

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2008

THESE N° 3305/1

LE RHUMATISME PSORIASIQUE ET SON TRAITEMENT
PAR LES ANTI-TNF α

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29/01/2008 à Limoges

PAR
Mathieu VERGNOUX
Né le 13/04/1981 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

- M. le Professeur BUXERAUD.....- Président
- Mme COOK MOREAU.....- Directeur
- Mme VERGNE SALLE.....- Juge
- M. PASQUET.....- Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DESMOULIERE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

ATER A MI-TEMPS

GIRY Karine	Scé Mme le Prof. CHULIA
-------------	-------------------------

Remerciements

Je tiens à remercier Mme Cook Moreau, directrice de cette thèse, pour l'attention et le temps qu'elle a bien voulu me consacrer.

Je voudrais adresser à M. le Professeur Buxeraud, mes sincères remerciements pour avoir accepté de présider ce jury.

Je remercie Mme Vergne Salle, Docteur en rhumatologie d'avoir accepté de juger mon travail.

J'exprime aussi à Mr Pasquet tous mes remerciements pour avoir bien voulu se prêter au jeu de la thèse. J'aimerais aussi lui adresser ma gratitude pour l'accueil et l'attention qui m'ont été fait pendant toutes mes études à la faculté et mon stage officinal et j'y associe aussi toute l'équipe de la pharmacie de l'aiguille.

Je voudrais, bien sûr, remercier mes parents pour m'avoir soutenu pendant ces longues années d'études, pour m'avoir fait confiance dans mes choix, mes décisions et mes engagements. Sans nul doute, je peux dire que c'est beaucoup grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui.

Je remercie aussi toute ma famille, mon frère (à qui je souhaite au moins la même réussite), mes grands parents qui proches ou loin de moi sont largement associés à ce que je suis aujourd'hui, et qui, je l'espère, sont fiers de moi. Mes tantes, mes oncles, cousins et cousines sont aussi à remercier pour leur soutien.

J'ai bien sûr une pensée particulière pour toute la bande de vieux loup, Allan, Benji, Manu, Flo, Jhon, Criquet, François(e) et Lolote qui ne sont pas là aujourd'hui mais qui méritent des mercis en colissimo vers

l'Angleterre, la corse, Paris, la Suisse et la belle ville qu'est Limoges...
Merci les moules, c'est toujours un bol d'air quand on est réuni.

Je remercie aussi tout mes petits collègues de paillasses, futurs M. et Mme Doliprane, sans qui ces années d'études auraient été ternes et sans saveurs, merci N, N, F, H, J, E, JC, E, B, M, G, F, G, A, M, A, E, F, G, MJ (ça c'est les prénoms...), G, B, V, C, P, M, P, R, , B, SM, R, S, M, R, M, V, C, V, B (ça c'est les noms dans le bon ordre) (c'est juste un petit jeu pour vous divertir avant de lire ma thèse qui, peut être, n'est pas très amusante....).

Plus qu'une autre personne, je te remercie, toi qui m'a accompagnée tout ce temps, tu te reconnaitras.

Je me remercie pour finir, car ça ne fait pas de mal.

PLAN

Plan

Table des abréviations

Introduction

Première partie : Généralité sur le Rhumatisme Psoriasique

- Définitions

- Epidémiologie

- Physiopathologie du rhumatisme psoriasique

- Diagnostic

- Evolution

Deuxième partie : Les traitements du Rhumatisme Psoriasique

- Traitements symptomatiques

- Traitements de fonds

- Médicaments rhumatologiques utilisés pendant la grossesse

- Traitement de la dermatose Psoriasique

Troisième partie : Traitement par Biothérapie : les Anti TNF Alpha

- Généralité sur la Biothérapie

- Les anti-TNF α

- La marche à suivre

- Contre-indication et effets indésirables

- Biothérapie pour la dermatose psoriasique

- Rôle du pharmacien d'officine

- L'avenir pour les biothérapies

Conclusion

Annexes

Bibliographie

Tables des Matières

TABLE DES ABREVIATIONS

AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

ATI : Anticorps anti-infliximab

Ck : cytokines

CMV : Cyto-mégalo Virus

HLA : Human Leucocytes Antigen

HTA : hypertension artérielle

LT : Lymphocyte T

PA : Pression Artérielle

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RP : Rhumatisme Psoriasique

SAPHO : Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose par Ostéite

SpA : Spondylarthrite Ankylosante

TNF : Tumor Necrosis Factor

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INR : International normalized ratio.

INTRODUCTION

Mis en évidence par Besnier et Bourdillon en 1888, le rhumatisme psoriasique est un rhumatisme chronique susceptible de frapper les adultes atteints d'un psoriasis le plus souvent sévère et étendu.

C'est une spondylarthropathie, il touche à la fois la synoviale et l'enthèse et il se différencie de la polyarthrite classique par l'absence du facteur rhumatoïde.

Dans la majorité des cas, il est contrôlé par les traitements symptomatiques avec en première ligne les AINS. Mais dans 30% des cas, les plus sévères de la maladie, il est indispensable de mettre en place un traitement de fond. En première intention il sera indiqué des molécules telles que la sulfasalazine, le méthotrexate, ou encore la ciclosporine, mais parfois il arrive que l'efficacité de ces molécules ne soit pas assez concluante devant l'arthrite psoriasique, et c'est lorsque ces échecs interviennent que les rhumatologues préconisent de nouveaux traitements de fond appartenant à la biothérapie.

Les biothérapies désignent une récente famille de médicaments dérivés de molécules biologiques naturelles. Ce sont des substances similaires ou identiques à des protéines produites par l'organisme lors de son fonctionnement normal. Dans le cas du rhumatisme psoriasique ce sont les anti-TNF α qui sont utilisés. Nous étudierons leur action, leur prescription et leur effet indésirables, ainsi que le rôle du pharmacien d'officine devant ce genre de médicaments.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE RHUMATISME PSORIASIQUE

1. Définitions :

1.1 Le psoriasis, pathologie dermatologique :

Le psoriasis est une des maladies les plus fréquentes, touchant de 3 à 5% de la population européenne. C'est une maladie inflammatoire chronique dont la lésion typique est une plaque inflammatoire surmontée de squames blanchâtres se détachant pour former les pellicules. Dans la majorité des cas, le psoriasis est une maladie bénigne qui ne gêne que par son aspect inesthétique et par la difficulté psychologique de vivre toute sa vie avec sa maladie. De nombreuses formes cliniques sont possibles et les lésions psoriasiques peuvent toucher tout une partie du tégument et des muqueuses orales et génitales. Chez 10% des patients, le psoriasis est grave soit parce que son étendue est incompatible avec une vie socioprofessionnelle et familiale normale, soit en raison des complications dont certaines peuvent mettre le pronostic vital en jeu.

Si la cause de la maladie est encore imparfaitement connue, l'hypothèse selon laquelle le psoriasis peut être assimilé à une maladie auto-immune qui survient sur un terrain génétique particulier. L'hérédité est importante dans le psoriasis sous forme de la transmission des parents aux enfants d'une susceptibilité à développer la maladie. Le stress au sens large (psychologique, physique, chirurgical) est un facteur aggravant ou déclenchant bien connu. (1) (2)

Plusieurs formes de psoriasis sont décrites :

Les formes communes incluent le psoriasis en points, en gouttes, nummulaires ou en plaques (fig. 1). Les zones exposées sont surtout les zones de frottement : coudes, genoux, région lombo-sacrée, cuir chevelu, ongles (fig. 2).



Figure 1 : Psoriasis en plaque (3)

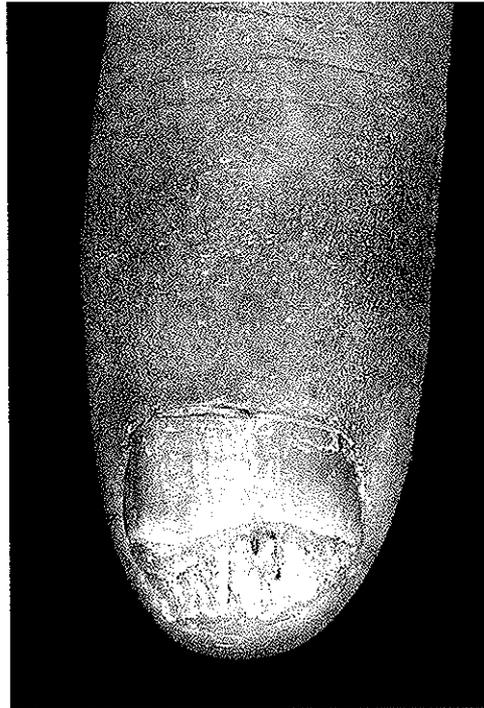


Figure 2 : Psoriasis unguéale (3)

Il existe aussi des formes plus graves :

- Psoriasis érythrodermique : psoriasis généralisé à plus de 90% des téguments. (fig. 3)
- Psoriasis arthropatique ou rhumatisme psoriasique
- Psoriasis pustuleux : débute brutalement avec altération de l'état général. (fig. 4)
- Psoriasis de l'enfant : souvent aigu, en goutte et peut succéder à une infection rhinopharyngée streptococcique.
- Psoriasis et infection par le VIH : plus grave et plus réfractaire aux thérapeutiques conventionnelles. (2)



Figure 3 : Psoriasis érythrodermique (3)

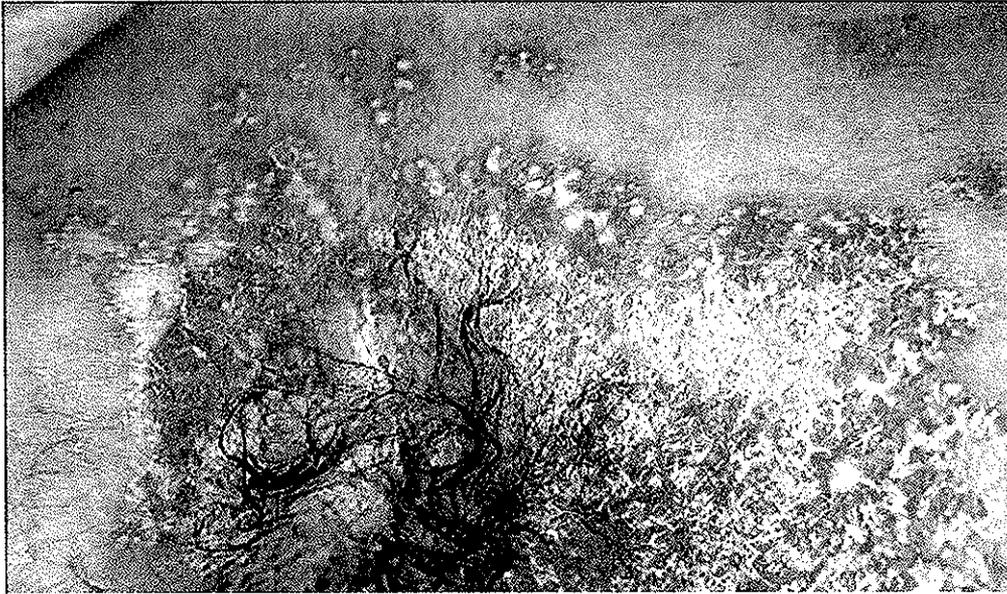


Figure 4 : Psoriasis pustuleux (2)

1.2 Les spondylarthropathies :

Les spondylarthropathies désignent un ensemble d'affections rhumatismales caractérisées par :

- Une grande fréquence de l'atteinte sacro-iliaque (sacroiliite), rachidienne et thoracique le plus souvent avec un rythme inflammatoire.
- Des lésions inflammatoires des enthèses (zone d'ancrage des ligaments, des tendons et des capsules articulaires dans l'os) évoluant en trois phases : la phase inflammatoire initiale avec érosions osseuses, la phase de fibrose cicatricielle et la phase d'ossification, qui peut s'étendre dans le ligament ou le tendon, formant une ankylose.

- Une plus grande fréquence de l'halotype HLA B27 avec des formes familiales.
- Une absence de facteur rhumatoïde (marqueur biologique non spécifique) et d'anomalies immunologiques.

Les spondylarthropathies comprennent :

- La spondylarthrite dite ankylosante ou pelvis-spondylite rhumatismale qui en est le prototype. Les formes ankylosantes sont les plus rares et il faut simplement parler de spondylarthrite.
- Les arthrites réactionnelles (en particulier le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter)
- Le rhumatisme psoriasique.
- Le rhumatisme des entérocolopathies (Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique).
- Le SAPHO (synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite). (4) (5)

1.3 Le rhumatisme psoriasique :

1.3.1 Une spondylarthropathie à part :

Comme toute les spondylarthropathies il touche à la fois la synoviale et l'enthèse, celle-ci devant être comprise au sens large de « territoire enthésiques » qui rassemble les enthèses communes et les structures qui leurs sont apparentées (région sacro-iliaque, disque intervertébral, amphyses pubienne et manubrio-sternale, articulations du thorax, des doigts et des orteils). L'enthésite est la lésion privilégiée. Elle pourrait induire la synovite.

Le mécanisme intime du rhumatisme psoriasique est mal connu, de même que la nature de la relation, parfois ambiguë, qu'il entretient avec la dermatose : il peut survenir plusieurs années après le psoriasis alors que celui-ci à disparu : il n'y a

pas d'évolution synchrone entre le psoriasis et le rhumatisme. Le lien existe sûrement puisque 90% des RP surviennent dans un contexte personnel ou familial de psoriasis. Un processus immunologique d'origine génétique mettant en cause les lymphocytes T et certaines cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF- α , est à l'origine de l'atteinte dermatologique et rhumatologique. (6)

1.3.2 Place schématique dans la nébuleuse :

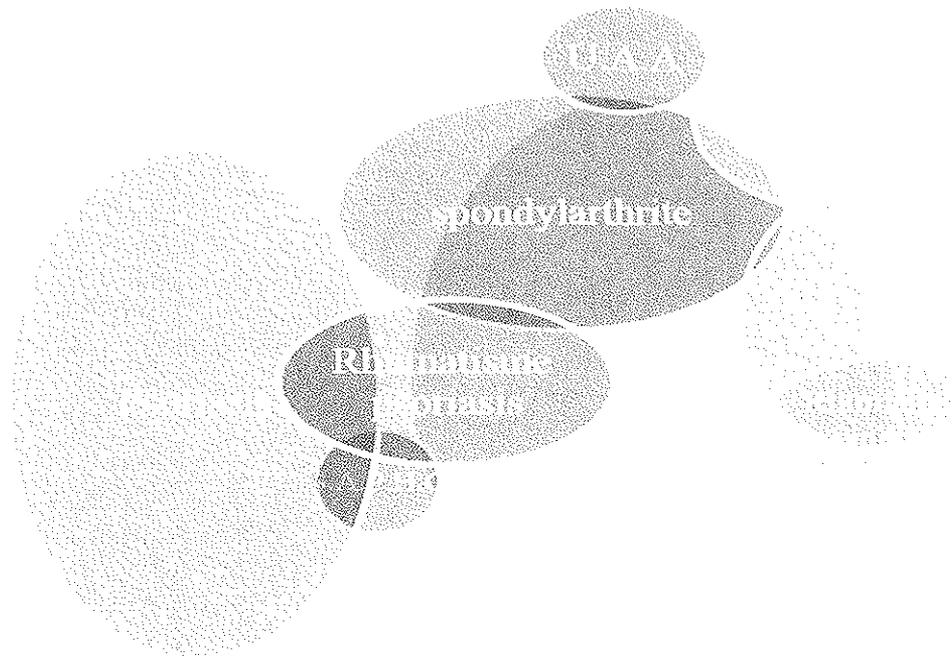


Figure 5 : Nébuleuse des spondylarthropathie (5)

2. Epidémiologie

2.1 Incidence et prévalence :

L'incidence est le nombre de nouveaux cas d'une maladie, apparus dans la population durant la période considérée, elle renseigne sur les conditions de survenue de cette maladie. Dans le cas du RP l'incidence est de 6/100000 par an et est maximale entre 30 et 55 ans.

La prévalence est le nombre de cas de maladies ou des personnes malades, ou de tout autre événement tel qu'un accident, existant ou survenant dans une population déterminée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens. La prévalence exacte du RP : étude *EpiRhum* est estimée à 0,19% (0,08-0,35) dans la population générale. (7) (8)

2.2 L'âge et sexe

L'âge de survenue est plus tardif que les autres SpA, L'âge préférentiel se situe entre 40 et 50 ans.

Il n'y a pas de prédominance de sexe, le *sex ratio* est de 1.

2.3 Fréquence des différentes manifestations

Dans 70 à 75% des cas, le psoriasis cutané précède les signes articulaires dans un délai de 10 à 12 ans.

Chez les patients souffrant de psoriasis cutané (environ 3% de la population générale), la fréquence des manifestations ostéo-articulaires est estimée à 5% pour l'atteinte articulaire périphérique et à 35% pour l'atteinte axiale.

La fréquence des différentes atteintes articulaires varie selon la forme ou l'endroit touché :

- Atteinte inter-phalangienne distale aux doigts et aux orteils : 8 à 16% des patients
- Polyarthrites séronégatives symétriques : 20% des patients
- Mono ou oligo-arthrites asymétriques : 15 à 40% des patients

- Formes axiales ou spondylarthropathie psoriasique : 20 à 40% des cas
- Formes sévères avec arthrites mutilantes des mains et des pieds : 5% des malades (8)

2.4 Héritéité :

L'origine de la maladie reste mystérieuse. Cependant, l'héritéité tient un rôle important : les enfants dont les parents souffrent de RP présentent trois fois plus de risques d'en être atteints à leur tour. Le jumeau identique d'un patient touché par la maladie a 75% de risque d'en souffrir à son tour.

En France, 8% des personnes sont porteurs de l'antigène HLA B27, une protéine présente naturellement à la surface des globules blancs de certains individus. Des chercheurs ont montré un lien uniquement statistique entre la présence de cet antigène et les spondylarthrites. Ainsi, une association de l'antigène HLA B27 est retrouvée chez la moitié des patients souffrant d'un RP de forme axiale. En revanche, la forme périphérique du RP n'est pas associée à l'antigène HLA B27. Les scientifiques n'expliquent pas encore pourquoi. (9)

3. Physiopathologie du rhumatisme psoriasique

3.1 Le syndrome inflammatoire chronique :

L'inflammation est une réaction de l'organisme à la pénétration d'un agent infectieux, à la stimulation par un antigène, ou à une blessure.

3.1.1. Morphologie de la réaction :

Au moins aussi fréquente si ce n'est plus que l'inflammation aigue, c'est elle qui, par son évolution, sa gravité potentielle éventuelle et les séquelles anatomiques

et fonctionnelles qu'elle est susceptible de laisser après elle, pose des problèmes en pathologie humaine.

La définition du caractère chronique d'une inflammation n'est pas toujours aisée, le meilleur critère de chronicité est évidemment la durée (plusieurs semaines, des mois...). Dans de nombreux cas l'inflammation semble chronique d'emblée comportant dès le départ des phénomènes de remodelage du tissu conjonctif, de destruction et de réparation. Sur le plan phénoménologique, l'inflammation chronique s'oppose point par point à l'inflammation aiguë :

- Phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent tout au long de son évolution.
- Aux modifications vasculaires fonctionnelles et réversibles de l'inflammation aiguë (phénomènes vasomoteurs de la perméabilité vasculaire) viennent s'ajouter ici des altérations durables de la structure des vaisseaux.
- Alors que dans l'inflammation aiguë, un rôle central semble devoir être dévolu aux polynucléaires neutrophiles, dans l'inflammation chronique ce sont les cellules mononucléées et particulièrement les macrophages qui occupent la première place.
- A côté des macrophages, on observe dans l'inflammation chronique, en nombre et en proportion variables suivant les cas, des polynucléaires neutrophiles qui jouent un rôle important dans les phénomènes de destruction tissulaire, de polynucléaires éosinophiles abondants dans le syndrome hyper éosinophilie et les inflammations allergiques, les lymphocytes et les plasmocytes spécialement dans les inflammations chroniques d'origine immunitaire. Avec le temps se constitue peu à peu un infiltrat dont la composition est mixte ou à prédominance de l'un des types de cellules.
- L'apparition très précoce de phénomènes de remodelage du tissu conjonctif aboutit à sa destruction locale et à son remplacement par un tissu fibroblastique inflammatoire riche en collagène.

- A la destruction tissulaire succède en effet un phénomène de réparation où interviennent les fibroblastes producteurs d'un tissu cicatriciel de remplacement n'ayant bien entendu pas les propriétés fonctionnelles du tissu remplacé.

Pour la plupart, les cellules de l'inflammation sont des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel en cas de réaction inflammatoire. Le reste des cellules de l'inflammation sont des cellules résidentes des tissus telles que les cellules endothéliales, les macrophages tissulaires ou histiocytes, les fibroblastes, les mastocytes... (10) (11)

3.1.2 Signes cliniques et biologiques :

3.1.2.1 Signes cliniques :

Evoquons d'abord la triade rougeur-œdème-douleur.

Très rapidement après l'agression, la réaction vasculaire s'installe et le réflexe vasoconstrictif engendre la rougeur, d'autant plus que la vasodilatation consécutive explique l'œdème, tout autant que la chaleur. Lors de cette étape les médiateurs vasoactifs (bradykinines, cytokines, sérotonine) jouent le rôle primordial. Quant à la douleur elle a été amplement expliquée par la stimulation incontournable des voies nociceptives.

Outre la triade, il a été plusieurs fois signalé l'existence d'autres signes. Il sera cité la fièvre, expliquée par les médiateurs comme l'IL1, l'IL6, le TNF Alpha. Ces derniers sont actifs sur le centre de la thermorégulation de l'hypothalamus. Les leptines, quant à elles, dès lors que leurs taux réactionnel sont élevés, font apparaître l'anorexie qui est alors expliquée et qui aura pour conséquence le possible amaigrissement.

3.1.2.2 Anomalie biologique de l'inflammation :

Une inflammation entraîne une synthèse excessive de protéines dites de l'inflammation, d'origine hépatique (CRP, haptoglobine, fibrinogène, céruloplasmine, etc.), macrophagique (ferritine) ou lymphocytaire (γ-globulines).

Sur le plan des dosages sanguins, l'inflammation va donc se traduire par une augmentation plus ou moins importante du taux de ces protéines. Elle va aussi se traduire par une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, qui est une conséquence de l'augmentation des protéines de l'inflammation, notamment du fibrinogène. La VS est mesurée en millimètres à la première heure (seule la mesure à la première heure est recommandée par le comité international de standardisation en hématologie).

Si elle est prolongée, l'inflammation va pouvoir également entraîner des anomalies de l'hémogramme, avec une anémie, d'abord normochrome normocytaire arégénérative, puis microcytaire, sans carence martiale, et par une thrombocytose, souvent discrète, parfois plus importante. L'inflammation prolongée peut aussi se traduire par une diminution de certaines protéines (albumine, transferrine).

Lorsque l'inflammation concerne une articulation, la ponction, quand elle est possible, ramène un liquide synovial de nature dite inflammatoire, fluide, comportant habituellement une concentration d'éléments blancs supérieure à 2 000/mm³ et une concentration protéique supérieure à 30 g/l.

3.1.3 Sémiologie de la pathologie rhumatismale inflammatoire :

La sémiologie articulaire comprend l'analyse de deux signes essentiels, les douleurs et l'impotence fonctionnelle. Ces deux signes présentent des caractéristiques qui permettent de distinguer la pathologie inflammatoire articulaire, des maladies dégénératives et des atteintes péri-articulaires.

3.1.3.1 La douleur inflammatoire :

Elle présente un rythme nyctéméral caractéristique. Il s'agit d'une douleur prédominant le matin, et nocturne, réveillant le malade en seconde partie de nuit. Ce rythme particulier est dû à la présence d'un œdème inflammatoire et à la vasodilatation. Cet œdème est maximal lorsque le sujet est au repos, et il a tendance à s'atténuer au cours du mouvement, dans la journée. L'intensité et la durée de la raideur matinale permettent de juger de l'importance de l'inflammation.

La douleur inflammatoire peut-être la seule manifestation de l'atteinte articulaire, il s'agit alors d'arthralgie. Si la douleur est associée à un épanchement articulaire, il s'agit alors d'arthrites. (12)

3.1.3.2 L'impotence fonctionnelle :

L'impotence fonctionnelle est la conséquence de l'atteinte inflammatoire articulaire, avec un enraidissement dans toutes les directions de la mobilité articulaire. Cet enraidissement inflammatoire peut, comme la douleur, s'améliorer au cours de la journée. Il est réversible avec un traitement efficace.

De façon inconstante, la pathologie inflammatoire rhumatismale peut conduire à une altération des structures articulaires avec déformations. L'altération articulaire qui a un caractère définitif, qui persiste même si l'inflammation est contrôlée. Cette destruction articulaire peut conduire à un handicap fonctionnel plus ou moins sévère, avec un retentissement sur la vie quotidienne des malades, la vie familiale, sociale et professionnelle. (12)

3.2 Caractéristiques du Rhumatisme psoriasique :

3.2.1 L'atteinte périphérique :

L'atteinte articulaire périphérique se manifeste par des inflammations du tissu qui recouvre l'articulation appelée encore membrane synoviale. La membrane synoviale enflammée sécrète alors anormalement du liquide qui s'accumule dans l'articulation (créant un épanchement de synovie) (fig. 6,7). L'articulation est gonflée et douloureuse. Cette inflammation peut toucher une seule ou plusieurs articulations. Lorsqu'elle touche toutes les articulations d'un même doigt ou orteil et qu'en plus il y a inflammation des tendons entourant l'articulation, le doigt ou orteil apparaît gonflé dans son ensemble et prend l'aspect d'une saucisse (le terme médical est soit doigt ou orteil "en saucisse", soit dactylite).

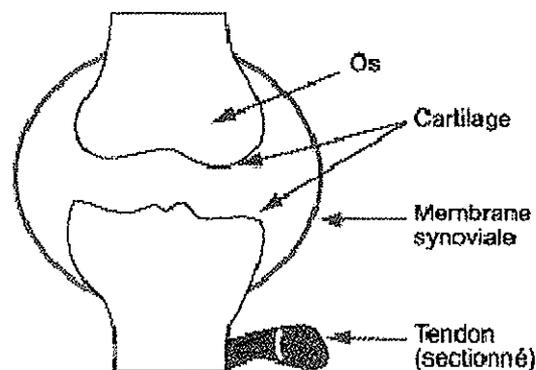


Figure 6 : Articulation normale (13)

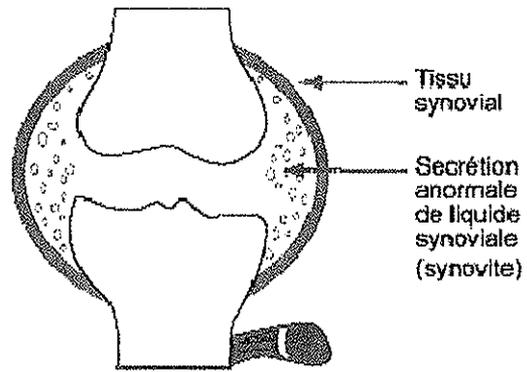


Figure 7 : Articulation avec épanchement de synovie (13)



Figure 8 : Doigt en « saucisse» (3)

Souvent, la gêne va se limiter à une douleur et un gonflement qui vont régresser soit spontanément, soit sous l'effet du traitement. Deux risques toutefois :

- En cas d'atteinte d'un doigt ou orteil en "saucisse"(fig 8), risque de raideur séquellaire (surtout à la main), voire de raideur en mauvaise position comme par exemple une rétraction des orteils. Ces attitudes vicieuses peuvent apparaître très rapidement, notamment aux pieds.

- Le liquide fabriqué par la membrane synoviale enflammée peut contenir des enzymes qui vont attaquer le cartilage. Cette lésion du cartilage est appelée chondropathie. Quand ces lésions existent, on parle d'arthrite destructrice ou d'arthrite érosive (fig. 9). Ces lésions cartilagineuses sont responsables de douleurs dites mécaniques (survenant surtout après des activités physiques) et d'impotence fonctionnelle. (9)

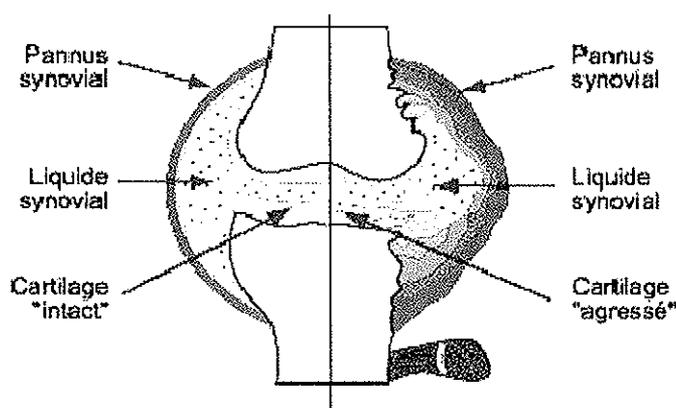


Figure 9 : Différence entre une inflammation de l'articulation régulière et agressive (13)

3.2.2 L'enthésiopathie :

Les enthèses constituent les zones d'insertion dans l'os, des ligaments, des tendons et des capsules (fig. 10). Leur caractère ubiquitaire au sein de l'appareil locomoteur explique le grand polymorphisme clinique et radiologique de leur atteinte.

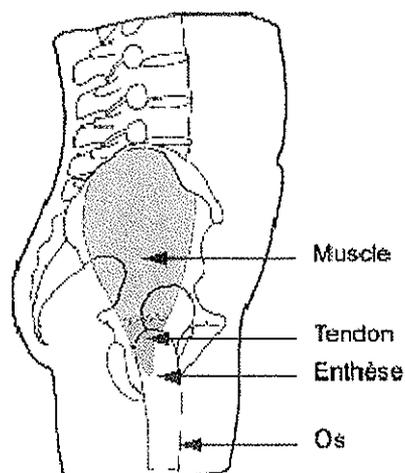


Figure 10 : Localisation de l'enthèse (13)

L'inflammation de l'enthèse va entraîner une douleur qui aura les caractéristiques suivantes :

- Elle est très localisée (située à un point précis : par exemple le talon)
- Elle est réveillée par la pression (en appuyant avec un doigt sur cette région, on réveille la douleur)
- Elle est augmentée à la mise sous tension du tendon.

L'atteinte de l'enthèse ou enthésiopathie est responsable de douleurs très localisées comme par exemple la douleur du talon, douleur de la région des genoux, des épaules, ...

Exemple du talon : les talalgies :

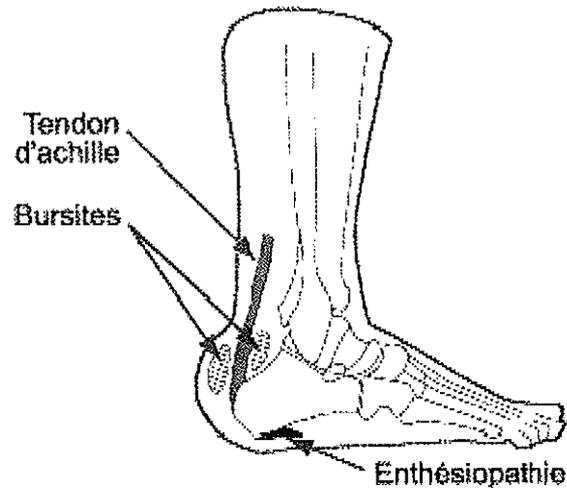


Figure 11 : Talalgie inférieure (13)

La douleur du dessous du talon (terme médical : talalgie inférieure) est une enthésiopathie (fig. 11).

La douleur en arrière du talon (terme médical : talalgie postérieure) peut être due soit à une enthésiopathie, à l'endroit où le tendon d'Achille pénètre dans le calcanéum (dans ces cas, il y a une douleur sans gonflement), soit à une inflammation d'une bourse en avant ou en arrière du tendon d'Achille (on parle alors de bursite pré- ou rétro-achilléenne). La bourse contient du tissu synovial et sert à éviter les frictions contre le tendon d'Achille avec soit la chaussure en arrière, soit l'os en avant. (14)

3.2.3 L'atteinte axiale :

Sur le plan clinique, l'atteinte axiale se rencontre dans 30% des RP, allant des simples douleurs lombo-fessières, radiculalgies, rachialgies jusqu'à l'ankylose rachidienne. L'association atteinte axiale et périphérique est très évocatrice du diagnostic.

Atteinte des sacro-iliaques :

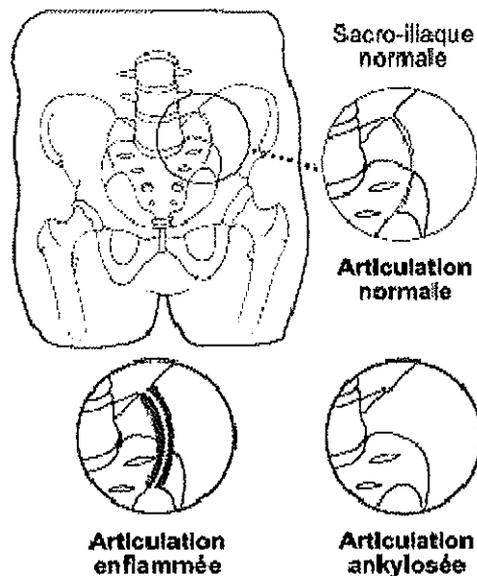


Figure 12 : Evolution de l'atteinte des sacro-iliaque (13)

Atteinte du rachis :

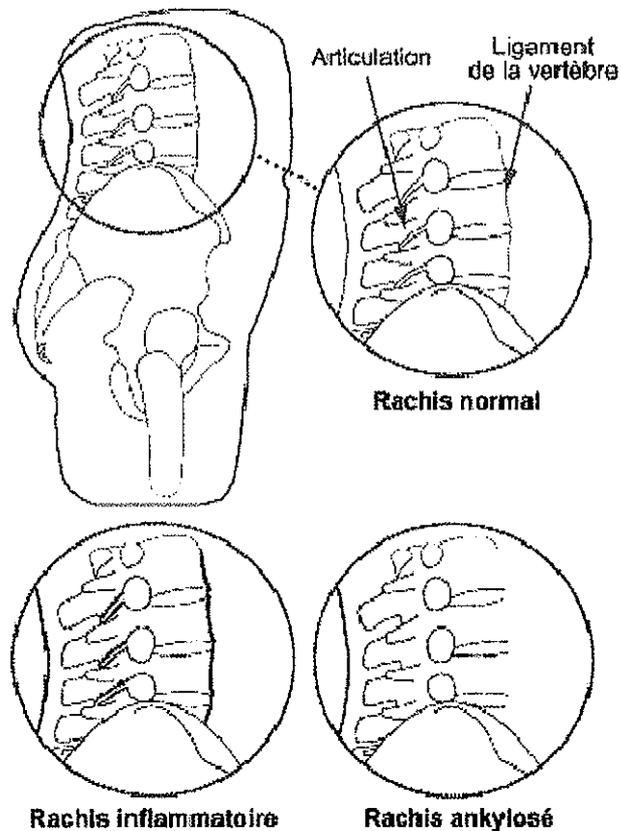


Figure 13 : Evolution de l'atteinte du rachis (13)

L'ankylose est due à l'ossification des ligaments et des articulations entourant les vertèbres. Elle est responsable d'une perte de la souplesse rachidienne (raideur). Cette raideur peut se faire dans une position normale ou anormale (attitude vicieuse)

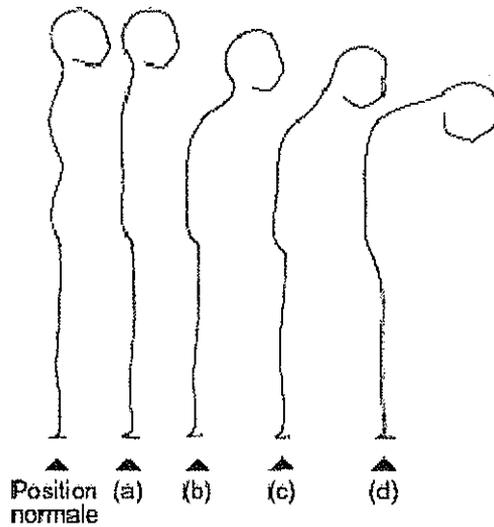


Figure 14 : Evolution vers l'ankylose (13)

- (a) : perte de la lordose lombaire : perte de la cambrure des reins.
- (b) : cyphose dorsale : position penchée en avant
- (c) : ankylose du cou : le patient essaie de corriger la position penchée en relevant la tête.
- (d) : le patient ne peut plus voir face à lui.

Remarque : l'ankylose est rarement observée à l'heure actuelle. (fig. 14, 15)



Figure 15 : Personne présentant une ankylose du rachis (3)

3.3 HLA B27 et Spondylarthropathie :

Le système HLA est un groupe d'antigènes d'histocompatibilité, présent à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Ces antigènes correspondent à un locus complexe comportant de nombreux allèles. En fonction du locus sur lequel l'allèle apparaît, on désigne par : HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-Dr, Dp et Dq. ils jouent un rôle important dans le phénomène de rejet des greffes et dans certaines maladie chroniques.

Le terrain génétique est déterminant, comme l'atteste la très forte association avec l'antigène HLA-B27 présent chez 90 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Cependant, la simple présence de HLA-B27 ne suffit pas car cet antigène est présent chez 6 à 8 % des sujets caucasoïdes sains. Le rôle d'autres facteurs intervient car le risque de spondylarthropathie n'est que de 1,5 et 3,5% chez un sujet HLA B27 sans antécédent familiaux de spondylarthrite alors qu'il est de 15 à 20 % si le sujet à des antécédents familiaux. (6)

La fréquence de HLA-B27 dans la population générale et dans les spondylarthropathies (dans la population caucasienne) est :

Population générale 8 %

Spondylarthrite ankylosante 90 %

Arthrites réactionnelles 60 à 80 %

Rhumatisme psoriasique 20 à 30 %

Rhumatisme des entérocolopathies 75 %

Uvéites antérieures aiguës 40 à 60 %

Pour le rhumatisme psoriasique l'association avec le HLA B27 est surtout retrouvée avec les manifestations rachidiennes de celui-ci. Les antigènes HLA B13, B17 et B38 sont retrouvés dans les formes périphériques. (4)

Bien qu'il existe plusieurs modèles animaux permettant de les étudier, la physiopathologie précise des SpA reste actuellement mal connue. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont évoquées : le HLA-B27 porterait des motifs analogues à certains déterminants antigéniques bactériens (mimétisme moléculaire), ce qui pourrait faciliter, à l'occasion d'une infection bactérienne, une rupture de la tolérance vis à vis du HLA-B27. Le rôle de présentation antigénique de la molécule HLA de classe I, ainsi que l'isolement de bactéries ou de constituants bactériens dans le tissu synovial ou le liquide articulaire plaident en faveur d'une origine microbienne des SpA. (15) (4)

4. Diagnostic :

4.1 Les signes cliniques :

L'association d'une atteinte articulaire inflammatoire chronique axiale ou périphérique est très suspecte de rhumatisme psoriasique (RP) dès que s'y associent les lésions cutanées caractéristiques.

Les difficultés sont maximales en leur absence et l'aide des particularités sémiologiques du RP est alors capitale. L'existence d'un antécédent familial de psoriasis doit attirer l'attention.

4.2 Les signes biologiques :

Il n'y a pas d'élément spécifique :

– les marqueurs d'inflammation (vitesse de sédimentation) sont parfois élevés en cas de poussée évolutive surtout polyarticulaire

- le facteur rhumatoïde est en général absent ou présent à taux faible (5 à 15% des malades)
 - une hyperurécémie liée au psoriasis est présente dans 10% des cas (elle ne doit pas égarer le diagnostic)
 - HLA B27 est présent dans 20 à 30% des cas et est associé aux formes axiales.
- (8)

4.3 Les signes radiologiques :

4.3.1 Caractéristiques générales :

Bien qu'appartenant aux spondylarthropathies, le RP possède des caractéristiques radiologiques qui lui sont propres et qui orientent souvent le diagnostic. Il s'agit de l'association :

- De lésions destructrices (érosion marginale, ostéolyse)
- De lésions reconstructrices (hyperostose, appositions périostées, enthésiophytes souvent exubérants surtout au rachis, ankylose).

L'ostéolyse précède l'ankylose, ce qui illustre le caractère secondaire de l'atteinte synoviale (mais l'ankylose sur une articulation peut coexister avec l'ostéolyse sur une autre). Les images érosives progressent en général de la périphérie vers le centre ; elles peuvent aboutir à l'image classique en « pointe de crayon » (amincissement des têtes métacarpiennes ou métatarsiennes avec cupule de la base de la phalange) ou à une ostéolyse complète (acroostéolyse des houppes phalangiennes, arthrite mutilante) (fig. 16).

Les enthésites se traduisent ensuite par l'induction d'une reconstruction ostéopériostée (enthésophytes souvent « grossiers », épais), puis l'ankylose osseuse peut s'installer (parfois de façon asymptomatique), notamment aux articulations inter phalangiennes. (8)

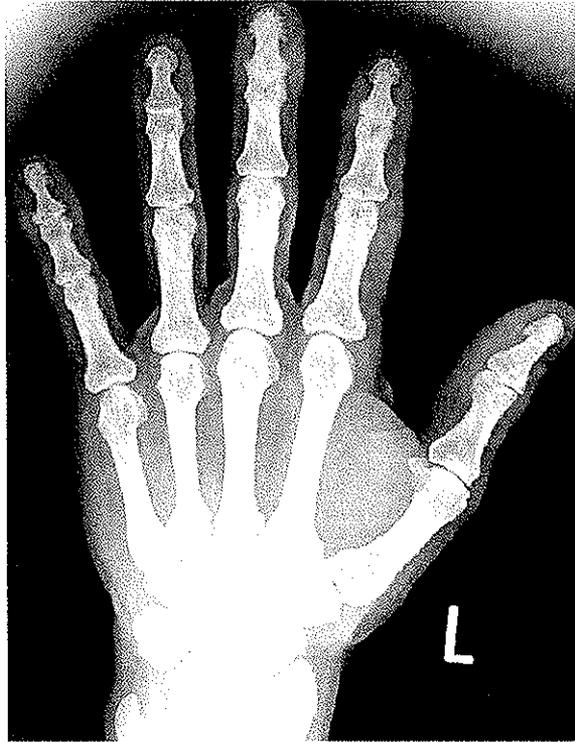


Figure 16 :Erosions et hyperostoses des houppes (3)

4.3.2 Atteinte axiale :

Elle est caractérisée par l'asymétrie de la sacroiliite et par l'existence de syndesmophytes grossiers et asymétriques, avec ossification en agrafe, de localisation préférentielle cervicodorsale (fig. 17). (8)



Figure 17 : Ankylose des sacro-iliaques (3)

4.3.3 Atteinte au pied :

Au talon, l'aspect initial est celui d'une érosion postérieure ou inférieure (insertion du tendon d'Achille ou de l'aponévrose plantaire), puis apparaît la reconstruction périostée puis l'aspect de « pseudo-épine ». Dans les formes évoluées, une périostite engainante et exubérante du calcanéum peut apparaître. (8)

4.3.4 Atteinte des orteils et des doigts :

Les critères radiographiques des doigts et des orteils sont très variés, ils associent :

- arthrite érosive d'une articulation inter phalangienne distale (fig. 18)
- ostéolyse inter phalangienne donnant un interligne anormalement élargi et des surfaces adjacentes très nettement délimitées
- ankylose d'une articulation inter phalangienne
- périostite juxta-articulaire en spicule ou en bande d'un doigt ou d'un orteil
- résorption de la houppe phalangienne ou ostéopériostite de la phalangette (3) (8)



Figure 18 : Erosion des phalangettes des orteils (3)

4.4 Diagnostique différentiel :

Les affections mycosiques et la dermite séborrhéique prêtent parfois à confusion et nécessitent l'avis d'un dermatologue concernant le diagnostic du psoriasis cutané.

Pour le RP il s'agit surtout de la polyarthrite rhumatoïde et des autres spondylarthropathies.

La distinction entre un RP et une arthrose digitale érosive est parfois difficile et repose sur le caractère plus érosif et reconstructeur du RP et une atteinte en général plus focale au cours de l'arthrose. Les affections microcristallines, notamment la goutte, peuvent parfois être évoquées. (8)

5. Evolution :

Le RP est un rhumatisme généralement peu invalidant, bien maîtrisé par les traitements dont on dispose actuellement. Son évolution est toutefois difficilement prévisible, et même si le pronostic est moins sévère que celui de la PR, son évolution reste capricieuse :

- A un temps donné : dans 20% des cas, on trouve des lésions destructrices sévères
- A deux ans : 47% des patients sont érosifs
- A dix ans : atteintes de plus de cinq articulations chez plus de 47% des patients
- Un handicap fonctionnel important chez 11% des patients
- Une augmentation de la mortalité.

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- Lésions destructrices précoces
- Atteintes de plus de 5 articulations
- Traitement important lors de la première consultation
- VS élevée. (3) (9)

DEUXIEME PARTIE : LES TRAITEMENTS DU RHUMATISME PSORIASIQUE

1. Traitements symptomatiques :

1.1 AINS et antalgiques :

Le maître-symptôme en rhumatologie est la douleur. Pour la plupart des maladies qui concernent les rhumatologues, l'inflammation, à expression locale ou générale, est à l'origine du phénomène douloureux. Dès lors, il n'est guère surprenant que les AINS, plus que les simples analgésiques, soient régulièrement prescrits. (6)

1.1.1 AINS :

1.1.1.1 définitions et utilisation :

Les AINS, disponibles en thérapeutique, appartiennent à des familles chimiques plus au moins éloignées. La principale différence pratique entre ces familles est la pharmacocinétique, en particulier la demi-vie.

Les familles d'AINS sont les suivantes (par ordre d'arrivée sur le marché) :

- Les salicylés à demi-vie brève
- Les pyrazolés (phénylbutazone : BUTAZOLIDINE®) à demi-vie longue
- Les acides fénamiques (acide niflumique : NIFLURIL®) à demi vie brève
- Les indoliques (indométacine : CHRONO-INDOCID®...) à demi vie brève
- Les arylcarboxyliques (ibuprofène : ADVIL®, NUROFEN® ; kétoprofène : PROFENID® ; naproxène : APRANAX®) à demi vie brève
- Les dérivés phényl-acétiques (diclofénac : VOLTARENE®) à demi-vie brève

- Les oxicams (piroxicam : BREXIN[®], FELDENE[®]; tenoxicam : TILCOTIL[®]) à demi-vie longue
- Les coxibs (célécoxib : CELEBREX[®]) à demi-vie longue

Les AINS sont le traitement essentiel des spondylarthropathies. Leur utilisation est justifiée particulièrement lors des poussées de la maladie. Des nombreux travaux consacrés à ce sujet, il est difficile d'individualiser les meilleures molécules dans leur rapport efficacité /tolérance, du fait de la variabilité du type d'étude, de la pharmacologie, des doses utilisées et des demi-vies des différents produits (tab. 1).

Ces AINS doivent être administrés à doses maximales et à des horaires permettant, en fonction de leur demi-vie, de « couvrir » la deuxième moitié de la nuit et la période matinale. Si ces conditions sont respectées, leur efficacité est très fréquente et rapide.

Les AINS peuvent être utilisés dans les formes axiales et périphériques, récentes ou anciennes, de la maladie. La réponse thérapeutique reste cependant peu prévisible, du fait d'une variabilité individuelle : il faut parfois essayer plusieurs classes d'AINS différents sur quelques jours avant de trouver celle qui offre le meilleur résultat pour un patient donné. Cette efficacité doit être testée, en réservant la phénylbutazone pour les cas les plus graves du fait d'effets secondaires importants. (10)

Tableau 1 : Classification des différents AINS selon leur durée d'action (16)

<i>Nom commercial</i>	<i>DCI</i>
<i>AINS à demi-vie courte (6 heures)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ Profénid ◦ Brufen ◦ Cébutid ◦ Nalgésic ◦ Nifluril ◦ Surgam ◦ Minalfène ◦ Voltarène ◦ Nexen 	<ul style="list-style-type: none"> Kétoprofène Ibuprofène Furbiprofène Fénoprofène Acide niflumique Acide tiaprofénique Alminoprofène Diclofénac Nimésulide
<i>AINS à demi-vie intermédiaire</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ Arthrocline ◦ Naprosyne ◦ Apranax ◦ Lodine ◦ Mobic ◦ Celebrex 	<ul style="list-style-type: none"> Sulindac Naproxène Naproxène sodique Etodolac Méloxicam Célécoxib
<i>AINS à demi-vie longue (> 24 heures)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ Butazolidine ◦ Feldène ◦ Tilcotil ◦ Brexin, Cycladol 	<ul style="list-style-type: none"> Phénylbutazone Piroxicam Tenoxicam Piroxicam β cyclodextrine

1.1.1.2 Résistance aux AINS

Une spondylarthropathie réfractaire est donc une spondylarthropathie résistante aux AINS. Les patients qui ont une contre indication aux AINS posent des problèmes similaires.

Avant d'affirmer une résistance aux AINS, il faut vérifier que la dose utilisée est suffisante. Lors des poussées de la maladie, les AINS doivent parfois être prescrits sous forme de traitement d'attaque à dose maximale. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose jusqu'à 1,5 à 2 g/jour le naproxène (dose usuelle : max 1 g/jour), 200 mg/jour pour le diclofénac (max : 150 mg/jour), 400 à 450 mg/jour (max : 300 mg/jour) et 30 ou 40 mg pour le piroxicam. Après quelques jours lorsque la réponse est obtenue, la dose doit être diminuée très progressivement. Il faut aussi vérifier que l'AINS a une demi-vie qui permet d'avoir des concentrations efficaces dans la deuxième partie de la nuit et le matin.

Il est difficile de donner une hiérarchie dans les AINS. Deux d'entre eux, la phénylbutazone et l'indométacine ont une place privilégiée. Dans les formes axiales, la phénylbutazone est l'AINS le plus efficace mais il n'est pas évident que cela soit vrai pour les atteintes périphériques. On utilise en deuxième ligne à la dose de 400, 600 voire 800 mg/jour en traitement d'attaque avec un résultat parfois spectaculaire là où d'autres AINS étaient décevants. Les effets secondaires de ces deux médicaments sont cependant plus importants. (10)

1.1.1.3 Principaux effets indésirables :

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications. Mais l'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la nature de l'AINS et souvent de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés. Les facteurs physiopathologiques et pharmacologiques favorisant la survenue des accidents graves constituent les principales contre-indications et précautions d'emploi des AINS.

- Effets indésirables digestifs : manifestations fonctionnelles (dyspepsie, gastralgies, nausées) résolutive à l'arrêt du traitement, les ulcères gastroduodénaux (moins avec les coxibs) qui apparaissent avec des posologies élevées.
- Réactions cutanéomuqueuses : prurit, éruptions diverses, stomatite, rhinite, bronchospasme et dans une bien moindre mesure, œdème de Quincke ou choc anaphylactique. Elles sont l'expression d'une allergie à la molécule.

- Complications rénales : rétention hydro-sodée avec œdème des membres inférieurs et augmentation de la pression artérielle, insuffisance rénale aiguë, inaugurée par une oligurie réversible à l'arrêt de l'AINS.
- Complications vasculaires : tous les AINS semblent favoriser les accidents thrombotiques par le biais d'une augmentation de la pression artérielle systolique.
- Complications gynéco-obstétricales : possible fermeture prématurée du canal artériel et insuffisance rénale à partir du 6^{ème} mois de grossesse.
- Autres : parfois des troubles neurosensoriels, des ulcérations du grêle, des cytopénies sanguines. (17)

1.1.1.4 Surveillance :

Une utilisation prolongée d'AINS ne se conçoit pas sans une surveillance régulière, clinique et biologique. De plus, certaines associations morbides ou médicamenteuses supposent des contrôles particuliers dans les jours suivant l'introduction de l'AINS, son changement de posologie, voire son arrêt :

- INR (mode d'expression du temps de quick non influencé par la variété de thromboplastine utilisée, il est normalement égal à 1) si le malade est sous anti vitamine K
- PA (pression artérielle) s'il suit un traitement antihypertenseur
- Lithiémie
- Créatinine sérique et diurèse s'il est à risque rénal
- Etat cardio-pulmonaire s'il est insuffisant cardiaque. (17) (7)

1.1.2 Antalgiques et myorelaxants :

Ils peuvent être utilisés en complément des AINS, surtout en cas de manifestations enthésiopathiques ou rachidiennes ; de plus ils permettent de faciliter la rééducation.

Selon la fréquence et l'intensité de la douleur le prescripteur choisira dans la classification des antalgiques de l'OMS. (Annexe 1) (6)

1.2 Gestes locaux :

Synoviorthèse, synoviolyse, synovectomie, physiothérapie, ergothérapie, orthèses de repos ou de correction, kinésithérapie, et chirurgie orthopédique ont autant d'importance que dans la polyarthrite rhumatoïde. Les infiltrations à l'aide d'un corticoïde en suspension seront espacées le plus possible pour éviter une corticothérapie transarticulaire. Rappelons qu'il ne faut jamais infiltrer à travers une plaque de psoriasis en raison du risque septique. (6)

1.3 Corticothérapie :

La corticothérapie par voie locale est utilisée lors de gestes locaux vus précédemment mais la corticothérapie par voie générale est habituellement contre indiquée, exposant au risque de déstabilisation du psoriasis et de rebond à la diminution des posologies et au sevrage. Elle pourrait être utilisée dans certaines formes sévères rebelles aux autres thérapeutiques. (1)

2. Traitements de fonds :

2.1 Sulfasalazine :

C'est une molécule composée d'acide 5-aminosalicylique et d'un sulfamide lui servant de transporteur jusqu'au niveau colique et responsable de la majorité des effets indésirables. La Sulfasalazine agit par des mécanismes multiples et mal élucidés : action immunosuppressive, action anti-inflammatoire et sur la synthèse des prostaglandines.

La SALAZOPYRINE® est indiquée en gastro-entérologie dans la rectocolite hémorragique en poussée et en prévention des poussées évolutives, dans la maladie de Crohn colique en poussée et en rhumatologie dans la PR.

Plusieurs essais randomisés et contre placebo prouvent l'efficacité partielle de la Sulfasalazine dans l'arthropathie psoriasique. La posologie est de 2 à 3g par jour, à atteindre par paliers de 500 mg par semaine. La tolérance est satisfaisante avec même quelques cas d'amélioration du psoriasis. L'effet est rapide et les intolérances précoces, si elles doivent survenir.

La contre indication majeure est un antécédent allergique aux sulfamides ou aux salicylés.

La bonne indication est le rhumatisme psoriasique bénin rebelle au traitement symptomatique habituel. (18) (6)

2.2 D-pénicillamine :

C'est le traitement de fond sulfhydrylé de la PR utilisé dans les formes sévères et évolutives résistantes aux autres traitements.

Quelques études ouvertes et une seule versus placebo montrent la relative efficacité du TROVOLOL® dans les atteintes périphériques du rhumatisme psoriasique. (6) (18)

2.3 Les immunosuppresseurs :

2.3.1 Le Méthotrexate :

Le Méthotrexate est un analogue de l'acide folique, agissant comme faux substrat qui inhibe compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloque la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Il est utilisé dans de très nombreux protocoles anticancéreux, et à faible dose dans certaines affections chroniques invalidantes.

C'est le traitement de référence à prescrire en priorité dans le rhumatisme psoriasique destructeur, le Méthotrexate a un effet bénéfique à la fois articulaire

et cutané. La posologie est de 7,5 à 25 mg par semaine par voie orale ou intramusculaire, un jour par semaine. L'action est rapide et les effets secondaires hépatiques, hématologiques, pulmonaires et tératogènes sont bien connus. La cytolyse hépatique et les troubles digestifs ainsi que l'alopécie sont raréfiés par la prise d'acide folique. L'hépatite chronique est très rare alors que c'était la complication que l'on craignait le plus au début de l'utilisation de ce traitement.

Actuellement, on craint surtout les complications hématologiques (leucopénie, thrombopénie) parfois précoces et la pneumopathie d'hypersensibilité annoncée par une toux sèche et une dyspnée d'effort inopinée.

Son association avec l'aspirine et la phénylbutazone est fortement déconseillée.
(18) (13)

2.3.2 Ciclosporine :

C'est un polypeptide ayant permis d'améliorer considérablement les résultats des allogreffes d'organes et de moelle osseuse et également certaines pathologies auto-immunes, il agit en inhibant de façon sélective et réversible la production par les lymphocytes T amplificateurs (CD4) des interleukines ou lymphokines, sans diminuer l'hématopoïèse ni modifier les fonctions des phagocytes.

D'utilisation plus récente dans cette indication, cette molécule représente une avancée thérapeutique de par son efficacité sur les lésions cutanées du psoriasis, mais également sur les manifestations articulaires, pour certains malades résistant aux traitements classiques.

Les effets indésirables : néphrotoxicité, hépatotoxicité, hyperurécémie, HTA, anorexie, sont limités par l'emploi de faibles posologies.

Dans l'arthropathie psoriasique la ciclosporine est indiquée à la dose de 3,5 à 6 mg par kg et par jour. (18) (9)

2.3.3 L'Azathioprine :

L'azathioprine est immunodépresseur à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques, il agit principalement sur les lymphocytes T mais aussi sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques, il a un effet antiprolifératif inférieur à celui du cyclophosphamide et donc une toxicité moindre.

Des études ouvertes sur de faibles effectifs suggèrent une bonne efficacité articulaire et cutanée ainsi qu'une tolérance. La posologie est de 1 à 2,5 mg par kg et par jour. L'IMUREL® reste toutefois un traitement d'exception, à réserver aux rhumatismes psoriasiques destructeurs et réfractaires, en raison du risque hématologique, son utilisation ne doit pas dépasser 18 à 24 mois. (18) (6)

2.3.4 Léflunomide :

Il s'agit d'un inhibiteur oral de la synthèse des pyrimidines, donc l'efficacité dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis vient d'être démontré par une étude multinationale, randomisée en double insu contre placebo. La posologie est de 100 mg par jour pendant 3 jours, puis 20 mg par jour.

La tolérance est bonne, avec parfois la survenue de ténosynovites ou de tendinopathies iatrogéniques qu'il ne faut pas toujours attribuer au rhumatisme psoriasique.

La contre indication particulière est l'HTA (hypertension artérielle) mal contrôlée. L'inconvénient majeur est l'élimination très lente du produit qui oblige à prolonger la contraception au moins 9 mois après l'arrêt du traitement.

L'ARAVA® prend place, à côté du méthotrexate, dans le traitement de première intention du rhumatisme psoriasique actif ou destructeur. (6)

2.3.5 Biothérapie :

Les biothérapies, à l'image des anti-TNF et des anti-IL-1, sont des immunothérapies ciblées qui ont des applications particulièrement intéressantes dans les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes. Actuellement, les thérapeutiques anti-TNF sont le traitement de référence dans les formes sévères et actives de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthropathie.

L'extraordinaire développement de ces molécules s'explique non seulement par leur efficacité symptomatique, mais aussi par leur capacité à bloquer les phénomènes destructeurs parfois de façon prolongée.

Dans le rhumatisme psoriasique, les anti-TNF α sont utilisés en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ou le léflunomide. L'Etanercept (ENBREL®) est prescrit à la posologie de 25mg deux fois par semaine en sous-cutané. L'Infliximab (REMICADE®) est administré en perfusion généralement à la dose de 3 à 5 mg par kg aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 8 semaines. L'efficacité de l'Adalimumab (HUMIRA®) vient d'être évaluée dans une étude non encore publiée. Elle confirme la diminution significative des signes et symptômes articulaires du RP ainsi qu'une amélioration de la dermatose, déjà constatée lors d'essais préliminaires. La posologie est d'une injection sous-cutanée tous les 8 jours en monothérapie ou tous les 15 jours en association avec le méthotrexate. (6)

3. Médicaments rhumatologiques autorisés pendant la grossesse

Il n'y a pas de contre indication grossesse et rhumatisme psoriasique pour le bébé, par contre pendant la gestation la mère doit endurer les douleurs

rhumatismales dut à l'arrêt de certains médicaments. D'autres heureusement, sous surveillance médicale, peuvent être continué pendant la grossesse, ou une partie de la grossesse.

3.1 Médicaments à l'usage du rhumatologue et prescription durant la grossesse Autorisés :

Souvent ne présentant que des précautions d'emploi pendant la grossesse, ces spécialités sont les plus utilisées durant la gestation :

- Antalgiques de niveau I
- Corticoïdes (prednisone)
- Aspirine (faible dose)
- Azathioprine
- Colchicine
- Sulfasalazine

3.2 Autorisés uniquement après avis spécialisé :

Si les douleurs sont trop sévères, certaines molécules d'ordinaire contre indiqué peuvent autorisées après avis médicalisé :

- Antalgiques de niveau II ou III
- Antidépresseurs
- Ciclosporine
- AINS (second trimestre)

La stratégie thérapeutique dépend du contexte de survenue. Lorsqu'il s'agit d'une pathologie acquise durant la grossesse (canal carpien, lombalgies, lombosciatique), il convient de privilégier les traitements locaux (infiltrations, orthèses), les mesures physiques et de se limiter aux analgésiques conventionnels en particulier au cours du premier trimestre. Les AINS ne sont pas contre-indiqués au 2e trimestre mais doivent être limités à de courtes périodes et bien sûr interrompus définitivement au début du 6e mois. Lorsqu'il

s'agit d'une maladie inflammatoire connue, deux situations se présentent : instauration d'un traitement de fond qui doit tenir compte du désir d'enfant du couple, à évaluer a priori, ou maladie déjà traitée et équilibrée. Selon le risque tératogène de chaque molécule, il faut veiller à la qualité de la contraception et à son observance pour éviter les grossesses non désirées et les mesures de suivi thérapeutiques souvent mal vécues. (19)

4. Traitement de la dermatose psoriasique :

4.1 Traitements locaux :

Ils sont surtout représentés par les dermocorticoïdes et les analogues de la vitamine D₃.

Les dermocorticoïdes sont surtout utilisés en pommade (lésions sèches). Les crèmes sont réservées aux plis et les lotions au cuir chevelu. Leur effets secondaires sont nombreux (atrophie cutanée, complications infectieuses locales...) et il est conseillé d'effectuer des traitements à durée limitée.

Les analogues de la vitamine D₃ (Calcipotriol, Calcitriol, Tacalcitol) peuvent être associés avec les dermocorticoïdes (DAIVOBET®). Il ne faut pas dépasser 100g de topique par semaine. Ils n'ont pas d'effet secondaire atrophiant, ils peuvent faire apparaître une irritation et une hypercalcémie en cas d'applications prolongées sur de grandes surfaces.

Autres traitements locaux incluent :

- Bains et émoullients
 - Acide salicylique : effet kératolytique pour décaper les lésions très squameuses avant une puvathérapie.
 - Rétinoïdes : ils sont réservés à des psoriasis très limités (Tazarotène).
- (20) (2)

4.2 Photothérapie :

Il existe pour le psoriasis deux types de photothérapie :

- Puvathérapie : association d'un psoralène photo sensibilisant et d'une irradiation UVA. Vingt séances en moyenne à raison de trois séances par semaine. Le psoralène doit être pris deux ou trois heures avant la séance, ses effets indésirables sont : nausée et troubles digestifs. La Puvathérapie peut induire une sécheresse de la peau et un risque de cancer.
- Photothérapie UVB à spectre étroit ne nécessitant pas la prise de psoralène préalable. Même posologie.

Résultats : rémission dans environ 80% des cas après 20 à 30 séances, comparable pour les deux méthodes. (2) (20) (21)

4.3 Traitements généraux :

4.3.1 Rétinoïdes par voie générale :

L'Acitrétine (SORIATANE®) se présente sous forme de gélules, en une prise quotidienne : 25 à 30 mg par jour. Les effets secondaires sont habituellement bénins et dose-dépendant : sécheresse des muqueuses, de la peau, risque d'élévation des paramètres lipidiques et des transaminases.

Contres indications : grossesse, allaitement, femme en âge de procréer n'ayant pas de moyen de contraception efficace, anomalies du bilan hépatiques ou lipidique. (2) (21)

4.3.2 Méthotrexate :

Il est utilisé en dose faible (7,5 à 25 mg) en administration hebdomadaire soit en une injection IM unique, soit par voie orale.

Les effets indésirables nombreux : troubles hépatiques, pulmonaires, infectieux, hématologiques...impliquent une surveillance mensuelle stricte (NFS, bilan hépatique et rénal). (20) (21)

4.3.3 Ciclosporine :

La ciclosporine peut s'utiliser dans les psoriasis graves, en particulier chez l'adolescent ou le jeune adulte.

Le NEORAL[®] se prend en deux prises journalières pour 2,5 à 5 mg par kg et par jour.

La ciclosporine est contre-indiqué avec l'insuffisance rénale ou hépatique, antécédents de carcinome sous puvathérapie. A éviter pendant la grossesse et après 40 ans. (20) (21)

TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT PAR BIOTHERAPIE LES ANTI-TNF α

1. Généralités sur la biothérapie :

1.1 Définition :

Les biotechnologies sont définies comme les applications des principes des sciences et de l'ingénierie au traitement des matières par les agents biologiques dans la production des biens et des services d'après l'OCDE (organisation du commerce et du développement des entreprises).

La biotechnologie est l'ensemble des procédés utilisant des processus biologiques, des organismes vivants à des fins industrielles. C'est le recours à des techniques biologiques pour mettre au point de nouveaux produits utilisés en médecine et dans l'industrie. Ces techniques consistent souvent à modifier des gènes ou à en transférer d'une espèce à une autre.

Elles présentent un intérêt scientifique et économique croissant pour le développement de nouveaux médicaments et celui de nouvelles thérapeutiques.
(9) (22)

1.2 Historique :

Conceptuellement, les premières immunothérapies « modernes » ont été les thérapeutiques anti-rejets avec les sérums anti-lymphocytaires, les anticorps monoclonaux anti-lymphocytaires anti-CD3 et les inhibiteurs des lymphocytes T (ciclosporine, acide mycophénolique, tacrolimus). En fait, ce concept est plus ancien car il y a bien longtemps que le drainage du canal thoracique, l'irradiation lymphoïde ou les épurations plasmatiques avaient été utilisés en s'appuyant sur des hypothèses immuno-pathologiques.

Comme souvent en médecine, c'est l'outil qui a permis un véritable progrès car, les grandes cibles thérapeutiques dans les maladies inflammatoires, comme le TNF-alpha et l'interleukine-1, étaient déjà connues de nombreuses années. La notion de biothérapie apparaît donc il y a une vingtaine d'années avec le développement des premiers anticorps monoclonaux initialement artisanaux (anti-lymphocyte T(CD4), anti-lymphocyte B(CD20)).

Depuis une dizaine d'années, on assiste à une véritable explosion de ces biothérapies, en particulier en raison du développement industriel des deux anticorps monoclonaux, l'un développé dans les lymphomes (rituximab), l'autre dans les maladies inflammatoires (influximab). (9) (22)

1.3 Une révolution :

L'apport des biotechnologies dans le domaine de la recherche a déjà contribué à la mise à disposition de nombreux médicaments et a permis de sauver ou d'améliorer des milliers de vies humaines que les traitements classiques auraient laissés sans espoir de prévention ou de guérison.

Les technologies développées dans le domaine des sciences du vivant ont, en effet, ouvert de nouvelles approches tant en recherche pure que dans la fabrication même des médicaments innovants. Elles permettent la mise au point de molécules chimiques ciblées, aux mécanismes nouveaux, mais aussi la conception et la production de médicaments à partir de la matière vivante : tissus, cellules, protéines, ce sont les bio médicaments. Les vaccins ont été précurseurs dans cette utilisation de micro-organismes vivants mais il faut également citer les insulines recombinantes dans le traitement du diabète qui se substituent depuis plus de vingt ans aux produits d'extraction, précédemment utilisés.

Les biotechnologies constituent un secteur stratégique d'un point de vue économique et social. A l'échelon international, les produits biologiques représentent aujourd'hui 40% du total des produits enregistrés et, si on tient compte des médicaments chimiques développés à l'aide des biotechnologies, on peut estimer que plus de 50% des nouveaux médicaments en sont désormais issus, et notamment les plus innovants (insuline, hormone de croissance, vaccins, anticorps monoclonaux, etc...) et près de 250 millions de patients dans le monde bénéficient déjà des avancées par des biotechnologies, tant au niveau du diagnostic que des traitements. Les produits biopharmaceutiques représentent désormais la moitié des essais cliniques. (9) (22)

1.4 Biothérapie et rhumatisme psoriasique :

Le traitement du RP a considérablement évolué depuis l'avènement des biothérapies. Dans la forme active de ce rhumatisme inflammatoire, résistant aux traitements classiques (méthotrexate, léflunomide ou sulfasalazine), l'utilisation d'un ou de plusieurs anti-TNF α disponibles sur le marché depuis 1999 (étanercept, infliximab, adalimumab) permet d'obtenir une réponse parfois inespérée. Une amélioration clinique, biologique, radiologique (ralentissement voire arrêt de la destruction ostéocartilagineuse : effet structural) ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie est constatée. Néanmoins l'utilisation d'un de ces trois anti-TNF α n'est pas toujours un succès, tant pour l'efficacité que pour la tolérance. (23)

1.4.1 Codification de la prescription :

Des recommandations pour l'utilisation des anti-TNF α , proposées par le Club rhumatisme et inflammation (CRI), sous l'égide de la Société Française de Rhumatologie (SFR), ont été élaborés fin 2004 et publiés en 2006. (ANNEXE 2)

L'objectif est de définir les éléments nécessaires pour identifier les personnes souffrant de SA et de RP, candidat à un traitement par anti-TNF α , de définir les modalités d'initiation d'un tel traitement et de préciser les adaptations éventuelles du traitement anti-TNF α en fonction de la réponse thérapeutique observée.

A partir de là un groupe d'experts et un groupe de lecteurs externes ont pu rédiger l'indication de l'anti-TNF α chez une personne atteinte de SA et RP (le rhumatisme psoriasique nous intéressant plus particulièrement). (24)

1.4.1.1 Diagnostic de RP :

L'indication des anti-TNF α peut être considérée si le diagnostic de RP est certain. Cette attitude est fondée sur plusieurs éléments : les données des effets thérapeutiques contrôlés, les avis d'experts étrangers, en particulier les

recommandations de l'ASAS, les libellés d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et l'avis des experts du groupe de travail.

Cette certitude s'appuiera pour le RP sur des critères validés tels que ceux de Moll et Wright, les critères CASPAR ou les critères d'Amor (tab. 2). (24)

Tableau 2 : Critères d'Amor. Diagnostic = score supérieur à 6 points

Catégorie	Critère	Points
Signes cliniques ou histoire clinique	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1 point
	Douleurs fessières uni- ou bilatérales	1 point
	Douleurs fessières à bascule	2 points
	Oligoarthritis asymétrique	2 points
	Doigt ou orteil « en saucisse »	2 points
	Talalgie ou autre enthésopathie	2 points
	Iritis	2 points
	Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite.	1 point
	Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entéropathie chronique	2 points
Signes radiologiques	Sacroillite radiologique ≥ stade 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale	3 points
Terrain génétique	Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entéropathies chroniques	2 points
Sensibilité au traitement	Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48 h) des douleurs à leur arrêt	2 points

1.4.1.2 Activité du malade :

Trois critères relatifs à l'activité peuvent s'appliquer à la prise en charge du RP par les anti-TNF α :

- activité de la maladie malgré les traitements conventionnels.
- sévérité de la maladie
- facteurs prédictifs de la réponse au traitement par anti-TNF α

Cependant, il a été décidé de ne retenir l'indication de ces traitements qu'en fonction du premier critère, à savoir la persistance d'une maladie active malgré les traitements conventionnels. Une nouvelle mise à jour des recommandations prenant en compte les deux autres aspects cités sera faite dès que des nouvelles données le permettront.

Les anti-TNF α seront proposés chez des patients avec une maladie active. L'activité de la maladie devra avoir été constatée à deux visites successives, espacées d'au moins quatre semaines. L'activité de la maladie sera définie à partir de deux sources différentes : l'avis du patient (auto-questionnaire) et l'opinion globale du médecin. (24) (10)

1.4.1.3 Traitements antérieurs :

Du fait de leurs effets indésirables potentiellement graves, notamment infectieux, du manque de données de tolérance à long terme et de leur coût, l'utilisation des anti-TNF α est recommandée en seconde intention chez des RP en échec des traitements conventionnels ayant démontré leur efficacité. (24) (25)

1.4.1.4 Indications selon les formes :

Pour les formes à prédominance axiale, les traitements de fond classiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité clinique et/ou structurale. Pour ces formes cliniques, l'échec au traitement conventionnel a été défini par l'échec à au moins trois AINS, à la dose optimale tolérée, sauf contre indication, utilisée pendant une période totale d'au moins trois mois.

Pour les formes à prédominance périphérique, un certain nombre d'essais thérapeutique a suggéré l'efficacité du méthotrexate, du léflunomide, de la sulfasalazine et de la ciclosporine. Pour ces formes cliniques, l'échec aux traitements conventionnels sera défini par la persistance d'une maladie active, comme définie précédemment, malgré au moins quatre mois de traitement par méthotrexate supérieur ou égal à 15mg/s, léflunomide à 20mg/s, ou sulfasalazine supérieur ou égale à 2g/j. (24)

1.4.1.5 Comorbidités à rechercher avant l'initiation d'un traitement anti-TNF α

La liste des contre-indications anti-TNF α a été établie à partir du libellé des AMM, des résumés des caractéristiques des produits, des données de pharmacovigilance françaises, européennes ou américaines.

Ces contre-indications ont été séparées en contre-indications absolues et en contre-indications relatives. Ces dernières sont des comorbidités pouvant justifier d'un avis de spécialiste et devant faire discuter avec le patient des bénéfices et des risques des anti-TNF α dans un tel contexte.

Une séparation entre infection active, aiguë et chronique, et infection non active a été volontairement marquée. Les premières sont des contre-indications absolues à la mise en route d'un traitement par anti-TNF α . Les secondes, incluant par exemple les hépatites C bien contrôlée, deviennent des précautions d'emploi, mais ne contre-indiquent pas l'utilisation des anti-TNF α .
(23) (24)

1.4.2 Les différentes molécules utilisées :

Comme l'insuline, les traitements biologiques utilisés dans le RP doivent, du fait de leur nature protéique être administrés par voie injectable. Les premiers produits qui seront mis à notre disposition appartiennent à deux familles de molécules : les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion.

1.4.2.1 Anticorps monoclonaux :

Les premiers ont été les anticorps chimériques. Ils résultent de la fusion de la fraction de l'anticorps murin porteur de la spécificité antigénique (la région variable) avec la fraction complémentaire, d'origine humaine, d'une immunoglobuline (la fraction constante). L'Infliximab, un anticorps anti-TNF α ,

appartient à ce groupe. De nouveaux types d'anticorps monoclonaux avec des caractéristiques antigéniques beaucoup plus proches des anticorps humains ont été développés.

Les anticorps à séquence entièrement humaine représentent l'aboutissement de cette démarche. Ils sont produits selon deux techniques. La première utilise des souris transgéniques chez lesquelles on a remplacé les gènes codant pour la formation d'anticorps par des gènes humains. En réponse à une immunisation avec un antigène donné, ces souris produisent donc des anticorps de nature humaine. La seconde, beaucoup plus performante, consiste à faire exprimer directement à la surface de bactériophages modifiés génétiquement des anticorps humains. Des milliards d'anticorps peuvent ainsi être évalués grâce à des bibliothèques d'expression phagique, puis sélectionnés et produits en masse. Cette technique a permis de développer le premier anticorps anti-TNF α entièrement humain : l'Adalimumab. (9) (6)

1.4.2.2 Protéines de fusion :

Elles représentent la combinaison au sein d'une même molécule de deux fragments provenant de molécules différentes.

Les protéines de fusion utilisées en thérapeutique résultent en fait le plus souvent de la combinaison de la région constante d'une IgG humaine avec le domaine de fixation d'une protéine membranaire, humaine elle aussi. Ces molécules ont donc une spécificité de fixation pour un ligand ou un corécepteur donné (celui auquel la protéine membranaire native se fixe physiologiquement) et sont capables de se fixer au travers de leur fragment d'IgG aux récepteurs Fc pour les immunoglobulines. En interagissant avec un ligand ou un corécepteur, elles inhibent le signal physiologique qui aurait résulté de l'interaction de celui-ci avec la molécule membranaire native. Par ailleurs, en se fixant aux récepteurs Fc des IgG présents sur certaines cellules cytotoxiques, elles peuvent entraîner la destruction des cellules exprimant le ligand ou le corécepteur dont elles sont spécifiques et avec lequel elles interagissent dans le même temps par leur autre extrémité. Leur caractère humain est un garant de leur tolérance et limite la probabilité de développer des anticorps inhibiteurs.

L'étanercept appartient à ce groupe. Il est constitué de deux monomères de la fraction extracellulaire d'un des deux récepteurs humains au TNF α , fusionnés à la fraction Fc d'une IgG humaine. En se fixant aux formes membranaires et solubles du TNF α , cette molécule inhibe son interaction avec ses récepteurs. (9)
(6)

2. Les anti TNF Alpha :

2.1 Définition du TNF Alpha :

Le TNF α est une cytokine inflammatoire ubiquitaire qui agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Le gène du TNF α est situé sur le chromosome 6 du génome humain.

Chez le sujet sain, l'injection intradermique de TNF α induit rapidement l'activation des cellules endothéliales et un infiltrat de neutrophiles et secondairement une migration des cellules dendritiques épidermiques dans le derme ainsi que le recrutement de LT-CD4.

En dehors du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, le TNF α est en cause dans de nombreuses maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

2.1.1 Activité :

Le TNF α existe sous forme soluble et sous forme transmembranaire. Le TNF α soluble est un homodimère de 17 kDa. Ce polypeptide provient de la coupure de la partie carboxy terminale du TNF α transmembranaire qui fait 26 KDa. Il est sécrété par les monocytes, les macrophages, les mastocytes, les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales, les cellules T et certaines cellules NK. Il a de multiples activités soit anti-inflammatoires et joue aussi un rôle de facteur de croissance dans la régénération physiologique. Au niveau cutané, le TNF α est produit par de nombreux types cellulaires comme les kératinocytes, les

lymphocytes, les fibroblastes, les monocytes et les cellules dendritiques. Peu de choses sont connues sur la fonction biologique du TNF α transmembranaire mais il pourrait jouer un rôle dans des signaux inflammatoires ou cytotoxiques dépendants de contacts cellulaires (fig. 19). (26) (15)

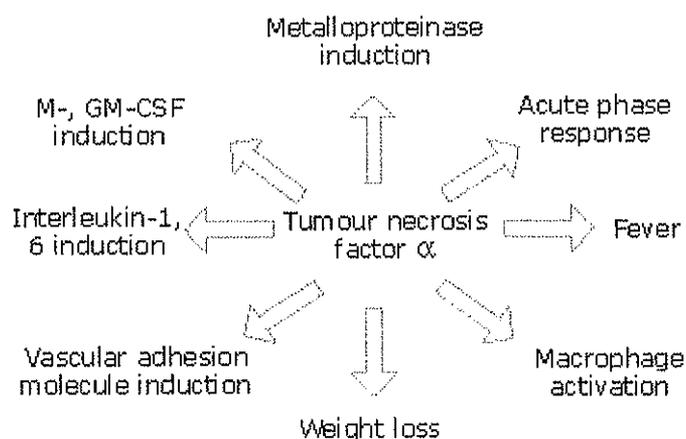


Figure 19 : Action du TNF α (27)

2.1.2 Récepteurs du TNF α :

Il existe deux types de récepteurs au TNF α : le TNF récepteur de type I et le TNF récepteur de type II. Ces deux types de récepteurs sont des glycoprotéines avec un domaine riche en cystéine au niveau de la partie N-terminale extracellulaire. Le récepteur de type I est exprimé sur un grand nombre de types cellulaires alors que le récepteur de type II est présent essentiellement au niveau des cellules endothéliales et des cellules dérivant de la lignée hématopoïétique. Le récepteur de type I apparaît avoir une expression constitutive dans la plupart des types cellulaires alors que le type II semble être inductible. Au niveau cutané, le type I est exprimé au niveau des kératinocytes et des cellules dendritiques des parties superficielles du derme. Le type II n'est pas exprimé au niveau de l'épiderme mais au niveau des cellules dendritiques dermiques. (9) (26)

2.1.3 TNF α et rhumatisme psoriasique :

L'effet pro-inflammatoire du TNF α est également responsable du processus inflammatoire qui touche les articulations dans le cadre de l'arthrite psoriasique. L'analyse du liquide synoviale de patients souffrant de RP montre en effet un taux très élevé de TNF α et d'autres médiateurs pro-inflammatoires. Le profil de cytokines du liquide synovial est en effet similaire à celui retrouvé dans la PR, suggérant que les antagonistes du TNF α pourraient être efficaces dans le traitement du RP. (28) (27)

Une étude clinique menée auprès de 1122 sujets, montrent qu'en plus d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique en allégeant les symptômes des articulations et de la peau, le traitement par anti-TNF α réduit considérablement les ressources cliniques utilisées, le temps d'incapacité de travail et le fardeau des dispensateurs de soins.

Pour exemple le nombre total de congés maladies par mois a baissé de 26%, celui des changements d'occupation à cause de leur maladie pendant l'essai a baissé de plus de 75% et le nombre de patients signalant qu'ils ont dû payer quelqu'un pour les aider dans les tâches ménagères a été divisé par deux. (9)

2.2 Mode d'action des anti-TNF α :

2.2.1 Effets locaux et systémiques de l'inhibition du TNF α :

L'effet rapide de l'administration d'anticorps et de récepteurs solubles anti-TNF α sur les manifestations systémiques et sur les taux des protéines de la phase aigue de l'inflammation confirme l'importance du TNF α dans l'inflammation systémique. Le rapide sentiment de bien-être, décrit par ces patients, est la confirmation de l'effet centrale du TNF α sur des cibles cérébrales, en particulier sur l'hypothalamus.

L'effet anti-inflammatoire est le reflet des actions locales sur l'expression et la composition de la synovite. La migration des cellules inflammatoires contribue à

l'initiation et à la chronicité du processus inflammatoire, menant à la destruction matricielle. La formation de la réaction synoviale inflammatoire dépend d'une étape de néovascularisation, qui est critique pour la migration de ces cellules inflammatoires. Le TNF α induit la migration de ces cellules T à phénotype mémoire sélectionnées pour leur capacité à migrer vers des sites inflammatoires, en particulier articulaires. L'augmentation de l'angiogenèse est une caractéristique importante de la synovite rhumatoïde.

La réduction rapide du gonflement des articulations est un effet saisissant des traitements anti-TNF α avec une diminution de la masse de tissu inflammatoire visualisé en imagerie. (28)

2.2.2 Compréhension de l'effet de l'inhibition isolée du TNF α .

Initialement, la compréhension de l'inflammation se limitait à la prise en compte de l'effet du TNF α et de celui de l'IL-1.

Aujourd'hui les cibles thérapeutiques potentielles comprennent une centaine de cytokines, chémokines et facteurs de croissance ; il faut donc prendre en compte les interactions entre tous ces facteurs avec des phénomènes de synergie et d'additivité. Ces deux cytokines sont fortement connectées dans une cascade d'activation où le TNF α et l'IL-1 stimulent mutuellement leur production et leur action. Cependant, la notion d'un contrôle direct par le TNF α de la production d'IL-1 est loin d'être confirmée. Chez la souris, le concept actuel impliquerait plus directement le TNF α dans l'inflammation systémique et locale, tandis que l'IL-1 contrôlerait plutôt les effets locaux et destructifs sur l'os et le cartilage. (29)

2.3 Propriétés des différentes spécialités utilisées :

2.3.1 Etanercept :

L'étanercept est retrouvée dans la spécialité Enbrel[®] qui se présente sous la forme d'un flacon de poudre blanche stérile lyophilisée et d'une seringue de solvant pour solution injectable (fig. 20).

Enbrel® est un médicament d'exception, il appartient à la liste des substances vénéneuses. Il est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle et sa prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. Il est cependant disponible dans les pharmacies de ville.



Figure 20 : ENBREL® 25mg et 50mg (25)

L'éтанercept est une protéine de fusion du récepteur p75 de facteur nécrosant des tumeurs TNF α . L'éтанercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. L'éтанercept est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée qui a été obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain au facteur nécrosant des tumeurs et le domaine Fc (fraction constante) de l'immunoglobuline humaine IgG1 (fig. 21). L'éтанercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est de 150 kDa. (9) (25)

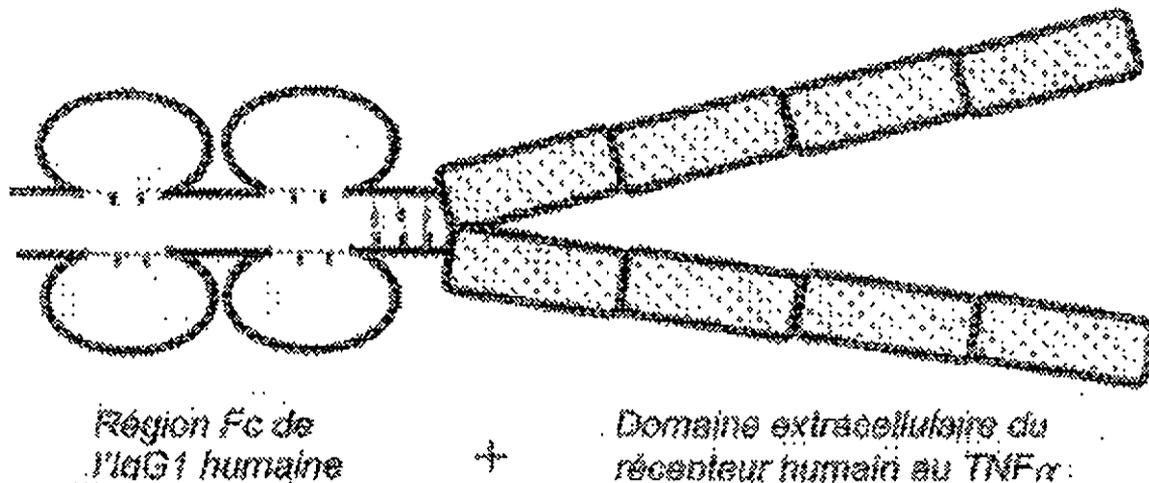


Figure 21 : Etanercept : récepteur soluble du TNF α (9)

2.3.1.1 : Indications :

Les traitements dans la Polyarthrite rhumatoïde sont :

- Le traitement, en association au méthotrexate, de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).
- Le traitement en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée
- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Dans le rhumatisme psoriasique l'étanercept est indiqué dans :

- Le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.

L'indication pour la Spondylarthrite ankylosante est :

- Le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Dans le Psoriasis en plaques il est utilisé dans :

- Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

Il existe aussi une indication pour arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant et l'adolescent âgés de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans. (30) (25)

2.3.1.2 Posologie dans le rhumatisme psoriasique :

La dose recommandée est 25mg administrés deux fois par semaine. L'administration de doses autres que 25mg deux fois par semaine n'a pas été étudiée.

L'administration d'Enbrel® se fait en sous cutanée après reconstitution avec 1 mL d'eau pour préparations injectables. Cette spécialité ne contient aucun agent conservateur antibactérien, et les solutions préparées avec de l'eau pour préparation injectables doivent donc être administrées le plus vite possible, au plus tard dans les six heures qui suivent la reconstitution. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Enbrel® ne doit pas être utilisé si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 min.

2.3.1.3 : Conditions de conservation et stabilité :

Enbrel® doit être conservé entre +2°C et +8°C. Le produit ne doit pas être congelé. La durée de conservation d'Enbrel® est de 3 ans.

Après reconstitution, l'utilisation immédiate du produit est recommandée. La stabilité physicochimique dans les conditions d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre +2°C et +8°C.

Enfin il ne convient pas de congeler Enbrel®. (25) (31)

2.3.1.4 : Mécanisme d'action de l'éтанercept :

L'éтанercept fait partie de la classe pharmacothérapeutique des agents immunosuppresseurs sélectifs. C'est un inhibiteur compétitif de liaison du TNF α à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF α .

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF α .

Le mécanisme d'action supposé d'éтанercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF α aux récepteurs de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF α sont bloquées en rendant le TNF α biologiquement inactif (fig. 22).

L'éтанercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval dont l'activité est induite ou régulée par le TNF α . (26) (30)

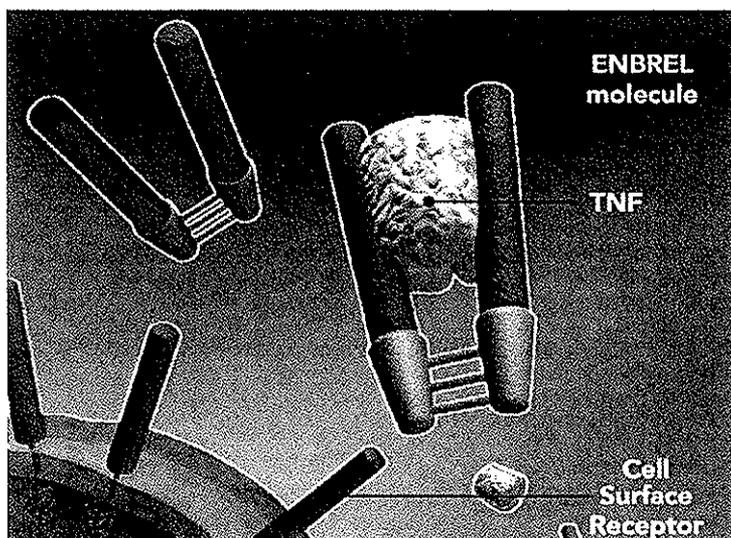


Figure 22 : Action d'étanercept sur le TNF α (28)

2.3.2 Infliximab :

L'infliximab est un anticorps monoclonal homme/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF α et qui est retrouvé dans la spécialité Remicade[®]. (fig. 23)

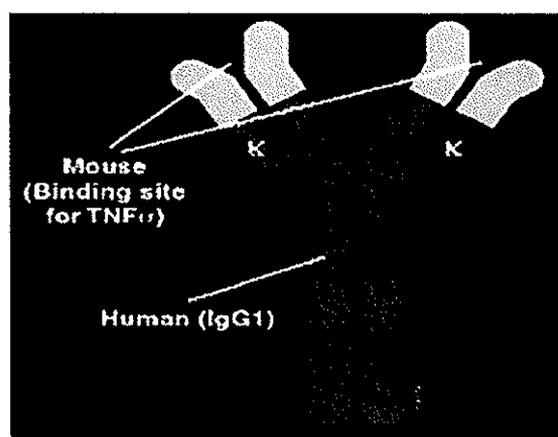


Figure 23 : Structure de l'infliximab (32)

Chaque flacon de Remicade contient 100 mg d'infliximab, qui sera administré par perfusion continue. Après reconstitution chaque ml contient 10 mg d'infliximab (fig. 24). (23)

Remicade® est un médicament dont la prescription est réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en gastro-entérologie, en médecine interne, en chirurgie digestive, ou en rhumatologie. Par contre l'administration de cette spécialité étant particulière, il n'est pas disponible en pharmacie de ville.

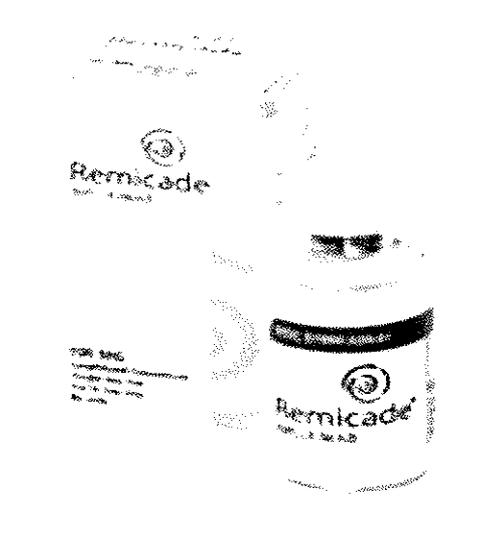


Figure 24 : REMICADE® conditionnement (9)

2.3.2.1 Indications :

L'infliximab a été agréé au niveau européen pour les indications suivantes :

Polyarthrite rhumatoïde :

En association avec le méthotrexate, l'infliximab est utilisé pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez

:

- les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée.
- les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres traitements de fonds.

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.

Maladie de Crohn :

Remicade® est indiqué dans :

- Le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- Le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Spondylarthrite ankylosante

Remicade est indiqué dans : le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Rhumatisme psoriasique

En association avec le méthotrexate, Remicade® est indiqué dans : le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux autres traitements de fonds. (30)

2.3.2.2 Posologie dans le rhumatisme psoriasique :

Le Remicade® est administré à 5 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. L'efficacité et la tolérance n'ont été démontrées qu'en association avec le méthotrexate.

Remicade® doit être administré sous la surveillance et le contrôle de spécialistes du diagnostic et du traitement des maladies inflammatoires articulaires. Les patients traités par Remicade devront recevoir la notice ainsi que la carte de signalement.

La durée de perfusion recommandée est de 2 heures. Tous les patients recevant Remicade® doivent être maintenus en observation pendant au moins 1-2 heures après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol, et la vitesse de perfusion peut être ralentie afin de diminuer les risques de réactions liées à la perfusion surtout s'il y a déjà eu des antécédents. (10) (30)

2.3.2.3 Conservation :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (25°C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé dès que possible et dans les 3 heures suivant sa reconstitution et dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation avant son utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C. (30)

2.3.2.4 Propriétés pharmacodynamiques :

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaire du TNF α mais pas à la lymphotoxine. L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF α dans une grande variété de tests biologiques *in vitro*. L'infliximab a prévenu la maladie chez les souris transgéniques qui développent une polyarthrite suite à l'expression de TNF α humain et lorsqu'il est administré après l'apparition de la maladie, il a permis aux articulations lésées de cicatriser. *In vivo*, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF α humain, processus qui équivaut à la perte de bioactivité du TNF α .

2.3.2.5 Sécurité préclinique :

L'infliximab ne réagit pas de façon croisée avec le TNF α des espèces autres que l'homme et le chimpanzé. Par conséquent, les données de sécurité précliniques standards de l'infliximab sont limitées. Lors d'une étude de toxicité sur le développement conduite chez la souris à l'aide d'un anticorps analogue inhibant sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF α de souris, il n'y avait pas de signe de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Dans une étude sur la fertilité et les fonctions générales de reproduction, le nombre de souris gravides était réduit après l'administration du même anticorps analogue. On ne sait pas si cette observation était due aux effets sur les mâles et/ou sur les femelles. Dans une étude de toxicité à doses répétées conduite pendant 6 mois chez la souris, utilisant le même anticorps analogue anti-TNF α de souris, des dépôts de cristaux ont été observés sur la capsule du cristallin de certains mâles traités. Aucun examen ophtalmologique spécifique n'a été réalisé chez des patients afin d'évaluer la pertinence clinique de ces observations. Des études à long terme pour évaluer le potentiel carcinogène de l'infliximab n'ont pas été effectuées. Les études chez la souris déficiente en TNF α n'ont démontré aucune augmentation des tumeurs par comparaison à des inducteurs et/ou promoteurs de tumeurs connus. (10) (30)

2.3.3 Adalimumab :

L'adalimumab est un anticorps IgG complètement humanisé qui se lie tout comme l'infliximab avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et membranaires du TNF α .

L'adalimumab est retrouvé sous forme injectable par intramusculaire dans l'Humira[®]. Une seringue unidose préremplie de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. (fig. 25)

L'Humira[®] est une spécialité listée (Liste I) faisant partie des médicaments d'exception donc la prescription doit être sur ordonnance de médicament d'exception. La prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne, il doit y avoir une prescription initiale hospitalière de 6 mois. (ANNEXE 3)

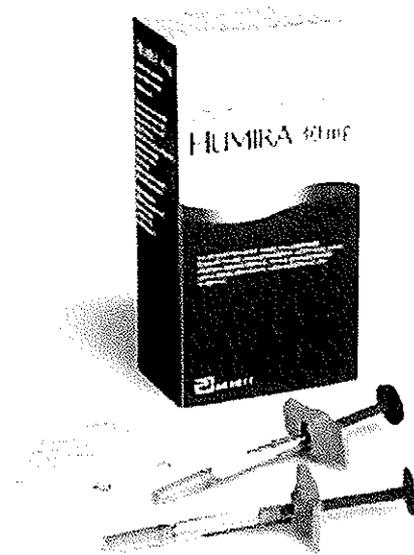


Figure 25 : HUMIRA[®] : conditionnement (33)

2.3.3.1 Indications :

Polyarthrite rhumatoïde :

HUMIRA® en association au méthotrexate est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

HUMIRA® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique :

HUMIRA est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.

Spondylarthrite ankylosante :

HUMIRA est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. (33) (34)

2.3.3.2 Posologie dans le rhumatisme psoriasique :

Le traitement par HUMIRA® doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement du rhumatisme psoriasique. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par HUMIRA®.

Après une formation correcte à la technique d'injection (Annexe 3), les patients peuvent s'auto-injecter HUMIRA®, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié.

La posologie recommandée d'HUMIRA® pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Pour les patients âgés aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. (34)

2.3.3.3 Conservation :

La durée de conservation de l'HUMIRA® est de dix huit mois. Il doit être conservé au réfrigérateur entre +2°C et +8°C. La seringue doit être conservée dans l'emballage extérieur et ne doit pas être congelée. (33)

2.3.3.4 Mécanisme d'action :

L'adalimumab appartient à la classe pharmacothérapeutique des immunosuppresseurs sélectifs.

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF α dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire. L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF α , y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes. (30) (33)

3. La marche à suivre :

3.1 Mise en place :

3.1.1 Bilan pré-thérapeutique :

La prescription des traitements biologiques est encadrée par les libellés des autorisations de mise sur le marché, qui sont relativement précis et qu'il convient de respecter.

3.1.1.1 Infections :

Les infections évolutives, les infections graves antérieures et les infections chroniques récidivantes sont les contre-indications les plus importantes.

Parmi ces infections, la tuberculose à une situation à part au cours de l'inhibition du TNF α . Le cadre de la tuberculose a fait l'objet de recommandations nationales très précises éditée par l'AFSSAPS. Elles ont été actualisées en juillet 2005. Au cours du bilan pré-biothérapie, deux situations peuvent être rencontrées.

Premièrement, le sujet porteur d'une tuberculose latente, qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'un sujet à fort risque de réactivation doit être évalué par un interrogatoire et un examen détaillés :

- Notion et date de vaccination par le BCG et résultats des IDR anciennes
- Notion de comptage (antécédents familiaux)
- Notion d'exposition
- Notion de traitement tuberculeux
- Recherche des signes cliniques de tuberculose maladie
- Radiographie pulmonaire
- Intradermo réaction à la tuberculine.

Deuxièmement, et très rarement, le sujet est porteur d'une tuberculose active. Dans ce cas, le traitement par anti-TNF α doit être différé. Dans tout les cas, tuberculose latente ou active, une chimioprophylaxie doit être mise en route avant d'instaurer une biothérapie.

Concernant les autres infections à rechercher, on a la recherche par sérologie des virus VIH, VHB, VHC car leur présence requière une prise en charge particulière. La recherche, toujours par sérologie, du CMV est aussi recommandée car il y a un risque de réactivation de ce virus sous biothérapie. (24) (35)

3.1.1.2 La vaccination :

Il est nécessaire de vérifier que le patient est à jour en ce qui concerne les vaccinations et rappels obligatoires

Il important de rappeler au patient les vaccinations autorisées et non autorisées sous anti-TNF α (tab. 3). (35)

Tableau 3 : Les vaccins sous anti-TNF α

Autorisés : vaccins inactivés	Non autorisés : vaccins vivants atténués
Hépatite A et B	BCG
Fièvre typhoïde	Fièvre jaune
Grippe	Varicelle
Diphtérie, tétanos, polio, coqueluche	ROR
Hémophilus influenzae	Polio oral
Pneumocoque	
méningocoque	

3.1.1.3 Autres contre-indications :

L'insuffisance cardiaque modérée à sévère est une contre-indication même si elle s'est réduite au cours du temps et il s'agit actuellement d'évaluer soigneusement le bénéfice/risque d'un traitement anti-TNF α .

Les anti-TNF α sont aussi contre-indiqués en cas d'antécédent personnel documenté de pathologie démyélinisante, d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (du fait de l'administration systémique d'une molécule immunogène). (35)

3.1.2 Choix de la molécule :

Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF α fondée sur l'efficacité. Il n'existe aucun essai contrôlé comparant directement les trois agents actuellement disponibles.

Le choix se fera dans le cadre d'une décision partagée avec le patient sur les données de tolérance disponible et les caractéristiques du patient. Ces dernières impliquent l'avis à proprement dit du patient, ses antécédents et comorbidités, mais aussi son observance attendue au traitement et à son suivi. Concernant les données de tolérance disponibles, le risque d'infection sévère apparaît similaire avec les trois molécules à la dose usuelle, cependant le risque de tuberculose semble plus important avec l'infliximab et l'adalimumab qu'avec l'éta nercept. (24)

3.1.3 Traitements associés :

Il n'y a pas d'arguments cliniques disponibles pour recommander une association systématique d'un traitement de fond conventionnel en termes d'efficacité avec l'anti-TNF α dans le RP.

Cependant, l'association d'un traitement de fond conventionnel immunosuppresseur à l'infliximab pourrait éventuellement prévenir ou réduire l'apparition d'anticorps anti-infliximab (ATI). Les données provenant d'études menées avec les anti-TNF α dans d'autres pathologies telles que la maladie de Crohn et la PR, suggèrent que le développement d'ATI est associé avec une augmentation du risque de réaction allergique et à une diminution de la réponse au traitement. Ainsi, l'inefficacité de l'infliximab dans la PR est corrélée à des taux sériques faibles d'infliximab et à la présence d'ATI. Des résultats similaires ont été observés avec l'adalimumab. (6)

3.2 Surveillance :

Le suivi des patients atteints de RP traités par anti-TNF α sera assuré par un médecin spécialiste en rhumatologie en association avec le médecin traitant et le

pharmacien. La surveillance doit comporter, d'une part, l'évaluation de la réponse thérapeutique et, d'autre part, le dépistage d'éventuels événements indésirables.

3.2.1 Surveillance clinique :

Pour l'évaluation de la réponse thérapeutique, les biothérapies doivent apporter une amélioration significative et quantifiable des symptômes cliniques dans les douze semaines suivant le début du traitement. L'appréciation de la réponse clinique doit reposer sur des éléments objectifs tels que le nombre d'articulations douloureuses et gonflée ou l'échelle visuelle analogique de l'activité de la maladie.

L'efficacité des anti-TNF α étant rapide, il est recommandé d'arrêter le traitement après douze semaines en cas de non réponse.

En cas d'amélioration clinique initiale significative, le suivi ultérieur reste indispensable en raison de la possibilité d'échappements, qui pourront justifier des adaptations thérapeutiques.

Pour l'évaluation de la tolérance du traitement, le dépistage des événements indésirables est surtout clinique afin de rechercher, essentiellement, la survenue d'une infection et, à moindre degré, des réactions locales aux points d'injection pour les administrations sous-cutanée. En cas d'administration intraveineuse pour l'infliximab, une surveillance stricte pendant deux heures après la perfusion doit être appliquée portant essentiellement sur la température, pouls et la tension artérielle. (6) (24)

3.2.2 Surveillance biologique :

Aucune surveillance biologique spécifique du traitement anti-TNF α n'est recommandée. Cependant, il est intéressant de suivre l'évolution du syndrome inflammatoire sous traitement en réalisant de manière régulière une numération formule sanguine, une mesure de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive.

Sur le plan de la tolérance du traitement, une surveillance régulière des transaminases, déjà justifiée par le traitement par méthotrexate, peut-être préconisée. En effet, des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été observés au cours du traitement par l'infliximab, adalimumab ou étanercept. Cependant, les médicaments associés et les circonstances rendent peu claire la part de responsabilité des anti-TNF α . (6)

3.2.3 Surveillance radiologique :

L'efficacité structurale des anti-TNF α est très certainement leur point fort. Les données actuelles montrent que les biothérapies ralentissent la progression des lésions radiographiques. On réalisera une fois par an des radiographies du rachis et des articulations sacro-iliaques afin de surveiller l'évolution des signes d'ankylose sous traitement.

D'autre part, l'imagerie par résonance magnétique est très intéressante pour le diagnostic précoce et le suivi en détectant des signes de synovite, d'érosion et leur évolution sous traitement.

Concernant l'évaluation de la tolérance du traitement, et en l'absence de recommandations officielle, la réalisation d'une radiographie de thorax annuelle est préconisée, à la recherche de signes infectieux et notamment de tuberculose pulmonaire. (6) (24)

3.3 Gérer les situations particulières :

Ces situations sont à discuter en l'absence, actuel, de consensus.

3.3.1 Grossesse :

Plusieurs cas de grossesse ont été observés sous traitement anti-TNF α , et des études de pharmacovigilance n'ont pas montré de taux de naissances vivantes normales, de fausses couches et d'avortement thérapeutiques différents de ceux

rapportés pour une population normale. Des modèles animaux suggèrent l'absence d'effet tératogène ou d'augmentation du risque de fausse couche sous biothérapie.

A ce stade une grossesse est à éviter. L'utilisation d'une contraception efficace est nécessaire.

En cas de grossesse souhaitée il est convenu d'arrêter le traitement comme suit : (tab. 4)

Tableau 4 : Recommandation lors d'une grossesse pour les anti-TNF α

	Infliximab	Adalimumab	Etanercept
RCP ⁽¹⁾	6 mois	5 mois	Pas de recommandation
Experts CRI ⁽²⁾	2 mois	2 mois	3 semaines

Il n'y a pas d'arrêt du traitement par anti-TNF α chez le père avant conception.

En cas de grossesse accidentelle il est recommandé d'arrêter le traitement, de procéder à une surveillance échographique et de le déclarer à la pharmacovigilance.

Enfin, les immunoglobulines étant excrétées dans le lait maternel, l'allaitement maternel sous biothérapie est contre-indiqué en l'absence d'information. (6) (36)

3.3.2 Antécédent néoplasique :

L'impact des biothérapies demeure inconnu chez les patients présentant un antécédent néoplasique (cancer solide ou hématie maligne). A l'heure actuelle, aucune étude ne prouve que les inhibiteurs du TNF α augmentent le risque de récurrence néoplasique. A noter cependant que les patients aux antécédents de néoplasie solide récents (moins de cinq ans) ont généralement été exclus des

essais cliniques. Des précautions particulières sont donc à observer lors de l'utilisation des biothérapies chez de tels patients. (6) (36)

3.3.3 Geste chirurgical :

Le traitement par anti cytokines expose au risque accru d'infections. Il doit être interrompu avant une intervention chirurgicale planifiée en tenant compte des demi-vies moyennes des produits : infliximab 8 semaines, adalimumab 2 semaines et étanercept 70 heures.

Le traitement peut être réintroduit en post-opératoire une fois que la cicatrisation est satisfaisante et en l'absence de tout syndrome infectieux. (6) (36)

3.3.4 VIH :

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation des anti-TNF α chez des patients infectés par le VIH, mais stabilisés sous antirétroviraux. Cette contre indication est potentiellement applicable à toute autres infections virales répliquatives responsables de lésions viscérales.

En fonction des connaissances, une discussion au cas par cas, un avis spécialisé et un contrôle régulier de la virémie sont des pré-requis nécessaires à l'instauration des anti-TNF α . (6) (36)

3.4 Alternatives en cas de non-réponse au traitement :

En cas de non réponse ou d'échappement à un traitement par anti-TNF α , on peut proposer une stratégie en plusieurs points. Premièrement, il faut vérifier que le traitement est prescrit à une dose optimale, essentiellement dans le cas de l'infliximab (dans le cas contraire il faut augmenter les posologies de 3 à 5 mg/kg

par perfusion). Dans le cas de l'adalimumab, il est possible, en monothérapie, de faire une injection sous-cutanée toutes les semaines.

A l'issue de cette démarche, environ 30% des patients seront considérés comme non répondeurs au traitement.

Quelques études ont suggéré qu'il est possible d'avoir recours à un deuxième, voire un troisième traitement anti-TNF α , même si nous ne disposons pas d'étude contrôlée permettant d'en démontrer formellement l'efficacité. Enfin, il n'a pas été prouvé qu'un traitement anti-TNF α soit plus efficace que les autres. Le choix de l'agent anti-TNF α sera fondé sur la préférence du patient et du médecin en termes de mode d'administration. (37) (23)

3.5 Intérêt à associer le méthotrexate ?

Si l'association anti-TNF α et méthotrexate est aujourd'hui parfaitement bien documentée dans la polyarthrite rhumatoïde, l'intérêt de cette combinaison dans le traitement du RP reste beaucoup plus controversé. En ce qui concerne l'infliximab, une étude n'a montré aucune différence significative selon la co-prescription ou non de méthotrexate (46 % des patients sous méthotrexate).

Une autre étude montre qu'il n'y a aucune différence entre un traitement sous adalimumab seul et une combinaison entre cette même molécule et le méthotrexate. Les mêmes résultats sont obtenus avec l'éta nercept. (37)

4. Effets indésirables et contre-indications :

4.1 Effets indésirables des inhibiteurs du TNF α :

4.1.1 Infections :

Le TNF α est une molécule critique dans le contrôle d'infections aiguës et chroniques. Ainsi une mortalité accrue a été observée lors du traitement du choc septique avec des inhibiteurs du TNF α . On peut donc soupçonner la présence

ou l'induction d'une réponse immunitaire défectueuse aux infections chez les patients traités. Il faut cependant tenir compte du contexte de la maladie, de son activité et du rôle des autres traitements.

4.1.1.1 La tuberculose :

La complication majeure liée à l'utilisation des anti-TNF α est l'apparition d'infections opportunistes de tous les types, la tuberculose étant de loin la cause la plus fréquente. Sa sévérité, associée à une mortalité inhabituelle de 20%, a rapidement attiré l'attention.

Les études épidémiologiques ont montré qu'il s'agissait essentiellement de la réactivation des tuberculoses anciennes connues ou passées inaperçues. Cette notion de réactivation fait évoquer d'emblée la présence chez ces malades d'un état de déficit immunitaire touchant l'immunité cellulaire.

Selon les dernières recommandations de l'AFSSAPS, tous les patients recevant un traitement anti-TNF α doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie, perte de poids, fièvre) pendant ou jusqu'à six mois après la dernière prise d'anti-TNF α .

Dans tout les cas, lorsqu'une tuberculose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement anti-TNF α doit être arrêté, et il est nécessaire de mettre en place le traitement curatif habituel de la tuberculose qui comporte une trithérapie associant rifampicine, isoniazide et pyrazinamide.

En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre le traitement anti-TNF α . (6) (23)

4.1.1.2 Autres infections :

Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF α . Une vigilance particulière est nécessaire vis-à-vis des infections mettant en jeu les macrophages telles que la listériose, la coccidioidomycose ou

l'histoplasmosse, mais l'incidence de ces infections opportunistes est extrêmement faible. De plus, il n'a pas été démontré que l'incidence de telles infections était supérieure à celle observée en cas de traitement par d'autres traitements de fond ou par corticoïdes. (29)

4.1.2 Réactions locales aux points d'injection :

Les réactions cutanées aux points d'injection surviennent avec les traitements administrés par voie sous-cutanée. Leur incidence est évaluée à 20% des patients sous adalimumab et 40% sous étanercept.

Cela peut se manifester sous la forme d'un érythème parfois associé à des douleurs, d'un prurit et d'une réaction inflammatoire au point d'injection, ou parfois même au site de l'injection précédente (fig. 27). Ces réactions surviennent le plus souvent au cours du premier mois de traitement, et ont une durée médiane de quelques jours. (30) (18)

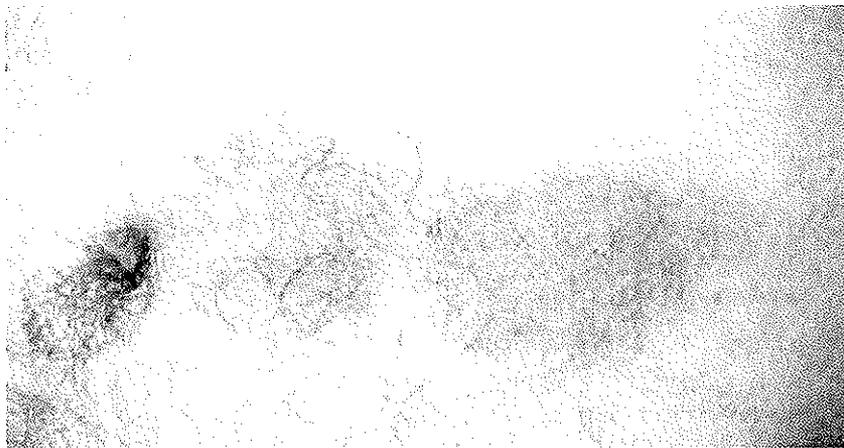


Figure 27 : réaction locale au point d'injection d'étanercept (38)

4.1.3 Réactions d'hypersensibilité :

Les réactions d'hypersensibilité immédiate surviennent pendant ou dans les deux heures suivant la perfusion d'infliximab. Elles sont observées chez 15 à 20% des patients. Le plus souvent il s'agit de symptômes mineurs tels que des céphalées, des nausées, une hyperthermie ou des frissons. Il a également été observé la survenue d'un prurit, d'une urticaire, d'une douleur thoracique ou d'une poussée hypertensive.

Les réactions anaphylactiques sévères à types d'hypotension ou d'état de choc sont rares : moins de 1% des cas.

Ces réactions surviennent essentiellement en début de traitement, et ont été corrélées à la présence d'anticorps anti-infliximab. (30) (6)

4.1.4 Néoplasie et lymphomes :

La contribution du TNF α aux mécanismes d'apoptose, l'effet immunosuppresseur d'IL10, dont la production et l'action sont augmentées par les inhibiteurs du TNF α , sont à considérer.

Les données actuellement disponibles ne montrent pas d'augmentation de l'incidence des néoplasies solides chez les patients traités par un inhibiteur du TNF α . (6) (39)

4.1.5 Anomalies biologiques isolées :

Quelques rares cas de pancytopénie et d'anémie centrale ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement anti-TNF α doit être interrompu et il faut rechercher une autre pathologie ou une autre cause médicamenteuse avant d'incriminer le traitement anti-TNF α .

D'autre part, des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été observés avec l'infliximab, l'adalimumab et l'éta nercept. Le plus souvent, un retour à la normale a été obtenu malgré la poursuite du traitement anti-TNF α . Le rythme de

surveillance hépatique sous traitement sera fonction des médications associées et des antécédents du patient.

L'induction d'anticorps antinucléaire est fréquente, mais rarement associée à des manifestations cliniques de lupus. (6)

4.1.6 Maladies auto-immunes :

Des phénomènes d'auto-immunité sont fréquemment observés sous anti-TNF α . Ces phénomènes se limitent habituellement à l'apparition d'auto-anticorps, essentiellement des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-ADN natif, de type IgM le plus souvent.

Les auto-anticorps induits apparaissent tôt, dès 4 à 10 semaines de traitement. Leur taux fluctue au cours du temps, et ils disparaissent en 3 à 6 mois à l'arrêt du traitement. De tels phénomènes ont été observés avec tous les anti-TNF α , avec une fréquence variable : de 20 à 50 % des patients traités développent des anticorps anti-nucléaires, et 15 à 20 % des anticorps anti-ADN. Le taux de ces anticorps peut être très élevé.

Ces manifestations dysimmunitaires biologiques peuvent s'observer quelle que soit la molécule utilisée. Elles sont plus fréquentes sous infliximab que sous étanercept et adalimumab.

Le plus souvent, ces phénomènes d'auto-immunité n'ont aucune traduction clinique. Cependant, de rares lupus induits ont été décrits. Il s'agit pour l'essentiel de formes mineures, limitées le plus souvent à des manifestations cutanées, réversibles à l'arrêt du traitement. D'autres pathologies dysimmunitaires ont été plus rarement rapportées : pathologies démyélinisantes, neuropathies périphériques auto-immunes, diabètes auto-immuns, vascularites...

L'apparition d'auto-anticorps ne parait pas avoir de conséquence sur l'efficacité du traitement anti-TNF α (35) (6)

4.1.7 Insuffisance cardiaque :

Chez certains inhibiteurs du TNF α , on a observé une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une mortalité par insuffisance cardiaque congestive. Donc ces médicaments doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère et doivent être arrêtés chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leurs symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. (30) (33) (25)

4.2 Contre- indications :

La première contre indication est l'hypersensibilité au produit utilisé ou à l'un des excipients. L'étanercept et le Remicade sont en plus contre indiqué si il y a une hypersensibilité aux protéines murines.

Si le patient est atteint de tuberculose, d'infections opportunistes, aiguës ou chroniques les inhibiteurs du TNF α sont contre indiqué.

Pour l'adalimumab et le Remicade l'insuffisance cardiaque congestive est contre indiquée avec le traitement.

Grossesse et allaitement sont aussi non indiqués dans la mise en place du traitement par ANTI-TNF α .

5. Biothérapie pour la dermatose psoriasique :

La stratégie thérapeutique, si elle est régie par la sévérité de la maladie, reste néanmoins dépendante du patient et de ses motivations. La notion d'économie de traitement, en particulier pour les sujets jeunes, est un élément essentiel pour éviter au patient de se retrouver en impasse thérapeutique et pour éviter l'iatrogénicité des traitements systémiques classiques. Bien que moins efficaces que les traitements classiques, l'apparente bonne tolérance des nouvelles

biothérapies, si elle se confirmait, devrait prochainement bouleverser la prise en charge des patients souffrant de psoriasis.

Dans les formes modérées à sévères de psoriasis en plaques chez les patients adultes, il est possible d'avoir recours aux biothérapies en cas de résistance ou intolérance ou contre-indication aux autres traitements. Les molécules utilisées sont l'étanercept, l'adalimumab, l'aléfacept et l'éfalizumab. (38)

5.2 L'étanercept : ENBREL®

C'est la première biothérapie ayant obtenu le remboursement dans le psoriasis (avril 2005). Sa demi-vie est de 70 heures. Il doit être administré par voie sous-cutanée, deux fois par semaine, à la posologie de 25 ou 50 mg, pendant 12 semaines, à l'issue desquelles, et après évaluation, il pourra être reconduit à raison de 2 x 25 mg/semaine pendant encore 12 semaines. Environ 50 % des patients bénéficient d'une diminution de 75 % de leurs lésions psoriasiques après 12 semaines de traitement. Après 24 semaines de traitement, le nombre de patients améliorés de 75 % atteint 60 %. La période de rémission est d'environ 3 mois. (25) (20)

5.2 L'adalimumab : HUMIRA®

Il est utilisé à titre expérimental dans le psoriasis sous forme d'injection sous-cutanée hebdomadaire. Environ 80 % des patients bénéficient d'une diminution de 75% de leurs lésions psoriasiques après 12 semaines de traitement. (33) (20)

5.3 L'infliximab : REMICADE®

Déjà commercialisé et remboursé pour les rhumatismes inflammatoires et la maladie de Crohn, il le sera très probablement dans les mois prochains pour le psoriasis. Il est utilisé sous forme d'une perfusion intraveineuse initiale (S0), puis 2 semaines plus tard (S2), puis 4 semaines plus tard (S6), puis toutes les 8 semaines (S14, S22, etc.). La posologie est de 5 mg/kg. Les effets bénéfiques semblent plus rapidement obtenus (dès la 2. semaine) et de façon plus fréquente. 80 % des patients observent une amélioration de 75 % de leur psoriasis. L'addition de Méthotrexate permet de diminuer les risques d'auto-immunité tout en augmentant l'efficacité. (30) (38)

5.4 L'éfalizumab : RAPTIVA®

Il bénéficie d'une AMM pour le psoriasis depuis février 2007 dans la spécialité Raptiva® (fig. 28). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement avec le CD11a et empêche l'interaction entre LFA-1 et ICAM-1. Il empêche l'activation des lymphocytes par les cellules présentant l'antigène, la migration lymphocytaire vers la peau et les interactions entre les lymphocytes activés et les kératinocytes et les cellules endothéliales. L'éfalizumab est administré par voie sous-cutanée de façon hebdomadaire, initialement à la dose de 0,7 mg/kg, puis de 1 mg/kg les autres semaines. Une diminution de 75 % des lésions de psoriasis est observée après 12 semaines de traitement chez 40 % des patients et 78 % des patients après 30 mois de traitement. Il s'agit d'un traitement continu, car son arrêt s'accompagne fréquemment d'un phénomène de rebond. Sur le plan des effets secondaires, on observe une hyper lymphocytose asymptomatique et réversible dans 50 % des cas et il n'y a pas de toxicité hépatique ou rénale. Aucune surveillance biologique n'est nécessaire en dehors d'une surveillance des plaquettes en début de traitement. Ces effets secondaires et contre-indications sont similaires aux autres anticorps monoclonaux comme l'adalimumab et l'infliximab. (38) (40)

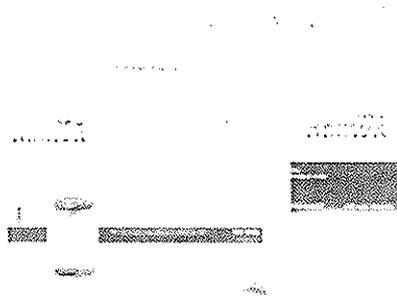


Figure 28 : RAPTIVA® Conditionnement (20)

6. Rôle du pharmacien d'officine :

Le pharmacien d'officine tient une place importante dans le suivi pathologique du patient et le suivi des traitements mis en place.

Tout d'abord le pharmacien doit être capable de déceler les premiers symptômes d'une pathologie articulaire chronique et en particulier ici le rhumatisme psoriasique. Ceci est possible en posant les bonnes questions aux patients, et en fonction des réponses, s'il le juge nécessaire, amener le patient à consulter un médecin.

Conduites à tenir devant un patient présentant des douleurs articulaires :

- L'atteinte articulaire a-t-elle débuté brutalement ou progressivement ?
- Existe-t-il un psoriasis cutané ?
- Existe-t-il des antécédents familiaux ?
- Affirmer le caractère inflammatoire de l'atteinte articulaire : réveils nocturnes, enraidissement matinal, rougeur para-articulaire, efficacité des anti-inflammatoires pris en automédication. (41)

Les anti-TNF α comme HUMIRA[®] et ENBREL[®] sont disponibles à l'officine, le pharmacien de ville à donc des devoirs :

- le respect dans un premier temps de la chaîne du froid car ces produits doivent être conservés entre +2°C et +8°C pour garder toute leur efficacité. Pour cela l'officine doit être munie d'un réfrigérateur réglé aux bonnes températures et où celles ci seront vérifiées par le personnel de l'officine plusieurs fois dans la journée. Enfin lors de la délivrance du médicament, il est fortement recommandé d'utiliser un sac ou une trousse isotherme que l'on donnera au patient.

- être le premier informateur, devant un patient s'injectant lui-même son traitement ou une infirmière à domicile, sur la bonne manipulation des spécialités utilisées. La bonne pratique de conservation, d'injection et de destruction doivent faire partie du savoir du pharmacien. (ANNEXE 3)

- Savoir informer le patient sur les effets indésirables pouvant être rencontrés et pouvoir faire face à un problème pathologique décrit par le patient en informant le médecin spécialiste et le service de pharmacovigilance.

Le pharmacien d'officine, professionnel du médicament, doit être un relai important entre le médecin spécialiste prescripteur et le patient atteint de rhumatisme psoriasique.

7. L'avenir pour les biothérapies :

En cas d'échec avéré des différents traitements anti-TNF α , les possibilités thérapeutiques sont actuellement limitées. Mais la recherche avance et de nouvelles biothérapies seront bientôt sur le marché.

La biotechnologie doit permettre la mise au point d'anticorps monoclonaux avec une affinité les rendant plus efficaces et mieux tolérés. Cette optimisation pourrait se faire en tenant compte des caractéristiques individuelles car la réponse à un anticorps monoclonal peut être déterminée génétiquement, comme cela a été montré pour le rituximab dans les lymphomes (rôle des gènes récepteurs pour les fragments Fc des immunoglobulines). La biotechnologie

pourrait aussi permettre de nouvelles modalités d'administration notamment en prolongeant la demi-vie (par l'utilisation de polyéthylène glycol ou d'autres molécules) et même d'envisager des biothérapies avec une vectorisation originale mimant des mécanismes de défense physiologique, comme l'ARN interférant.

Il est indispensable d'identifier les cibles thérapeutiques les plus pertinentes dans chaque maladie inflammatoire que nous traitons. Il est même envisageable d'agir sur plusieurs cibles thérapeutiques simultanément ou successivement afin d'enrayer peut-être définitivement la maladie. Pourquoi ne pas envisager dans les maladies auto-immunes l'utilisation simultanée d'un inhibiteur des voies de co-stimulation bloquant l'activation des lymphocytes T et d'un inhibiteur des lymphocytes B auto-réactifs ? L'intérêt de cette stratégie reste.

Il existe de nombreuses perspectives thérapeutiques. Cependant, chaque nouvelle indication nécessite une validation rigoureuse car les spéculations expérimentales ne résistent pas toujours à l'épreuve clinique. (22) (16)

Conclusion

L'efficacité des thérapies issues des biotechnologies démontre l'intérêt de leur utilisation dans le traitement du psoriasis en plaque et du rhumatisme psoriasique.

S'ils ne doivent pas être considérés comme des « traitements miracle », ils fournissent incontestablement une alternative thérapeutique très intéressante dans les formes de psoriasis qui résistent aux traitements systémiques classiques, ou lorsque ces derniers sont contre-indiqués.

Ces molécules ont une efficacité souvent très brillante, mais quelle que soit la pathologie, il existe près de 10 % de non-répondeurs. Ces molécules ont l'avantage d'agir très vite, car elles possèdent un puissant effet anti-inflammatoire lié à leur mode d'action. Dans la polyarthrite rhumatoïde, elles ont aussi l'avantage de bloquer la destruction ostéoarticulaire. À ce jour, dans les grandes indications, il n'y a pas de différence d'efficacité démontrée entre les trois molécules anti-TNF. Néanmoins, le mécanisme d'action des anticorps monoclonaux et du récepteur soluble est différent. Cette différence pourrait être expliquée, par exemple, par une efficacité démontrée de l'infliximab et de l'adalimumab dans la maladie de Crohn et une inefficacité de l'étanercept.

Les progrès de l'immunothérapie sont fantastiques, mais le travail qui reste à réaliser est gigantesque car il va falloir déterminer maintenant le bon traitement pour le bon patient au bon moment de sa maladie. Le nombre de paramètres susceptibles de varier rend l'équation complexe à résoudre.

Cette aventure de l'immunothérapie est l'un des exemples les plus spectaculaires de l'incroyable aventure médicale de notre époque et le pharmacien doit y avoir une place importante dans le bon suivi des traitements et dans la bonne manipulation des spécialités mises à la disposition des patients.

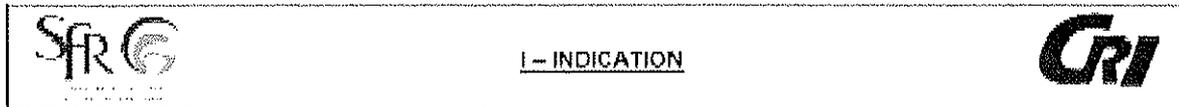
ANNEXES

ANNEXE 1 :

Classification des antalgiques selon l'OMS

Niveau I antalgiques non morphiniques	<ul style="list-style-type: none">- Aspirine- Anti-inflammatoires non stéroïdiens- Diflunisal (Dolobis*)- Floctafénine (Idarac*)- Nefopam (Acupan*)- Noramidopyrine (Viscéralgine Forte*, Optalidon*, Avafortan*..)- Paracétamol	
Niveau II antalgiques opioïdes faibles	<ul style="list-style-type: none">- Codéine ± paracétamol (Codoliprane*)- Dextropropoxyphène ± paracétamol (DiAntalvic*, Xalgix*, Bisedal*...)- Tramadol (Tramal*, Tremadol*...)	
Niveau III antalgiques opioïdes forts	Agonistes purs	<ul style="list-style-type: none">- Fentanyl (Durogésic*)- Hydromorphone (Sophidone*)- Morphine (Actiskenan*, Skenan*, Moscontin*)- Pethidine (Dolosal*)
	Agonistes mixtes	<ul style="list-style-type: none">- Buprénorphine (Temgesic*)- Nalbuphine (Nubain*)- Pentazocine (Fortal*)
Co- analgésiques	<ul style="list-style-type: none">- Anti-comitiaux (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, clonazépan)- Corticoïdes- Neuroleptiques (phénothiazines)- Spasmolytiques- Tricycliques	

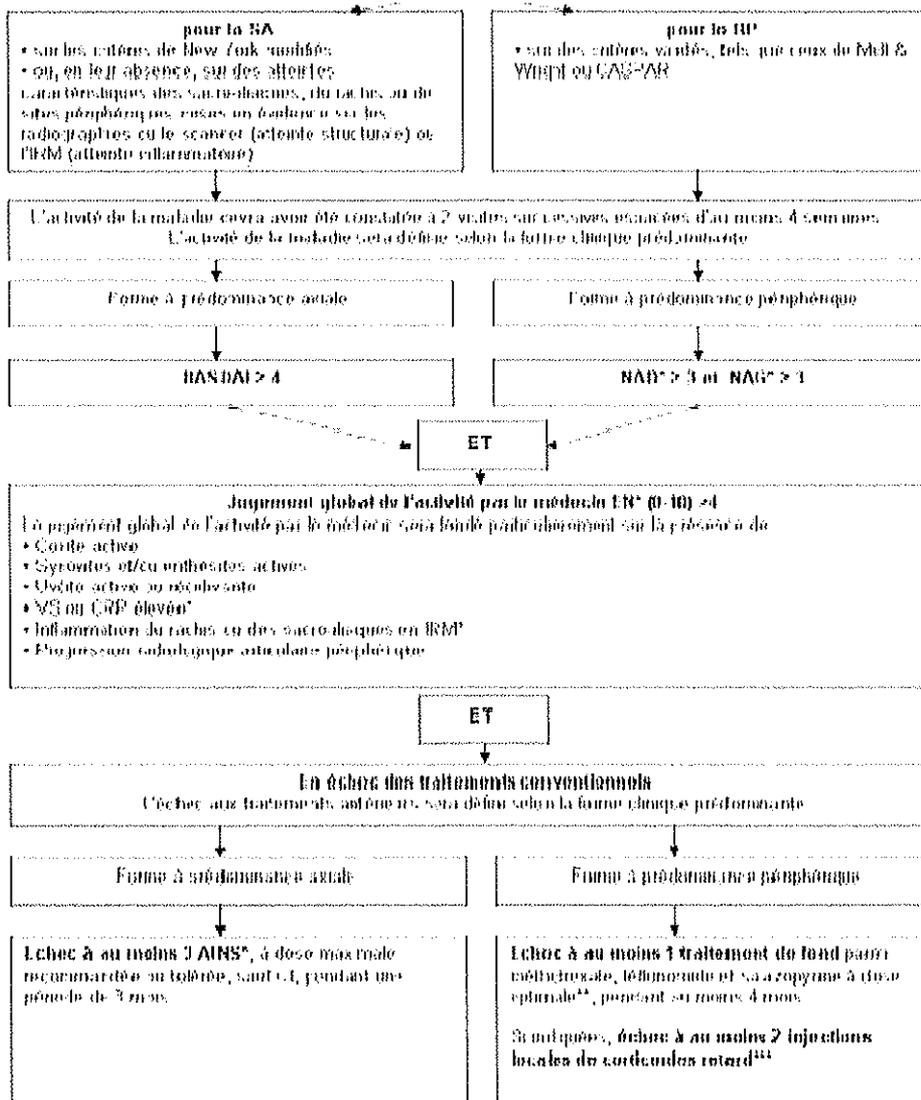
ANNEXE 2



INDICATION

Indication des anti-TNF

Le diagnostic de Spondylarthrite ankylosante (SA) ou de Rhumatisme psoriasique (RP) doit être certain. Cette certitude s'appuiera :



*NAL: nombre d'articulations enflammées, NAS: nombre d'articulations gonflées, compte sur 16/20 articulations, I H: échelle numérique, VS: vitesse de sédimentation, CRP: protéine C réactive, IRM: imagerie par résonance magnétique, AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens.

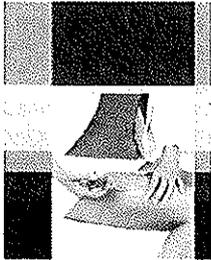
** Méthotrexate (MTX) : 15 mg/semaine, léflunomide (LLI) : 20 mg/jour, cyclosporine (CYC) : 2 mg/kg

*** comme un gel ou gélules, et thésiers

ANNEXE 3



L'AUTO-INJECTION sous-cutanée un geste simple...



L'injection sous-cutanée à l'aide d'une seringue pré-remplie est un geste simple à réaliser.

Vous pouvez l'effectuer vous-même, sans aide, ou demander à un proche. Avant, vous avez reçu une formation basée sur ce que votre médecin ou votre infirmière

En réalisant vous-même votre injection sous-cutanée, vous adaptez le moment de votre injection à votre vie quotidienne.

© 2012 Abbott



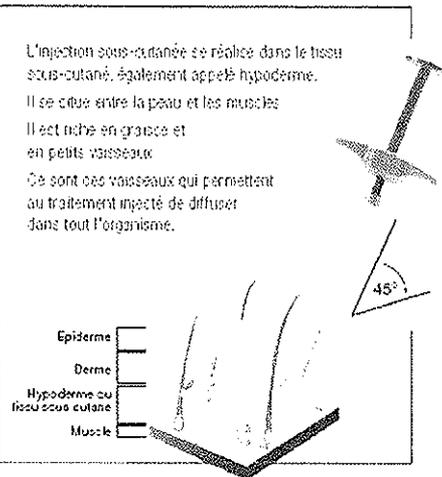
Le tissu sous-cutané site de l'injection

L'injection sous-cutanée se réalise dans le tissu sous-cutané, également appelé hypoderme.

Il se situe entre la peau et les muscles.

Il est riche en graisse et en petits vaisseaux.

Ce sont ces vaisseaux qui permettent au traitement injecté de diffuser dans tout l'organisme.

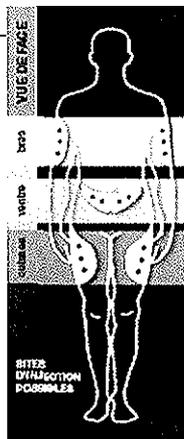


Choisir son site d'injection

Les sites d'injection sous-cutanée sont de préférence : l'abdomen et les cuisses, éventuellement l'arrière du bras ou les fesses, car ce sont sur ces parties du corps que le tissu sous-cutané est le plus épais.

Il est important de changer de zone à chaque nouvelle injection (il y a environ 2 cm de la dernière zone d'injection).

Ne pas faire d'injection à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée.



Préparer son injection



1 Vérifiez la date de péremption de la seringue.

Il ne faut pas utiliser de seringue dont la date de péremption est dépassée.

Posez le matériel sur une surface propre.



2 Lavez-vous les mains soigneusement.



3 Désinfectez la peau du site que vous avez choisi pour l'injection à l'aide d'une compresse alcoolisée.

Laissez sécher la zone.

Réaliser son injection



4 Ne pas secouer la seringue

Enlevez le capuchon qui protège l'aiguille en prenant soin de ne pas le laisser au contact d'un objet et d'une surface non stériles.

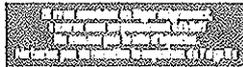


5 Pincez la peau pour former un pli. Piquez au niveau du pli en plaçant l'aiguille à 45° par rapport à la surface de la peau. Ne sautez pas une airée sans le pli. À un moment donné, relâchez la peau.

Injectez lentement le contenu de la seringue.



6 Après avoir relâché le pli de la peau, compressez le site d'injection pendant 10 secondes avec un tampon de coton.



Mode d'emploi de l'insuline. Pour une information plus détaillée, consultez le mode d'emploi de votre insuline.

Elimination de la seringue

Jetez la seringue dans un contenant spécifique, puis jetez le contenant via une filière d'élimination.

Plusieurs filières d'élimination existent : certains des boîtes de collecte dans certaines déchetteries ou certains établissements de santé. Votre préfecture ou les associations de patients peuvent vous renseigner.

Les seringues usagées font partie des DASRI (Déchet d'Anatomie de Surface à Risque Infectieux). L'obligation d'éliminer ces déchets incombe au producteur du déchet, dans le cas d'une seringue sous-usagee au patient ou à l'infirmière qui réalise l'injection.

Pour plus d'informations, contactez le service client Abbott à 0 810 116 116.

www.abbott.fr

Abbott Diabetes Care, Inc. 100 Abbott Park Drive, Abbott Park, IL 60014, USA

Abbott Technology

Bibliographie

1. **Nicolas, JF; Thivolet, J.** *Psoriasis : de la clinique à la thérapeutique*. Paris : John Libbey, 1997. p. 240.
2. **Collège des enseignants en dermatologie de France.** *dermatologie*. Paris : Masson, 2005. p. 374.
3. *Rhumatisme psoriasique en 2007, ED. Dernis, Dr E.* Le Mans : Masson, 2007.
4. **Faculté de médecine Strasbourg.** ITEM 121 : les spondylarthropathies. s.l. : ULP, 2002, pp. 183-205.
5. **Perrot, S.** *Rhumatologie*. Paris : MED-LINE, 2000. p. 270.
6. **Bardin, T; Orcel, P;** *Traité de thérapeutique rhumatologique*. Paris : Flammarion, 2007. p. 760.
7. **Quevauvilliers, J.** *Dictionnaire médical 4ème édition*. Paris : Masson, 2004. p. 1494.
8. **Dernis, E, Marcelli, C et Saraud, A.** *Rhumatologie COFER 2ème édition*. Paris : Masson, 2005. p. 415.
9. **Kliho, A.** Les anti-TNF alpha : des molécules innovantes dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique. DIJON : s.n., 2006. Vol. thèse présentée à la faculté de Pharmacie de Dijon.
10. **Archereau, S.** *Apport des Anti-TNF alpha dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante : etude de 9 dossiers au CHU de Poitiers*. Poitiers : s.n., Avril 2003. Thèse pour le diplôme d'état en pharmacie.
11. **vaubourdolle, Dr.** *le moniteur : infectiologie*. Courtry : groupe liaison, 2004. p. 857. Vol. 5.

12. **Genetet, B.** *Cahier de formation biologie médicale : l'inflammation.* [trad.] 140. Paris : BIOPHARMA, 2005.
13. **Pr Euler-Zigler, L.** Le livre blanc chapitre 1 : la rhumatologie en 2003. <http://www.rhumatologie.asso.fr/>. [En ligne] 2006.
14. **Claudepierre, P et Voisin, M.C.** Les enthèses : histologie, anatomie, pathologie et physiopathologie. *Revue du rhumatisme.* Elsevier, Masson, 2005, 72.
15. **Roitt, Brostoff et Male.** *IMMUNOLOGIE.* Bruxelles : De Boeck et Larcier, 2005. p. 398.
16. **Calvino, B et Sibilia, J.** Biothérapie immunomodulatrices : une révolution thérapeutique dans les maladies autoimmunes. WWW.institut-upsa-douleur.org. [En ligne] Institut Upsa, 2006.
17. **Dernis, E, Marcelli, C et Saraud, A.** http://cofer.univ-lille2.fr/2eme_cycle/items174. [En ligne] 2005.
18. **Dorosz, P.** *Guide pratique des médicaments 2006.* Paris : Maloine, 2006. p. 1891.
19. **Meyer, o.** Médicaments rhumatologiques autorisés pendant la grossesse. *Revue du rhumatisme* . Elsevier-Masson, 2005, 72.
20. **Bontemps, F.** Mieux comprendre un traitement : le psoriasis. *Porphyre.* WK-pharma, 2007, 436.
21. **Doutre, M.** De l'acné au Psoriasis. *Actualités Innovations Médecine.* Impact Médecine, Novembre 2007, N°130.
22. **Sibilla, J et Sordet, C.** *Les Biothérapies : des immunothérapies ciblées dans les affections inflammatoires.* STRASBOURG : CHU, service de rhumatologie, 2004.
23. **Brocq, O; Roux, C; Albert, C; Aknouche, N; Mousnier, A.** Maintien des trois Anti-TNF disponibles dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. *Revue du rhumatisme.* Elsevier, Masson, Janvier 2006, N°74.

24. **Pham, T; Fautrel, B; Dernis, E.** Recommendations of the French Society for Rheumatology Regarding TNFa ; antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis : 2007 update. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson, Octobre 2007, 3097.
25. Fiche Inpex ENBREL 25mg et 50mg . Décembre 2005. n° 05093.
26. **Wong, M; Ziring, D; Korin, Y.** TNfa blockade in human diseases : mechanisms and future directions. *Clinical immunology*. Elsevier, 2007.
27. **Valesini, G., et al.** Biological and clinical effects of anti-TNF-alpha treatment. *Autoimmunity reviews*. Elsevier, Mars 2007, n°003.
28. **Zabraniecki, L et Fournie, B.** Le blocage des Anti-TNF-alpha dans le rhumatisme psoriasique : espoir. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier, Masson, 2001, N°68.
29. **Wallis, R, Broder, M et Wong, J.** *Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists*. s.l. : Masson, Elsevier, 2004.
30. VIDAL le dictionnaire 2007. Paris : Vidal, 2007. p. 2083.
31. **Wyethbiothérapie.** *Enbrel mode d'emploi*. [CD rom]. Wyeth, 2007.
32. Club Rhumatisme et Inflammation. cri-net.com/fichesPratiques/. [En ligne] 2007.
33. **Fiche Inpex.** HUMIRA 40mg. Mars 2005.
34. **Ministère de la Santé et des Solidarités.** *Arrêté du 28 novembre 2006 modifiant la liste des spécialités*. Paris : s.n., 2006. SANS0624765A.
35. **Société française de rhumatologie.** WWW.cri.net.com/recherche/fichesPratiques. [En ligne] Mai 2007.
36. **Ledingham, J et Deighton, C.** Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis. 2005, Vol. 44, pp. 157-163.
37. **Flipo, R.** Traitement du Rhumatisme Psoriasique : les Anti-TNF alpha. *Synoviale*. NHA, 2005, N°144.

38. **Aubin, F.** Prise en charge thérapeutique du psoriasis. *Décision thérapeutique en médecine générale*. 2005, N°25.
39. **Mariette, Pr.** Les complications infectieuses et lymphomes sous anti-Tnfa. Paris : Société Française de Rhumatologie, Décembre 2006.
40. **Albanel, S.** Psoriasis : des traitements pour toute les formes. *Bien être et santé*. Novembre 2006, n°236.
41. **Laroche, M.** *Rhumatologie : Conduites à tenir et cas cliniques illustrés*. Thoiry : Heures de France, 2000. p. 391.
42. **Vaubourdolle, M;.** *Le moniteur : médicaments*. Paris : Groupe Liaison, 2004. p. 775.
43. **Dougados, M.** le Rhumatisme Psoriasique existe-t-il? *Revue du Rhumatisme*. Elsevier, Masson, 2007, N°74.

Sommaire

INTRODUCTION	10
1. DEFINITIONS :	13
1.1 LE PSORIASIS, PATHOLOGIE DERMATOLOGIQUE :	13
1.2 LES SPONDYLARTHROPATHIES :	16
1.3 LE RHUMATISME PSORIASIQUE :	17
1.3.1 Une spondylarthropathie à part :	17
1.3.2 Place schématique dans la nébuleuse :	18
2. EPIDEMIOLOGIE	18
2.1 INCIDENCE ET PREVALENCE :	18
2.2 L'AGE ET SEXE	19
2.3 FREQUENCE DES DIFFERENTES MANIFESTATIONS	19
2.4 HEREDITE :	20
3. PHYSIOPATHOLOGIE DU RHUMATISME PSORIASIQUE	20
3.1 LE SYNDROME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE :	20
3.1.1 Morphologie de la réaction :	20
3.1.2 Signes cliniques et biologiques :	22
3.1.2.1 Signes cliniques :	22
3.1.2.2 Anomalie biologique de l'inflammation :	23
3.1.3 Sémiologie de la pathologie rhumatismale inflammatoire :	23
3.1.3.1 La douleur inflammatoire :	24
3.1.3.2 L'impotence fonctionnelle :	24
3.2 CARACTERISTIQUES DU RHUMATISME PSORIASIQUE :	25
3.2.1 L'atteinte périphérique :	25
3.2.2 L'enthésiopathie :	27
3.2.3 L'atteinte axiale :	30
3.3 HLA B27 ET SPONDYLARTHROPATHIE :	33
4. DIAGNOSTIC :	34
4.1 LES SIGNES CLINIQUES :	34
4.2 LES SIGNES BIOLOGIQUES :	34
4.3 LES SIGNES RADIOLOGIQUES :	35
4.3.1 Caractéristiques générales :	35
4.3.2 Atteinte axiale :	36
4.3.3 Atteinte au pied :	37
4.3.4 Atteinte des orteils et des doigts :	37
4.4 DIAGNOSTIQUE DIFFERENTIEL :	38
5. EVOLUTION :	38
DEUXIEME PARTIE : LES TRAITEMENTS DU RHUMATISME PSORIASIQUE	40
1. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES :	41
1.1 AINS ET ANTALGIQUES :	41
1.1.1 AINS :	41
1.1.1.1 définitions et utilisation :	41

1.1.1.2	Résistance aux AINS.....	43
1.1.1.3	Principaux effets indésirables :	44
1.1.1.4	Surveillance :	45
1.1.2	Antalgiques et myorelaxants :	46
1.2	GESTES LOCAUX :	46
1.3	CORTICOTHERAPIE :	46
2.	TRAITEMENTS DE FONDS :	47
2.1	SULFASALAZINE :	47
2.2	D-PENICILLAMINE :	47
2.3	LES IMMUNOSUPPESSEURS :	48
2.3.1	Le Méthotrexate :	48
2.3.2	Ciclosporine :	48
2.3.3	L'Azathioprine :	49
2.3.4	Léflunomide :	49
2.3.5	Biothérapie :	50
3.	MEDICAMENTS RHUMATOLOGIQUES AUTORISES PENDANT LA GROSSESSE	50
3.1	MEDICAMENTS A L'USAGE DU RHUMATOLOGUE ET PRESCRIPTION DURANT LA GROSSESSE AUTORISES : ..	51
3.2	AUTORISES UNIQUEMENT APRES AVIS SPECIALISE :	51
4.	TRAITEMENT DE LA DERMATOSE PSORIASIQUE :	52
4.1	TRAITEMENTS LOCAUX :	52
4.2	PHOTOTHERAPIE :	53
4.3	TRAITEMENTS GENERAUX :	53
4.3.1	Rétinoïdes par voie générale :	53
4.3.2	Méthotrexate :	53
4.3.3	Ciclosporine :	54
	TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT PAR BIOTHERAPIE LES ANTI-TNF A	55
1.	GENERALITES SUR LA BIOTHERAPIE :	56
1.1	DEFINITION :	56
1.2	HISTORIQUE :	56
1.3	UNE REVOLUTION :	57
1.4	BIOTHERAPIE ET RHUMATISME PSORIASIQUE :	58
1.4.1	Codification de la prescription :	58
1.4.1.1	Diagnostic de RP :	58
1.4.1.2	Activité du malade :	59
1.4.1.3	Traitements antérieurs :	60
1.4.1.4	Indications selon les formes :	60
1.4.1.5	Comorbidités à rechercher avant l'initiation d'un traitement anti-TNF α	61
1.4.2	Les différentes molécules utilisés :	61
1.4.2.1	Anticorps monoclonaux :	61
1.4.2.2	Protéines de fusion :	62
2.	LES ANTI TNF ALPHA :	63
2.1	DEFINITION DU TNF ALPHA :	63
2.1.1	Activité :	63

2.1.2 Récepteurs du TNF α :	64
2.1.3 TNF α et rhumatisme psoriasique :	65
2.2 MODE D'ACTION DES ANTI-TNFA :	65
2.2.1 Effets locaux et systémiques de l'inhibition du TNF α :	65
2.2.2 Compréhension de l'effet de l'inhibition isolée du TNF α	66
2.3 PROPRIETES DES DIFFERENTES SPECIALITES UTILISEES :	66
2.3.1 Etanercept :	66
2.3.1.1 : Indications :	68
2.3.1.2 Posologie dans le rhumatisme psoriasique :	69
2.3.1.3 : Conditions de conservation et stabilité :	70
2.3.1.4 : Mécanisme d'action de l'étaercept :	70
2.3.2 Infliximab :	71
2.3.2.1 Indications :	72
2.3.2.2 Posologie dans le rhumatisme psoriasique :	74
2.3.2.3 Conservation :	74
2.3.2.4 Propriétés pharmacodynamiques :	75
2.3.2.5 Sécurité préclinique :	75
2.3.3 Adalimumab :	76
2.3.3.1 Indications :	77
2.3.3.2 Posologie dans le rhumatisme psoriasique :	78
2.3.3.3 Conservation :	78
2.3.3.4 Mécanisme d'action :	78
3. LA MARCHE A SUIVRE :	79
3.1 MISE EN PLACE :	79
3.1.1 Bilan pré-thérapeutique :	79
3.1.1.1 Infections :	79
3.1.1.2 La vaccination :	80
3.1.1.3 Autres contre-indications :	81
3.1.2 Choix de la molécule :	82
3.1.3 Traitements associés :	82
3.2 SURVEILLANCE :	82
3.2.1 Surveillance clinique :	83
3.2.2 Surveillance biologique :	83
3.2.3 Surveillance radiologique :	84
3.3 GERER LES SITUATIONS PARTICULIERES :	84
3.3.1 Grossesse :	84
3.3.2 Antécédent néoplasique :	85
3.3.3 Geste chirurgical :	86
3.3.4 VIH :	86
3.4 ALTERNATIVES EN CAS DE NON-REPOSE AU TRAITEMENT :	86
3.5 INTERET A ASSOCIER LE METHOTREXATE ?	87
4. EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS :	87
4.1 EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DU TNFA :	87
4.1.1 Infections :	87
4.1.1.1 La tuberculose :	88
4.1.1.2 Autres infections :	88
4.1.2 Réactions locales aux points d'injection :	89

4.1.3 Réactions d'hypersensibilité :	90
4.1.4 Néoplasie et lymphomes :	90
4.1.5 Anomalies biologiques isolées :	90
4.1.6 Maladies auto-immunes :	91
4.1.7 Insuffisance cardiaque :	92
4.2 CONTRE- INDICATIONS :	92
5. BIOTHERAPIE POUR LA DERMATOSE PSORIASIQUE :	92
5.2 L'ETANERCEPT : ENBREL®	93
5.2 L'ADALIMUMAB : HUMIRA®	93
5.3 L'INFLIXIMAB : REMICADE®	94
5.4 L'EFALIZUMAB : RAPTIVA®	94
6. ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE :	95
7. L'AVENIR POUR LES BIOTHERAPIES :	96
CONCLUSION	98
ANNEXES	100
BIBLIOGRAPHIE	105

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

BON A IMPRIMER N° 3305

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé de la thèse en français.

Le rhumatisme psoriasique est une pathologie liée au psoriasis cutané et aux pathologies inflammatoires articulaires comme les spondylarthropathies. Son incidence est de 6/100000, il existe des manifestations axiales et périphériques et la sévérité diffère en fonction du patient. En première intention les AINS et les immunosuppresseurs comme le méthotrexate ou la ciclosporine sont prescrits, et en deuxième choix, dans les formes résistantes, on a recours à une catégorie de médicaments récente venant des biothérapies. Ce sont les anti-TNF α , inhibant l'effet pro-inflammatoire de la cytokine TNF α . Les spécialités utilisées dans le rhumatisme psoriasique sont, l'Humira[®], le Remicade[®] et L'Enbrel[®] qui ont des modes d'action différents mais le plus souvent des effets indésirables similaires qui peuvent induire un arrêt prématuré du traitement. De part leur bons résultats dans l'ensemble, ces biothérapies ont une évolution intéressante.

Mots-clés :

Rhumatisme articulaire, Inflammation chronique, Psoriasis, Anti-TNF α , Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Biothérapie.