrysothérapie peut avoir une incidence sur l'œil.

Lors d'un traitement par des sels d'or injectables, l'or métallique peut se déposer dans la couche sous-épithéliale de la cornée : cela constitue la chrysiase cornéenne. Cette manifestation est fréquente. Elle est retrouvée dans 40 % des cas et elle dépend de la quantité d'or injectée.

Cette chrysiase est habituellement diagnostiquée lors d'un examen avec une lampe à fente. Heureusement, elle n'est accompagnée d'aucune conséquence clinique. En effet, aucun trouble visuel n'est à déplorer. Le dépôt d'or disparaît dans les 3 à 5 mois suivant l'arrêt du traitement. Cependant, cet effet indésirable seul ne nécessite pas l'arrêt du médicament.

Apparemment, il n'y aurait pas d'accumulation d'or au niveau de l'œil avec l'auranofine.

La chrysothérapie parentérale peut également être à l'origine d'un incident beaucoup plus grave. Une ulcération cornéenne peut très rarement survenir et nécessiter l'arrêt immédiat du traitement. Cette fois, il s'agirait d'un mécanisme allergique.

De plus, des kératites et des kératoconjonctivites sont exceptionnellement recensées. Le plus souvent, elles sont associées à des lésions cutanées.

Par ailleurs, la chrysothérapie (quelle que soit la voie d'administration) peut générer des conjonctivites, pouvant parfois conduire à l'interruption du traitement.

I – 9. SUR LE SYSTEME RESPIRATOIRE (62 – 63 – 64)

Les complications pulmonaires dues à la chrysothérapie, surtout parentérale, sont rares. Elles surviennent le plus souvent chez des femmes traitées pour une polyarthrite rhumatoïde. Mais, il peut aussi s'agir de patients atteints d'asthme ou de pemphigus.

Les docteurs Tomioka et King ont recensé 140 cas dans la littérature, la dose cumulée d'or allant de 30 mg à 3 g. Les complications pulmonaires identifiées incluent des pneumopathies interstitielles, des fibroses, des bronchiolites oblitérantes ou non, des oedèmes pulmonaires (non-cardiogéniques)...

Dans tous les cas considérés, la chrysothérapie a été abandonnée et un traitement corticoïde a été mis en place avec succès en général. Toutefois, 12 % de décès ont été rapportés.

Lors d'une polyarthrite rhumatoïde, la difficulté consiste à différencier une pneumopathie induite par l'or d'une pneumopathie secondaire à la polyarthrite.

Pour les docteurs Tomioka et King, certains facteurs sont en faveur d'une pneumopathie aurique :

- prédominance féminine,
- présence d'une fièvre ou d'un rash cutané associé,
- absence de nodules sous-cutanés,
- rapidité d'apparition des signes cliniques et radiologiques et leur rétrocession à l'arrêt du traitement,
- faible taux de facteur rhumatoïde,
- lymphocytose du liquide provenant du lavage broncho-alvéolaire,
- test de stimulation des lymphocytes positif.

Parmi les complications pulmonaires de la chrysothérapie, la plus fréquente semble être la pneumopathie interstitielle diffuse. Le délai d'apparition varie de 1 à 5 mois après la première injection de sels d'or. La dose totale reçue varie de 175 mg à un peu plus de 1 g.

Le début est aigu et marqué par une toux sèche et une dyspnée croissante. La moitié des patients montre une fièvre et/ou une dermatite et/ou une stomatite.

La radiographie thoracique ainsi que les biopsies parenchymateuses révèlent des aspects variables d'atteintes interstitielles et alvéolaires. L'hématose est également troublée : une hypoxémie sévère est fréquemment associée à une hypocapnie avec alcalose respiratoire. Dans tous les cas, un syndrome restrictif pur est retrouvé. Dans de nombreux cas, il existe une hyperleucocytose de même qu'une hyperéosinophilie. Quelques observations ont été réalisées en microscopie électronique. Elles ont révélé la présence d'aurosomes dans les macrophages et les cellules épithéliales, ainsi que l'existence d'une fibrose.

L'évolution est classiquement favorable en quelques mois, après arrêt des sels d'or et instauration d'une corticothérapie. Toutefois, la normalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires n'est jamais complète et des séquelles radiologiques peuvent persister sous forme d'opacités.

Si la responsabilité de l'or est bien établie (les symptômes réapparaissent lorsque la chrysothérapie est réintroduite), il n'en est pas de même pour le mécanisme des lésions. Mais, une toxicité directe de l'or paraît peu vraisemblable, contrairement au mécanisme immunologique.

En outre, la survenue d'une bronchiolite oblitérante (fatale chez un enfant en 1992), lors d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par sels d'or, reste à expliquer. En effet, l'or apparaît impliqué mais pas seul responsable. Une hypothèse postule qu'il existe une sensibilité pulmonaire anormale à des agents chimiques ou viraux et que certains médicaments comme les sels d'or peuvent interférer avec les processus de réparation de l'organisme.

L'or serait donc ici un facteur d'aggravation.

Une autre hypothèse privilégie le mécanisme immunologique.

Quoi qu'il en soit, des manifestations pulmonaires doivent être prises en compte rapidement, d'autant plus lorsque le malade est sous chrysothérapie.

I – 10. DERMATOLOGIQUES (31)

Les réactions cutanées constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Elles représentent environ 50 % des effets indésirables. Elles sont moindres avec l'auranofine.

Ces éruptions cutanées sont très diverses et de gravité variable : cela va de la dermatite non-spécifique transitoire à la dermatite exfoliative heureusement très rare.

Généralement, ces réactions dermatologiques apparaissent au cours des premiers mois de traitement.

Il existe deux types d'accidents :

- accidents de surcharge : la chrysodermie, appelée aussi chrysocyanose ou chrysiase liée à la dose totale d'or ;

- réactions immunologiques : les plus observées. Dans cette éventualité, il n'y a pas de relation entre le taux d'or et la survenue d'une éruption cutanée. En effet, la concentration en or n'est pas plus élevée que chez les patients tolérants.

La plupart du temps, ces éruptions disparaissent à l'arrêt du traitement, en quelques semaines. Une nouvelle administration reste possible, sauf dans les situations les plus graves, mais la prudence demeure de rigueur. Toutefois, l'administration de doses plus faibles peut permettre d'éviter les récurrences.

Par ailleurs, une réaction au point d'injection, à type d'irritation locale transitoire, peut se manifester chez 6 % des patients.

I – 10 – 1. Chrysodermie (65)

Les sels d'or administrés par voie parentérale s'accumulent dans de nombreux tissus de l'organisme et notamment dans la peau. Cette surcharge en or au niveau de la peau n'est pas constatée avec l'auranofine.

La chrysodermie est surtout observée lorsque les doses d'or utilisées sont fortes. Cette manifestation a été décrite dès 1928, car les doses utilisées pour vaincre la tuberculose étaient élevées. De nos jours, les cas sont beaucoup moins répandus car la posologie a été revue à la baisse.

Cependant, le traitement étant plus long qu'auparavant, cette dermatose ne doit pas être oubliée. Une étude déclare que la chrysodermie apparaît toujours chez les patients ayant reçu plus de 150 mg/kg de sel d'or injectable. Le délai d'apparition varie par conséquent de 1 à 20 ans (voire plus).

Il s'agit en fait d'une coloration mauve, périorbitaire au début et qui s'étend progressivement au visage, au cou et aux membres supérieurs et s'intensifiant en couleur (bleu-gris). Cette coloration suit une photo-distribution. Elle est donc augmentée après expositions aux rayons ultra-violet ou au laser.

Au niveau anatomique, un pigment autour des vaisseaux et des glandes sébacées est retrouvé dans le derme.

Au microscope électronique, des vésicules macrophagiques remplies d'or (aurosomes) sont visibles. Ces aurosomes sont également détectés au microscope à lumière polarisée où ils sont le siège d'une biréfringence orangée-rouge.

La prévention de cette dermatose consiste en une protection solaire. La dyschromie des zones atteintes est définitive. La seule alternative est de les masquer à l'aide de produits cosmétiques.

I – 10 – 2. Prurit (37 – 66)

Le prurit est signalé par 5 à 10 % des patients sous chrysothérapie. A l'inverse des autres effets indésirables cutanés, le prurit est plus fréquent avec la forme orale.

Ce prurit est généralisé mais il peut parfois être localisé au niveau génital.

Il peut être isolé (1 fois sur 3) ou bien associé dans environ 84 % des cas, à des manifestations cutanées ou à des signes viscéraux.

I – 10 – 3. Eruptions non-spécifiques (36 – 66)

Leur incidence est de 30 à 40 % avec les sels d'or injectables et de seulement de 10 à 25 % avec l'auranofine.

Les exanthèmes observés sont de différents types : morbilliforme (c'est-à-dire comme la rougeole) ou bien maculo-papuleux.

Le plus fréquemment, cet exanthème est prurigineux et composé de macules érythémateuses (non surélevées) diversement réparties mais presque toujours présentes au niveau du tronc.

Histologiquement, des infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires et des foyers de spongiose sont mis en évidence.

La concomitance de symptômes viscéraux doit être interprétée comme un signe de gravité.

En outre, cet exanthème peut se généraliser et s'étendre sur toute la surface corporelle. On parle alors de dermatite exfoliatrice pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Heureusement, cette complication reste exceptionnelle.

I – 10 – 4. Eruption lichénoïde (66 – 67)

L'éruption lichénoïde représente 3 à 25 % des complications cutanées. Le délai d'apparition est de l'ordre de 12 semaines pour une dose cumulée de 700 mg de sel d'or injectable. Cette réaction n'est pas décrite lors de l'utilisation de l'auranofine.

Cette éruption se matérialise par des papules violacées de localisation diffuse et symétrique au niveau du tronc et des extrémités. Les lésions lichénoïdes peuvent être associées à des placards eczématiformes. Au niveau histologique, on note une nécrose kératinocytaire marquée et un infiltrat inflammatoire périvasculaire avec éosinophilie...

L'interruption du traitement est fortement recommandée.

Cependant, l'amélioration n'est pas toujours obtenue et la maladie peut s'autonomiser, c'est-à-dire perdurer et réaliser de nouvelles poussées bien que les sels d'or soient supprimés.

Par exemple, un cas de toxidermie lichénoïde aurique, ayant rechuté 8 mois après l'arrêt définitif des sels d'or, a été rapporté chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde.

L'éruption est apparue 3 mois après l'introduction d'ALLOCHRYSSINE*. Il s'agissait d'une forme cutanéomuqueuse sévère associée à des lésions eczématiformes, à une stomatite érosive et à une alopécie cicatricielle.

Certains auteurs avancent l'hypothèse suivante : la rechute serait due à un relargage d'or stocké dans l'organisme. Toutefois, rien n'est démontré.

I – 10 – 5. Lésions à type de Pityriasis rosé (66)

Ces lésions ont été décrites plus récemment. Elles représentent environ 10 % des atteintes dermatologiques.

Il s'agit de macules érythémato-squameuses allongées, ovales et prédominant sur le tronc.

Du point de vue histologique, des foyers de parakératose, de spongiose et d'infiltrats lymphocytaires superficiels sont remarqués.

Ici, la poursuite du traitement reste possible, à doses réduites ou non. L'éruption peut régresser spontanément.

I – 10 – 6. Dermatites de contact (66 – 68)

Des réactions à type d'eczéma peuvent apparaître aux sites de sensibilisation chez les patients déjà sensibilisés à l'or.

Toutefois, certains auteurs tendent à penser que ce ne serait pas l'or qui serait responsable, mais le nickel qui contamine (à l'état de trace) les préparations injectables. Ainsi, un certain nombre de réactions cutanées ne serait pas imputables aux sels d'or.

I – 10 – 7. Exacerbation du psoriasis (69)

Cet effet indésirable n'est pas véritablement prouvé.

La littérature recense quelques cas de flambée de psoriasis "possibles" chez des malades atteints d'une arthrite psoriasique et traités par chrysothérapie parentérale. Mais, aucun détail n'est donné. De même, une étude à propos de l'auranofine a conclu de façon analogue mais elle n'était pas réalisée en double aveugle.

Le cas d'un patient atteint d'une arthrite psoriasique et traité par l'aurothiomalate a été relaté. Après 7 semaines de traitement, une éruption maculeuse est apparue. Elle a disparu rapidement à la suite de la suspension des injections. A la réintroduction de la chrysothérapie à faibles doses, une éruption prurigineuse est réapparue et s'est aggravée. La biopsie cutanée a permis d'affirmer qu'il s'agissait de psoriasis. Plusieurs mois après l'arrêt du traitement, le psoriasis s'est progressivement amélioré.

La moitié des patients psoriasiques développent des lésions de psoriasis sur une peau d'apparence normale après un traumatisme, un lichen plan ou la prise de certains médicaments. L'or pourrait donc engendrer une flambée du psoriasis par l'intermédiaire de ce mécanisme où la dermatite aurique aurait alors une morphologie psoriasiforme. Cependant, cette réaction étant très rare, elle ne doit pas interdire l'utilisation des sels d'or dans les arthrites psoriasiques.

I – 10 – 8. Les atteintes muqueuses (66 – 70)

Elles sont courantes, surtout au niveau de la muqueuse digestive et notamment buccale. Certaines manifestations fonctionnelles telles que des sensations de brûlure, une baisse du goût et une impression de goût métallique peuvent précéder les lésions de stomatite, de gingivite ou de glossite.

Ce sont les formes aphtoïdes les plus graves.

La muqueuse vaginale peut également être concernée : elle est alors le siège d'une inflammation et d'une sensation de gêne. Cet effet indésirable peut être pallié par l'utilisation d'un traitement topique estrogénique.

I – 10 – 9. Autres éruptions cutanées (66)

D'autres formes d'éruptions peuvent survenir mais de façon plus épisodique : eczéma, urticaire, érythème noueux... Dans l'ensemble, le visage est souvent épargné par ces manifestations.

I – 10 – 10. Autres réactions cutanées non-immunologiques

(31 – 66 – 71)

Leur incidence est faible et la responsabilité de la chrysothérapie parentérale n'est pas toujours certaine. Il s'agit de :

- flush,
- dermatite séborrhéique,
- alopecie : l'or a en effet une grande affinité pour les tissus kératinisés tels que les cheveux ou encore les ongles. Une perte de cheveux a également été décrite sous auranofine,
- zona : un rapport consigne la survenue d'un zona chez 5 patients parmi 159 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans la majorité des cas, le zona est apparu dans les 12 semaines suivant le début des injections des sels d'or. Mais, l'apparition du zona a aussi été décrite après 2 ans de traitement.

Ce zona était localisé au niveau thoracique, cervical ou ophtalmique. Les injections ont seulement été suspendues chez quelques-uns des patients. La récupération a été observée chez tous les malades, bien que des douleurs post-zostériennes ou des cicatrices cutanées aient été signalées.

Cette étude n'a pas mis en évidence de facteurs favorisants ni d'anomalies immunologiques par les différents tests effectués. La seule conclusion qui en ressort est que la survenue d'un zona est plus fréquente chez les patients atteints de PR traités par sels d'or, surtout au début du traitement, lorsque la maladie est active.

I – 10 – 11. Facteurs favorisant les réactions dermatologiques (66 – 67)

Ils sont au nombre de trois :

- le tabac : 40 % des fumeurs ont eu des accidents cutanés alors que 17 % seulement de non-fumeurs s'en sont plaints,
- le terrain atopique,
- les groupes HLA B7 et BW35 : ils sont susceptibles de favoriser l'apparition de lésions cutané-muqueuses.

I – 10 – 12. Tests aux sels d'or (66 – 72)

Ces tests sont souvent réalisés lors de la survenue de dermites de contact à l'or. Plusieurs sels d'or sont alors testés dont l'aurothiomalate de sodium. En effet, l'allergie de contact à l'or métallique (bijoux, ...) peut être précédée d'une première sensibilisation à l'or au décours d'une chrysothérapie, qu'elle soit orale ou parentérale. Ces tests peuvent donc être utilisés pour prévoir la survenue d'accidents allergiques. Cependant, certains auteurs n'y trouvent aucun intérêt. En effet, les sels d'or sont souvent irritants par leur acidité, d'où des tests parfois faussement positifs. Par ailleurs, aucun test n'est actuellement standardisé, d'où la difficulté d'interprétation.

I – 11. DIVERS

I – 11 – 1. Anaphylaxie (44 – 73)

Les réactions anaphylactiques dues à l'or semblent être exceptionnelles. Elles surviennent quelques minutes après l'injection intramusculaire de sels d'or. Les manifestations cliniques sont une sudation, un angio-cedème de la langue et des membres, et une détresse respiratoire avec bronchospasme.

Toutefois, rien ne démontre formellement que l'or est le responsable. En effet, la réaction pourrait provenir d'un constituant du liquide injecté ou d'une impureté.

Par ailleurs, le mécanisme est méconnu. Il pourrait s'agir d'une réaction immunologique médiée par les IgE ou bien de la production d'anaphylatoxines lors de l'altération du métabolisme de l'acide arachidonique.

Quoi qu'il en soit, les quelques cas d'anaphylaxie dénombrés ont incité les fabricants de MYOCHRYSSINE* à conseiller la mise en observation du malade pendant les 30 minutes suivant l'administration.

I – 11 – 2. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (66)

Il est rarement cité. Il se caractérise par un prurit généralisé, une atteinte cutanée diffuse, des adénopathies, des atteintes biologiques hépatiques (élévation des transaminases) et rénales (augmentation de l'urée et de la créatinine), parfois des signes pulmonaires et même cardiaques et une éosinophilie majeure.

Il apparaît quelques jours à 6 semaines après le début de la chrysothérapie. Il nécessite l'arrêt du traitement et il peut être fatal.

Tous les signes n'étant pas toujours présents, il est probable que sa survenue ne soit pas exactement comptabilisée.

I – 11 – 3. Fièvre et arthralgies (36 – 52)

Une poussée fébrile peut survenir assez fréquemment dans les heures suivant l'injection du médicament.

Cette fièvre doit inciter à rechercher un lupus érythémateux méconnu, d'autant plus que les sels d'or ont la réputation d'avoir une action lupogène.

D'autre part, une recrudescence des douleurs articulaires peut se produire mais elle est rare et généralement transitoire.

I – 12. MECANISMES DES ACCIDENTS DE LA CHRYSOTHERAPIE

(31 – 74 – 75)

Le mécanisme des effets secondaires n'est pas établi avec certitude, mais deux possibilités sont retenues :

- la toxicité directe de l'or, par accumulation dans l'organisme. Ce taux d'accumulation varie selon les sujets. Ce serait ainsi la cause des dépôts cornéens de la chrysiase,

- les réactions immunologiques : il s'agirait alors d'une hypersensibilité de type I et/ou de type IV. La majorité des effets secondaires seraient ici concernés. L'absence de corrélation entre la dose reçue, les taux sanguins et urinaires d'or et les accidents rencontrés renforce cette hypothèse. De plus, les accidents sont fréquemment associés à une éosinophilie ou à la présence d'immuns-complexes.

Des études tendent à prouver que les effets indésirables seraient dus à une prolifération des lymphocytes T induite par l'or à l'état d'oxydation +III. En fait, l'or (+I) serait oxydé en or (+III) dans les phagolysosomes des macrophages (où le pH est acide). Par ailleurs, le groupement thiol associé à l'or potentialiserait l'effet immunotoxique de l'or.

D'autre part, l'induction de la prolifération des lymphocytes T par l'or (+III) serait sous la dépendance du système HLA-DR. Ainsi, ce mécanisme n'a été démontré chez l'homme que dans le cas des dermatites.

La survenue des effets indésirables semble donc corrélée au système HLA. Le risque d'accident est plus élevé chez les patients HLA B35, DR2, DR3 et DR4. A l'inverse, les malades HLA DR 7 seraient moins concernés par les incidents de la chrysothérapie.

I – 13. CONCLUSION (31 – 51)

Dans l'ensemble, les effets indésirables notés avec les sels d'or injectables et ceux notés avec l'auranofine sont pratiquement identiques. Cependant, ils sont moins sévères et moins fréquents avec la forme orale, à l'exception des diarrhées. Ainsi, l'auranofine est mieux tolérée que la chrysothérapie parentérale et elle nécessite donc moins souvent l'arrêt du traitement.

En outre, il n'a pas été établi qu'un patient préalablement traité par sels d'or injectables et ayant présenté des incidents iatrogènes, soit prédisposé à ces effets indésirables lors du relais par voie orale.

II – CONTRE-INDICATIONS (11 – 33)

Les contre-indications sont identiques pour l'auranofine et les sels d'or injectables :

- antécédents d'accidents graves aux sels d'or tels qu'une aplasie médullaire, une érythrodermie aorique, une rectocolite ulcéronécrotique,
- néphropathies hématuriques et protéinuriques,
- insuffisances hépatique ou rénale,
- altérations hématologiques importantes ou antécédents de dépression médullaire toxique,
- stomatite,
- lupus érythémateux disséminé ou malades ayant des anticorps antinucléaires ou anti-ADN natif de titre élevé (ceci pour la chrysothérapie parentérale),
- insuffisance cardiaque,
- eczéma ou dermatoses évolutives,
- femme enceinte ou susceptible de l'être : quelques cas de malformations, ainsi que des retards de croissance, ont été décrits chez des nouveau-nés de mères traitées par chrysothérapie. En effet, les composés à base d'or traversent le placenta et peuvent se concentrer au niveau du foie de l'enfant. Bien qu'il n'existe apparemment aucun risque majeur pour le fœtus, le manque d'études explique cette contre-indication,
- allaitement : comme vu précédemment dans le chapitre II (pharmacocinétique), les sels d'or passent dans le lait maternel,
- enfant pour l'auranofine.

Par ailleurs, il convient d'être prudent chez tout sujet polyallergique ou souffrant d'asthme.

De même, il vaut mieux éviter la chrysothérapie lors d'atteintes généralisées de polyarthrite telles qu'une atteinte pulmonaire interstitielle.

Pour l'auranofine, il faudra également agir avec précautions chez les malades souffrant d'entérocolite (à cause de la possibilité de diarrhée).

III – INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

(11 – 31 – 76)

Tout d'abord, la corticothérapie a été déconseillée par certains auteurs. En effet, les glucocorticoïdes à fortes doses étaient accusés de diminuer l'efficacité thérapeutique des sels d'or et d'en augmenter la toxicité donc les risques d'accidents.

Cependant, une étude de 1994 a montré le contraire. En fait, des bolus intraveineux de corticoïdes lors de l'instauration de la chrysothérapie sont jugés bénéfiques.

En outre, une étude a montré que la chrysothérapie associée à un traitement par l'acide acétylsalicylique semble potentialiser la survenue d'un dysfonctionnement hépatique des transaminases, lactico-déshydrogénases et phosphatases alcalines.

Enfin, il vaut mieux éviter les anti-paludéens, les immunodépresseurs ainsi que la phénylbutazone et ses dérivés en raison du risque d'aplasie médullaire. Tout autre médicament susceptible de provoquer une aplasie médullaire est également à employer avec prudence.

Nous pouvons donc en déduire que la chrysothérapie comporte de nombreux inconvénients, surtout par les effets indésirables qu'elle risque d'engendrer.

Avec ses nombreuses contre-indications et ses interactions plus limitées, la chrysothérapie n'est pas un traitement "facile à manoeuvrer".

CHAPITRE IV :
LE TRAITEMENT
EN PRATIQUE

Le protocole de traitement par les sels d'or est bien défini, que ce soit du point de vue de la mise en place comme de la surveillance.

Les sels d'or font partie intégrante des anti-rhumatismaux dits d'action lente : comment se situent-ils par rapport aux autres traitements de fonds de la polyarthrite rhumatoïde ?

I – ORGANISATION DU TRAITEMENT

I - 1. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT(51 – 77)

La chrysothérapie, qu'elle soit par voie orale ou bien parentérale, doit être mise en œuvre le plus précocement possible. En effet, elle peut être utilisée en première intention. Elle peut également être mise en place à la suite d'un échec constaté avec d'autres thérapeutiques.

Dans le cas d'une polyarthrite rhumatoïde, la chrysothérapie ne peut être prescrite que si le diagnostic est établi de façon certaine à partir de signes cliniques et biologiques. Les sels d'or sont alors prescrits en association avec un anti-inflammatoire, non-stéroïdien dans la mesure du possible.

Par ailleurs, le médecin doit réaliser un bilan préalable :

- recherche d'éventuelles contre-indications par l'interrogatoire et l'examen clinique,
- numération formule sanguine complète comprenant le taux des plaquettes,
- recherche d'une protéinurie dans les urines de 24 heures.

Si aucune anomalie n'est détectée, le traitement peut être débuté (aux posologies mentionnées dans le chapitre I).

I - 2. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT(11 – 51)

Dans le cas de l'ALLOCHRYSSINE*, il faut réaliser :

- un hémogramme, avec numération des plaquettes, tous les 15 jours si le traitement est hebdomadaire ou tous les mois si les injections sont mensuelles,
- un bilan hépatique et rénal régulièrement, environ tous les 6 mois,

- une recherche de protéinurie avant chaque injection.

Pour le RIDAURAN*, la surveillance consiste à effectuer :

- un hémogramme avec numération des plaquettes tous les mois,
- la recherche d'une protéinurie tous les 15 jours, celle-ci étant réalisée par le malade grâce à des bandelettes réactives.

En outre, le médecin devra rester vigilant afin de détecter tout effet indésirable déclenché par le traitement.

II – QU'APPORTE LA CHRYSOTHERAPIE

II -1. PAR VOIE PARENTERALE (77 – 78 – 79 – 80 – 81 – 82 – 83)

Les avis sont partagés en ce qui concerne l'efficacité et donc la légitimité des sels d'or injectables.

Certains articles précisent que l'efficacité des sels d'or est retrouvée chez 60 % des patients traités et est caractérisée par :

- la disparition des douleurs nocturnes,
- le raccourcissement du dérouillage matinal,
- la régression des signes physiques d'inflammation synoviale,
- l'amélioration des capacités fonctionnelles,
- la diminution de la vitesse de sédimentation.

L'amélioration des patients se manifeste à partir de 3 mois de traitement mais elle est plus marquée vers 5 – 6 mois. L'étude de Srinivasan conclut que l'efficacité de la chrysothérapie augmente lors d'une administration prolongée. Ainsi, lorsque la chrysothérapie est maintenue 3 ans, 73 % des patients entrent en rémission.

Lorsque ce n'est pas le cas, la maladie est moins sévère que chez les patients ayant arrêté les injections. Srinivasan affirme donc que la chrysothérapie au long cours est efficace et presque sans danger puisque la toxicité apparaît souvent dans les 18 premiers mois. Cependant, on peut reprocher à cette étude de ne pas être conduite en double aveugle ni contre placebo.

Une méta-analyse, publiée en 1989, souligne également l'efficacité des sels d'or.

De plus, une étude de 1991 avance que les patients atteints de PR traités par chrysothérapie intramusculaire au long cours (environ 5 ans) bénéficieraient d'un taux de survie élevé. Au départ, cette étude devait déterminer si la mort prématurée des patients polyarthritiques était due aux sels d'or ou bien à leurs effets secondaires.

Le résultat a été inverse. En fait, c'est la PR et ses complications (comme l'amyloïdose) qui sont responsables de ce fort taux de mortalité. Il s'agit donc de traiter la PR pour pouvoir augmenter la survie. Cela démontre donc que la chrysothérapie est efficace.

Bien que la chrysothérapie soit considérée comme un traitement de référence par de nombreux rhumatologues, son efficacité est largement remise en cause dans certains rapports. En effet, une étude de 1991 affirme qu'il n'y a aucune différence significative dans le nombre et le fonctionnement des articulations atteintes entre des patients traités par sels d'or depuis 4 ans et des patients non traités.

Ceci explique donc que certains auteurs considèrent la chrysothérapie comme un traitement révolu. A leurs yeux l'amélioration des patients est attribuée à un passage à une phase moins sévère de la maladie mais pas aux sels d'or.

Malgré l'amélioration ressentie par certains patients, la chrysothérapie reste un sujet discuté et son utilisation ne fait pas l'unanimité.

II - 2. PAR VOIE ORALE (12 – 51 – 84 – 85)

Les avis concernant l'auranofine semblent majoritairement positifs.

Des essais en double aveugle comparant l'auranofine (6 mg par jour) à un placebo ont mis en évidence l'efficacité de la chrysothérapie orale dans la PR.

En effet, après 3 à 6 mois de traitement, sont apparues :

- une diminution du nombre d'articulations douloureuses et du nombre d'articulations tuméfiées,
- une augmentation de la force de préhension palmaire,
- une baisse de la vitesse de sédimentation et du taux sérique des gammaglobulines.

De plus, l'auranofine et la chrysothérapie injectable semblent ralentir la progression des lésions destructrices visualisées par radiographie. Ainsi, sur une durée de 1 an, la vitesse d'apparition des érosions osseuses aux mains et aux poignets chez les patients traités par sels d'or a été diminuée par rapport aux patients sous placebo.

Par ailleurs, l'auranofine paraît également être à l'origine d'une amélioration de la qualité de vie des patients traités lors d'une PR.

De fait, l'auranofine améliore apparemment la capacité de marcher, d'utiliser les escaliers, de se relever, de manger, de s'habiller, de se laver, de faire un peu de ménage... autant d'activités concernant la vie quotidienne et les loisirs, dont l'impact psychologique est capital. Cela favorise donc l'observance du traitement et aide aussi le patient à "positiver" sa maladie.

En outre, il a été démontré que l'auranofine permet de différer l'arrêt prématuré de l'activité professionnelle, malgré des variations en fonction des facteurs socio-démographiques. Le traitement augmente donc la possibilité de continuer le travail, d'autant plus que l'auranofine est instaurée précocement.

Cependant, une minorité d'études sont randomisées et réalisées en double aveugle. Ceci explique que le doute persiste au sujet de l'efficacité de la chrysothérapie orale.

III – COMPARAISON AVEC D'AUTRES AGENTS THERAPEUTIQUES DE FOND UTILISES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

La prise en charge médicamenteuse de la PR est double :

- Le traitement symptomatique repose sur l'utilisation d'antalgiques ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou cortisoniques,

- Le traitement de fond a pour but de diminuer l'inflammation et l'évolutivité de la maladie. Son délai d'action est de quelques mois. La chrysothérapie en fait partie et nous allons la comparer à quelques autres thérapeutiques de fond.

III – 1. LA D-PENICILLAMINE (10 – 11)

L'efficacité de la D-pénicillamine (TROLOVOL*) est comparable à celle de la chrysothérapie. Elle peut être utilisée en première intention ou bien lorsque des effets indésirables surviennent avec les autres médicaments.

Elle est utilisée à dose progressive : 150 mg ou 300 mg par jour le premier mois puis doublement de la dose chaque mois jusqu'à la dose efficace (900 mg/jour au maximum).

L'administration de D-pénicillamine impose une surveillance au niveau cutanéomuqueux, hématologique et rénal, de la même façon que les sels d'or.

III - 2. LA TIOPRONINE (11 – 86)

La tiopronine (ACADIONE*) a une efficacité voisine de celle des sels d'or. Elle peut être utilisée en première intention à la dose de 750 à 1000 mg par jour, en 2 à 3 prises jusqu'à un maximum de 1500 mg/jour.

Les effets indésirables sont proches de ceux rencontrés avec la chrysothérapie parentérale, d'où une surveillance comparable du traitement.

Cependant, l'arrêt de la tiopronine pour cause d'intolérance est moins fréquent que lors de la chrysothérapie intramusculaire.

III – 3. LE LEVAMISOLE (87 – 88)

Le lévamisole (SOLASKIL*) est un antihelminthique exceptionnellement utilisé en tant que traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. La dose prescrite est de 150 mg en une seule prise le soir, 1 à 2 fois par semaine.

Son efficacité serait plus faible que celle des sels d'or. De plus, il est toxique pour la lignée blanche et l'agranulocytose aiguë est décrite chez 5 % des patients, préférentiellement HLA B27.

Par conséquent, la prescription ne se fait que chez les malades non HLA B27, et un protocole de surveillance est établi (NFS, plaquettes, ...)

III - 4. LA SULFASALAZINE (10 – 89)

La sulfasalazine (SALAZOPYRINE*), prescrite à la posologie de 1 à 2 g quotidiennement, a montré une efficacité un peu supérieure à celle de la chrysothérapie parentérale.

Elle ne peut être utilisée lorsque le patient est allergique à l'aspirine ou aux sulfamides ou bien s'il présente un déficit en G-6PD (Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase).

De plus, elle potentialise l'effet des anticoagulants oraux et des sulfamides hypoglycémisants.

Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs mais des atteintes hématologiques peuvent survenir, d'où la nécessité d'une surveillance hématologique.

III – 5. L'HYDROXYCHLOROQUINE ET LA CHLOROQUINE

(10 – 89)

L'hydroxychloroquine (PLAQUENIL*) et la chloroquine (NIVAQUINE*) constituent les antipaludéens de synthèse.

Ils sont surtout administrés dans les formes peu agressives de la maladie.

La posologie de PLAQUENIL* est de 400 mg/jour en moyenne et celle de NIVAQUINE* est de 300 mg/jour.

La dose est atteinte progressivement pour ces deux médicaments. Leur efficacité se situe à un niveau un peu inférieur à celle de la chrysothérapie injectable.

Les effets indésirables les plus répandus sont des éruptions cutanées, un prurit, des céphalées, des nausées, des acouphènes...

Il existe également un risque de rétinopathie irréversible et d'accident hématologique.

Ceci justifie une surveillance ophtalmologique et hématologique au moins semestrielle.

III – 6. LE METHOTREXATE

ET AUTRES IMMUNOSUPPRESSEURS (10 – 90)

Le méthotrexate (METHOTREXATE*) est un immuno-suppresseur de plus en plus utilisé dans la PR. En 1996, il a été utilisé chez 38 % des patients.

L'amélioration obtenue est voisine de celle obtenue avec la chrysothérapie intramusculaire mais elle est plus rapide. La posologie est de 7,5 à 15 mg par semaine. A cette dose, la toxicité est faible, mais les rares accidents sont sévères, notamment des pneumopathies ou des aplasies médullaires. La surveillance est donc très stricte : hémogramme, radiographie thoracique, surveillance des enzymes hépatiques.

Si la tolérance digestive ou l'observance sont médiocres, le méthotrexate peut être utilisé en injections intramusculaires.

Par ailleurs, le méthotrexate n'arrête pas la progression de la destruction articulaire. Cependant, le méthotrexate peut être utilisé très tôt dans la maladie et d'autant plus tôt qu'elle semble agressive.

Enfin, il importe de connaître le risque d'aggravation des manifestations vasculaires et viscérales de la PR.

C'est dans ces situations que d'autres immuno-suppresseurs sont utilisés tels que l'azathioprine (IMUREL*), le cyclophosphamide (ENDOXAN*), le chlorambucil (CHLORAMINOPHENE*). Néanmoins, ces molécules restent des traitements d'exception.

De même, la ciclosporine (SANDIMMUN*) et les immunoglobulines intra-veineuses sont seulement indiquées lors des PR réfractaires.

Pour conclure, la chrysothérapie n'est pas à prendre à la légère et la surveillance du traitement est indispensable. Malheureusement, c'est aussi le cas pour les autres médicaments de fond de la polyarthrite rhumatoïde, dont l'efficacité est voisine de celle des sels d'or, sauf peut-être pour le méthotrexate qui agirait plus vite.

CONCLUSION

Les sels d'or injectables constituent le traitement de fond le plus ancien de la polyarthrite rhumatoïde.

En effet, ils ont été utilisés dans cette maladie dès les années 30.

Leur efficacité clinique a été démontrée par de nombreuses études et de nombreux rhumatologues les considèrent comme le traitement de référence. Cependant, cet avis n'est pas partagé par tous et certains auteurs considèrent la chrysothérapie parentérale comme un traitement aujourd'hui révolu.

La voie injectable n'étant pas très pratique, la forme orale des sels d'or a été mise au point : il s'agit de l'auranofine, étudiée à partir de 1976.

Cela a permis d'obtenir une meilleure tolérance et de limiter ainsi le nombre d'effets indésirables qui étaient assez fréquents et parfois gravissimes avec les sels d'or injectables. Malheureusement, l'efficacité de l'auranofine semble moindre par rapport à la chrysothérapie injectable.

En fait, l'action éventuelle des sels d'or sur l'évolution et sur le pronostic à long terme de la polyarthrite rhumatoïde reste largement controversée.

Toutefois, les médecins étant très démunis devant une polyarthrite rhumatoïde, il est par conséquent légitime de laisser une petite place à la chrysothérapie, en attendant mieux.

BIBLIOGRAPHIE

1. HANSCH C. – Comprehensive medicinal chemistry (volume 1) – Great Britain, Pergamon press, 1990, 51.
2. LESPAGNOL A. – Chimie des médicaments (volume 3) – Paris, Technique et Documentation, 1974, 248 – 252.
3. FORESTIER F. et DE SEZE S. – Histoire de la découverte de l'action des sels d'or dans la polyarthrite rhumatoïde – Revue du Praticien, 1992, 42 (14), 1804 – 1806.
4. SIGLER JW. – Parenteral gold in the treatment of rheumatoid arthritis – The American Journal of Medicine, 1983, 30, 59 – 61.
5. PAULUS HE. – History of combinaison therapy of rheumatoid arthristis – The Journal of Rheumatology, 1996, 23 (44), 38 – 42.
6. SANY J. – Polyarthrite rhumatoïde – Impact Internat, 1996, N 229, 409 – 421.

7. CANTAGREL A. et MAZIÈRES B. – Polyarthrite rhumatoïde = données épidémiologiques, devenir à long terme et coût de la prise en charge – Revue de Rhumatologie, 1988, 65 (5bis), 158S – 160S.
8. COMBE B. – Inflammation et destruction articulaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde = quelle relation ? – La Presse Médicale, 27 (10), 481 – 483.
9. SIBILIA J. – Les auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde = intérêt diagnostique, pronostique et évolutif – Revue de Rhumatologie, 1998, 65 (5bis), 161S – 163S.
10. JACQ F. – Traitement de la polyarthrite rhumatoïde = point et perspectives – Tout Prévoir, 1995, 259, 41 – 43.
11. Dictionnaire VIDAL, OVP, Paris, 1999.
12. CHAMOUARD JM., CLERC D., BISSON M., MEDICIS P. et MASSIAS P. – Auranofine = modes d'action, pharmacocinétique et utilisation chimique – Revue du Rhumatisme, 1985, 52 (4), 277 – 282.
13. WEISS TE. Auranofin = dose related risk to benefit – The American Journal of Medicine, 1983, 30, 128 – 132.

14. BREWER EJ. GIANNINI EH. Et PERSON DA. – Early experiences with auranofin in juvenile rheumatoid arthritis – The American Journal of Medicine, 1983, 30, 152 – 155.
15. SALLIÈRE D. – Le traitement des arthrites chroniques de l'enfant par les sels d'or – Rhumatologie, 1981, 57 (XI.7), 491 – 494.
16. DORWART BB., GALL EP.,SCHUMACHER H-R. et KRAUSER R-E. – Chrysotherapie in psoriatic arthritis – Arthritis and Rheumatism, 1978, 21 (5), 513 – 515.
17. WEISMAN MH. et al – Gold therapy in patients with systemic lupus erythematosus – The American Journal of Medecine, 1983, 30, 157 – 164.
18. TAKAISHI T. et al – Auranofin, an oral chrysotherapeutic agent, inhibits histamine release from human basophils – Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1984, 74 (3.1), 296 – 300.
19. CROOKE ST. et SNYDER RM. – The cellular and molecular pharmacology of auranofin and related gold complexes – Scandinavian Journal of Rheumatology, 1986, Supplément 63, 1 – 17.

20. UGAI K., ZIFF M. et LIPSKY PE. – Gold-induced changes in the morphology and functional capabilities of human monocytes – Arthritis and Rheumatism, 1979, 22 (12), 1352 – 1359.
21. WALZ DT. et al – Biologic actions and pharmacokinetic studies of auranofin – The American Journal of Medicine, 1983, 30, 90 – 107.
22. LORBER A. et al – Chrysotherapy = suppression of immunoglobulin synthesis – Arthritis and Rheumatism, 1978, 21 (7), 785 – 790.
23. BURGE JJ., FEARON DT. et AUSTEN KF. – Inhibition of the alternative pathway of complement by gold sodium thiomalate *in vitro* – The Journal of Immunology, 1978, 120 (5), 1625 – 1628.
24. KIRKHAM BW. et al – *In vivo* analysis of Disease Modifying Drug Therapy activity in rheumatoid arthritis by sequential immunohistological analysis of synovial membrane interleukin 1 β – The Journal of Rheumatology, 1994, 21 (9), 1615 – 1619.
25. SFIKAKIS PP. et al – Suppression of interleukin 2 and interleukin 2 receptor biosynthesis by gold compounds in *in vitro* activated human peripheral blood mononuclear cells – Arthritis and Rheumatism, 1993, 36 (2), 208 – 212.

26. NECHAY BR. – Inhibition of adenosine triphosphatases by gold – Arthritis and Rheumatism, 1980, 23 (4), 464 – 469.
27. CROOKE ST. et MIRABELLI CK. – Molecular mechanisms of action of auranofin and other gold complexes as related to their biologic activities – The American Journal of Medicine, 1983, 30, 109 – 113.
28. CARCASSI U. et al – Effets de la chrysothérapie sur différents paramètres immunologiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde – Revue du Rhumatisme, 1983, 50 (4), 273 – 275.
29. BLOKA K. – Auranofin versus injectable gold – The American Journal of Medicine, 1983, 30, 114 – 121.
30. BENN HP. et al – Pharmacokinetics of auranofin = a single dose study in man – The Journal of Rheumatology, 1990, 17 (4), 466 – 467.
31. SARRUT B. et GIROUD JP. – Pharmacologie clinique = bases de la thérapeutique (Anti-inflammatoires antirhumatismaux dits d'action lente) – Paris, Expansion Scientifique Française, 1988.

32. GOTTLIEB NL. – Pharmacology of auranofin = overview and update – Scandinavian Journal of Rheumatology, 1986, Supplément 63, 19 – 28.
33. ROCKER I. et HENDERSON WJ. – Transfer of gold from mother to foetus – Lancet, 1976, 2, 1246.
34. BELL RAF. et al – Gold secretion in maternal milk – Arthritis and Rheumatism, 1976, 19, 1374.
35. ELDER RC. et al – Dicyanogold (I) is a common human metabolite of different gold drugs – The Journal of Rheumatology, 1993, 20 (2), 268 – 271.
36. RENIER JC. et BOASSON M. – Les effets secondaires des sels d'or – Thérapie, 1976, 31, 365 – 376.
37. GIBBONS RB. – Complications of chrysotherapy = a review of recent studies – Archives of Internal Medicine, 1979, 139, 343 – 346.
38. COBLYN JS. et al – Gold-induced thrombocytopenia – Annals of Internal Medicine, 1981, 95, 178 – 181.

39. LEVIN HA. et al – Thrombocytopenia associated with gold therapy – The American Journal of Medicine, 1975, 59, 274 – 280.
40. KAY AGL. – Myelotoxicity of gold – British Medical Journal, 1976, 1, 1266 – 1268.
41. YAN A. et DAVIS P. – Gold induced marrow suppression = a review of 10 cases – The Journal of Rheumatology, 1990, 17 (1), 47 – 51.
42. PROUDMAN SM. et CLELAND LG. – Auranofin-induced vasomotor reaction – Arthritis and Rheumatism, 35 (12), 1452 – 1454.
43. GOTTLIEB NL. et BROWN HE. – Acute myocardial infarction following gold sodium thiomalate induced vasomotor (nitritoid) reaction – Arthritis and Rheumatism, 1977, 20 (4), 1026 – 1028.
44. HO M. et PULLAR T. – Vasomotor reactions with gold – British Journal of Rheumatology, 1997, 36 (2), 154 – 155.
45. TILLELI JA. et HEINRICHS MM. – Adverse reactions to parenteral gold salts – The Lancet, 1997, 349, 853.

46. HILL C. et al – Neurological side effects in 2 patients receiving gold injections for rheumatoid arthritis – British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 989 – 990.
47. HALLA JT. et al – Postinjection nonvasomotor reactions during chrysotherapy – Arthritis and Rheumatism, 1977, 20 (6), 1188 – 1191.
48. SERRE H. et al – Syndrome de Guillain-Barré après chrysothérapie – Rhumatologie, 1975, 11, 367 – 371.
49. VERNAY E. et al – Complications neuropsychiques des sels d'or – Le Concours Médical, 1988, 110 (24), 2079 – 2083.
50. WILLIAMS HJ. – Gynecomastia as a complication of auranofin therapy – Journal of Rheumatology, 1988, 15, 1863 – 1864.
51. RAYON DES NOUVEAUTÉS – Ridauran* - La Revue Prescrire, 1989, 9 (84), 142 – 143.
52. SANY J. et al – La chrysothérapie = résultats et effets secondaires – R.M.S.M., 1976, 1 (10), 831 – 841.

53. DELCAMBRE B. – Les sels d'or et les anti-malariques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde – *Rhumatologie*, 1982, 34 (7), 371 – 375.
54. EVRON E. et al – Correlation between gold- induced enterocolitis and the presence of the HLA DRB1* 0404 allele – *Arthritis and Rheumatism*, 1995, 38 (6), 755 – 759.
55. EISEMANN AD. et al – Pancreatitis and gold treatment of rheumatoid arthritis – *Annals of Internal Medicine*, 1989, 111 (10), 860 – 861.
56. BROWN RS. et al – Treatment of gold salt-induced oral lichen planus = report of a case – *Cutis*, 1993, 51, 183 – 185.
57. CHARHOW S. et al – Hépatite aurique = une observation – *Revue du Rhumatisme et des Maladies Ostéo-articulaires*, 1980, 47 (3), 205.
58. FAVREAU M. et al – Hepatic toxicity associated with gold therapy – *Annals of Internal Medicine*, 1977, 87, 717 – 719.
59. KATZ WA. et al – Proteinuria in gold-treated rheumatoid arthritis – *Annals of Internal Medicine*, 1984, 101, 176 – 179.

60. KLINKHOFF AV. et TEUFEL A. – Reinstitution of gold after gold induced proteinuria – *The Journal of Rheumatology*, 1997, 24 (7), 1277 – 1278.
61. RENIER JC. et al – Syndrome néphrotique dû aux sels d'or – *Les Semaines des Hôpitaux de Paris*, 1973, 49 (12), 881 – 889.
62. TOMIOKA H. et KING TE. – Gold-induced pulmonary disease – *Reactions*, 1997, 646, 2.
63. VIVET P. et al – Pneumopathie intersticielle diffuse au cours d'un traitement par les sels d'or – *Annales de Médecine Interne*, 1984, 135 (1), 54 – 58.
64. PEGG SJ. Et al – Fatal bronchiolitis obliterans in a patient with juvenile rheumatoid arthritis receiving chrysotherapy – *The Journal of Rheumatology*, 1994, 21 (3), 549 – 551.
65. MILLER ML. et al – A case of chrysiasis – *Cutis*, 1997, 59, 256 – 258.
66. BONNET BLANC JM. – Réactions cutanées aux sels d'or – *La Presse Médicale*, 1996, 25 (32), 1555 – 1558.

67. ALZIEU P. et al – Toxidermie lichénoïde induite par les sels d'or – Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 1994, 121, 798 – 801.
68. CHOY EHS. et al – Nickel contamination of gold salts = link with gold-induced skin rash – British Journal of Rheumatology, 1997, 36, 1054 – 1058.
69. SMITH DL. et WERNICK R. – Exacerbation of psoriasis by chrysotherapy – Archives of Dermatology, 1991, 127, 268 – 269.
70. WEBSTER JC. et JUDEN AG. – Vaginitis complicating gold therapy for rheumatoid arthritis – American Journal of Obstetric and Gynecology, 1978, 15, 700.
71. FAM AG. et al – Herpes zoster during gold therapy – Annals of Internal Medicine, 1981, 94, 712 – 713.
72. COLLET E. et al – Allergie de contact à l'or métal et à ses alliages = pertinence des tests aux sels d'or – Annales de Dermatologie et Vénérologie, 1994, 121, 21 – 24.
73. VOORNEVELD CR. et al – Anaphylactic reaction after gold injection – The Journal of Rheumatology, 1992, 19 (10), 1650 – 1651.

74. VERWILGHEN J. et al – Activation of gold-reactive T lymphocytes in rheumatoid arthritis patients treated with gold – *Arthritis and Rheumatism*, 1992, 35 (12), 1413 – 1418.
75. TOURNADE H. et al – Effect of the thiol group on experimental gold-induced auto-immunity – *Arthritis and Rheumatism*, 1991, 34 (12), 1594 – 1599.
76. HEYTMAN M. et al – The longterm effect of pulsed corticosteroids on the efficacy and toxicity of chrysotherapy in rheumatoid arthritis – *The Journal of Rheumatology*, 1994, 21 (3), 435 – 441.
77. BUSSIÈRE JL. – Savoir prescrire et surveiller un traitement par les sels d'or – *La Revue du Praticien*, 1984, 34 (22), 1159 – 1161.
78. SRINIVASAN R. et al – Long-term chrysotherapy in rheumatoid arthritis – *Arthritis and Rheumatism*, 1979, 22 (2), 105 – 110.
79. LEHTINEN K. et ISOMAKI H. – Intramuscular gold therapy is associated with long survival in patients with rheumatoid arthritis – *The Journal of Rheumatology*, 1991, 18 (4), 524 – 529.

80. EPSTEIN – Parenteral gold therapy for rheumatoid arthritis = a treatment whose time has gone – *The Journal of Rheumatology*, 1989, 16 (10), 1291 – 1293.
81. CLARK P. et al – Meta-analysis of injectable gold in rheumatoid arthritis – *The Journal of Rheumatology*, 1989, 16 (4), 442 – 447.
82. WARD JR. et al – Comparaison of auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis – *The American Journal of Medicine*, 1983, 30, 133 – 137.
83. EPSTEIN WV. et al – Effect of parenterally administered gold therapy on the course of adult rheumatoid arthritis – *Annals of Internal Medicine*, 1991, 114, 437 – 444.
84. BOMBARDIER C. et al – Auranofin therapy and quality of life in patients with rheumatoid arthritis – *The American Journal of Medicine*, 1986, 81, 565 – 576.
85. BORG G. et al – Auranofin treatment in early rheumatoid arthritis may postpone early retirement – Results from a 2 year double blind trial – *The Journal of Rheumatology*, 1991, 18 (7), 1015 – 1020.

86. CHOSSAT E. et al – Essai contrôle comparant tiopronine et sels d'or injectables dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde – *Rhumatologie*, 1991, 44 (4), 83 – 88.

87. BOASSON M. et RENIER JC. – Les sels d'or ont-ils encore une place dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde – *Archives Médicales de l'Ouest*, 1979, 11 (10), 703 – 708.

88. TREVES R. et al – Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde – *Tempo Médical*, 1987, 264, 31 – 38.

89. FELSON DT. et al – The comparative efficacy and toxicity of second line drugs in rheumatoid arthritis – *Arthritis and Rheumatism*, 1990, 33 (10), 1449 – 1458.

90. WARD M. et FRIES JF. – Trends in antirheumatic medication use among patients with rheumatoid arthritis, 1981 – 1996 – *The Journal of Rheumatology*, 1998, 25 (3), 408 – 416.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p 1
CHAPITRE I : Découverte et utilisation des sels d'or	p 2
I – Historique	p 3
I – 1. Historique de la découverte des propriétés des sels d'or.....	p 3
I – 2. Historique des combinaisons thérapeutiques incluant la chrysothérapie, dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde.....	p 5
II – Indications et posologies	p 7
II – 1. La polyarthrite rhumatoïde.....	p 7
II – 1 – 1. Rappel.....	p 7
II – 1 – 1 – 1. <i>Définition</i>	p 7
II – 1 – 1 – 2. <i>Epidémiologie</i>	p 7
II – 1 – 1 – 3. <i>Physiopathologie</i>	p 7
II – 1 – 1 – 4. <i>Diagnostic</i>	p 9
II – 1 – 1 – 5. <i>Evolution</i>	p 9
II – 1 – 1 – 6. <i>Prise en charge</i>	p 9
II – 1 – 2. Utilisation des sels d'or.....	p 10
II – 1 – 2 – 1. <i>Par voie parentérale</i>	p 10
II – 1 – 2 – 2. <i>Par voie orale</i>	p 10

II – 2. Les autres indications.....	p 11
II – 2 – 1. L'arthrite chronique juvénile.....	p 11
II – 2 – 2. L'arthrite psoriasique.....	p 12
II – 2 – 3. Le lupus érythémateux systémique.....	p 12
II – 2 – 4. L'asthme.....	p 13

CHAPITRE I I : Pharmacologie..... p 15

I – Propriétés physico-chimiques.....	p 16
I – 1. Les sels d'or injectables.....	p 16
I – 2. L'auranofine.....	p 17
II – Pharmacologie cellulaire et moléculaire.....	p 17
III – Mode d'action.....	p 18
III – 1. Action anti-inflammatoire.....	p 18
III – 1 – 1. Action sur les polynucléaires neutrophiles.....	p 19
III – 1 – 2. Action sur les macrophages.....	p 19
III – 2. Action sur l'immunité humorale.....	p 20
III – 3. Action sur l'immunité cellulaire.....	p 21
III – 4. Action sur le système du complément.....	p 22
III – 5. Action sur les cytokines.....	p 23
III – 5 – 1. Action sur l'interleukine 1.....	p 23
III – 5 – 2. Action sur l'interleukine 2 et son récepteur.....	p 23
III – 6. Action sur l'activité ATPase.....	p 24
III – 7. Action spécifique à l'auranofine.....	p 24
III – 7 – 1. Effet cytotoxique.....	p 24
III – 7 – 2. Effet sur les basophiles humains.....	p 25
III – 8. Effets au niveau des paramètres immunologiques.....	p 25
IV – Pharmacocinétique.....	p 28

IV – 1. Absorption.....	p 29
IV – 2. Distribution.....	p 30
IV – 2 – 1. Distribution tissulaire.....	p 30
IV – 2 – 2. Distribution cellulaire.....	p 31
IV – 2 – 3. Passage transplacentaire.....	p 31
IV – 2 – 4. Passage dans le lait.....	p 31
IV – 3. Métabolisation.....	p 32
IV – 4. Elimination.....	p 32

CHAPITRE III : Inconvénients de la chrysothérapie..... p 35

I – Effets secondaires.....	p 36
I – 1. Hématologiques.....	p 36
I – 1 – 1. Eosinophilie.....	p 36
I – 1 – 2. Anémie, neutropénie et thrombopénie.....	p 36
I – 1 – 3. Aplasie médullaire.....	p 37
I – 2. Cardio-vasculaires.....	p 38
I – 2 – 1. Réaction vasomotrice.....	p 38
I – 2 – 2. Réaction non-vasomotrice.....	p 39
I – 3. Sur le système nerveux.....	p 40
I – 3 – 1. Neuropathies périphériques.....	p 41
I – 3 – 1 – 1. <i>Les polynévrites</i>	p 41
I – 3 – 1 – 2. <i>Les polyradiculonévrites</i>	p 41
I – 3 – 2. Chorée fibrillaire de Morvan.....	p 42
I – 3 – 3. Encéphalopathies.....	p 42
I – 4. Sur le système endocrinien.....	p 42
I – 5. Sur l'appareil digestif.....	p 42
I – 5 – 1. Diarrhées.....	p 43
I – 5 – 2. Entérocolites.....	p 43
I – 5 – 3. Stomatites.....	p 44

I – 5 – 4. Pancréatites.....	p 44
I – 5 – 5 Lichen plan buccal	p 45
I – 6. Hépatiques.....	p 45
I – 7. Au niveau rénal.....	p 46
I – 7 – 1. Protéinurie.....	p 46
I – 7 – 2. Syndrome néphrotique.....	p 47
I – 8. Au niveau oculaire.....	p 48
I – 9. Sur le système respiratoire.....	p 49
I – 10. Dermatologiques.....	p 50
I – 10 – 1. Chryso dermie.....	p 51
I – 10 – 2. Prurit.....	p 52
I – 10 – 3. Eruptions non-spécifiques.....	p 52
I – 10 – 4. Eruption lichénoïde.....	p 53
I – 10 – 5. Lésions à type de Pityriasis rosé.....	p 53
I – 10 – 6. Dermatitis de contact.....	p 54
I – 10 – 7. Exacerbation du psoriasis.....	p 54
I – 10 – 8. Les atteintes muqueuses.....	p 54
I – 10 – 9. Autres éruptions cutanées.....	p 55
I – 10 – 10. Autres réactions cutanées non-immunologiques.....	p 55
I – 10 – 11. Facteurs favorisant les réactions dermatologiques....	p 56
I – 10 – 12. Tests aux sels d'or.....	p 56
I – 11. Divers.....	p 56
I – 11 – 1. Anaphylaxie.....	p 56
I – 11 – 2. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.....	p 57
I – 11 – 3. Fièvre et arthralgies.....	p 57
I – 12. Mécanismes des accidents de la chrysothérapie.....	p 57
I – 13. Conclusion.....	p 58
II – Contre-indications.....	p 59
III – Interactions médicamenteuses.....	p 60

CHAPITRE IV : Le traitement en pratique.....	p 62
I – Organisation du traitement.....	p 63
I – 1. Mise en place du traitement.....	p 63
I – 2. Surveillance du traitement.....	p 63
II – Qu’apporte la chrysothérapie.....	p 64
II – 1. Par voie parentérale.....	p 64
II – 2. Par voie orale.....	p 65
III – Comparaison avec d’autres agents thérapeutiques de fond utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde.....	p 66
III – 1. La D-pénicillamine.....	p 67
III – 2. La tiopronine.....	p 67
III – 3. Le lévamisole.....	p 67
III – 4. La sulfasalazine.....	p 68
III – 5. L’hydroxychloroquine et la chloroquine.....	p 68
III – 6. Le méthotrexate et autres immunosuppresseurs.....	p 68
 CONCLUSION.....	 p 71
 BIBLIOGRAPHIE.....	 p 72

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 leurs 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.

N A IMPRIMER N° 310

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le **Doyen** de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

COLLAS (Delphine) – La chrysothérapie – 90 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm
(Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2000)

RÉSUMÉ :

La chrysothérapie a vu le jour dans les années 20.

Depuis, sa principale indication est la polyarthrite rhumatoïde. En France, il existe deux spécialités à base de sels d'or, l'une administrable par voie intra-musculaire et l'autre par voie orale, ce qui explique leurs pharmacocinétiques différentes.

La chrysothérapie est à l'origine de nombreux effets indésirables, pouvant parfois être très graves, notamment au niveau hématologique, cutanéomuqueux et rénal.

Le traitement doit être mis en place après avoir écarté toute contre-indication. De plus, une étroite surveillance doit être organisée, comme pour la plupart des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

MOTS CLÉS :

- Chrysothérapie
 - Sels d'or
 - Polyarthrite rhumatoïde
-

JURY :

Président : M. le Professeur Jacques BUXERAUD
Juges : M. Francis COMBY, Maître de Conférences
: M. Michel QUATRESOUS, Pharmacien