



HAL
open science

La polyarthrite rhumatoïde et anti-TNF α : mise en place d'une fiche d'information à l'usage des pharmaciens d'officine

Marion Goubé

► To cite this version:

Marion Goubé. La polyarthrite rhumatoïde et anti-TNF α : mise en place d'une fiche d'information à l'usage des pharmaciens d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01486109

HAL Id: dumas-01486109

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01486109>

Submitted on 9 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET ANTI-TNF α :
MISE EN PLACE D'UNE FICHE D'INFORMATION A
L'USAGE DES PHARMACIENS D'OFFICINE**

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FA-
CULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le Mardi 07 Mars 2017

Par

Marion GOUBÉ

Née le 02 Octobre 1991 à Dourdan

En vue d'obtenir

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

JURY :

Président : Le docteur Nathalie BARDIN

Membres : Le docteur Nathalie BALANDRAUD
Le docteur Audrey PASTOR-PALMERO



27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT,
M. Pascal RATHELOT

Chargés de Mission : M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED,
Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE

Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID,
M. Patrice VANELLE

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER

Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE,
M. Yves BARRA,
Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN,
Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT,
M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL,
M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON,
M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM,
M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO,
M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI

Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL

Chef de Cabinet : Mme Sandrine NOURIAN

Responsable de la Scolarité : Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT

M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,

BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

Mise à jour : 1/12/2015

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO
M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI
M. Léopold TCHIAKPE

NUTRITION ET DIETETIQUE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE
ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,
HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET
CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-
RAHMANI

M. Thierry AUGIER

M. Edouard LAMY

Mme Alexandrine BERTAUD

Mme Claire CERINI

Mme Edwige TELLIER

M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN

Mme Dominique ARNOUX

Mme Aurélie LEROYER

MICROBIOLOGIE

M. Romaric LACROIX

Mme Michèle LAGET

M. Michel DE MEO

Mme Anne DAVIN-REGLI

Mme Véronique ROUX

M. Fadi BITTAR

Mme Isabelle PAGNIER

Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HY-
GIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO

M. Aurélien DUMETRE

Mme Magali CASANOVA

Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET
NUTRITION

M. Henri Portugal
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION
DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –

M. Pascal RATHELOT

CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLU-
LAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
Mme Elisabeth SCHREIBER-
DETURMENY

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HO-
MEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A
L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Anne-Marie PENET-LOREC
M. Thierry ATHUYT

M. Marc LAMBERT

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
	M. Hot BUN
	M. Joseph CICCOLINI
	Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD
	M. Stéphane HONORÉ
	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU
	Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE
	Mme Ahlel BOUHLEL

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse et présidente du jury,

Mme Nathalie BARDIN, pour avoir accepté d'encadrer ce travail, pour votre disponibilité et vos conseils ainsi de m'avoir soutenue tout au long de ce travail. Je vous remercie et souhaiterais vous témoigner mon plus profond respect.

A mes juges,

Mme Nathalie BALANDRAUD, pour avoir accepté de faire partie de ce jury, pour le temps que vous m'avez accordé et pour votre aide précieuse dans l'écriture de ce document. Que ce travail témoigne de ma reconnaissance et de mon respect.

Mme Audrey PASTOR-PALMERO, pour avoir accepté de faire partie de ce jury, pour m'avoir accueillie dans son officine et enseigné à la perfection notre métier.

A mes parents,

Je vous remercie du plus profond de mon cœur pour tout l'amour que vous nous portez à Elo-die et à moi. Merci d'être là au quotidien, merci pour votre confiance et merci d'avoir toujours tout fait pour que je puisse vivre la vie dont je rêvais. Merci pour votre soutien durant toutes ces années d'études. Puisse ce travail être une petite source de fierté pour vous.

A ma sœur,

Ma boubou, merci pour ton soutien au quotidien et notamment durant toutes ces années d'études. Merci pour cette complicité et cet amour que l'on se porte l'une envers l'autre. Merci d'avoir toujours cru en moi. Aujourd'hui je suis fière de ton parcours et fière de la femme que tu deviens.

A toute ma famille,

Un grand merci pour votre soutien et votre amour au quotidien.

A Franck,

Cela fait plusieurs années que tu partages ma vie, je suis la plus heureuse à tes côtés. Merci pour ton soutien au quotidien, merci de croire en moi depuis toujours et merci pour ta patience lors de ces années d'étude et de la rédaction de cette thèse. Je suis fière de la vie que l'on mène et je suis fière de ta récente réussite, je nous souhaite de vivre heureux.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir si aimablement accueillie, vous avez tous contribué d'une façon ou d'une autre à l'aboutissement de cette thèse. Merci d'être présents aujourd'hui, je vous témoigne mon plus profond respect.

A mes amis,

A Marine, Manon, Pascal et Mélanie, Anastasia et Jimmy, Guillaume, Rosalie, sans qui la vie ne serait pas la même, merci d'être présents au quotidien. Je vous souhaite le meilleur à tous et que ces belles amitiés durent toujours.

A mes amis des bancs de la fac,

A mon binôme Nastasia qui a été à mes côtés dès le premier jour du stage de pré-rentree. Sans toi, rien aurait été pareil, solidaires et complices durant toutes ces années et encore aujourd'hui.

A Audrey, Amandine, Lucie, Armel, Marion et Nico, Giulia, Flora les moments passés ensemble resteront gravé pour toujours, sans vous les fameuses années de fac n'auront jamais été aussi exceptionnelles.

A l'équipe de la Pharmacie de Fontaine,

A Carine, Audrey, Mary, Steph et Jess, merci pour votre accueil au sein de l'officine ainsi que votre gentillesse. Grâce à vous, je m'y suis sentie comme chez moi du début à la fin de mes études ; entre stages et emplois. Vous m'avez fait découvrir le monde du travail et ce fut un

réel plaisir d'être à vos côtés, des titulaires et des collègues comme vous j'ose espérer en rencontrer d'autres dans ma vie.

A l'équipe de la Pharmacie du Port,

A Laurence, Manon, Karine et Valérie, merci de m'avoir si bien intégrée, merci pour votre aide dans la rédaction de cette thèse ainsi que votre soutien.

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	p.1
LISTE DES TABLEAUX.....	p.2
ABREVIATIONS.....	p.3
INTRODUCTION.....	p.4
PREMIERE PARTIE : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	p.5
I. Définition.....	p.5
II. Epidémiologie.....	p.6
III. Physiopathologie.....	p.7
III.1. Auto-immunité.....	p.8
III.2. Le déclenchement de la maladie.....	p.9
III.2.1. Facteurs génétiques.....	p.9
III.2.2. Facteurs environnementaux et comportementaux.....	p.11
III.3. La phase d'inflammation de la synoviale.....	p.12
III.3.1. Les cellules présentatrices d'antigène (CPA).....	p.12
III.3.2. Les lymphocytes T.....	p.13
III.3.3. Les LB.....	p.13
III.3.4. Les cytokines.....	p.14
III.4. La phase de destruction ostéo-cartilagineuse.....	p.15
IV. Aspects cliniques et diagnostiques.....	p.16
IV.1. Diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.....	p.16
IV.2. Polyarthrite rhumatoïde débutante.....	p.19
IV.3. Polyarthrite rhumatoïde évoluée.....	p.21
IV.4. Diagnostic différentiel.....	p.24
IV.4.1. Devant une monoarthrite.....	p.24
IV.4.2. Devant une oligo- ou polyarthrite.....	p.24
IV.5. Evolution de la maladie.....	p.28
V. Traitement médicamenteux de la PR.....	p.29
VI. Les traitements symptomatiques.....	p.30
VI.1. Les antalgiques.....	p.30
VI.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	p.31
VI.3. Les glucocorticoïdes.....	p.32

V.2. Les traitements de fond.....	p.34
V.2.1. <i>Le méthotrexate</i>	p.34
V.2.2. <i>Léflunomide (ARAVA®)</i>	p.35
V.2.3. <i>Sulfasalazine (SALAZOPYRINE®)</i>	p.36
V.2.4. <i>Les immunosuppresseurs</i>	p.37
V.2.5. <i>Hydroxychloroquine (PLAQUENIL®)</i>	p.39
V.2.6. <i>Les biothérapies</i>	p.39
VI. Prise en charge non médicamenteuse.....	p.40
VI.1. La rééducation.....	p.41
VI.1.1. <i>La kinésithérapie</i>	p.41
VI.1.2. <i>La balnéothérapie</i>	p.41
VI.1.3. <i>L'ergothérapie</i>	p.41
VI.2. La chirurgie.....	p.44
VI.3. Suivi psychologique.....	p.44
DEUXIEME PARTIE : LES BIOTHERAPIES ET ANTI-TNF α	p.45
I. Définition d'une biothérapie.....	p.45
II. Le TNF α	p.45
II.1. Métabolisme.....	p.45
II.2. Effets.....	p.46
III. Les anticorps thérapeutiques.....	p.47
III.1. Rappels sur la structure des anticorps.....	p.47
III.2. Développement d'anticorps thérapeutiques.....	p.48
IV. Les techniques d'obtention des molécules anti-TNF α	p.50
IV.1. Mise au point d'un anticorps monoclonal.....	p.51
IV.2. Protéines de fusion mimant le récepteur du facteur TNF.....	p.52
V. Les biothérapies utilisées actuellement en thérapeutique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.....	p.53
V.1. Les anti-TNF α	p.53
V.1.1. <i>Infliximab (REMICADE®)</i>	p.55
V.1.2. <i>Etanercept (ENBREL®)</i>	p.56
V.1.3. <i>Adalimumab (HUMIRA®)</i>	p.57
V.1.4. <i>Certolizumab pegol (CIMZIA®)</i>	p.59
V.1.5. <i>Golimumab (SIMPONI®)</i>	p.60

V.1.6. <i>Les médicaments biosimilaires</i>	p.62
V.2. Les autres biothérapies.....	p.63
V.2.1. <i>La modulation des cytokines pro-inflammatoires</i>	p.63
V.2.2. <i>Modulation de l'activité acquise</i>	p.64
VI. Stratégie thérapeutique.....	p.67
VI.1. Le diagnostic et l'organisation de la prise en charge.....	p.67
VI.2. Traitement de première ligne.....	p.68
VI.3. Les traitements de deuxième ligne et plus.....	p.68
VI.4. Gestion de la rémission et prise en charge globale.....	p.70
VII. Prérequis à l'instauration d'un traitement anti-TNF α	p.71
VII.1. Tuberculose et anti-TNF α	p.72
VII.2. Infections et anti-TNF α	p.73
VII.3. Chirurgie et anti-TNF α	p.74
VII.4. Vaccinations et anti-TNF α	p.75
VIII. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses des anti-TNF α	p.76
VIII.1. Troubles liés à l'injection.....	p.76
VIII.2. Effets indésirables généraux.....	p.77
VIII.3. Événements indésirables paradoxaux.....	p.78
VIII.3.1. <i>Lupus</i>	p.78
VIII.3.2. <i>Psoriasis</i>	p.78
VIII.3.3. <i>Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)</i>	p.78
VIII.3.4. <i>Manifestations oculaires</i>	p.79
VIII.4. Contre-indications.....	p.79
VIII.4.1. <i>Hypersensibilité</i>	p.79
VIII.4.2. <i>Les infections aiguës ou chroniques</i>	p.80
VIII.4.3. <i>Les cancers de moins de 5 ans</i>	p.80
VIII.4.4. <i>La grossesse</i>	p.81
VIII.4.5. <i>L'insuffisance cardiaque modérée à sévère</i>	p.83
VIII.4.6. <i>La sclérose en plaque avérée et évolutive</i>	p.83
VIII.5. Interactions médicamenteuses.....	p.84
IX. Suivi des traitements par anti-TNF α	p.84

TROISIEME PARTIE : ELABORATION D'UNE FICHE CONSEIL A

L'USAGE DES PHARMACIENS D'OFFICINE.....	p.86
I. Introduction.....	p.86
II. Matériel et méthodes.....	p.87
II.1. Etablissement d'un questionnaire.....	p.87
II.2. Proposition du questionnaire aux pharmaciens officinaux.....	p.88
II.3. Analyse des résultats du questionnaire.....	p.88
II.4. Conception de la fiche conseil.....	p.89
II.5. Démarche expérimentale.....	p.89
III. Résultats.....	p.89
III.1. Contenu du questionnaire.....	p.89
III.2. Evaluation du questionnaire.....	p.92
III.3. Analyse des résultats.....	p.93
III.4. Elaboration de la fiche conseil.....	p.95
IV. Discussion.....	p.96
IV.1. Justification du choix des questions.....	p.97
IV.2. Commentaires sur les réponses.....	p.97
IV.3. Limites de l'étude.....	p.98
CONCLUSION.....	p.99
BIBLIOGRAPHIE.....	p.100

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Articulation normale et articulation inflammatoire (SFR : Société Française de Rhumatologie)
- Figure 2** : Atteinte articulaire en l'absence de traitement
- Figure 3** : Résumé des mécanismes physiopathologiques
- Figure 4** : Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires
- Figure 5** : Phases de destruction ostéo-cartilagineuses
- Figure 6** : Pourcentage d'auto-anticorps présents avant l'apparition de symptômes
- Figure 7** : Exemple de déformations
- Figure 8** : Forme évoluée, destructrice et déformante de PR
- Figure 9** : Exemple d'orthèses
- Figure 10** : Exemple d'aides techniques
- Figure 11** : Schéma simplifié de la structure d'un anticorps
- Figure 12** : Humanisation des anticorps
- Figure 13** : Mécanisme d'action des anti-TNF α
- Figure 14** : Production d'anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes
- Figure 15** : Schéma de la molécule Etanercept (Enbrel)
- Figure 16** : Schéma de la molécule Infliximab (Remicade®)
- Figure 17** : Schéma de la molécule Adalimumab (Humira®)
- Figure 18** : Schéma de la molécule Certolizumab (Cimzia®)
- Figure 19** : Schéma de la molécule Golimumab (Simponi®)
- Figure 20** : Les différentes molécules anti-TNF α présentes sur le marché
- Figure 21** : Score DAS28 et activité de la maladie
- Figure 22** : Stratégies thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde débutante
- Figure 23** : Stratégies thérapeutique de seconde ligne de la polyarthrite rhumatoïde
- Figure 24** : Stratégies thérapeutique en cas d'échec aux phases I et II
- Figure 25** : Schéma récapitulatif de la démarche expérimentale
- Figure 26** : Questionnaire présenté aux pharmaciens officinaux
- Figure 27** : Analyse globale des réponses correctes et incorrectes
- Figure 28** : Analyse détaillée des réponses
- Figure 29** : Fiche conseil

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nouveaux critères ACR/EULAR de la polyarthrite rhumatoïde (2013)

Tableau 2 : Résumé des spécialités anti-TNF α commercialisées dans la polyarthrite rhumatoïde

Tableau 3 : Résumé des biothérapies (autres que les anti-TNF α) commercialisées dans la polyarthrite rhumatoïde

Tableau 4 : Les recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées

Tableau 5 : Durée d'arrêt des anti-TNF α avant conception

Tableau 6 : Thèmes du questionnaire

ABREVIATIONS

ACPA : Anti Citrullinated Peptide Antibodies
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CCP : Peptide Cyclique Citrulliné
CDR : Complementary Determining Regions
COX-1 : Cyclo-Oxygenase 1
COX-2 : Cyclo-Oxygenase 2
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CRP : Protéine C Réactive
DAS 28 : Disease Activity Score 28
FR : Facteur Rhumatoïde
HAS : Haute Autorité de Santé
HLA : Human Leucocyte Antigen
IFN : Interféron
IL : Interleukine
LB : Lymphocyte B
LT : Lymphocyte T
MTX : Methotrexate
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
RANK : Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B
RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B Ligand
SEP : Sclérose En Plaque
SFR : Société Française de Rhumatologie
TCR : T Cell Receptor
TGF : Transforming Growth Factor
TNF : Tumor Necrosis Factor
VS : Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune qui représente le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent de l'adulte.

L'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi ces dix dernières années. La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques a permis de développer des traitements ciblés qui contrôlent l'inflammation et préviennent la destruction ostéo-cartilagineuse qui en fait toute la gravité.

Ainsi, les vieux traitements comme les sels d'or ont disparus et les premiers anti-TNF sont apparus à la fin des années 1990.

L'avènement des médicaments anti-TNF α représente une avancée considérable dans la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques. En effet, ces traitements induisent chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde une amélioration significative des manifestations cliniques inflammatoires, des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie.

Les médicaments anti-TNF α sont de plus en plus dispensés en officine car la plupart existe sous forme de seringues ou de stylos pré-remplis permettant ainsi au patient de pratiquer lui-même l'injection. Ainsi, leur dispensation doit faire appel à toute l'expertise du pharmacien et nécessite une attention particulière ainsi qu'une vigilance soutenue de tous les professionnels de santé.

La première partie décrit la maladie de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que ses traitements, la seconde partie porte sur les biothérapies et plus précisément sur les molécules anti-TNF α .

La dernière partie consiste, de part un questionnaire dédié aux pharmaciens officinaux, de réaliser une fiche conseil pour la dispensation des biothérapies en particulier celles indiquées dans la PR telles que les médicaments anti-TNF α .

PREMIERE PARTIE : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I. Définitions

Les rhumatismes inflammatoires chroniques regroupent principalement deux grandes familles de pathologies : la polyarthrite rhumatoïde et les spondylo-arthrites.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune qui représente le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent de l'adulte¹. C'est une maladie évoluant par poussées, et dont l'étiologie reste inconnue. Elle survient habituellement sur un terrain génétique prédisposant.

Une polyarthrite est une inflammation qui touche plusieurs articulations. Une articulation est une jonction permettant de relier deux extrémités osseuses, en leur donnant une mobilité l'une par rapport à l'autre. L'articulation est entourée d'une membrane synoviale, qui en délimite le pourtour. Cette membrane sécrète le liquide synovial qui lubrifie l'articulation et nourrit le cartilage (Figure 1).

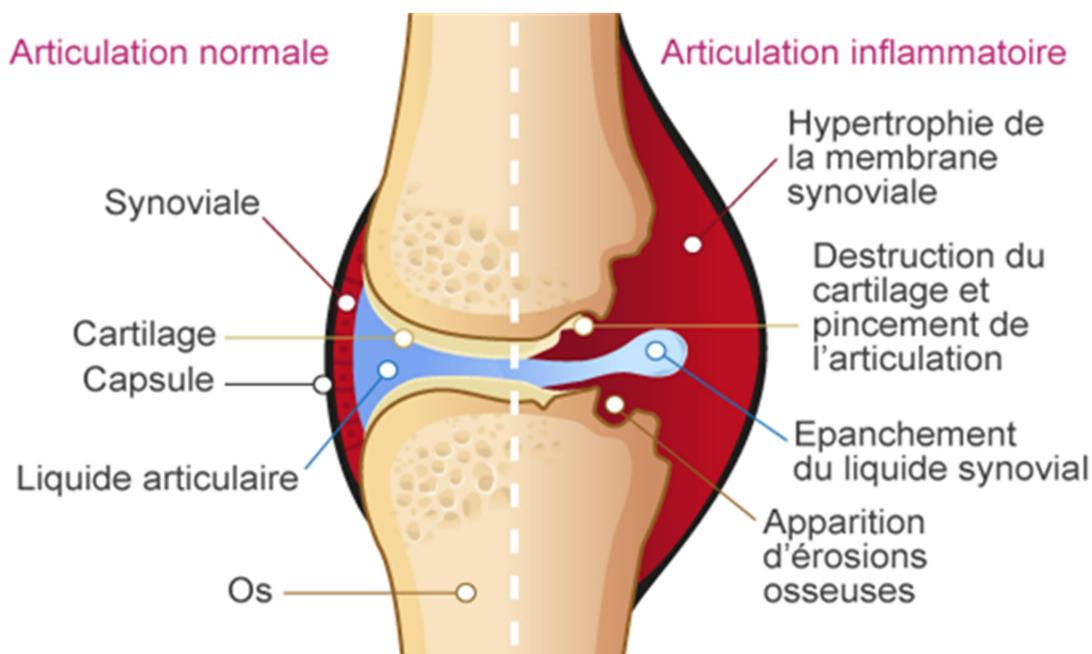


Figure 1 : *Articulation normale et articulation inflammatoire (SFR : Société Française de Rhumatologie)*

Dans la PR, la membrane synoviale est le siège d'une inflammation qui se traduit par un épaissement synovial (synovite) et d'une sécrétion de liquide synovial en trop grande quantité (épanchement).

Les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement, entraînant un épaissement de la membrane appelé « pannus synovial ».

La persistance de l'épanchement articulaire et du pannus peuvent entraîner une destruction progressive du cartilage et de l'os ainsi que des lésions au niveau des tendons. On observe ainsi un gonflement des articulations touchées ainsi qu'une douleur intense.

En l'absence de traitement, l'atteinte articulaire est destructrice et déformante (Figure 2).



Figure 2 : *Atteinte articulaire en l'absence de traitement*

II. Epidémiologie¹

Dans le monde, le nombre de patients touchés par cette pathologie est estimé à 70 millions.

En France, près de 200 000 personnes sont atteintes de polyarthrite rhumatoïde, la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est estimée à 0,31% (0,51% pour les femmes contre 0,09% pour les hommes)².

L'incidence en France (nombre de nouveaux cas par an dans une population) est estimée à 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants.

L'âge moyen de survenue de la maladie est d'environ 50 ans bien qu'il existe de rares formes juvéniles ou chez la personne âgée. Le sex-ratio est de 3/1, cependant cette différence de sex-ratio s'atténue progressivement avec l'âge.

Comme les autres pathologies auto-immunes, la PR est une affection multifactorielle relevant de facteurs génétiques, hormonaux (sexe féminin, péri-ménopause) et environnementaux (tabac, bactéries ou virus).

III. Physiopathologie³

Ces dernières années ont été marquées par une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui aboutissent au déclenchement de la maladie, aux processus de l'inflammation et à la destruction ostéo-cartilagineuse.

Ces démarches ont permis de développer des traitements ciblés qui permettent non seulement de contrôler l'inflammation mais aussi de prévenir la destruction ostéo-cartilagineuse qui en fait toute la gravité.

Les lymphocytes B et T ainsi que les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle clé dans les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la PR.

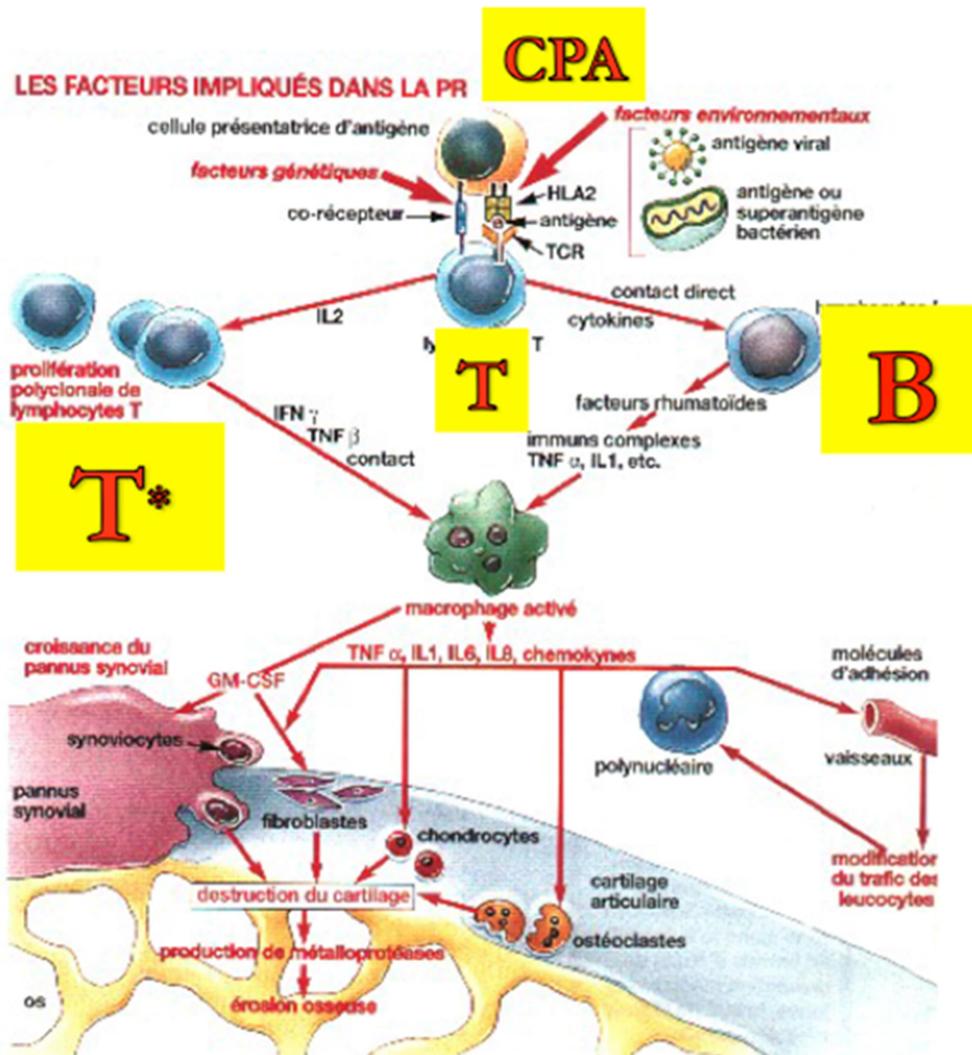


Figure 3 : Résumé des mécanismes physiopathologiques

III.1. Auto-immunité

Le concept d'auto-immunité repose sur la rupture des mécanismes de tolérance conduisant à une action pathogène du système immunitaire vis-à-vis des constituants naturels de l'organisme.

En effet, la tolérance immunitaire se définit par la capacité du système immunitaire à ne pas manifester de réactions agressives vis-à-vis de certains antigènes avec lesquels il a été au préalable en contact. Une tolérance immunitaire spécifique s'exerce vis-à-vis de constituants du soi.

Les mécanismes de tolérance peuvent être divisés en deux parties : la tolérance centrale et la tolérance périphérique. La tolérance centrale aboutit à la délétion clonale de lymphocytes réactifs concernant les antigènes du soi. L'acquisition de cette tolérance centrale se déroule

lors des processus de différenciation des lymphocytes B et T. La tolérance périphérique repose sur plusieurs mécanismes dont notamment la suppression de la réponse immune par les LT régulateurs.

Lorsque les mécanismes de tolérance ne suppriment pas ou plus les lymphocytes auto-réactifs, il y a ce qu'on appelle une rupture de tolérance, à l'origine d'une maladie auto-immune. Ces maladies surviennent lorsque la rupture de la tolérance au soi entraîne des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des LT et/ou des LB produisant des auto-anticorps spécifiques d'auto-antigènes.

L'origine de cette rupture reste le plus souvent énigmatique. Il s'agit probablement de l'association de plusieurs facteurs génétiques, endogènes et environnementaux. On parle de maladie multifactorielle.

III.2. Le déclenchement de la maladie⁴

Les mécanismes physiopathologiques de la PR ne sont pas encore élucidés mais de nombreuses pièces du puzzle sont assemblées. Plusieurs acteurs interagissent dans la survenue d'une PR : un terrain génétique prédisposant ainsi que des facteurs environnementaux et comportementaux.

III.2.1. Facteurs génétiques

Les causes exactes de la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde ne sont pas encore totalement comprises. On sait cependant qu'il existe une importante composante génétique favorisant la survenue de cette maladie. Dans l'entourage familial proche d'une personne atteinte, le risque de développer la maladie au cours de la vie est d'environ 2% pour le fils d'une personne atteinte et 6% pour la fille.

La connaissance d'une prédisposition génétique dans la PR est venue de l'analyse des paires de jumeaux dont l'un présentait une PR. Le taux de concordance dans les paires de jumeaux homozygotes est de 12 à 30% et de 5 à 10% pour les jumeaux dizygotes du même sexe⁵.

Pris ensemble, les facteurs génétiques semblent expliquer 50-60% du risque de développer une PR.

Les allèles de prédisposition HLA-DR représentent le facteur génétique le mieux étudié et le plus important dans la PR. Environ 40% de la population générale possède un des allèles de prédisposition à la PR, versus 70% des patients atteints de PR.

Présentation du système HLA (human leucocyte antigen) et de la nomenclature des gènes HLA-DR :

La PR survient sur un terrain génétique particulier, caractérisé pour une grande partie par la présence de l'épitope partagé (EP) porté par la chaîne $\beta 1$ des molécules HLA-DR dont le gène se situe sur le chromosome 6 (système HLA de classe II).

Le système HLA comporte trois classes de gènes :

- Les gènes de classe I sont constitués de la chaîne α (chaîne lourde) des molécules d'histocompatibilité de classe I associés à la $\beta 2$ -microglobuline. Elles présentent des peptides d'origine endogène aux T Cell Receptor (TCR) des lymphocytes CD8+ cytotoxiques. Les trois principaux gènes sont HLA-A ; HLA-B et HLA-C.
- Les gènes de classe II, en particulier les gènes HLA-DR, codent pour une chaîne polypeptidique β . Ces molécules HLA de classe II sont exprimées sur la membrane des cellules présentant l'antigène (CPA). Elles présentent des peptides exogènes aux LT CD4+.
- Les gènes de classe III comportent les gènes du TNF α et β , les gènes du complément ainsi que des gènes dont la fonction est inconnue.

Le lien entre les gènes HLA-DR et la PR réside en la notion d'épitope partagé.

P. Gregersen, en 1987, émet l'hypothèse de « l'épitope partagé » : il existe une séquence commune d'acides aminés présente sur plusieurs allèles. Ces allèles de susceptibilité ont dans la 3^{ème} région hypervariable de la chaîne DR- $\beta 1$ en position 70-74 une séquence d'acides aminés conservés. Cette séquence est appelée « Epitope partagé ». Sa localisation à proximité du sillon peptidique au niveau de la poche P4 aurait un rôle déterminant dans la susceptibilité à la PR. De plus, la charge de la poche P4 joue un rôle important ; une poche chargée négativement ou neutre protège de la PR et diminue l'effet associé à l'épitope partagé chez les hétérozygotes.

Les allèles de susceptibilité sont :

- HLA-DRB1*01 :01 et HLA-DRB1*01 : 02
- HLA-DRB1*04 : 01, HLA-DRB1*04 :04, HLA-DRB1*04 : 05 et HLA-DRB1*04 : 08
- HLA-DRB1*10 : 01 et HLA-DRB1*14 : 02

Environ deux tiers des patients atteints de PR sont porteurs de l'épitope partagé. Les allèles HLA-DR influencent donc le risque de développer une PR. Le risque le plus élevé étant

associé à HLA-DRB1*04 : 04. Il existe par ailleurs un effet dose avec une augmentation du risque en présence de deux allèles de susceptibilité (*N. Balandraud et al, 2013*).

D'autres gènes (environ 31) ont été incriminés dans le risque de développer la PR mais avec un très faible risque relatif par rapport à HLA-DR.

L'épitope partagé est cependant retrouvé chez de nombreuses personnes qui ne seront jamais touchées par la PR, ce qui plaide en faveur d'une interaction entre ces gènes et des facteurs environnementaux tels que la pollution de l'air ou certaines infections, ainsi que des facteurs comportementaux, tels que le tabagisme ou l'alimentation.

III.2.2. Facteurs environnementaux et comportementaux

De nombreuses études épidémiologiques ont montré des associations fortes entre polyarthrite rhumatoïde et consommation de tabac ainsi que polyarthrite rhumatoïde et parodontopathies.

Les facteurs environnementaux tels que le tabac et les infections à *Porphyromonas gingivalis* sont à l'origine de la citrullination des peptides.

En raison de sa toxicité, le tabac favorise le stress oxydatif à l'origine de la citrullination des peptides.

Depuis les premières études publiées il y a vingt ans, la cigarette a été de nombreuses fois associée à une susceptibilité accrue de développer une PR⁶. Le risque est d'autant plus prononcé que la personne fume beaucoup et depuis longtemps.

Cependant, le risque de développer une PR en réaction au tabac existe surtout chez des personnes génétiquement prédisposées, en particulier les personnes présentant une ou deux copies de l'épitope partagé⁷.

Si le patient est porteur d'un ou deux allèles de susceptibilité, fumer augmente le risque de développer la maladie d'environ vingt fois. Ces résultats confirment le rôle de l'épitope partagé qui interviendrait en favorisant la présentation antigénique des protéines citrullinées induites par le tabac, amplifiant ainsi la production d'anticorps anti-protéines citrullinées, probablement pathogènes. Globalement, on estime qu'un cas de PR sur six pourrait être directement dû à la fumée de cigarette.

À l'inverse, l'alcool, qui contient des antioxydants, pourrait diminuer l'oxydation et par suite la citrullination. La consommation de vin rouge à dose modérée diminue le risque de survenue d'une polyarthrite rhumatoïde⁸.

En effet il a été montré un rôle protecteur de l'alcool sur le risque de polyarthrite rhumatoïde (uniquement les polyarthrites rhumatoïdes avec ACPA).

De nombreuses études épidémiologiques et expérimentales suggèrent que les polyphénols alimentaires ont des propriétés antioxydantes et anticancérogènes. Parmi ces composés, le resvératrol, retrouvé dans le raisin et donc dans le vin, est l'un des micro-constituants principaux auxquels ont été attribuées des propriétés anti-inflammatoires, notamment dans des modèles de polyarthrite rhumatoïde⁹.

En revanche, si les effets de l'alcool sont bénéfiques en consommation modérée (un verre par jour), les effets s'inversent et tendent à aggraver la PR lors d'une consommation plus élevée (au moins deux verres quotidiens).

Enfin, l'infection à *P. gingivalis* est à l'origine des parodontopathies dont la prévalence est deux fois plus élevée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qu'en population générale. Or, cette bactérie est la seule espèce du monde bactérien qui possède cette enzyme déiminase, capable de citrulliner ses propres peptides dont l'énolase¹⁰.

Un mauvais état dentaire pourrait donc être associé à un risque accru de polyarthrite rhumatoïde et à un pronostic plus sévère de la maladie lorsqu'elle se déclenche.

Étant donné la fréquence de ces facteurs environnementaux dans la population générale, d'autres éléments sont vraisemblablement en cause dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde.

La connaissance des facteurs de risque environnementaux permettra de développer une stratégie de dépistage pour cette maladie, particulièrement pour des populations génétiquement à risque.

III.3. La phase d'inflammation de la synoviale

L'inflammation de la synoviale, ou synovite, implique de nombreux acteurs cellulaires tels que les cellules présentatrices d'antigènes, les LT, les LB ainsi que les cytokines.

III.3.1. Les cellules présentatrices d'antigène (CPA)

Les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques sont capables de présenter un antigène aux lymphocytes T. Ces cellules expriment en effet à la surface de leur membrane

des molécules HLA de classe II qui sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T.

III.3.2. Les lymphocytes T

Au départ de l'inflammation, il y a l'activation des LT par la présentation d'un peptide arthritogène par les cellules présentatrices d'antigène.

Les lymphocytes, après reconnaissance d'un antigène, vont se différencier en lymphocytes T producteurs d'interféron γ , d'IL2 ou encore d'IL17. Cette réponse est dite de type Th1 par opposition à une réponse de type Th2 qui se traduit plutôt par une production d'IL4.

Ainsi, la polyarthrite rhumatoïde se caractérise par un excès de lymphocytes pro-inflammatoires (Th1 et Th17), et un défaut de lymphocytes Th2 anti-inflammatoires producteurs d'IL-4.

Les LT régulateurs sont également déficients dans la PR. Ces LT régulateurs (T reg) sont capables d'inhiber l'expansion clonale des LT CD4+. Chez les patients atteints de PR, il existe un déficit quantitatif et fonctionnel de ces LT régulateurs dans le sang et l'articulation³.

Une fois dans le tissu synovial, les lymphocytes Th1 et Th17 stimulent les monocytes/macrophages ainsi que les synoviocytes de type A par l'intermédiaire de cytokines telles que l'IL-17 et l'IFN- γ .

Les synoviocytes A activés par les LT sont les véritables moteurs de l'inflammation. Ils produisent des médiateurs primaires : les prostaglandines, les leucotriènes, les radicaux libres et des protéases qui participent à la destruction tissulaire. Ils produisent aussi des médiateurs secondaires principalement les cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et le TNF α .

Par ailleurs, les lymphocytes T helper vont stimuler les lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes et vont sécréter des auto-anticorps (ACPA et FR).

III.3.3. Les LB

Les lymphocytes B contribuent à la physiopathologie de la PR non seulement en tant que cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes TCD4+ mais aussi en tant que précurseurs de cellules productrices d'auto-anticorps ; ils favorisent l'amplification et la persistance de la maladie.

Les lymphocytes B sont stimulés par la présence de B Cell Activating Factor (BAFF ou BlyS) qui une fois lié à son récepteur membranaire sur le lymphocyte B entraîne une expansion clonale et une différenciation en plasmocyte sécréteur d'immunoglobulines et notamment de FR et ACPA¹¹.

De plus, les lymphocytes B pourraient être impliqués dans l'ostéolyse. En effet, les lymphocytes B expriment fortement le receptor activator nuclear factor kappa B ligand (RANKL) qui est une cytokine qui active les ostéoclastes à l'origine de l'ostéolyse.

Ces arguments physiopathologiques justifient pleinement l'utilisation de traitements dirigés contre les lymphocytes B (rituximab : anticorps dirigé contre le marqueur CD20 des lymphocytes B) qui en induisent leur déplétion.

III.3.4. Les cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle central dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Elles entraînent en effet :

- l'activation des synoviocytes B fibroblastiques engendrant leur prolifération et la libération de métalloprotéinases (MPP: enzymes protéolytiques à l'origine de l'ostéolyse et de la chondrolyse) ou de prostaglandines;
- l'activation des cellules endothéliales en augmentant l'expression des molécules d'adhésion;
- l'inhibition des ostéoblastes et activation des ostéoclastes;
- la dégranulation des polynucléaires neutrophiles et production de radicaux libres;
- l'activation des chondrocytes produisant des collagénases et prostaglandines;
- l'activation des macrophages, ce qui amplifie la réponse cytokinique;
- la stimulation du système nerveux central (fièvre, asthénie, anorexie), du foie (production des protéines de l'inflammation) et de la moelle osseuse (anémie).

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les cytokines pro-inflammatoires possèdent un rôle pathogénique clef sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire comme le TNF α , les interleukines IL-1 et IL-6, présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par les interleukines IL-10, IL-4, IL-13, les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur

de l'interleukine 1 (IL-1RA), qui sont présents en quantité insuffisante et ne peuvent bloquer l'action des premières (Figure 4).

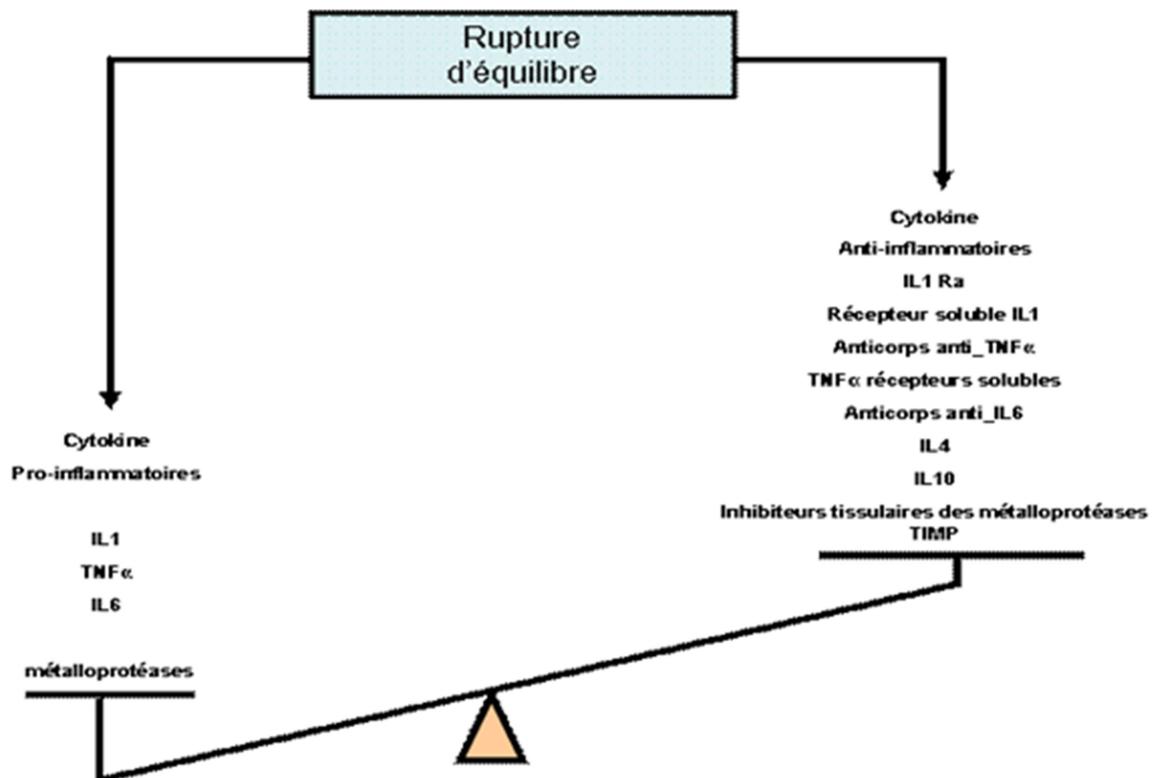


Figure 4 : Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires

Ainsi, le but des traitements ciblés sera de rétablir l'équilibre en inhibant les cytokines pro-inflammatoires ou en apportant des molécules anti-inflammatoires.

III.4. La phase de destruction ostéo-cartilagineuse

La sévérité de la PR est conditionnée par la destruction articulaire et plusieurs mécanismes sont impliqués dans la pathogénie.

Après la phase de déclenchement de la maladie due à plusieurs facteurs ainsi que la phase d'inflammation de la membrane synoviale, on observe une phase de destruction ostéo-cartilagineuse ainsi qu'une phase de réparation.

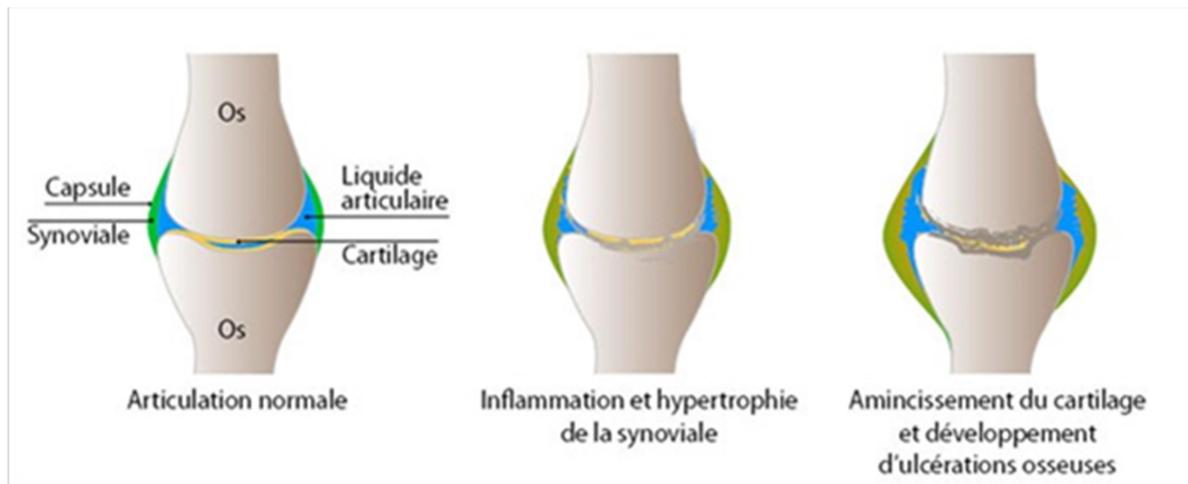


Figure 5 : *Phases de destruction ostéo-cartilagineuse*

Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, ou « pannus », tend à recouvrir le cartilage articulaire et serait le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os.

Le pannus rhumatoïde est une hyperplasie de la membrane synoviale par prolifération des cellules bordantes. Cette prolifération s'accompagne d'une néovascularisation intense, favorisant ainsi la migration et l'infiltration des cellules inflammatoires et immunitaires.

La destruction ostéo-articulaire intervient lorsque le pannus synovial, prolifération pseudo-tumorale du tissu synovial, rentre en contact avec le cartilage et l'os au sein de l'articulation. On observe une invasion des couches superficielles du cartilage articulaire par le pannus, en présence de macrophages, de mastocytes et de polynucléaires neutrophiles¹².

Certains synoviocytes se comportent comme des macrophages. Leur taux est directement corrélé avec la destruction articulaire. Ils produisent en excès de l'IL-1, une interleukine qui inhibe la fabrication de protéoglycannes par les chondrocytes (cellules productrices de cartilage), et induisent la production de cytokines pro-inflammatoires tels que le TNF α et l'interleukine IL6 ; ainsi que de métallo-protéases qui détruisent le cartilage.

En effet, le TNF α , l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-17 favorisent l'expression de RANKL à la surface des ostéoblastes, des lymphocytes T, des synoviocytes, des macrophages et des monocytes. Le RANKL (receptor activator of Nf γ B ligand) se fixe sur son récepteur RANK à la surface des ostéoclastes et des précurseurs ostéoclastiques avec pour conséquence leur différenciation en ostéoclastes matures responsables de l'ostéolyse. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR.

La nette réduction des destructions articulaires chez les patients traités pour leur PR par des antagonistes de l'IL6 et du TNF α démontre clairement le rôle structural de ces cytokines dans cette maladie¹³.

La phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction, mais ne compense pas son processus. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGF β . Ainsi, le TGF β joue un rôle destructeur mais aussi réparateur.

IV. Aspects cliniques et diagnostiques

IV.1. Diagnostic de polyarthrite rhumatoïde

L'optimisation de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde nécessite un diagnostic précoce et précis, permettant la mise en route rapide d'un traitement efficace. Pour ce faire, des tests diagnostiques ont été développés.

Les auto-anticorps sont dirigés contre un ou plusieurs constituants de l'organisme. Dans la PR, ils sont à la fois un outil diagnostique clé et un élément central dans la physiopathologie de la maladie.

La présence de facteurs rhumatoïdes (FR) et d'auto-anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) peut être constatée jusqu'à 15 ans avant l'apparition des premiers symptômes (Figure 6), d'où l'intérêt de les rechercher très précocement chez un patient ayant des polyarthralgies inflammatoires des petites articulations.

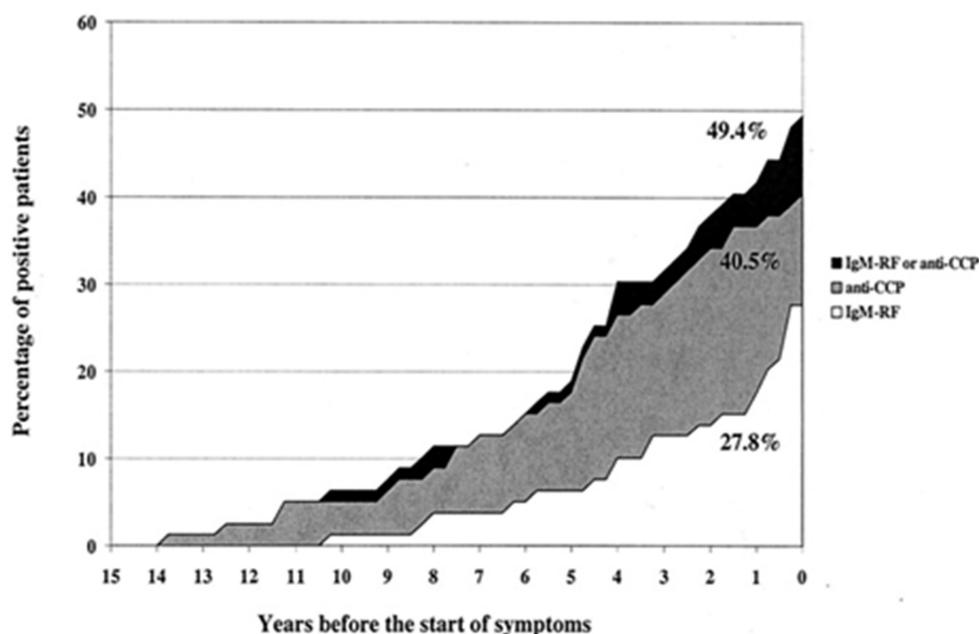


Figure 6 : Pourcentage d'auto-anticorps présents avant l'apparition de symptômes

Pour la détection des facteurs rhumatoïdes, il est utilisé aujourd'hui, deux tests qui ont une bonne sensibilité et une meilleure spécificité que les anciens tests (test d'agglutination au latex ou test de Waaler-Rose). Ces tests sont la néphélobimétrie laser et le test ELISA.

Pour la détection des ACPA, des tests anti-CCP dits de 2^{ème} génération (anti-CCP2) sont disponibles depuis 2002. La détection des ACPA avec ce test apporte une sensibilité de 68% pour une spécificité de 95% soit une meilleure précision que les FR¹⁴.

Si les anti-CCP sont actuellement le meilleur outil diagnostique pour la polyarthrite rhumatoïde, ils ont également un grand intérêt pronostique.

En effet, la présence d'ACPA est associée à tous les marqueurs de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde : plus grand nombre d'articulations gonflées (arthrites), importance du syndrome inflammatoire au diagnostic, présence de signes extra-articulaires, risque plus élevé de progression des destructions articulaires et donc de handicap.

Pour conclure, les progrès réalisés ces dernières années dans l'identification de ces auto-anticorps ont permis à la fois une meilleure compréhension de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde et une optimisation du diagnostic de ce rhumatisme inflammatoire chronique. C'est donc très logiquement que la présence et le taux de ces auto-anticorps ont été intégrés dans les nouveaux critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde par les sociétés savantes européennes et américaines.

L'Association des Rhumatologues Américains a proposé en 1987 une série de critères pour la classification de la PR mais qui ne sont plus utilisés aujourd'hui.

Ces critères ont depuis été modifiés, et les rhumatologues utilisent désormais les critères dits ACR/EULAR pour diagnostiquer une polyarthrite rhumatoïde débutante (Tableau 1). Ceux-ci s'appliquent aux formes sans érosion osseuse aux radiographies¹⁵. Il faut un score supérieur à 6 pour classer une polyarthrite comme Polyarthrite rhumatoïde.

Tableau 1 : *Nouveaux critères ACR/EULAR de la polyarthrite rhumatoïde (2013)*

	Atteinte articulaire (0-5)	
	1 grosse articulation	0
	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
	4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
	> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
	Sérologie (0-3)	
	FR négatif ET ACPA négatif	0
	FR faiblement positif (1 à 3 x normale) OU ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
	FR fortement positif (> 3 x normale) OU ACPA fortement positif (> 3 x normale)	3
	Durée des symptômes (0-1)	
	< 6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1
	Biologie inflammatoire (0-1)	
	CRP normale ET VS normale	0
	CRP anormale OU VS anormale	1

IV.2. Polyarthrite rhumatoïde débutante¹⁵

- **Signes cliniques**

La PR débutante associe une atteinte des petites articulations (mains, pieds sauf interphalangiennes distales) puis qui s'étend de manière bilatérale et symétrique. On observe aussi des signes généraux tels que la fatigue, une discrète altération de l'état général et de la fièvre.

Les douleurs articulaires sont de type inflammatoire, avec des caractéristiques bien précises : elles ne sont pas soulagées par le repos et sont maximales en fin de nuit, entraînant des réveils nocturnes. Elles entraînent une raideur chez le patient au lever pouvant durer plusieurs heures.

Deux ou trois articulations sont atteintes dans 70% des cas : on parle alors d'oligoarthrite. Par la suite, la maladie s'installe avec une alternance de poussées inflammatoires et de périodes d'accalmie, voire de rémission.

L'extension est typiquement symétrique et bilatérale : les mêmes articulations sont touchées des deux côtés.

Une fois les signes cliniques recherchés et identifiés, il est nécessaire d'établir le diagnostic en prenant en compte les signes biologiques associés à une polyarthrite rhumatoïde.

- **Signes biologiques**

Au niveau de la biologie certains signes témoignent du caractère inflammatoire de l'atteinte articulaire :

- La vitesse de sédimentation (VS) est la distance, en millimètres, parcourue en un temps donné par le culot d'hématies sédimentant dans un tube sous l'action de la gravité. Elle est augmentée en cas d'inflammation.
- Les protéines de l'inflammation produites par le foie, majoritairement la protéine C réactive (CRP), sont des marqueurs de l'inflammation aiguë. La valeur normale de la CRP est inférieure à 10 mg/L. Ce taux est augmenté lors d'une infection et/ou d'une inflammation.
- Des anomalies de l'hémogramme peuvent être observées, l'anomalie la plus fréquente étant une discrète anémie. Plus rarement, il est possible de retrouver une hyperleucocytose ou encore une hyperthrombocytose.

- **Recherche des auto-anticorps**

Sur le plan immunologique, on va rechercher la présence des auto-anticorps :

- Le facteur rhumatoïde est présent dans environ 50% des polyarthrites rhumatoïdes débutantes de moins d'un an. Il est beaucoup moins spécifique de la maladie que les ACPA.
- Les ACPA sont hautement antigéniques et d'apparition précoce. Leur production est très spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. Plusieurs tests existent, le plus fréquemment utilisé est le test Anti-CCP-2.

Lorsqu'au moins un des deux tests est positif (facteur rhumatoïde et surtout anti-CCP), il s'agit d'un élément fort en faveur du diagnostic de polyarthrite rhumatoïde. Cependant, dans 20% des PR, ces tests peuvent être négatifs au début de la maladie.

- **Signes radiologiques**

La dernière composante du diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde est la présence de signes radiologiques. Pour cela, le rhumatologue prescrira des radiographies osseuses. Ce sont des signes d'évolution de la maladie et leur présence en début de maladie signe une maladie très agressive.

Les anomalies parfois constatées au début de la maladie peuvent être variées : un épaississement des parties molles juxta-articulaires, une déminéralisation épiphysaire, ou encore de minimes érosions osseuses ou des pincements articulaires traduisant l'amincissement du cartilage (des éléments qui deviendront des indices de sévérité de la maladie durant la phase d'état).

L'échographie couplée au doppler haute performance permet de détecter les synovites actives et les érosions débutantes à un stade très précoce de la maladie et est maintenant couramment utilisée en routine.

D'autres examens d'imagerie peuvent être pratiqués, notamment l'IRM qui permet aussi de dépister l'œdème inflammatoire épiphysaire.

IV.3. Polyarthrite rhumatoïde évoluée

Une fois installée, la polyarthrite rhumatoïde tend à s'aggraver et à s'étendre.

A la phase d'état, l'atteinte est polyarticulaire, bilatérale et symétrique, souvent destructrice et déformante. Toutes les articulations synoviales peuvent être atteintes, avec une prédominance aux extrémités. La majorité des formes sont de sévérité intermédiaire. Sans traitement, 50% des patients ont un handicap fonctionnel important à 10 ans, nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle.

- **Manifestations articulaires¹⁷**

La PR cause des atteintes articulaires principalement au niveau des extrémités : les mains, les poignets et les pieds sont presque constamment atteints (90% des patients).

La polysynovite est constante et entraîne une tuméfaction inflammatoire et douloureuse des articulations.

Durant cette phase d'état intervient également la destruction ostéo-cartilagineuse, qui entraîne enraidissement et déformations caractéristiques telles que la main en « dos de chameau » ou le « coup de vent » cubital lorsque les doigts sont déviés vers l'extérieur (Figures 7 et 8).

Aux signes articulaires peuvent s'associer un amincissement de la peau, une atrophie des muscles.



Main en dos de chameau



Déviation des doigts en coup de vent cubital

Figure 7 : *Exemple de déformations*

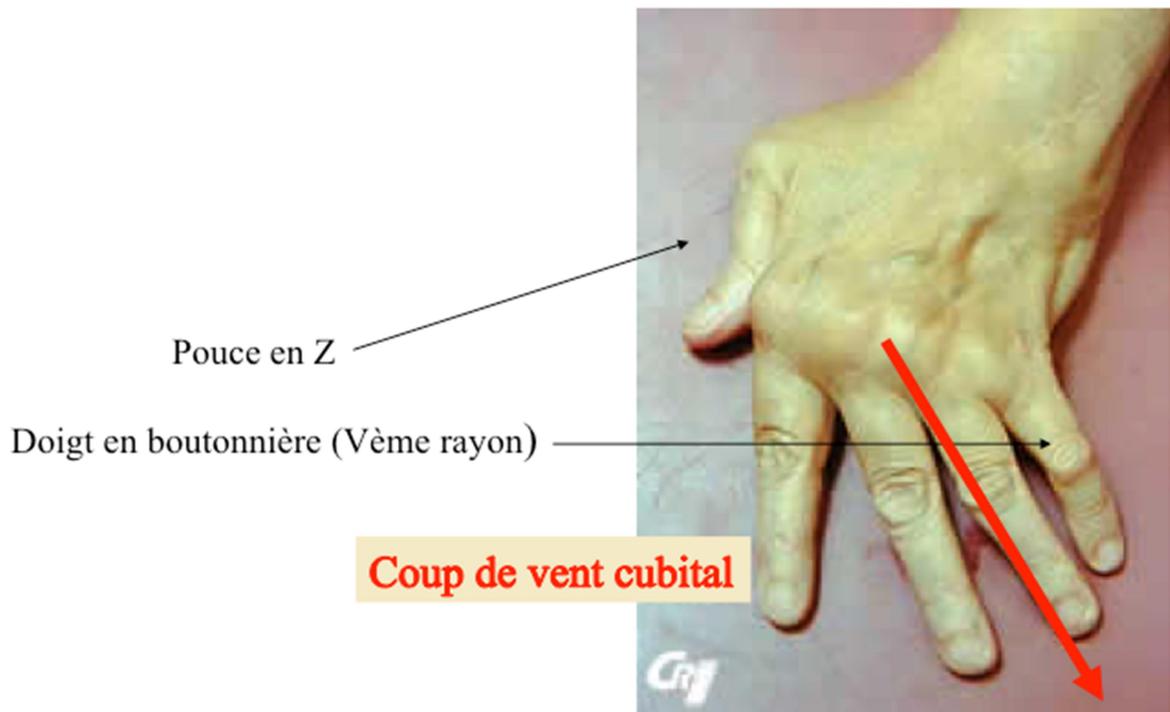


Figure 8 : *Forme évoluée, destructrice et déformante de PR*

D'autres articulations peuvent également être touchées, l'atteinte du poignet est précoce et suit directement l'atteinte des doigts. L'atteinte du pied survient dans 90% des cas, elle touche les métatarsophalangiennes qui sont douloureuses. Des déformations vont s'installer par effondrement de l'arche plantaire antérieure.

L'atteinte de l'épaule peut être fréquente. Les coudes sont touchés dans 40% des cas, une atteinte caractérisée par un enraidissement rapide. L'atteinte de la hanche doit être recherchée mais elle est rare.

Les genoux sont le siège d'un épanchement, l'examen du liquide synovial est utile au diagnostic. On palpe le creux poplité et le mollet à la recherche d'un kyste synovial.

Au niveau du rachis, ce sont souvent les vertèbres cervicales qui sont touchées, notamment la charnière avec le crâne, ce qui expose à un risque de compression de la moelle épinière et de paralysie.

Au final, dans la PR, toutes les articulations synoviales peuvent être atteintes.

- **Manifestations extra-articulaires¹⁶**

Ces manifestations extrêmement variées sont la démonstration du caractère systémique de la pathologie. Elles sont nombreuses, en général inconstantes, mais certaines peuvent mettre en jeu le pronostic vital :

- Une altération de l'état général concerne 20 à 25% des patients et se manifeste par une fatigue intense et un amaigrissement.
- Les nodules rhumatoïdes sont retrouvés chez 10 à 20% des patients. Il s'agit de nodules sous-cutanés, indolores, de taille variable (quelques millimètres à plusieurs centimètres) qui siègent principalement au niveau des zones d'extension des articulations qui sont les coudes, les doigts, le tendon d'Achille mais aussi dans la région oléocrânienne. Ils peuvent aussi être présents dans le poumon.
- Les adénopathies sont fréquentes : 20 à 30% des cas.
- La vascularite rhumatoïde est très rare (moins de 1% des cas). Il s'agit d'une atteinte inflammatoire de la paroi des vaisseaux. Les signes sont cutanés avec des taches violacées d'origine hémorragique (purpura), des ulcères et des nécroses des doigts et des orteils.
- Le syndrome sec est présent dans 20 à 25% des cas. L'atteinte auto-immune entraîne le tarissement de la sécrétion de nombreuses glandes, principalement les glandes salivaires et lacrymales (mais aussi gastriques, bronchiques, vaginales). Les

muqueuses, en l'absence de film protecteur, sont exposées aux agressions et donc sujettes à des infections ou à des ulcérations.

- Les atteintes viscérales peuvent être très diverses et sont plutôt la conséquence d'une inflammation chronique et persistante ou secondaires à une corticothérapie prolongée.

Lors de la phase d'état, les signes biologiques qui étaient déjà présents au début de la maladie confirment leur présence.

De plus, il est important de surveiller les signes radiologiques car c'est la phase durant laquelle surviennent les érosions et les déformations.

La radiographie osseuse est utile pour décider de la prise en charge non médicamenteuse (une chirurgie par exemple), pour le suivi de l'évolution et pour le suivi de la réponse à un traitement médicamenteux.

Avec des traitements plus précoces et plus actifs, les patients souffrant de PR ayant des destructions importantes, sont de moins en moins nombreux.

IV.4. Diagnostic différentiel¹⁶

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde se pose différemment selon le tableau clinique réalisé.

IV.4.1. Devant une monoarthrite

Devant une monoarthrite chronique il faut éliminer une arthrite infectieuse et notamment tuberculeuse, par l'étude cytologique et bactériologique du liquide synovial voire par biopsie synoviale.

IV.4.2. Devant une oligo- ou polyarthrite

- ***Les polyarthrites d'origine infectieuse***

Bien que rares, les polyarthrites infectieuses d'origine bactérienne doivent toujours être évoquées :

- Les septicémies à streptocoque, staphylocoque voire à autre germe, même en l'absence de porte d'entrée et surtout s'il s'agit d'un terrain immunodéprimé. Une endocardite doit en particulier être recherchée par un examen clinique attentif et au moindre doute une échocardiographie transœsophagienne.

- La brucellose est moins fréquente actuellement mais doit être évoquée chez les sujets exposés.
- Les polyarthrites gonococciques sont de diagnostic difficile. Il faut y penser devant une polyarthrite aiguë fébrile avec parfois ténosynovite survenant chez un sujet jeune.
- La maladie de Lyme (infection par *Borrelia burgdorferi*), secondaire à une piqûre de tique, doit être évoquée dans les zones d'endémie et confirmée par le sérodiagnostic.
- La syphilis secondaire devenue exceptionnelle peut classiquement se traduire par une polyarthrite subaiguë migratrice.

Concernant les polyarthrites infectieuses d'origine virale :

- La polyarthrite de l'hépatite virale A ou B survient pendant la période pré-ictérique. Le dosage des transaminases doit être systématique devant toute polyarthrite aiguë et complété par les études sérologiques.
- L'infection par le virus de l'hépatite C donne plutôt des polyarthralgies inflammatoires que de véritable polyarthrite mais doit être évoquée de principe. La recherche de FR peut être positive, ce qui est trompeur.
- Une infection par le HIV doit être évoquée chez les sujets à risque. Elle peut donner des polyarthralgies parfois hyperalgiques ou une oligoarthrite avec parfois fièvre et myalgie. Le virus HTLV1, qui est un autre rétrovirus, peut donner également des tableaux de polyarthrite inflammatoire.
- La rubéole et plus rarement les oreillons ou la mononucléose infectieuse peuvent donner, notamment chez l'adulte, une polyarthrite d'évolution spontanément régressive. La vaccination antirubéolique peut également se compliquer de polyarthralgies subaiguës.
- Les infections à parvovirus B19 donnent souvent un tableau de polyarthralgie voire d'oligo ou de polyarthrite proche de la PR. Le diagnostic sera confirmé par le sérodiagnostic.
- Dans certaines régions (Afrique, Asie) on évoquera une polyarthrite aiguë parasitaire, notamment filarienne, surtout s'il y a une éosinophilie. Les explorations sérologiques permettent d'orienter le diagnostic.

- ***Les rhumatismes post-streptococciques***

Le rhumatisme articulaire aigu est devenu très rare dans les pays occidentaux. Il touche surtout l'enfant et donne un tableau de polyarthralgies fébriles, fluxionnaires et migratrices et

très rarement de véritables polyarthrites. Le sérodiagnostic sera d'une grande utilité. Le rhumatisme post-streptococcique de l'adulte est très rare.

- ***Les spondylarthropathies***

Les spondylarthropathies sont les plus fréquents des rhumatismes inflammatoires après la PR et représentent l'un des diagnostics différentiels principaux. Les spondylarthropathies (arthrite réactionnelle, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, rhumatisme des entérocolopathies chroniques, spondylarthropathies indifférenciées) peuvent comporter un tableau de rhumatisme inflammatoire périphérique isolé ou associé à des signes d'enthésopathie et/ou d'atteinte pelvi-rachidienne. Il s'agit habituellement d'un tableau d'oligoarthrite ou plus rarement de polyarthrite prédominant sur les grosses articulations, notamment aux membres inférieurs, et de distribution asymétrique. Il faut rechercher à l'interrogatoire, à l'examen clinique mais également dans les antécédents, les autres signes évocateurs de spondylarthropathie et proposer des radiographies des articulations sacro-iliaques.

- ***Les autres rhumatismes inflammatoires***

- La pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR). Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent du sujet âgé chez qui elle représente le diagnostic différentiel principal de la PR puisque, dans cette population, celle-ci a volontiers un début rhizomélique. L'association à des myalgies, l'absence de signes articulaires distaux, l'absence d'anomalie immunologique, l'amélioration spectaculaire des symptômes sous l'effet d'une faible corticothérapie orienteront vers une PPR mais souvent seule l'évolution permettra de trancher définitivement.
- La polyarthrite œdémateuse du sujet âgé comporte un œdème des mains et parfois des pieds. L'atteinte paraît intéresser plus les parties molles qui sont fortement tuméfiées que les articulations. Son pronostic est favorable sous corticoïdes.

- ***Des rhumatismes inflammatoires plus rares***

- Un rhumatisme inflammatoire paranéoplasique chez un sujet de la cinquantaine ayant une altération de l'état général. Ce rhumatisme disparaît immédiatement après l'exérèse de la néoplasie.

- La maladie de Whipple, rare mais trompeuse, pouvant se manifester initialement par une polyarthrite. Les troubles digestifs, les adénopathies pouvant ne survenir que secondairement. Un traitement antibiotique permet la guérison de cette maladie.
- Le purpura rhumatoïde de l'adulte se traduit surtout par des polyarthralgies inflammatoires associées ou non à un syndrome douloureux abdominal, à un purpura des membres inférieurs et à une protéinurie. Il peut survenir au décours d'une infection streptococcique ou après diverses prises médicamenteuses.
- Les rhumatismes intermittents dont le rhumatisme palindromique, les arthrites à éosinophiles ou la maladie périodique peuvent donner un tableau de mono, oligo ou polyarthrite mais les accès articulaires sont de courte durée. Le rhumatisme palindromique peut de plus évoluer vers une authentique PR.
- La sarcoïdose, la maladie de Behçet ou l'amylose primitive peuvent donner un tableau clinique proche de celui de la PR mais l'atteinte articulaire est exceptionnellement isolée.

- ***Les connectivites***

La plupart des connectivites comportent des manifestations articulaires inflammatoires inaugurales et peuvent donner le change avec une PR.

- La maladie lupique est l'un des principaux diagnostics différentiels de la PR, en particulier chez la femme jeune. Il s'agit d'un tableau de polyarthralgies ou plus souvent d'oligo ou de polyarthrite. Les signes articulaires sont pratiquement constants et fréquemment révélateurs. Il convient de rechercher les autres signes de la maladie lupique et, devant tout rhumatisme inflammatoire périphérique, la recherche d'anticorps antinucléaires et en cas de positivité d'anticorps anti-ADN natif et d'anticorps anti-ENA (extractable nuclear antigens) doit être systématique car ce sont des anticorps caractéristiques de cette affection.
- Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (kérato-conjonctivite sèche) est fréquent. Le diagnostic différentiel avec la PR est souvent difficile puisque celle-ci peut également comporter un syndrome sec secondaire. Les polyarthralgies inflammatoires sont habituelles, de même que la positivité du FR et la présence d'anticorps antinucléaires. Par contre un tableau de polyarthrite est beaucoup plus rare.
- La sclérodermie systémique et les connectivites mixtes peuvent au début donner un tableau clinique de polyarthrite proche de la PR.

- ***Les arthropathies métaboliques***

- La goutte polyarticulaire doit être évoquée chez des terrains prédisposés. Il faudra rechercher un tophus, une hyperuricémie (inconstante) et surtout des microcristaux d'acide urique à l'examen du liquide synovial. Le test thérapeutique à la colchicine peut être utile.
- La chondrocalcinose est à évoquer surtout chez le sujet âgé quel que soit son sexe. Le diagnostic reposera sur les clichés radiographiques et l'étude du liquide synovial. Il s'agit habituellement de formes primitives (rarement familiales) ou de formes secondaires à une hyperparathyroïdie ou à une hémochromatose.

- ***L'arthrose***

L'arthrose érosive, notamment digitale, s'accompagne parfois de poussées congestives simulant une PR. La localisation des atteintes articulaires et les signes radiographiques permettront de corriger le diagnostic.

IV.5. Evolution de la maladie

En l'absence de traitement, l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde est très variable et difficile à prédire, cependant la tendance générale est à l'aggravation. Elle aboutit souvent à un handicap voire à un multi-handicap important.

Quel que soit l'évolution, on observe en général une diminution de l'espérance de vie pouvant aller de 5 à 10 ans par rapport à la population générale.

Certains éléments ont une valeur pronostique de sévérité de la maladie :

- Un début aigu de la maladie
- L'existence d'une atteinte extra-articulaire
- Le sexe féminin
- L'apparition précoce d'érosions radiologiques
- Un syndrome inflammatoire biologique important (une CRP supérieur à la normale)
- La positivité précoce du facteur rhumatoïde et surtout un titre élevé
- La présence d'anticorps anti-CCP à taux élevés
- Une mauvaise réponse au traitement médicamenteux
- Un statut socio-économique défavorisé.

Les rémissions cliniques surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer de quelques mois à plusieurs années (on considère selon les études qu'environ 10 à 15% des patients entrent en rémission). Cependant une nouvelle poussée est toujours à redouter.

V. Traitement médicamenteux de la PR

Les progrès de la technique et de la biologie ont permis d'améliorer la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques, en devenant de plus en plus personnalisée.

La PR est une maladie chronique qui évolue par poussées. Les choix thérapeutiques sont peu nombreux mais s'étalent tout de même sur plusieurs classes pharmacologiques et permettent aujourd'hui, avec l'utilisation des biothérapies, d'apporter une meilleure réponse aux besoins des patients.

La prise en charge optimale des patients atteints de PR nécessite une concertation entre le rhumatologue et le patient, dans le cadre d'une décision médicale partagée reposant sur l'information et l'éducation du patient¹⁷.

La PR est une maladie chronique qui nécessite une implication du patient dans son suivi et sa prise en charge. La décision médicale partagée nécessite que tout patient puisse accéder à une information et un processus d'éducation qui lui permette une prise de décision éclairée, en concertation avec son rhumatologue. L'éducation thérapeutique favorise l'autonomisation des patients.

Le rhumatologue est le spécialiste qui prend en charge les patients atteints de PR. Le médecin généraliste joue un rôle important pour la détection de la maladie et le suivi du patient en coordination avec le rhumatologue. Le diagnostic et le traitement précoces sont déterminants dans le succès de la prise en charge de ce rhumatisme d'où l'importance de réseaux de soins efficaces et rapides.

Si les patients souffrant de PR sont à risque de handicap important lié à leur maladie rhumatologique, ils sont également à plus haut risque de maladies cardio-vasculaires et respiratoires, d'infections, de lymphomes et de fractures ostéoporotiques¹⁸.

La PR nécessite une prise en charge pluridisciplinaire qui peut faire intervenir, outre le médecin généraliste, le rhumatologue, le pharmacien, le chirurgien orthopédiste, le psychologue, l'assistante sociale, l'ergothérapeute, le kinésithérapeute, et le médecin de rééducation fonctionnelle. Une grande partie du traitement n'est donc pas médicamenteuse.

Tous les patients doivent être pris en charge en adaptant le traitement à chaque cas en raison de l'hétérogénéité de la maladie. Un traitement de fond doit être mis en œuvre précocement, dès que le diagnostic est posé. L'information puis l'éducation du patient sont fondamentales et nécessaires à tous les stades de la maladie.

Le suivi de la maladie doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

L'objectif du traitement est la rémission clinique (définie par l'absence de signes et de symptômes d'activité inflammatoire significative) ou au minimum la faible activité pour chaque patient, afin de prévenir la progression structurale et le handicap.

VI. Les traitements symptomatiques¹⁹

Ces traitements soulagent les symptômes mais ne ralentissent pas l'évolution de la maladie. Leur administration se justifie donc dans les phases aiguës de la maladie.

VI.1. Les antalgiques

Ces médicaments permettent de soulager rapidement. Ils sont en général bien tolérés et ne présentent que peu d'effets indésirables à court terme. La molécule la plus utilisée est le paracétamol, antalgique de palier I, à raison de 1000 mg toutes les 6 heures pour une personne adulte ne présentant pas de troubles hépatiques ou d'insuffisance rénale.

Si le paracétamol seul s'avère insuffisant, il est possible d'avoir recours à des spécialités associant paracétamol et codéïne (Codoliprane®) ou paracétamol et poudre d'opium (Lamaline®). Le tramadol, antalgique de palier II, peut être employé dans certains cas mais il est souvent mal toléré (vertiges, nausées, vomissements...). Les dérivés morphiniques (douleur de palier III) n'ont jamais vraiment montré d'intérêt dans la prise en charge de la douleur liée à la polyarthrite rhumatoïde, ils sont souvent inefficaces et sont souvent mal tolérés (vomissements, constipation, troubles psychiques, détresse respiratoire...).

VI.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS utilisés dans la PR sont nombreux, ils sont très utiles du fait de leur effet à la fois antipyrétique, antalgique de palier I mais aussi et surtout anti-inflammatoire.

Cette capacité à réduire ou supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire s'explique par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les AINS bloquent l'activité de la cyclo-oxygénase (ou COX) qui est l'enzyme catalysant la première étape de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. Il existe deux systèmes de COX :

- la COX-1 qui est une enzyme physiologiquement présente dans la plupart des tissus (surtout les reins, les vaisseaux et l'estomac). Elle est responsable de la synthèse des prostaglandines « physiologiques » ;
- la COX-2 s'exprime principalement dans des conditions pathologiques notamment en cas d'inflammation.

Les prostaglandines sont responsables des phénomènes inflammatoires mais jouent aussi un rôle dans l'agrégation plaquettaire et dans la protection de la muqueuse gastrique.

Des AINS spécifiques de la COX-2 (Celebrex®, Arcoxia®) ont été développés pour respecter la production « physiologique » des prostaglandines et donc réduire l'apparition d'effets indésirables mais ils n'ont pas démontré une efficacité supérieure aux AINS non spécifiques. N'ayant pas d'action sur le thromboxane et sur l'agrégation plaquettaire, les COX-2 pourront être associés à une thérapeutique anti-agrégante. Les COX-2 sont toutefois impliqués dans la survenue d'accidents thrombotiques.

Quelques règles doivent être respectées pour leur bonne utilisation. Ainsi, la durée de prescription doit être la plus courte possible et la dose utilisée doit être la dose minimale efficace. De plus, la molécule et la forme galénique retenues doivent tenir compte des horaires de survenue des symptômes.

En aucun cas il ne faudra associer plusieurs AINS de nature différente sous peine d'augmenter les effets indésirables sans en améliorer l'efficacité. L'association entre AINS et un corticoïde devra faire l'objet d'une surveillance particulière.

Il n'y a pas de hiérarchie entre les AINS au cours de la PR. La molécule sera choisie selon sa pharmacocinétique, sa forme galénique et en fonction de la tolérance du patient.

D'une manière générale, les AINS devront être pris au moment d'un repas. Les formes à libération prolongée (LP) comme le Biprofenid®, le Voltarene LP® ou le chrono-indocid® permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes et ainsi de faciliter l'observance.

Certaines spécialités sont disponibles sous forme injectable (IM ou IV) et sont utilisées sur une courte durée, elles permettent de soulager plus rapidement une forte poussée inflammatoire.

Les principaux effets indésirables des AINS provient de leur toxicité digestive et surtout gastrique (ulcères gastriques ou duodénaux, perforation gastrique, hémorragie digestive). Cette toxicité est principalement liée à l'inhibition de la COX-1, les AINS spécifiques de la COX-2 présentent donc une moindre toxicité digestive. Cependant cette toxicité pourra être prévenue par la prise concomitante d'un protecteur gastrique tel que les inhibiteurs de la pompe à protons dont le chef de file est l'oméprazole.

L'inhibition des prostaglandines peut aussi induire d'importants troubles de la fonction rénale en particulier chez sujets de plus de 65 ans (rétention d'eau, diminution de la filtration glomérulaire, insuffisance rénale).

Enfin, les AINS peuvent induire d'importantes éruptions cutanées généralement sans gravité qui disparaissent à l'arrêt du traitement.

En conclusion, ces médicaments constituent une classe importante dans la prise en charge des poussées inflammatoires tout en étant utilisés selon des précautions particulières.

VI.3. Les glucocorticoïdes

Les corticoïdes sont des dérivés du cortisol, une hormone naturelle produite par les glandes surrénales et douée de propriétés anti-inflammatoires. Les corticoïdes doivent être prescrits aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, après confirmation du diagnostic, en association avec un traitement de fond pendant quelques semaines. Leur efficacité à court terme sur les signes inflammatoires est démontrée.

La corticothérapie par voie orale repose majoritairement sur des produits à durée de vie courte : les deux molécules les plus prescrites sont la prednisonne (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®). Une grande majorité des patients ont une posologie comprise entre 7,5 et 15 mg/j d'équivalent prednisonne (soit environ 0,15 mg/kg/jour). La dose minimale efficace doit toujours être recherchée. Il existe une grande variabilité inter et intra-individuelle vis-à-vis de cette posologie minimale efficace (âge, poids, sensibilité du patient au traitement, comorbidités...). La corticothérapie est administrée de préférence le matin.

Le médecin et le pharmacien se doivent d'informer le patient sur les précautions simples mais indispensables à observer : suivre un régime pauvre en sodium, et surtout ne jamais interrompre brutalement son traitement, ni modifier de sa propre initiative la posologie.

Une corticothérapie, surtout sur une longue durée, est dangereuse et doit être évitée. Les effets indésirables à long terme sont :

- une diminution de la résistance aux infections,
- une prise de poids avec notamment un visage gonflé,
- l'apparition d'une ostéoporose (fragilité osseuse augmentant le risque de fracture),
- une modification de la répartition des graisses (faciès lunaire et bosse de bison),
- une rétention hyposodée,
- une hypertension artérielle,
- des troubles du tissu cutané (fragilisation de la peau, ecchymoses, diminution de la cicatrisation, sécheresse cutanée),
- l'apparition d'une cataracte ou l'aggravation d'un glaucome préexistant.

Ces effets indésirables sont dose et durée dépendants, c'est-à-dire en rapport avec la dose cumulée (dose totale reçue au fil du temps).

La corticothérapie peut aussi être administrée par voie intraveineuse à fortes doses dans des cas particuliers : poussée articulaire majeure de polyarthrite, complications viscérales et notamment, vascularite.

On utilise alors de la méthylprednisolone, administrée par perfusion à une posologie variant de 100 à 1000 mg/jour, pendant 1 à 3 jours en général : on parle de bolus cortisonique. Cette administration doit avoir lieu à l'hôpital pour pouvoir surveiller le patient.

De plus, un traitement local par voie intra-articulaire est possible. Cette injection de glucocorticoïdes a pour objectif de limiter les effets systémiques en délivrant de fortes doses directement au site de l'inflammation.

Après l'infiltration, il est nécessaire de mettre au repos l'articulation pendant au moins 48 heures.

V.2. Les traitements de fond

L'objectif du traitement de fond de la PR consiste en 2017 à obtenir une rémission complète de la maladie. Il repose sur la réduction de la fréquence, de la durée, de l'intensité des poussées, et vise l'arrêt de la progression des érosions et des destructions radiologiques.

Les traitements de fond sont efficaces sur les signes cliniques et biologiques de la maladie et permettent de stopper la progression radiologique. Ils seront prescrits pendant toute la période où ils apparaissent efficaces et bien tolérés. Il faut noter qu'ils ne sont pleinement efficaces qu'après plusieurs semaines de traitement.

V.2.1. Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) constitue le traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde en France (selon les recommandations de la Société Française de Rhumatologie). Il appartient au groupe des antifolates et agit comme anti-métabolite. C'est un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolatereductase, qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. La synthèse d'ADN est ainsi bloquée, ce qui freine la croissance et la prolifération cellulaire au niveau du pannus synovial.

Le MTX est le traitement de fond préconisé en première intention dans la polyarthrite rhumatoïde du fait de son efficacité, de sa bonne tolérance et de son coût modéré. Il peut être utilisé en monothérapie comme en association avec un autre traitement de fond²⁰.

La posologie recommandée est de 7,5 à 25 mg par semaine en prise unique (max 0,25 mg/kg/semaine).

En cas de réponse partielle ou d'intolérance, on a recours à la voie SC avant de conclure à un échec thérapeutique. L'efficacité est attendue au bout de 4 à 6 semaines.

Les contre-indications principales sont :

- hypersensibilité au MTX ou à l'un des excipients ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- insuffisance rénale sévère ;
- anomalie hématologique sévère ;
- alcoolisme ;

- infections aiguës ou chroniques sévères et syndrome d'immunodéficience ;
- grossesse et allaitement, femme et homme en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable (une contraception efficace doit être maintenue tout le long du traitement ainsi que 3 mois après l'arrêt) ;
- syndrome restrictif pulmonaire ;
- l'administration de vaccins vivants (fièvre jaune) et d'aspirine à forte dose.

Une supplémentation d'au moins 5 mg/semaine d'acide folique à distance de la prise de MTX est recommandée afin de réduire la fréquence de certains effets indésirables (cytolyse hépatique) sans diminuer son efficacité.

Les effets secondaires potentiels sont à type de nausées, céphalées, une toxicité hématologique, pulmonaire et hépatique ce qui nécessite une surveillance régulière (NFS, bilan rénal et hépatique et surveillance de la fonction respiratoire).

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate et en présence de facteurs de mauvais pronostic, une intensification thérapeutique doit être proposée :

- 1- le plus souvent c'est l'addition d'une biothérapie,
- 2- cependant, en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association avec un traitement de fond synthétique (sulfasalazine + MTX + hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées.

V.2.2. Léflunomide (ARAVA®)

C'est un immunosuppresseur sélectif. Son action, via son métabolite actif repose sur l'inhibition de la dihydro-orotate déshydrogénase (enzyme nécessaire à la synthèse des bases pyrimidiques). Cela a pour effet de réduire la prolifération des lymphocytes, la réaction auto-immune excessive de la PR est ainsi freinée.

Cette molécule est utilisée en cas de contre-indications ou d'intolérance au MTX, associée ou non aux biothérapies.

Le léflunomide nécessite une dose de charge de 100 mg/jour pendant 3 jours en phase d'instauration, puis 10 à 20 mg/jour en dose d'entretien. L'effet thérapeutique se manifeste au bout de 4 à 6 semaines.

Les contre-indications principales sont :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- insuffisance hépatique et rénale ;
- état d'immunodéficience grave ;
- dysfonction médullaire grave, ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie ou une thrombopénie profonde ;
- infections graves ;
- hypoprotéïnémie sévère (syndrome néphrotique) ;
- allaitement et femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable.

Les effets secondaires potentiels sont à type de nausées, vomissements, une hypertension artérielle modérée, une toxicité hématologique et hépatique ce qui nécessite une surveillance régulière (NFS, bilan rénal et hépatique).

V.2.3. Sulfasalazine (SALAZOPYRINE®)

C'est une molécule composée d'une partie active (l'acide 5-aminosalicylique) et d'un sulfamide lui servant de transporteur et responsable de la majorité des effets indésirables.

Elle agit par des mécanismes multiples et mal élucidés, elle possède une action immunosuppressive, une action anti-inflammatoire et une action sur la synthèse des prostaglandines.

Sa posologie est de 2 g par jour en deux prises. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g (soit un comprimé). Son efficacité apparaît au bout de 1 à 3 mois de traitement.

Les contre-indications principales sont :

- hypersensibilité connue aux sulfamides et aux salicylés ainsi qu'à l'un des composants ;
- déficit en G6PD : risque de déclenchement d'hémolyse ;
- prématurés et nouveau-nés en raison d'immaturation de leurs systèmes enzymatiques ;
- porphyrie intermittente aiguë.

Les effets secondaires sont fréquents mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Les plus fréquents sont une toxicité digestive (nausées, vomissements, douleurs abdominales), des vertiges ou des céphalées, des atteintes dermatologiques (prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux et exceptionnellement un syndrome de Lyell) ainsi qu'une toxicité hématologique (leucopénie, agranulocytose).

Globalement, cette molécule est de moins en moins utilisée dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde, due à son efficacité modeste.

V.2.4. Les immunosuppresseurs

- Ciclosporine – NEORAL®

La ciclosporine est un polypeptide traditionnellement utilisé contre les rejets de greffe, agissant en inhibant de façon sélective et réversible la production d'interleukines par les LT CD4.

Elle est réservée aux formes actives et sévères de PR en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements de fond. Elle n'est plus utilisée en France dans la PR excepté pour des cas très particuliers.

La ciclosporine est utilisée à la dose initiale de 2,5 mg/kg/jour. Elle pourra être augmentée très progressivement en fonction de l'effet clinique et de la tolérance jusqu'à 5 mg/kg/jour. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite avec une toxicité rénale importante.

Les contre-indications principales sont :

- hypersensibilité connue à la ciclosporine ou à l'un des excipients ;
- association avec le millepertuis, rosuvastatine, tacrolimus ;
- occlusion intestinale ;
- insuffisance rénale ;
- hypertension artérielle non contrôlée ;
- infections mal contrôlées.

L'effet indésirable à type d'insuffisance rénale est fréquent, en effet il existe une néphrotoxicité dose-dépendante liée à la ciclosporine. Une surveillance stricte de la fonction rénale devra donc être respectée.

La ciclosporine peut également entraîner une élévation de la pression artérielle, une hépatotoxicité, des troubles métaboliques (hyperglycémie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hypermagnésémie), des troubles neurologiques (paresthésies), une hyperplasie gingivale, un hirsutisme et des troubles gastro-intestinaux.

- Azathioprine – IMUREL®

L'azathioprine est un immunosuppresseur à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques (dérivé nitro-imidazolé de la 6-mercaptopurine). Son mécanisme d'action est encore mal élucidé, la 6-MP agirait comme anti-métabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines. Elle inhiberait la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêcherait ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.

De même que pour la ciclosporine, elle n'est plus utilisée en France sauf pour des cas très particuliers.

L'azathioprine est administrée en deux prises quotidiennes pour une posologie de 2 à 3 mg/kg/jour.

Les contre-indications principales sont :

- hypersensibilité connue à l'azathioprine ou à l'un des excipients ;
- administration du vaccin vivant contre la fièvre jaune ;
- association à l'allopurinol ;
- allaitement.

Cette molécule est hématotoxique, un suivi régulier de la NFS doit être effectué. Elle peut entraîner une intolérance digestive, il sera donc préférable de prendre l'azathioprine au milieu des repas. De plus, un risque de mélanome existe sous IMUREL® lors d'un traitement prolongé et à forte dose, une surveillance dermatologique particulière doit ainsi se faire ainsi que d'éviter l'exposition au soleil.

V.2.5. Hydroxychloroquine (PLAQUENIL®)

Cette molécule appartient à la famille des antipaludéens de synthèse, elle possède une action anti-inflammatoire et antalgique justifiant son emploi dans les formes débutantes et très modérées de polyarthrite rhumatoïde ou en association au MTX et à la sulfasalazopyrine. Son action est inconstante et n'apparaît qu'après 3 à 6 mois environ.

L'hydroxychloroquine s'administre en traitement d'attaque chez l'adulte à raison de 400 à 600 mg par jour en 2 ou 3 prises durant 4 à 12 semaines. Puis un traitement d'entretien se met en place avec une posologie de 200 à 400 mg par jour en 1 ou 2 prises.

Les contre-indications principales sont :

- hypersensibilité à la chloroquine ou à l'un des excipients ;
- les rétinopathies ;
- enfants de moins de 6 ans ;
- allaitement.

Les antipaludéens de synthèse sont d'ordinaire bien tolérés par les patients, cependant l'effet indésirable majeur de l'hydroxychloroquine est une toxicité oculaire, à type de rétinopathies. Celle-ci peut engendrer une baisse voire une perte définitive de la vision. Il est donc important de rechercher une anomalie ophtalmologique avant le début ou dans les premières semaines de traitement chez les patients pour lesquels un traitement au long cours est envisagé. Un suivi ophtalmologique sera mis en place au minimum une fois par an.

Plaquenil® peut aussi entraîner des effets indésirables de type gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), cutanés (rash, coloration brune) et nerveux (vertiges, insomnies). De plus une surveillance cardio-vasculaire doit être réalisée car cette molécule est cardiotoxique (allongement du QT, troubles de la conduction, choc cardiogénique).

V.2.6. Les biothérapies

Sous le terme "biothérapies" sont regroupées différents traitements découlant des avancées considérables réalisées dans les domaines de la biologie cellulaire et moléculaire. C'est la meilleure compréhension du mécanisme inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde qui est à l'origine de l'élaboration des anti-TNF. D'autres cibles ont également été mises en évidence

pour donner naissance à des médicaments ciblant certaines interleukines pro-inflammatoires, ou encore les lymphocytes B et T.

Les bio-médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la PR sont :

- Les Anti-TNF α :
 - Par voie SC : Adalimumab (HUMIRA®), Etanercept (ENBREL® et son biosimilaire BENEPALI® en 2016), Certozilumab (CIMZIA®), Golimumab (SIMPONI®)
 - Par voie IV : Infliximab (REMICADE® et ses biosimilaires INFLECTRA® et REMSIMA® en 2013)
- Ac Anti-IL6R : Tocilizumab (ROACTEMRA®), par voie IV ou SC
- IL1 RA : Anakinra (KINERET®), par voie SC
- Ac Anti-CD20 : Rituximab (MABTHERA®), par voie IV
- Analogue au CTLA-4 Ig: Abatacept (ORENCIA®), par voie IV ou SC

Les différentes biothérapies seront décrites en détail dans la deuxième partie de la thèse.

VI. Prise en charge non médicamenteuse

Les interventions thérapeutiques non médicamenteuses peuvent être envisagées quels que soient l'activité ou le stade d'évolution de la maladie. Elles sont complémentaires des traitements médicamenteux ou chirurgicaux et ne s'y substituent pas.

Elles comprennent les traitements physiques tels que la kinésithérapie, la balnéothérapie ou l'ergothérapie ; les interventions éducatives, psychologiques ainsi que d'autres interventions telles que l'acupuncture ou les régimes diététiques.

Leurs principaux objectifs sont la diminution de l'état douloureux, la prévention ou le traitement des déformations, l'entretien ou la récupération de la mobilité et de la stabilité articulaires, l'entretien des performances musculaires ainsi que l'adaptation fonctionnelle à l'évolution du handicap²¹.

VI.1. La rééducation

VI.1.1. La kinésithérapie

La rééducation vise à récupérer les amplitudes articulaires. Elle doit être réalisée en dehors des poussées inflammatoires. Le maintien du mouvement est bénéfique car il tente de prévenir ou corriger l'enraidissement et le handicap fonctionnel.

Lors des poussées, il est cependant conseillé de mettre les articulations inflammatoires au repos. Un programme de renforcement musculaire peut être préconisé afin de prévenir la fonte musculaire. Les exercices se feront alors en technique isométrique (c'est-à-dire sans déplacement articulaire, pour une économie articulaire).

VI.1.2. La balnéothérapie

La balnéothérapie peut être proposée en complément de la kinésithérapie. La balnéothérapie utilise les propriétés physiques de l'eau. Elle regroupe l'ensemble des techniques de rééducation en immersion dans une eau chaude. Elle est bien tolérée, du moins en dehors des poussées très inflammatoires. Elle doit être effectuée dans un bassin suffisamment profond pour permettre une immersion complète du corps.

VI.1.3. L'ergothérapie

L'ergothérapie est indiquée en vue de l'apprentissage des règles de protection articulaire (éducation gestuelle). L'ergothérapie aide le patient à s'adapter aux différents handicaps qui peuvent survenir et à rester autonome.

L'ergothérapeute va proposer des activités au patient, et lui apprendre à travers des exercices les gestes à privilégier et ceux à éviter.

L'ergothérapeute peut également réaliser des attelles (compensation articulaire). Celles-ci peuvent améliorer la réalisation des activités (orthèses de fonction), ou la qualité du repos articulaire (orthèse de repos) (Figure 9).



Orthèse de repos



Orthèse de fonction

Figure 9 : Exemple d'orthèses

L'ergothérapeute propose enfin des aménagements de l'environnement (domicile et poste de travail). Il est possible d'utiliser des aides techniques qui sont par définition : un aménagement, un équipement ou un instrument destinés à faciliter les gestes de la vie quotidienne²² (Figure 10).

Dans le cas de la PR anciennes et évoluées, l'objectif des aides techniques est de pallier la fragilité des articulations en aidant à effectuer les gestes difficiles ainsi qu'à se déplacer. Ces techniques sont heureusement de moins en moins nécessaires grâce à l'avènement d'une prise en charge précoce et efficace.



Couverts à angle droit



Brosse à long manche



Chausse-pied à long manche



Enfile collant à long manche



Ouvre-tout (canettes)



Ouvre-bouteille automatique



Barre d'appui à ventouse



Fauteuil roulant manuel

Figure 10 : Exemple d'aides techniques

VI.2. La chirurgie

A un stade précoce, le chirurgien peut être amené à réaliser une synovectomie. Cet acte permet l'élimination chirurgicale du pannus synovial.

Toute affection synoviale chronique responsable ou entretenant une inflammation ou un saignement peut, dès lors qu'elle n'est pas accessible à un traitement médical, justifier une synovectomie²³.

A un stade plus tardif, le chirurgien peut être sollicité en cas de déformations importantes. Il peut par exemple intervenir pour réaligner les doigts ou les orteils, poser une prothèse (notamment de hanche ou de genou), ou encore réaliser une arthrodèse. Celle-ci a pour objectif de fusionner deux os qui s'articulent entre eux afin que l'articulation reste figée en position fonctionnelle et indolore.

VI.3. Suivi psychologique

La prise en compte du vécu et de la dimension psycho-sociale de la PR est indispensable et ne doit pas être négligée. En effet, l'annonce du diagnostic de PR est souvent accompagnée de découragement. La pathologie elle-même peut parfois être assez déroutante : vivre avec la douleur, souvent intense, la fatigue au quotidien, sans oublier le préjudice esthétique. Le patient doit trouver un nouvel équilibre de vie personnel, familial, social et professionnel. L'anxiété voire la dépression est fréquente, ce qui peut compromettre l'observance des traitements.

La polyarthrite rhumatoïde peut installer trois types de distances avec son entourage²⁴ :

- sociale : sous le regard des autres, le patient s'interdit certaines choses ;
- physique : il est difficile d'accomplir certains gestes ou de partager certaines activités ;
- émotionnelle : ne pas pouvoir répondre à un geste de tendresse de son conjoint ou ne pas avoir la force de prendre son enfant dans ses bras peut être interprété comme de l'indifférence et générer de la culpabilité.

Le patient peut trouver une écoute attentive et un soutien auprès d'un professionnel de santé tel que le psychologue, ainsi qu'auprès d'associations de malades.

DEUXIEME PARTIE : LES BIOTHERAPIES ET ANTI-TNF α

I. Définition d'une biothérapie

Une immunothérapie peut se concevoir en développant un outil « biologique » dirigé contre une cible spécifique de la réaction immunitaire. Deux prérequis sont nécessaires :

- Avoir la capacité de créer des outils biologiques, en particulier des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion, comme par exemple un récepteur soluble.
- Savoir identifier une cible thérapeutique très spécifique pour agir au cœur de la maladie.

La biothérapie est une thérapie utilisant des molécules, des cellules, voire des tissus à des fins thérapeutiques. Elle agit sur des cibles thérapeutiques très spécifiques.

Il existe de nombreuses catégories de bio-médicaments, les principales sont les vaccins, les protéines thérapeutiques (facteurs de croissance, hormones, cytokines, protéines de fusion, facteurs plasmatiques, enzymes, etc.) ainsi que les anticorps monoclonaux.

Grâce aux connaissances des mécanismes inflammatoires mis en jeu dans les pathologies étudiées, tout comme au développement d'outils techniques, il est aujourd'hui possible d'agir sur des acteurs spécifiques de la réaction inflammatoire.

Il existe actuellement plusieurs cibles thérapeutiques dans la PR :

- Les cytokines pro-inflammatoires : TNF α , l'interleukine 1, l'interleukine 6
- Le lymphocyte B
- Le lymphocyte T

II. Le TNF α ²⁵

Le TNF (tumornecrosis factor) est classé parmi les cytokines. C'est un médiateur de l'immunité innée car sa sécrétion ne nécessite pas l'intervention d'un antigène.

II.1. Métabolisme

Le TNF α est sécrété par les monocytes et les macrophages, les lymphocytes et les mastocytes.

Il est synthétisé sous la forme d'un précurseur, un pro-TNF qui, sous l'influence d'une endopeptidase à zinc, donne le TNF α .

La sécrétion de TNF est stimulée par l'endotoxine qui est un lipopolysaccharide provenant de bactéries gram négatif, mais également par des extraits de membranes d'autres germes, virus, champignons, ainsi que les membranes de cellules tumorales. Sa sécrétion est également augmentée par l'IL-1 et l'IL-2 ainsi que l'interféron γ . Elle est, par contre, réduite par la dexaméthasone.

La concentration de TNF dans le plasma est augmentée chez les malades atteints d'infections parasitaires et de septicémies microbiennes, mais aussi chez les malades présentant une insuffisance cardiaque grave.

Il existe dans le plasma des récepteurs dits solubles (p75 et p55), par opposition aux récepteurs membranaires des cellules, dont le rôle est de fixer le TNF α , l'empêchant ainsi de stimuler les récepteurs membranaires.

II.2. Effets

La plupart des cellules, hépatocytes, myocytes, adipocytes, possèdent des récepteurs de TNF α . La fixation de TNF sur ces récepteurs entraîne une internalisation très rapide du complexe TNF/récepteur. Le nombre de récepteurs au TNF est augmenté par l'interféron γ .

Le TNF possède de très nombreux effets directs et indirects, difficiles à discerner :

- Effet anti-tumoral et anti-infectieux par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes ;
- Effet stimulant de la synthèse par l'endothélium vasculaire de molécules adhésives qui favorisent la fixation des leucocytes ;
- Effet procoagulant ;
- Effet anorexigène et effet cachectisant ;
- Effet pyrogène direct et indirect par libération de prostaglandine E au niveau hypothalamique ;
- Effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération des cytokines, IL-1, IL-6 et interféron β ;
- Effets complexes sur la production de radicaux libres ;

- Effets métaboliques :
 - hyperglycémie et augmentation des acides gras libres et des triglycérides. Le TNF α peut être à l'origine d'une résistance à l'action de l'insuline en entraînant une phosphorylation anormale de l'IRS-1 (insulin receptor substrate)
 - augmentation de la libération d'ACTH, de GH, de TSH, de catécholamines...
 - sécrétion par le foie des protéines de l'inflammation, notamment la protéine C réactive.
 - diminution de la concentration plasmatique de zinc et de fer qui sont captés par le foie.

Par ailleurs, le TNF α tient une place essentielle dans la réaction de défense face à la tuberculose. La production de TNF α semble indispensable à la formation du granulome permettant la séquestration des mycobactéries et empêchant leur dissémination. Le TNF α jouerait donc un rôle protecteur vis-à-vis du passage de tuberculose latente à tuberculose active.

De part, sa position centrale dans le phénomène inflammatoire et plus particulièrement dans le passage à la chronicité, le TNF α est une cible de choix. Grâce à la relative homogénéité de sa structure, le développement de nouvelles thérapeutiques ciblées contre cette cytokine a constitué une avancée majeure dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

III. Les anticorps thérapeutiques

III.1. Rappels sur la structure des anticorps

Les anticorps sont des protéines qui portent le nom d'immunoglobulines, leur structure peut être schématisée sous la forme d'un Y. Elles sont constituées par deux chaînes lourdes H et deux chaînes légères L attachées entre elles par des ponts disulfures (Figure 11).

Il existe cinq isotopes d'immunoglobulines humaines : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM, possédant respectivement une chaîne lourde de type α , δ , ϵ , γ et μ .

Chaque chaîne légère possède un domaine constant (CL) et un domaine variable (VL). Tandis que chaque chaîne lourde possède trois ou quatre domaines constants (CH) selon l'isotype et un domaine variable (VH).

La partie constante de l'immunoglobuline peut interagir avec différentes cellules du système

immunitaire (macrophages, neutrophiles, cellules NK...) pour induire des fonctions effectrices et permettre, entre autre, d'éliminer les complexes immuns formés.

La partie variable, quant à elle, permet de reconnaître l'antigène de manière spécifique principalement grâce à ses régions dites hyper-variables ou CDR (Complementary Determining Regions).

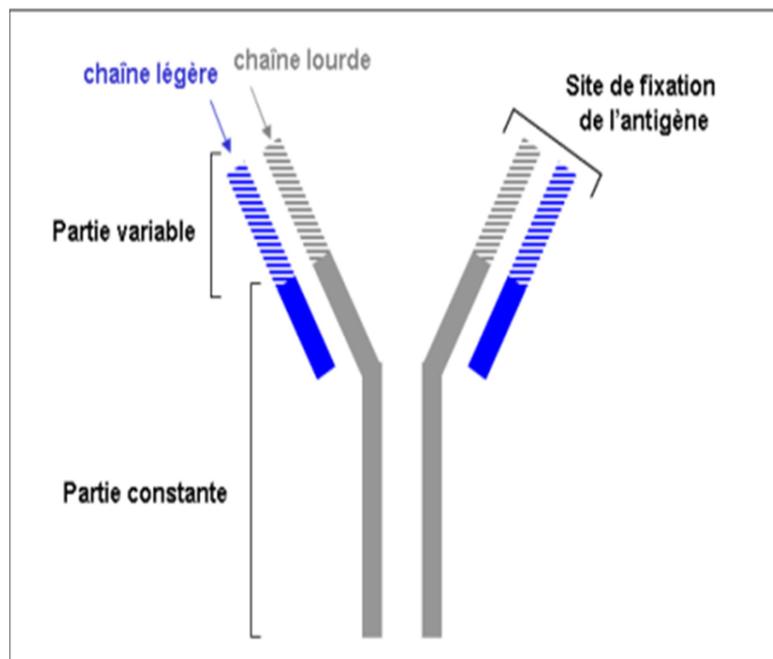


Figure 11 : Schéma simplifié de la structure d'un anticorps

III.2. Développement d'anticorps thérapeutiques

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps qui ne reconnaissent qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné. Ils sont identiques et produits par une même cellule.

Les anticorps monoclonaux sont très largement utilisés en biologie et en médecine, en tant qu'outils de diagnostic ou thérapeutiques. Ceux utilisés comme traitement médicamenteux possèdent une Dénomination Commune Internationale se terminant par « mab », acronyme de « monoclonal antibody ».

Les anticorps de première génération d'origine murine posaient plusieurs difficultés lors de l'injection chez l'Homme. En effet la partie constante de l'anticorps présente une certaine spécificité et même si il n'y a pas de réelle barrière d'espèces, les anticorps de souris ne peuvent pas induire les fonctions effectrices de manière très efficace chez l'Homme.

De plus, le principal problème posé est le fait que le système immunitaire du receveur va réagir contre ces éléments étrangers. Des anticorps humains anti-immunoglobuline de souris seront donc produits. Cette immunisation du receveur risque de conduire non seulement à une perte d'efficacité mais aussi à des effets indésirables liés à la formation de complexes immuns.

De nombreux travaux ont alors été menés pour obtenir des anticorps monoclonaux plus humains et donc mieux tolérés.

Les solutions sont venues du domaine de la biologie moléculaire et des immenses progrès faits dans ce domaine au cours des années 1980. On observera ainsi une production d'anticorps chimériques dans un premier temps, puis humanisés et enfin totalement humains²⁶ (Figure 12).

- **Anticorps chimériques**

Les anticorps chimériques, désignés par le suffixe «-ximab», possèdent une partie constante d'origine humaine et une partie variable d'origine murine, ils peuvent donc être considérés comme humains à environ 75%. Pour les obtenir il a fallu isoler les séquences d'ADN codant les domaines VL et VH de l'immunoglobuline murine d'intérêt et les recombinaison avec des séquences codant des domaines constants d'immunoglobuline humaine, l'expression de ces deux séquences recombinées permet alors d'obtenir un anticorps hybride humain murin.

Un tel anticorps conserve la spécificité et l'affinité pour l'antigène cible de l'anticorps murin de départ. Ceci tout en permettant une action effectrice optimale sur les cellules de l'immunité et en présentant une moindre immunogénicité chez le receveur grâce à la partie constante humaine.

Le premier traitement anti-TNF α mis sur le marché et utilisé dans la PR est un anticorps chimérique ; c'est l'infliximab. Toutefois, une partie de cette molécule étant d'origine animale, le système immunitaire des receveurs humains peut développer des anticorps contre les domaines variables d'origine murine. C'est pourquoi des anticorps plus humanisés ont dû être développés.

- **Anticorps humanisés**

Les premiers anticorps dits humanisés, désignés par le suffixe «-zumab», ont été obtenus par greffage de CDR d'anticorps murins (possédant la spécificité recherchée) sur un anticorps humain, en remplacement de ses propres CDR. Le choix de l'anticorps humain est fondamental car il faut que la trame des domaines variables des chaînes lourdes et des légères

ait une structure permettant la greffe des CDR murins.

Le but de l'humanisation d'un anticorps est de produire des régions variables proches des régions humaines sans que l'anticorps humanisé perde l'affinité et la spécificité de l'anticorps murin.

- **Anticorps humains**

Enfin une dernière génération d'anticorps a vu le jour, les anticorps totalement humains, portant le suffixe «-mumab». La plus grande partie des anticorps humains est produite in vitro par la méthode du Phage-Display ou par l'intermédiaire de souris transgéniques.

Le « Phage Display » est une technique de sélection in vitro permettant d'obtenir des anticorps totalement humains à partir de banques combinatoires construites avec des domaines à la fois variables et constants humains. Les domaines spécifiques contre l'antigène d'intérêt sont fusionnés aux régions constantes d'IgG humaines pour générer des anticorps humains.

Parallèlement, il existe une autre possibilité qui consiste à l'utilisation de souris transgéniques. En effet, celles-ci comportent dans leur génome une grande partie des gènes d'anticorps humains, ce qui permet d'obtenir directement des anticorps humains après immunisation avec l'antigène de choix et après utilisation de la technique des hybridomes.

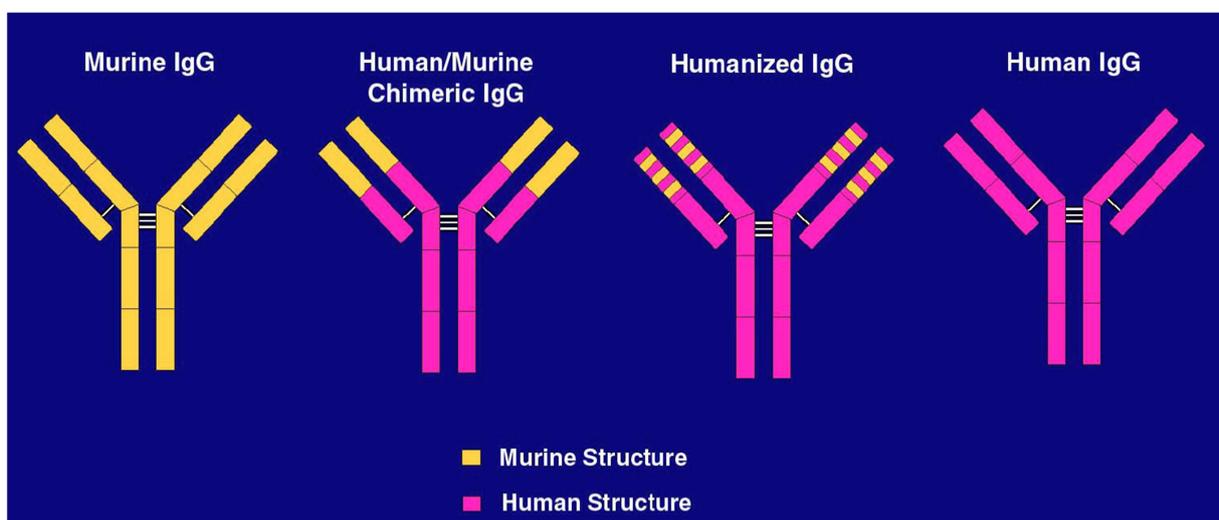


Figure 12 : *Humanisation des anticorps*

IV. Les techniques d'obtention des molécules anti-TNF α

Deux grandes techniques ont pu être élaborées pour bloquer l'action du TNF α .

La première consiste à bloquer l'action du facteur TNF α grâce à des anticorps monoclonaux dirigés contre ce dernier.

La seconde technique copie la régulation physiologique de l'action de la cytokine en utilisant des récepteurs solubles qui piègent le TNF α et inhibent donc son action.

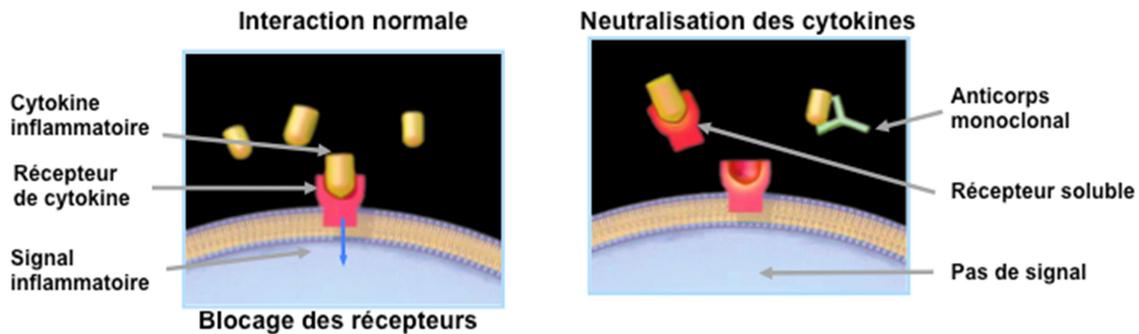


Figure 13 : Mécanisme d'action des anti-TNF α

IV.1. Mise au point d'un anticorps monoclonal²⁷

En 1975, César Milstein et Georges Köhler ont développé la technique des hybridomes (Figure 14).

Le principe de cette technique est d'injecter à un animal l'antigène contre lequel on veut préparer des anticorps. Quelques semaines après, on prélève les cellules de la rate qui renferment les lymphocytes B producteurs des anticorps dirigés contre l'antigène cible. Ces lymphocytes sont alors fusionnés in vitro avec des cellules de myélome ayant la propriété de se multiplier indéfiniment. Les cellules hybrides obtenues (« hybridomes ») sont sélectionnées puis multipliées dans un milieu de culture approprié. Elles produisent ainsi des anticorps monoclonaux, purs et en quantités importantes.

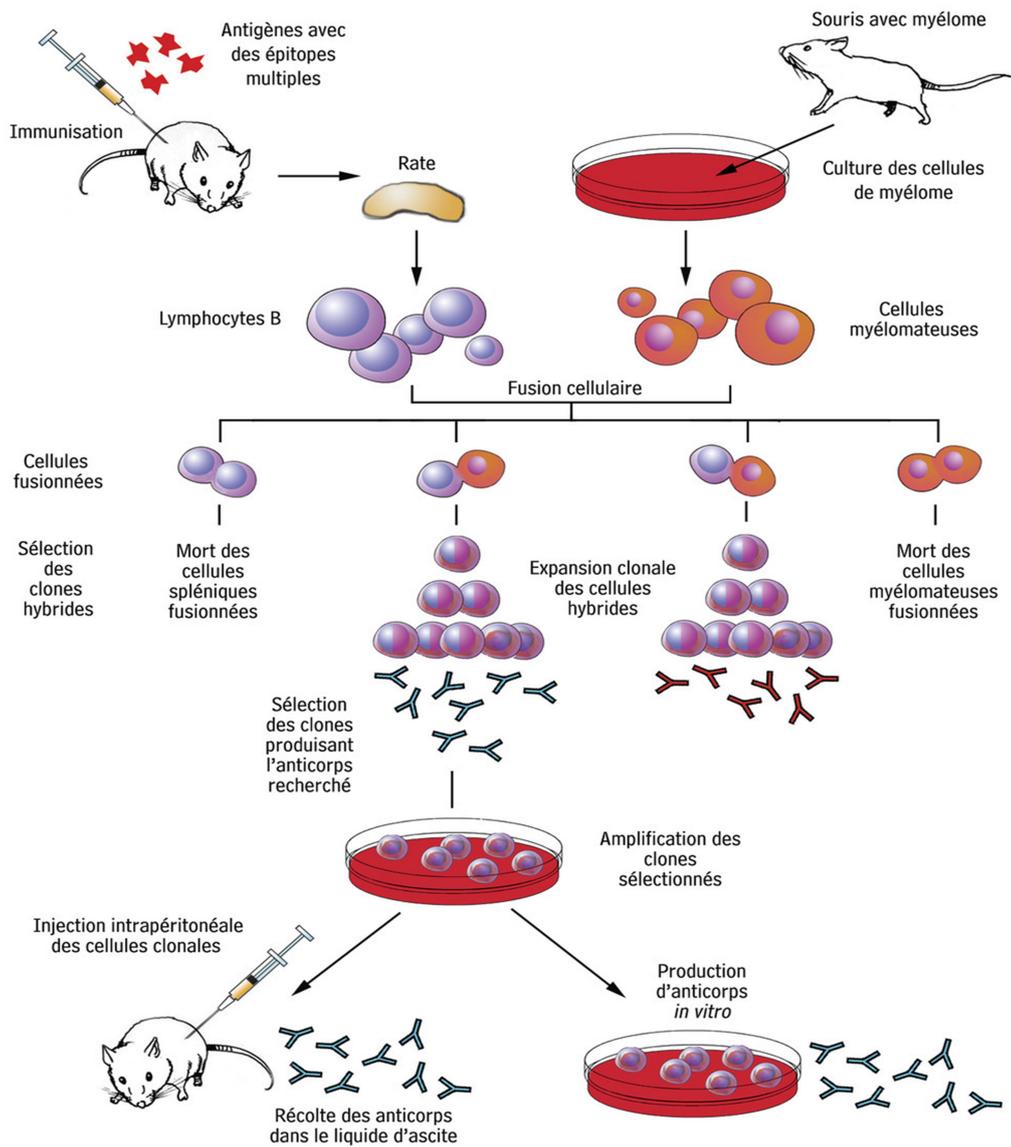


Figure 14 : Production d'anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes

Dès 1975, les anticorps monoclonaux produits par la technique des hybridomes sont utilisés en thérapeutique et désignés par un nom se terminant par le suffixe «-momab». Cependant, ces anticorps étant d'origine murine, les patients traités par ces médicaments produisaient des anticorps anti-souris (HAMA, Human Anti-Mouse Antibody). De plus, ces anticorps de première génération avaient une demi-vie très courte après injection et n'étaient pas capables d'exercer certaines fonctions effectrices²⁸.

IV.2. Protéines de fusion mimant le récepteur du facteur TNF

Parallèlement au développement des anticorps monoclonaux, des moyens thérapeutiques

utilisant des protéines recombinantes copiant l'action de protéines endogènes ont été découverts. En effet, la régulation naturelle de l'action de la cytokine se fait par la production de récepteurs solubles qui inhibent de manière compétitive la fixation du TNF sur ses récepteurs membranaires et donc son activité.

Des résultats ont été obtenus en copiant une partie de l'un des récepteurs endogènes du TNF α (le récepteur de type 2, TNFR2). Cette partie est un dimère de la protéine p75 correspondant au domaine de liaison extracellulaire du récepteur de type 2.

Ceux-ci ont permis la mise sur le marché d'une molécule sous le nom d'éta nercept (ENBREL®). Dans ce produit, le dimère de protéine p75 a été couplé à un fragment d'immunoglobuline humaine de la sous classe IgG1, fragment qui est restreint aux domaines CH2 et CH3. L'ensemble forme une protéine de fusion qui possède une très forte affinité pour le TNF α dont il peut inhiber très efficacement son activité.

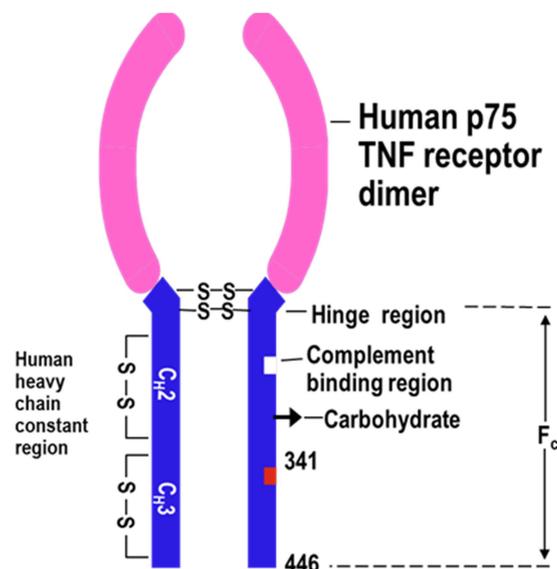


Figure 15 : Schéma de la molécule Etanercept (Enbrel)

V. Les biothérapies utilisées actuellement en thérapeutique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

V.1. Les anti-TNF α

Les Anti-TNF α sont indiqués en association au méthotrexate dans les PR actives à modérées quand celui-ci n'a pas été efficace ; ou en première ligne si le patient présente d'emblée des signes de sévérité, en particulier des érosions osseuses.

Pour moduler le TNF α , deux possibilités sont offertes :

- Un anticorps monoclonal anti-TNF α avec les spécialités suivantes :
 - Infliximab : Remicade® et ses biosimilaires Remsima® et Inflectra®.
 - Adalimumab : Humira®
 - Certolizumabpegol : Cimzia®
 - Golimumab : Simponi®
- Un récepteur soluble du TNF α avec l'etanercept : Enbrel® et son biosimilaire Benepali®

Ces spécialités sont à prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastroentérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Ces médicaments doivent être prescrits sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception »²⁹.

Seul le Remicade® et ses biosimilaires sont réservés à l'usage hospitalier du fait de leurs galéniques sous forme de perfusion.

Le traitement par anti-TNF α a permis d'obtenir un contrôle rapide de l'inflammation traduit par une amélioration clinique et par une diminution rapide des paramètres biologiques de l'inflammation (VS, CRP). Cette amélioration clinique a été renforcée par l'utilisation concomitante du méthotrexate dont l'association aux anti-TNF est actuellement recommandée. En outre, elle a permis d'obtenir un pourcentage élevé de rémission pouvant atteindre 50 % dans les PR récentes ainsi que, pour la première fois, de prévenir la destruction articulaire engendrée par le processus pathogénique de la PR.

La prise d'anti-TNF α permet donc une amélioration des paramètres de qualité de vie, une amélioration du handicap ainsi que des capacités de travail³⁰.

Les différentes indications des anti-TNF α sont :

- La polyarthrite rhumatoïde
- La spondylarthrite ankylosante
- Le psoriasis en plaques chez l'enfant (Etanercept) et de l'adulte
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin de l'enfant et de l'adulte (Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)
- L'arthrite juvénile idiopathique
- Le rhumatisme psoriasique

Les principaux effets indésirables des anti-TNF α sont :

- Des réactions liées à l'injection (locales ou générales) ;
- Des nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales ;
- Une diminution de la résistance aux infections notamment pulmonaires et urinaires (tuberculose, infections opportunistes) ;
- Une sensation de fatigue, vertiges et céphalées ;
- Des réactions cutanées (rash, eczéma, urticaire) ;
- Des atteintes hématologiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie) ;
- Une aggravation de maladies démyélinisantes (SEP, neuropathie optique).

V.1.1. Infliximab (REMICADE®)

Cette molécule est la première biothérapie anti-TNF α . Son AMM européenne a été obtenu en 1999. Elle ne comportait alors qu'une seule indication, dans le traitement des formes actives sévères ou fistulisées de maladie de Crohn de l'adulte.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est restreinte à certains spécialistes (en gastro-entérologie, médecine interne, chirurgie digestive, rhumatologie ou encore dermatologie).

Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique qui possède la capacité de se fixer de manière spécifique sur les différentes formes libres et membranaires de TNF α mais pas le TNF β . Sa demi-vie d'élimination est estimée à 10 jours.

La molécule, de par sa structure chimérique présente une immunogénicité non négligeable. L'apparition d'anticorps anti-infliximab est une cause importante d'interruptions de traitement. En effet la formation de ces anticorps accélère l'élimination du biomédicament de l'organisme, elle peut aussi être associée à la survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate lors de la perfusion³¹. Cependant on observe une réduction de son immunogénicité lorsque l'infliximab est associé au méthotrexate.

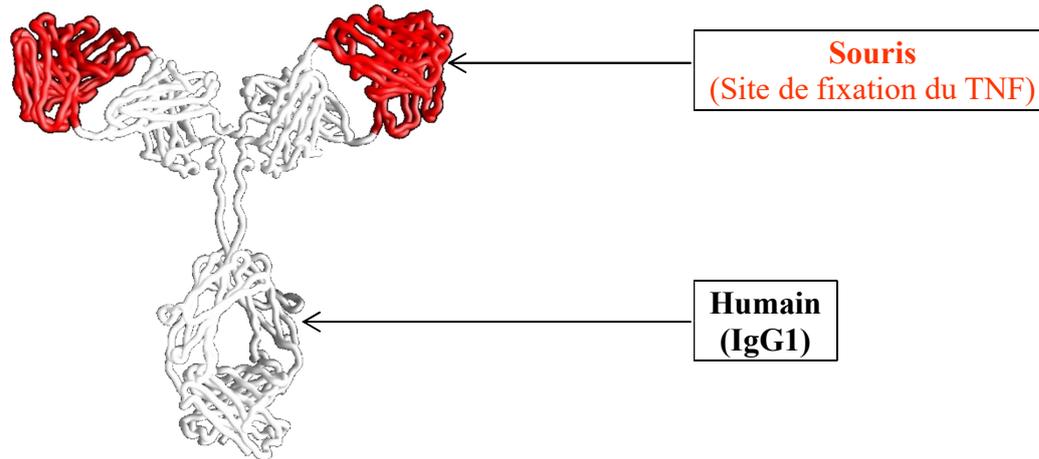


Figure 16 : Schéma de la molécule Infliximab (Remicade®)

L'administration par perfusion intraveineuse, le risque de choc anaphylactique et la nécessité d'une période de surveillance de deux heures après l'administration restreignent l'usage du produit à l'hôpital.

Présentation et mode d'administration

Infliximab s'administre par voie intra-veineuse, en perfusion lente, le plus souvent sur une durée de deux heures (puis une heure si le médicament est bien toléré lors des premières perfusions). Le médicament se présente sous forme de flacons de poudre lyophilisée dosé à 100mg d'infliximab.

Le schéma d'administration varie selon l'indication. Il comporte en général une injection de 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis une injection de 3 à 5 mg/kg toutes les 5 à 8 semaines.

V.1.2. Etanercept (ENBREL®)

ENBREL® est le second anti-TNF α à avoir obtenu une AMM, en 2000.

A la différence du REMICADE® et des autres anti-TNF α , ENBREL® n'est pas un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur TNF α mais un récepteur soluble humain recombinant du TNF α .

La présence d'une partie de domaine constant d'immunoglobuline permet de prolonger sa demi-vie plasmatique qui est estimée à environ 70 heures.

La structure entièrement humaine de la molécule la rend très peu immunogène, la production d'anticorps anti-étanercept est donc beaucoup plus rare que pour l'infliximab.

Présentation et mode d'administration

L'administration de l'étanercept est réalisée par voie sous cutanée et cette spécialité est disponible en pharmacie de ville. Il est donc possible que les patients s'administrent eux-même le produit, après une formation par le médecin ou un infirmier.

Les laboratoires ont développé le produit sous différentes formes afin de faciliter son mode d'administration en dehors d'une structure hospitalière. En France, ENBREL® est disponible sous trois formes :

- Seringue pré-remplie de 0,5 mL (soit 25 mg d'étanercept) ou 1 mL (soit 50 mg d'étanercept). Les deux formats sont présentés sous forme de coffret de 4 seringues avec 8 tampons alcoolisés permettant de réaliser 4 injections.
- Flacon de poudre et solvant destiné à la reconstitution d'une solution renfermant 25 ou 50 mg de produit. Il est destiné à l'utilisation en pédiatrie qui nécessite d'administrer une dose précise de produit, adaptée au poids de l'enfant et à l'indication.
- Stylo pré-rempli équipé du système Myclic®, renfermant 1 mL soit 50 mg d'étanercept. Cette forme est appropriée pour une auto-administration par le patient.

L'administration peut se faire sur le dos du bras, la face avant des cuisses, ou encore l'abdomen à condition de respecter une distance de 5 cm autour du nombril. Il est important de changer de sites d'injections à chaque administration, et d'espacer les injections d'au moins 3 cm. Le schéma d'administration est d'une à deux injections par semaine selon le dosage.

V.1.3. Adalimumab (HUMIRA®)

HUMIRA® a obtenu sa première AMM européenne en 2003. La molécule a été développée et commercialisée par le laboratoire Abbvie. Sa première indication, validée en France en 2004, concerne le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate ou en monothérapie lorsque cela est impossible, et toujours en deuxième intention après échecs des traitements conventionnels.

Adalimumab est le premier anticorps monoclonal recombinant complètement humain à avoir obtenu une AMM en France. La molécule est exprimée dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Cette immunoglobuline est du type IgG1, les séquences qui la composent ont été sélectionnées à partir d'une banque de séquences obtenue par phage display. Cette sélection a permis d'obtenir une molécule de très haute sélectivité et de très haute affinité

pour le $TNF\alpha$, tout en étant parfaitement similaire à une IgG humaine.

La demi-vie d'élimination du produit est d'environ 14 jours.

On relève cependant la formation d'anticorps anti-adalimumab dont la présence semble corrélée avec une diminution de l'efficacité du traitement. Il apparaît toutefois que la formation de tels anticorps est plus fréquente au cours des monothérapies que lorsque le produit est associé au méthotrexate³¹.

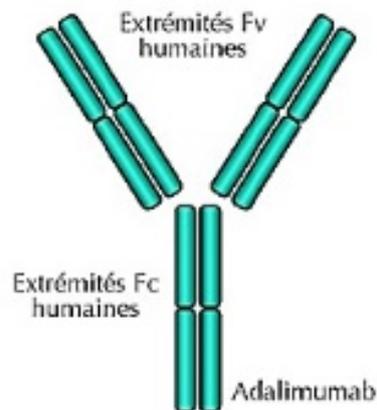


Figure 17 : Schéma de la molécule Adalimumab (Humira®)

Présentations et mode d'administration

Le médicament s'administre par voie sous-cutanée et comme pour l'étanercept, différentes formes ont été développées dans le but de permettre une utilisation ambulatoire. Trois formes sont aujourd'hui disponibles en France :

- Pour l'usage pédiatrique, une présentation en flacon renfermant une solution dosée à 40 mg/0.8 mL d'adalimumab a été développée. Cette présentation nécessite de prélever une quantité de produit réduite, adaptée à la surface corporelle de l'enfant et à l'indication.
- Deux autres présentations sous formes de seringue et stylo pré-rempli existent et sont destinées à l'administration chez l'adulte. La quantité de produit dans chacune d'elle est de 40 mg pour 0.8mL de solution. La posologie peut atteindre 160 mg par administration dans certaines indications, en particulier en gastro-entérologie.
- Cependant, de nouvelles présentations d'Humira® solution injectable en stylo pré-rempli et seringue pré-remplie, concentrées à 40 mg/0,4 mL, sont désormais mises à disposition en remplacement des anciennes.

Celles-ci permettent d'injecter la même quantité de principe actif pour un volume 2 fois moindre et ont une formulation différente car elles ne contiennent plus d'acide citrique dans les excipients.

Chaque présentation est disponible sous forme de coffrets renfermant les éléments nécessaires pour réaliser une à six injections selon le format (flacons avec adaptateurs, seringues et aiguilles, seringues pré-remplies, stylos pré-remplis et tampons imbibés d'alcool). Le stylo pré-rempli est équipé d'un système d'injection spécifique, différent de celui de l'ENBREL®. Le schéma d'administration varie selon les indications, il comporte en général une injection toutes les deux semaines.

V.1.4. Certolizumab pegol (CIMZIA®)

Le certolizumab marque l'arrivée d'une nouvelle génération d'anti-TNF α lorsqu'une première AMM lui est accordé en 2009, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

La molécule a été construite à partir d'un fragment Fab provenant d'un anticorps monoclonal humain de type IgG4. Les CDR d'un anticorps murin, le HTNF40, ont été greffés sur la molécule afin de lui conférer son affinité et sa spécificité pour le TNF α . Le choix de la trame sur laquelle les CDR d'intérêts seront greffés est déterminant afin de conserver les propriétés de l'anticorps d'origine vis-à-vis de sa cible. La molécule est donc beaucoup plus légère qu'un anticorps puisqu'elle est réduite à ses domaines VL-CL + VH-CH1.

Une chaîne de polyéthylène glycol a été conjuguée à ce fragment Fab dans le but d'allonger la demi-vie plasmatique du produit. Ce procédé a permis d'obtenir une demi-vie d'élimination équivalente à celle d'un anticorps complet soit environ 14 jours contre 70h pour ENBREL®. Cette pégylation permettrait également de réduire l'immunogénicité de la molécule.

Le ralentissement de la vitesse d'élimination et la structure de la molécule permet une meilleure pénétration du produit au niveau de la zone d'inflammation comparée à l'infliximab ou à l'adalimumab. Le fragment Fab confère au certolizumab la capacité de fixer et de neutraliser les deux formes de TNF α , libres et membranaires.

Par ailleurs, la molécule est dépourvue de fragment Fc. Cette particularité permettrait de minimiser les effets de cytotoxicité dépendante du complément et de lyse cellulaire médiée par les anticorps (ADCC).

Grâce à sa structure, la molécule ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et foeto-placentaire. On n'en retrouve que d'infimes quantités dans le lait maternel rendant son

utilisation envisageable pendant l'allaitement.

Cependant, elle présente une certaine immunogénicité malgré sa structure humanisée mais un traitement concomitant par le méthotrexate réduit considérablement la fréquence de cette immunisation.

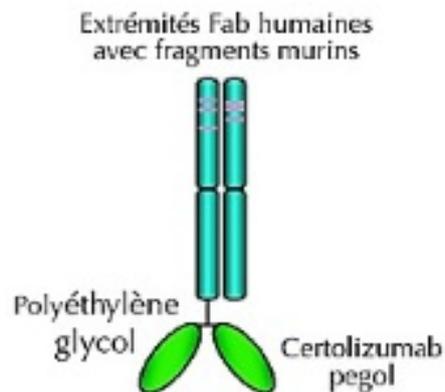


Figure 18 : Schéma de la molécule Certolizumab (Cimzia®)

Présentation et mode d'administration

Le produit est destiné à une administration par voie sous-cutanée. Il est disponible sous forme de seringue pré-remplie renfermant 1 mL soit 200 mg de certolizumab. Après une formation sur la manipulation, le patient peut pratiquer lui-même les injections. Le schéma d'administration comporte un traitement d'initiation avec 3 injections de 400 mg espacées chacune de deux semaines puis un traitement d'entretien avec une injection de 200 mg toutes les deux semaines.

V.1.5. Golimumab (SIMPONI®)

SIMPONI® est le cinquième anti-TNF α apparu dans l'arsenal thérapeutique des pathologies rhumatismales de l'adulte. Sa première AMM date de 2009, mais il n'est sorti de la réserve hospitalière que depuis 2012. Il s'agit d'un anticorps monoclonal totalement humain qui se distingue des autres anti-TNF α par son schéma d'administration qui consiste en une seule injection mensuelle.

Golimumab a été développé sur des souris génétiquement modifiée pour produire des immunoglobulines humaines. Après immunisation de ces dernières contre le TNF α humain, le clone produisant golimumab a été sélectionné pour ses caractéristiques, en particulier la

quantité et la stabilité de la molécule produite ainsi que pour son affinité pour les différentes formes de TNF α .

Golimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 qui peut être considéré comme une version entièrement humaine de l'infliximab. En effet les régions constantes des deux molécules sont identiques. Seule la partie variable diffère puisque ces domaines sont d'origine murine dans l'infliximab alors qu'ils sont totalement humains pour le golimumab.

Cette structure entièrement humaine permet de réduire l'immunogénicité de la molécule. Toutefois, des anticorps anti-golimumab ont été détectés chez près de 5 % des personnes traitées. Comme cela a déjà été observé avec les autres anti-TNF α , l'association d'un traitement par méthotrexate permet de réduire la fréquence de survenue de ces anticorps. La demi-vie d'élimination du produit est estimée à 12 jours.

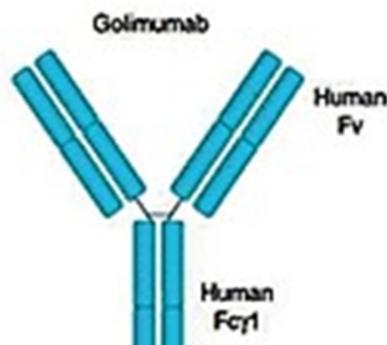


Figure 19 : Schéma de la molécule Golimumab (Simponi®)

Présentation et mode d'administration

SIMPONI® est présenté sous deux formes, une seringue pré remplie et un stylo pré-rempli Smartject®. Les deux formes renferment 50 mg de produit dans 0,5 mL de solution et sont adaptées à une auto administration par le patient. Ce dernier doit au préalable avoir reçu une formation appropriée.

L'administration se fait par voie sous-cutanée avec une fréquence d'une injection par mois.

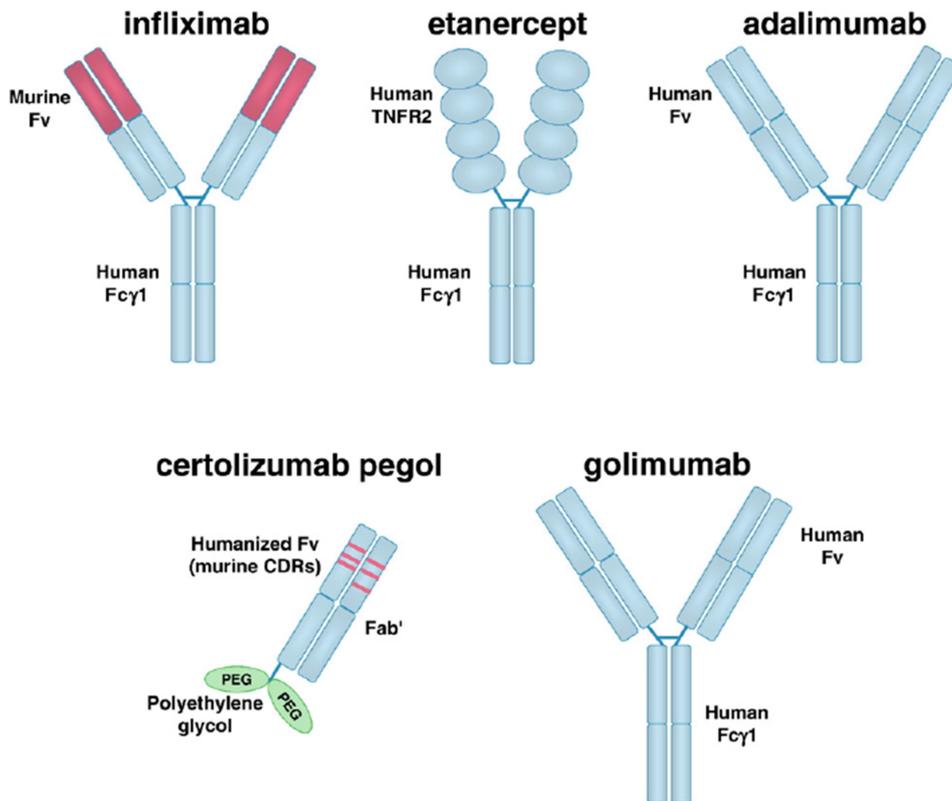


Figure 20 : Les différentes molécules anti-TNF α présentes sur le marché

V.1.6. Les médicaments biosimilaires

Un biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence.

Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biosimilaires sont évalués à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Le but de ces médicaments est de diminuer le coût des médicaments biologiques.

Un tel produit devra apporter des preuves de son équivalence comparativement au biologique référent en termes de qualité, de sécurité, d'efficacité et de tolérance. Des biosimilaires sont en développement actuellement dans différentes disciplines médicales.

Tableau 2 : *Résumé des spécialités anti-TNF α commercialisées dans la polyarthrite rhumatoïde*³²

Spécialités	Forme pharmaceutique	Dosage	Posologie
Humira® Adalimumab	Sous-cutanée en flacon	40 mg	1 injection toutes les deux semaines
	Sous-cutanée en seringue pré-remplie		
	Sous-cutanée en stylo		
Remicade® Infliximab Remsima® Inflectra®	Intraveineuse en flacon	100 mg/10 mL	3 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 8 semaines
Cimzia® Certolizumabpegol	Sous-cutanée en seringue pré-remplie	200 mg	2 injections aux semaines 0, 2, 4 (400 mg) puis une injection toutes les 2 semaines (200 mg)
Simponi® Golimumab	Sous-cutanée en stylo	50 mg	1 injection par mois
	Sous-cutanée en seringue pré-remplie		
Enbrel® Etanercept Benepali®	Sous-cutanée en seringue pré-remplie	25 mg ou 50 mg	50 mg par semaine en une ou deux prises
	Sous-cutanée en stylo	50 mg	
	Sous-cutanée en flacon	25 g	

V.2. Les autres biothérapies

V.2.1. La modulation des cytokines pro-inflammatoires

L'inhibition de l'IL1 : L'anakinra (KINERET®), antagoniste du récepteur de l'IL1, a montré une efficacité clinique et une diminution de la progression radiographique chez les patients atteints de PR. L'IL1 joue un rôle essentiel dans la pathogénie de la PR, non seulement en favorisant l'inflammation chronique mais surtout par sa capacité à stimuler la destruction ostéo-cartilagineuse. Les propriétés pro-inflammatoires et cataboliques de l'IL-1 en font une cible thérapeutique de choix pour le traitement de la PR.

La réponse au traitement est habituellement rapide, se manifestant dans les quatre premières semaines. Cependant, son efficacité est moins spectaculaire que celle obtenue avec les anti-TNF α ³⁰.

Concernant la tolérance du traitement, les réactions au point d'injection représentent

l'événement indésirable le plus fréquent, devant la survenue de céphalées.

Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement pour s'assurer de l'absence d'insuffisance rénale, puis lors du traitement pour la recherche d'une éventuelle neutropénie.

Cependant, ce produit dont l'efficacité est très faible par rapport à celle des autres biothérapies et dont la contrainte d'utilisation est lourde (une injection sous-cutanée par jour) est actuellement très peu utilisé dans la PR³³.

Kineret® est à prescription initiale hospitalière et renouvelé par les médecins spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie.

L'inhibition de l'IL6 : Le tocilizumab (ROACTEMRA®) est un anticorps monoclonal humanisé, inhibant le récepteur de l'interleukine 6. Cette dernière est impliquée dans la formation du pannus synovial et la destruction articulaire dans la PR.

Cette nouvelle biothérapie a montré des effets cliniques très intéressants chez les patients atteints de PR, en monothérapie ou en association au methotrexate et une normalisation très rapide dans les premières semaines des paramètres biologiques tels que la CRP³⁰. Le Tocilizumab agit rapidement, avec une réponse à la deuxième semaine de traitement.

Les principales contre-indications sont représentées par les infections en cours et la grossesse avec nécessité d'une contraception pour les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. La tolérance globale du tocilizumab est bonne avec comme effets secondaires les plus fréquents, des infections respiratoires hautes et certaines modifications biologiques à surveiller comme l'élévation des transaminases et du cholestérol total. De possibles neutropénies et un très faible pourcentage de survenue d'anticorps anti-tocilizumab sont également à signaler.

On vérifiera par l'interrogatoire si le patient prend un traitement métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 car ceux-ci risquent d'avoir une efficacité diminuée (benzodiazépines, warfarine, atorvastatine, inhibiteurs calciques, théophylline)³³.

Roactemra® est à prescription initiale hospitalière et renouvelé par les médecins spécialistes en rhumatologie et en médecine interne. De plus c'est une molécule nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

V.2.2. Modulation de l'activité acquise

Des anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B : le rituximab (MABTHERA®) est un

anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 déjà utilisé dans le traitement des lymphomes B ainsi que dans le traitement du lupus érythémateux disséminé, et qui a démontré son efficacité dans la PR. L'efficacité clinique apparaît au bout de quelques semaines à quelques mois de traitement.

Le traitement par rituximab entraîne une déplétion lymphocytaire B sérique pratiquement complète et qui est prolongée au minimum 6 mois. L'efficacité du rituximab paraît meilleure lorsqu'il est associé au methotrexate qu'en monothérapie.

Comme les anti-TNF α , il expose aux risques infectieux bactériens (infections des voies respiratoires), viraux ainsi qu'aux candidoses. Les traitements s'accompagnent d'une baisse des taux d'IgG et IgM corrélée au risque infectieux. De plus, des réactions de type allergique au moment des perfusions sont possibles.

Actuellement, le rituximab est réservé aux insuffisances d'efficacité des anti-TNF α ou à leurs contre-indications³⁰.

Le rituximab est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante, en cas d'infection sévère ou de pathologie cardiaque non contrôlée.

Mabthera® est à prescription hospitalière réservée aux médecins spécialistes en oncologie, en hématologie, en rhumatologie ou en médecine interne. C'est un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

L'inhibition des lymphocytes T : l'abatacept (ORENCIA®) est un agent bloquant la voie de costimulation lymphocytaire ce qui entraîne donc une inhibition de l'activation du lymphocyte T.

L'activation lymphocytaire nécessite deux signaux : le premier correspond à la reconnaissance et l'interaction de l'antigène avec le récepteur TCR du lymphocyte T, le second à la voie de costimulation, représentée par l'interaction entre CD28 exprimée par le lymphocyte T et son ligand, la molécule B7 (constituée par CD80 et CD86) portée par la cellule présentatrice d'antigènes. La molécule CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) est exprimée par le lymphocyte T après son activation et peut physiologiquement inhiber cette voie de costimulation.

L'abatacept est une molécule de fusion entre le CTLA4 et un fragment Fc d'une immunoglobuline IgG1.

Cette molécule a montré une efficacité clinique significative dans la PR. Cette efficacité porte sur différents paramètres d'activité clinique et biologique et est également renforcée en cas

d'association avec le methotrexate.

La tolérance de l'abatacept est satisfaisante mais expose aussi aux risques infectieux. Comme le rituximab, l'abatacept est réservé aux insuffisances d'efficacité des anti-TNF α ou à leurs contre-indications³⁰.

Le traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante, en cas d'infection sévère ou un antécédent récent de cancer solide.

Orencia® est à prescription initiale hospitalière et renouvelé par les médecins spécialistes en rhumatologie et en médecine interne.

Tableau 3 : Résumé des biothérapies (autres que les anti-TNF α) commercialisées dans la polyarthrite rhumatoïde³³

Spécialités	Forme pharmaceutique	Dosage	Posologie
Kineret® Anakinra	Sous-cutanée en seringue pré-remplie	100 mg	1 injection par jour
	Sous-cutanée en flacon		
Roactemra® Tocilizumab	Intraveineuse en flacon	80 mg/4 mL	8 mg/kg par mois
		200 mg/10 mL	
		400 mg/20 mL	
	Sous-cutanée en seringue pré-remplie	162 mg	1 injection toutes les semaines
Mabthera® Rituximab	Intraveineuse en flacon	100 mg/10 mL	Perfusion de 1000 mg aux semaines 0 et 2 puis renouveler le cycle si besoin 6 mois après
		500 mg/50 mL	
Orencia® Abatacept	Intraveineuse en flacon	250 mg/ 15 mL	< 60 kg : 500 mg ≥ 60 kg et ≤ 100 kg : 750 mg > 100 kg : 1000 mg Injections aux semaines 0, 2 et 4 puis tous les mois
	Sous-cutanée en seringue pré-remplie	125 mg	1 injection toutes les semaines

Les spécialités Abatacept et Tocilizumab, du fait de leur possible injection sous-cutanée sont disponibles en officine. Elles doivent être prescrites sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception ».

Toutes les autres molécules ainsi que les formes intraveineuses de l'Abatacept et du Tocilizumab sont réservées à l'usage hospitalier.

VI. Stratégie thérapeutique

VI.1. Le diagnostic et l'organisation de la prise en charge

Le diagnostic doit être précoce et nécessite une consultation rapide en rhumatologie. Il est en premier lieu clinique puis confirmé par les examens complémentaires et la biologie.

Dès le diagnostic de PR confirmé et les diagnostics différentiels éliminés, le traitement de fond doit être débuté. La rémission doit être l'objectif principal.

Le DAS28 (Disease Activity Score 28) est un critère validé de mesure d'activité de la PR, à partir d'une analyse statistique multivariée en combinant :

- Le nombre d'articulations douloureuses à la pression ;
- Le nombre d'articulations gonflées ;
- La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS) ;
- L'état général ou l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique de 100 mm

Un score de DAS28 supérieur à 5,1 correspond à une polyarthrite rhumatoïde très active, à l'inverse un DAS28 inférieur à 2,6 correspond à une PR en rémission³⁴ (Figure 21).

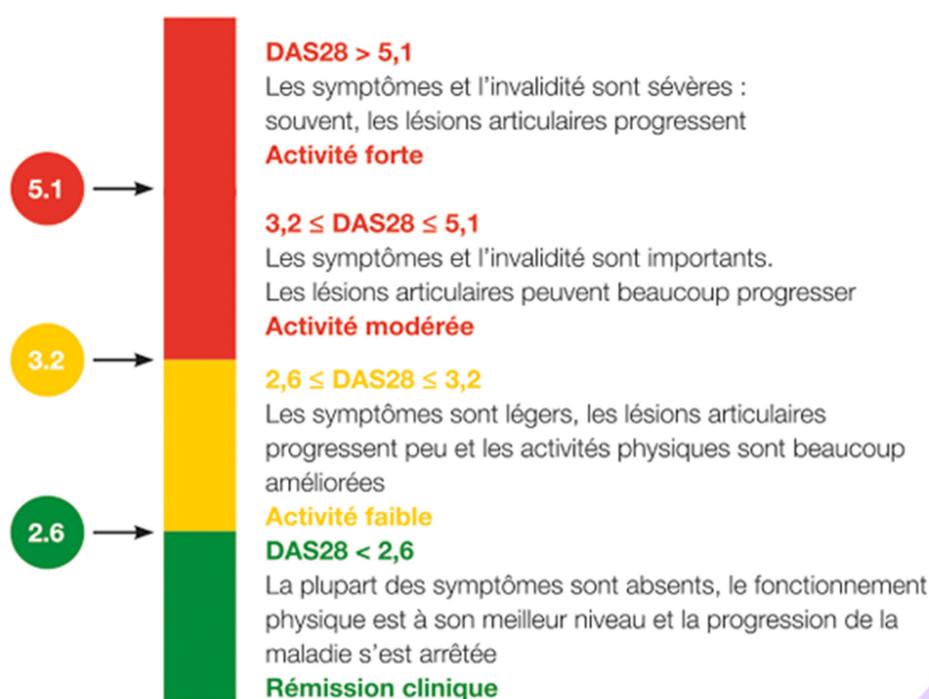


Figure 21 : Score DAS28 et activité de la maladie

La surveillance clinique doit se faire fréquemment, une fois par mois jusqu'à rémission puis tous les 2 ou 3 mois. Le traitement doit permettre une mise en rémission pour les PR récentes ou une faible activité pour les PR anciennes ; en 3 à 6 mois. Des radiographies de suivi seront faites à 6 mois et 1 an puis 1 fois par an pendant 5 ans puis plus ou moins espacées selon l'évolution.

VI.2. Traitement de première ligne³⁵

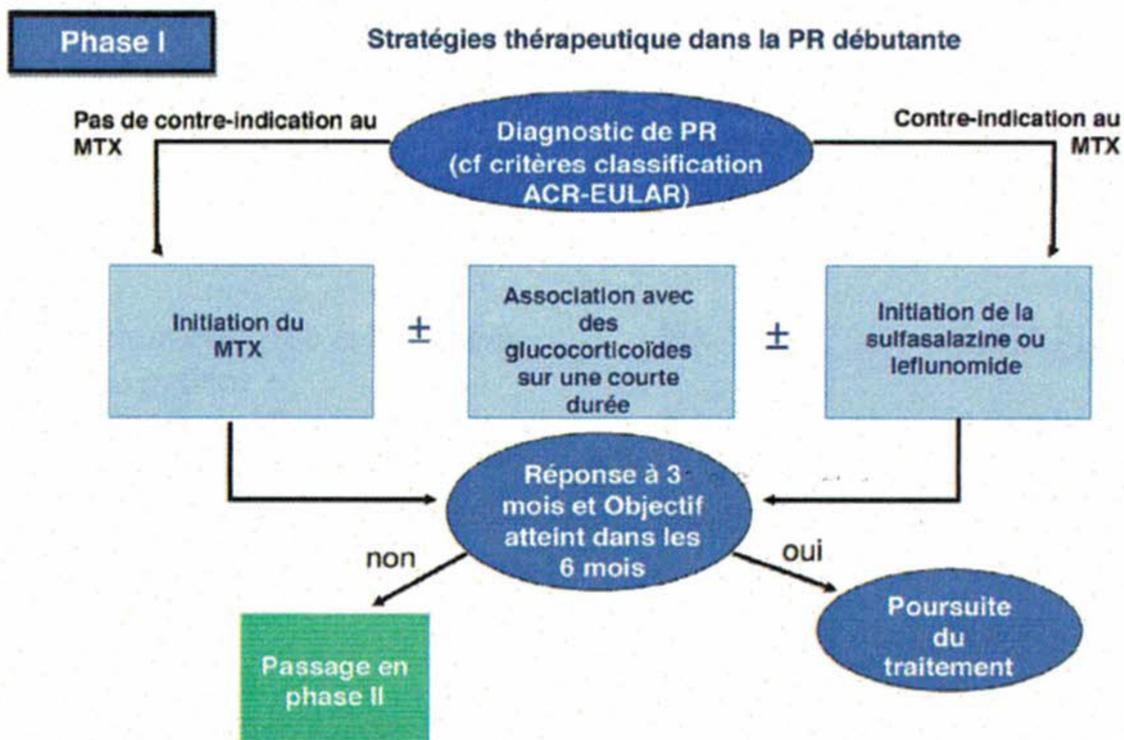


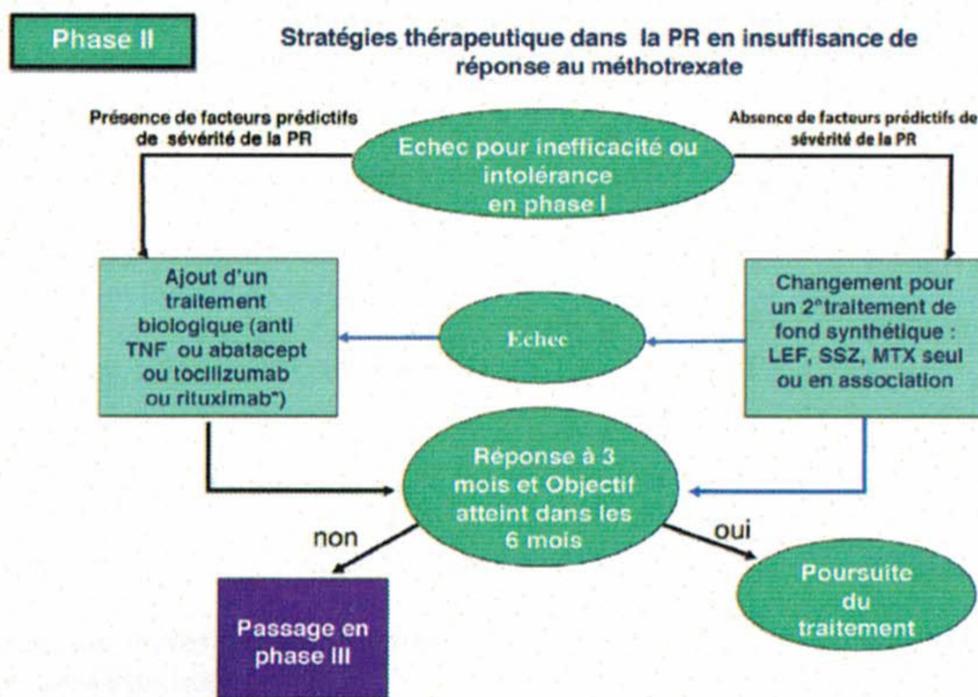
Figure 22 : *Stratégies thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde débutante*

Le MTX est le traitement de fond de première ligne. En cas de contre-indication ou d'intolérance à la molécule, le léflunomide à la dose de 20 mg/jour ou la sulfasalazine à la dose de 3 g/jour peuvent être utilisés. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie est recommandée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

VI.3. Les traitements de deuxième ligne et plus³⁵

En cas de non tolérance ou d'insuffisance de réponse au MTX, il existe deux cas de figures :

- S'il y a présence de facteurs de mauvais pronostic, une association de MTX avec un bio-médicament est alors conseillée.
- Contrairement, s'il y a absence de facteurs de mauvais pronostic il est recommandé :
 - Une association de MTX avec la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine,
 - ou un remplacement du MTX par un autre traitement de fond synthétique tel que le léflunomide ou la sulfasalazine.
 - En cas d'échec aux deux alternatives ci-dessus, un bio-médicament doit être envisagé.



Facteurs prédictifs de sévérité : atteinte ou progression structurale, activité clinique et /ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA.

Figure 23 : Stratégies thérapeutiques de seconde ligne de la polyarthrite rhumatoïde

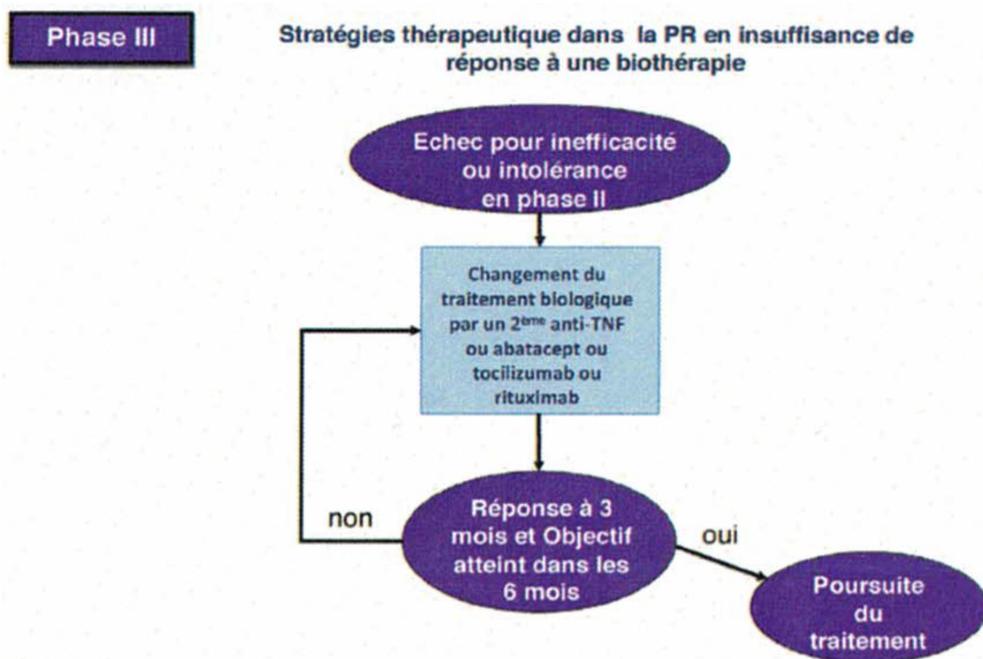


Figure 24 : *Stratégies thérapeutique en cas d'échec aux phases I et II*

VI.4. Gestion de la rémission et prise en charge globale

En cas de rémission durable (plus de 6 mois) et après arrêt de la corticothérapie, il est proposé de diminuer le traitement de fond sans l'arrêter brutalement car un arrêt brutal favoriserait les rechutes.

Avant d'envisager un arrêt du traitement de fond, la corticothérapie devra être arrêtée ou réduite à la dose minimale si l'arrêt s'avère impossible.

Une prise en charge globale du patient, certes médicamenteuse mais aussi, physique, psychologique, socio-professionnelle, rééducative, diététique, ergonomique avec aménagement de l'habitat et chirurgicale arrivera en complément. De plus, compte tenu de fréquence de la morbidité cardiovasculaire associée à la PR, les facteurs de risques cardiovasculaires doivent être systématiquement et régulièrement recherchés, et si possible corrigés (arrêt du tabac, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, obésité).

Enfin, il est nécessaire d'informer tout patient atteint de PR de l'existence d'associations de malades, notamment dès que le diagnostic est posé, et de lui en communiquer les coordonnées, s'il le souhaite.

VII. Prérequis à l'instauration d'un traitement anti-TNF α

Avant de recourir aux biothérapies anti-TNF α , les médecins spécialistes doivent respecter des prérequis essentiels. L'activité de la pathologie doit être parfaitement évaluée, le patient devra être informé des avantages et des risques que comportent le traitement et un bilan médical devra impérativement être réalisé avant la mise en place du traitement. L'objectif est de détecter la présence de facteurs contre-indiquant ou pouvant compliquer l'utilisation de ces médicaments.

Tout d'abord, un examen clinique et un interrogatoire poussé sur les antécédents du patient doivent permettre de vérifier l'absence :

- de signes d'infections (fièvre, adénopathies) ainsi que de risques d'infections (plaies, caries, infection chronique contrôlée, antécédent de primo-infection tuberculeuse),
- de signes ou d'antécédents de néoplasies et/ou d'hémopathie,
- de pathologie démyélinisante personnelle ou chez les parents de 1^{er} degré,
- d'une insuffisance cardiaque,
- d'une insuffisance broncho-pulmonaire.

Des analyses biologiques doivent compléter ou confirmer les observations cliniques. Elles comportent :

- un hémogramme,
- un bilan hépatique,
- une électrophorèse des protéines sériques,
- la recherche d'anticorps antinucléaires avec celle des anticorps anti-ADN natifs si la première est positive,
- les sérologies virales telles que hépatites B, C, VIH et varicelle,
- un test de grossesse est réalisé pour toutes les femmes en âge de procréer qui n'ont pas de moyen de contraception. Ces dernières devant ensuite maintenir une contraception pendant toute la durée du traitement.

Le statut vaccinal du patient doit être parfaitement connu et une mise à jour des vaccinations est réalisée. Les vaccins contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque sont systématiquement proposés. Une vaccination contre la varicelle est maintenant proposée chez les patients non vaccinés.

Une attention particulière est portée au statut immunitaire vis à vis de la tuberculose.

VII.1. Tuberculose et anti-TNF α ³⁶

Une augmentation de la prévalence des tuberculoses a été observée chez les patients souffrant de PR et traités par des anti-TNF α ³⁷. Les anticorps monoclonaux anti-TNF α présentent un risque de survenue de tuberculose plus important que les récepteurs solubles.

Selon les recommandations, et sachant que la vaccination anti-tuberculeuse a été obligatoire en France, le bilan préalable à l'instauration d'un traitement par anti-TNF α afin de dépister les patients à risque de tuberculose latente ou active doit comporter :

- Un interrogatoire détaillé comportant les antécédents de vaccination par le BCG, le résultat des IDR (IntraDermoRéaction) anciennes à la tuberculine, l'éventuelle naissance dans un pays d'endémie tuberculeuse, les antécédents personnels et familiaux de tuberculose, la notion de contagé (contact étroit avec un sujet souffrant de tuberculose bacillifère) ou de primo-infection ancienne non traitée, ainsi que les éventuels traitements anti-tuberculeux antérieurs.
- Un examen clinique à la recherche de signes de tuberculose.
- Une radiographie pulmonaire, en cas d'images évocatrices de séquelles tuberculeuses sur la radiographie pulmonaire, un avis pneumologique avec discussion du scanner thoracique complémentaire pourra être demandé.
- Une IDR à la tuberculine réalisée avec 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié) avec lecture de la zone d'induration en millimètres à la 72ème heure. En dessous de 5 millimètres, l'IDR est considérée comme négative, pour une induration de plus de 5 mm, les recommandations considèrent que le patient est à risque de tuberculose latente, et doit bénéficier d'un traitement anti-tuberculeux préventif avant mise sous anti-TNF α s'il n'a jamais reçu de traitement efficace et ceci après avoir éliminé une tuberculose active.

Cependant la HAS (Haute Autorité de Santé) propose depuis 2006 de détecter la tuberculose latente avec des tests sanguins plus spécifiques qui sont le QuantiFERON-Gold® et le T-SPOT-TB®.

En fonction des résultats de ces examens différents schémas thérapeutiques sont proposés :

- En l'absence de tuberculose latente ou active, le traitement anti-TNF α peut être débuté.
- En cas de tuberculose latente, c'est-à-dire les sujets ayant eu une primo-infection non

traitée et/ou les sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse, le traitement préventif débute 3 semaines avant la mise en route de l'anti-TNF α avec de la rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j pendant 3 mois en une prise à jeûn le matin ; ou de l'isoniazide seul 3 à 5 mg/kg/j pendant 9 mois pour les patients intolérants à la rifampicine, très âgés ou cirrhotiques.

La surveillance du risque de tuberculose est bien évidemment maintenue pendant toute la durée du traitement.

Un traitement curatif par quadrithérapie devra être mis en place en cas de survenue de tuberculose pendant le traitement par anti-TNF α et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Le traitement par biothérapie est ainsi immédiatement arrêté et ne sera repris qu'en cas d'intérêt clinique majeur après normalisation complète des signes de tuberculose.

VII.2. Infections et anti-TNF α ³⁶

Les situations à haut risque infectieux (ulcères cutanés, sepsis sur prothèse posée dans les 12 derniers mois, sonde urinaire à demeure) constituent des contre-indications au traitement par anti-TNF α .

Avant la mise en route du traitement, il convient de rechercher à l'interrogatoire des antécédents infectieux, la présence de prothèses articulaires, valvulaires ou de tout autre matériel étranger ainsi que la notion de séjours en zones tropicales.

L'examen clinique doit comporter la prise de la température, la recherche d'un foyer infectieux, l'appréciation de l'état bucco-dentaire et de l'état cutané (recherche d'ulcères, d'une candidose des plis...). Si des soins dentaires sont nécessaires, ils devront être réalisés avant la mise en route du traitement, et en cas d'antécédent d'infection urinaire, un ECBU sera réalisé.

De plus il faut interroger le patient sur ses antécédents d'infections herpétiques, de varicelle ou zona, de VHA, VHB, VHC et de VIH (comportements sexuels à risque, sérologie antérieure).

Au niveau de la biologie il est recommandé de réaliser des sérologies VHC, VHB (Antigène anti-HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) et VIH tout en informant le patient et en obtenant son accord.

En cas de suspicion d'infection bactérienne, virale ou opportuniste, l'arrêt du traitement anti-TNF α s'impose.

Il est raisonnable de maintenir une attitude prudente en cas d'antécédent d'infection virale chronique, car il existe un risque réel de réactivation des infections par VHB et VZV (le virus de la varicelle et du zona) sous biothérapie et d'infection opportuniste en cas d'infection par le VIH. Cependant, il est possible d'envisager un traitement anti-viral préemptif avec surveillance continue de la charge virale dans certains cas, lorsque la balance bénéfice/risque a été jugée suffisante après évaluation multidisciplinaire.

À la suite d'un épisode infectieux, le traitement anti-TNF α ne sera repris sous étroite surveillance qu'après guérison complète et après vérification de l'absence de réapparition des signes infectieux.

VII.3. Chirurgie et anti-TNF α ³⁸

- Chirurgie programmée

Compte-tenu de leurs demi-vies respectives, en cas de chirurgie programmée, il est recommandé de stopper le traitement par anti-TNF α au moins 15 jours avant la chirurgie concernant l'éta nercept, et au moins 4 semaines pour l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab et le golimumab.

La reprise de l'anti-TNF α , quel qu'il soit, ne pourra être effectuée qu'après cicatrisation complète du site opératoire et en l'absence formelle de toute infection postopératoire. Une prudence particulière sera de mise en cas de remplacement prothétique.

- Intervention chirurgicale d'urgence

En cas de geste chirurgical urgent (non programmé), le traitement par anti-TNF α devra être arrêté jusqu'à cicatrisation complète. Une antibioprofylaxie de couverture en cas de chirurgie à haut risque septique devra être discutée.

- Soins bucco-dentaires

Des soins bucco-dentaires appropriés devront être effectués avant de débiter un traitement par anti-TNF α pour réduire le risque infectieux.

Sous traitement anti-TNF α , des soins usuels (caries, détartrage) ne justifient pas l'arrêt du traitement. Une antibioprofylaxie pourra être proposée en fonction du terrain.

Cependant, en cas de soins dentaires à risques infectieux élevé (extraction dentaire, abcès), il est recommandé de stopper le traitement au moins 15 jours avant (si traitement par étanercept) et au moins 4 semaines avant si infliximab, adalimumab, certolizumab ou golimumab. Ce délai souhaitable d'arrêt ne doit cependant pas retarder une intervention urgente. Il est également recommandé de prescrire une antibioprofylaxie de couverture.

VII.4. Vaccinations et anti-TNF α ³⁶

Le statut vaccinal du patient doit être parfaitement connu et une mise à jour des vaccinations doit être réalisée avant la mise en place d'un traitement par biothérapie.

Il est possible de vacciner à tout moment et sans report de l'injection un patient sous biothérapie avec un vaccin inactivé ou composé d'un antigène.

Au contraire, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués sous anti-TNF α ainsi que pour tous les traitements immunosuppresseurs. En pratique, la question se pose surtout pour la fièvre jaune. Si le patient ou la patiente est susceptible de se rendre à court ou moyen terme dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, cette vaccination, efficace 10 ans, doit être effectuée au moins 3 mois après l'arrêt de l'anti-TNF α et au moins 3 semaines avant de le reprendre.

Tableau 4 : *Les recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées*

	Vaccins contre-indiqués (= vaccins vivants atténués)	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie per os à dose immunosuppressive et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie.	<ul style="list-style-type: none"> • BCG • Fièvre Jaune • Grippe (vaccin nasal) • ROR • Rotavirus • Varicelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche • Haemophilus influenzae de type b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus

VIII. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses des anti-TNF α

Les traitements anti-TNF α peuvent entraîner des effets indésirables de gravité variable dont le patient doit en connaître les principaux signes.

La fréquence, le type et la gravité de ces effets indésirables est variable en fonction des molécules employées. Les effets indésirables sont considérés comme très fréquents lorsqu'ils sont relevés dans au moins 10 % des cas, fréquents lorsqu'ils sont rencontrés dans 1 à 10 % des cas et peu fréquents lorsqu'ils touchent 0,1 à 1 % des cas.

VIII.1. Troubles liés à l'injection

Des réactions indésirables liées à l'injection peuvent se rencontrer avec tous les anti-TNF α . Les patients doivent en être parfaitement informés et doivent connaître les précautions permettant de les limiter.

Les réactions liées à la perfusion de Remicade® sont à la fois les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de son utilisation mais aussi les plus graves potentiellement. En effet, ces réactions qui apparaissent pendant la perfusion ou dans l'heure suivant son retrait, peuvent être de simples fièvres transitoires, des frissons, une fatigue, ou encore une douleur. Mais il peut également s'agir, dans de rares cas, d'une réaction de type anaphylactique avec œdème laryngé, bronchospasme ou encore des convulsions. Elles justifient que l'emploi de ce médicament soit restreint au milieu hospitalier.

Concernant les autres molécules que les patients peuvent s'auto-administrer, les réactions au point d'injection sont considérées comme très fréquentes avec Humira® et Enbrel® et fréquentes avec Simponi®, Cimzia® et la nouvelle formulation d'Humira®. Il s'agit d'un érythème, parfois accompagné de douleurs, d'un prurit et d'une réaction inflammatoire locale. Ces réactions surviennent essentiellement en début de traitement, au cours des premières semaines et s'épuisent après quelques injections. Elles ont une durée médiane de quelques jours. Il arrive qu'elles s'aggravent et provoquent l'arrêt du traitement.

Afin de réduire la survenue de ces réactions, il est essentiel que le patient connaisse parfaitement le système permettant l'injection ainsi que le mode opératoire de l'auto-administration.

VIII.2. Effets indésirables généraux

Une partie des effets indésirables généraux sont des douleurs plus ou moins bien caractérisées. Il peut s'agir de céphalées très fréquentes sous Enbrel® et Cimzia® et fréquentes avec les autres molécules ; de troubles gastro-intestinaux fréquents à types de nausées, vomissements ou de douleurs abdominales.

De plus, des troubles de la perception de type vertige, étourdissement, troubles visuels ont été signalés. Des troubles mentaux et de l'humeur comme l'anxiété, un état dépressif ou encore des insomnies peuvent aussi être fréquemment observés.

Les effets indésirables cutanés sont fréquents avec la plupart de ces molécules, ils sont de type rashes cutanés, eczémas, urticaires, ecchymoses et problèmes de cicatrisation.

Des études ont également mis en évidence la survenue de troubles cardiovasculaires, comme des tachycardies ainsi que des troubles respiratoires tels que de l'asthme, une toux ou encore des dyspnées.

Par ailleurs, le facteur TNF α étant impliqué dans plusieurs mécanismes immunologiques, il n'est pas surprenant que les traitements s'opposant à ses actions induisent des troubles de l'immunité. Ces troubles se traduisent essentiellement par une susceptibilité accrue à tous types d'infections.

Les infections respiratoires hautes (rhinopharyngites, sinusites, rhinites) sont les plus fréquentes suivies de près par les infections respiratoires basses (bronchites, pneumonies).

D'une manière générale les patients traités par anti-TNF α présentent une sensibilité accrue aux infections bactériennes (abcès, infections urinaires) et virales (par Herpesvirus, Papillomavirus, Influenzavirus), surtout si ces molécules sont associées aux corticoïdes qui sont potentialisateurs.

Toutes ces manifestations infectieuses qui présentent un caractère bénin dans la population générale peuvent avoir des conséquences graves chez ces patients, d'où la nécessité absolue de les limiter en arrêtant le plus vite possible les corticoïdes. Le patient doit être formé sur ces risques afin d'agir le plus vite possible dès l'apparition des premiers symptômes.

VIII.3. Événements indésirables paradoxaux³⁸

VIII.3.1. Lupus

Une évaluation clinique et une enquête immunologique doivent être réalisées avant le début d'un traitement par anti-TNF α afin de dépister une maladie auto-immune préexistante.

Il est recommandé de surveiller de manière clinique la survenue de manifestations évocatrices de lupus même si un lupus clinique est rarement induit par les anti-TNF α . Il convient d'évoquer le diagnostic de lupus induit sous anti-TNF α devant les signes suivants : asthénie, fièvre, érythème cutané sur les zones exposées, rash malaire, éruption discoïde, ulcération buccale, engelures, thromboses, pleurésie, péricardite, cytopénie, recrudescence de douleurs articulaires ou de myalgies.

Il est possible, si cela est nécessaire, de maintenir le traitement anti-TNF α devant une atteinte cutanée minime sous réserve d'un suivi clinique et biologique rapproché.

L'arrêt de l'anti-TNF α est obligatoire en cas de manifestations sévères, notamment rénales, neurologiques, cardiaques ou hématologiques ou des signes généraux importants. Le plus souvent, un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs est aussi nécessaire.

VIII.3.2. Psoriasis

Devant l'apparition de lésions de psoriasis sous anti-TNF α , l'avis d'un dermatologue est nécessaire. En cas d'atteinte de moins de 5% de la surface corporelle, il est recommandé de maintenir le traitement anti-TNF α associé à un traitement local du psoriasis. En cas de persistance, il faut arrêter l'anti-TNF α et la prescription d'un autre bio-médicament se fera (remplacement des anticorps monoclonaux par un récepteur soluble du TNF ou vice versa).

En cas d'atteinte psoriasique sévère, le traitement du psoriasis et l'arrêt de l'anti-TNF α sont recommandés. Cependant si le traitement par un anti-TNF α est indispensable et tout en prenant en charge le psoriasis, il est recommandé de discuter au cas par cas la réintroduction d'un autre bio-médicament (remplacement des anticorps monoclonaux par un récepteur soluble du TNF ou vice versa).

VIII.3.3. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Avant tout traitement par anti-TNF α , il est recommandé de rechercher un antécédent de MICI. Il est nécessaire, devant les signes et les symptômes suivants, de rechercher une MICI : fièvre,

altération de l'état général, douleur abdominale, diarrhées éventuellement glairo-sanglantes, ulcérations buccales, fissure ou abcès anaux, syndrome pseudo occlusif.

En cas de suspicion de MICI induite par les anti-TNF α , il faut suspendre le traitement ainsi que prendre un avis hépato-gastroentérologique.

Au final, en cas d'apparition de MICI sous anti-TNF α , le remplacement par un autre biomédicament est recommandé en fonction des indications et des AMM. Un traitement complémentaire de la MICI tel que la mésalazine, une corticothérapie courte et/ou immunosuppresseurs associés peut être nécessaire.

VIII.3.4. Manifestations oculaires

En cas de survenue d'un premier épisode d'uvéite sous anti-TNF α , sans signe de gravité ophtalmologique, et sous couvert d'un traitement local efficace, le traitement pourra être poursuivi.

En cas de premier épisode d'uvéite sous étanercept avec signe de gravité ophtalmologique ou répondant mal au traitement local, ou en cas de rechute après un premier épisode d'uvéite, il est recommandé que le récepteur soluble soit définitivement remplacé par un anticorps monoclonal anti-TNF α .

VIII.4. Contre-indications

Les contre-indications des traitements par biothérapie sont principalement liées à leurs propriétés immunosuppressives. Une distinction est établie entre les contre-indications absolues, qui sont incompatibles avec ce type de traitement et d'autres contre-indications dites relatives pour lesquelles un traitement pourra éventuellement être instauré sur l'avis d'un spécialiste après mise en balance du bénéfice attendu par rapport au risque.

VIII.4.1. Hypersensibilité

L'hypersensibilité à la molécule active ou à l'un des excipients de la formule est toujours une contre-indication absolue à l'emploi du produit. Les hypersensibilités aux anti-TNF α sont assez fréquentes avec l'infliximab qui est administré en perfusion lente et en milieu hospitalier. Ces réactions restent fréquentes avec l'étanercept. Pour les autres molécules, une hypersensibilité à la molécule avec risque de choc anaphylactique ne peut pas être exclue

mais les problèmes qui se posent le plus fréquemment concernent certains composants annexes.

Les protège-aiguilles des seringues pré-remplies d'Enbrel®, Humira® et Simponi®, sont composés de latex naturel. Ces spécialités présentent donc un risque de réaction anaphylactique chez les personnes sensibles au latex. Par ailleurs certaines formules renferment des excipients à effets notoires comme par exemple le sorbitol dans la solution de golimumab. L'emploi du médicament doit donc être évité chez les patients présentant une intolérance génétique au fructose.

VIII.4.2. Les infections aiguës ou chroniques

La principale contre-indication absolue à ces traitements est l'existence d'une infection active, qu'elle soit aiguë ou chronique, d'origine bactérienne, virale ou fongique.

La tuberculose et les infections virales graves par le VIH, le VHB ou le VHC sont particulièrement recherchés. Cependant tout foyer infectieux, dentaire, ORL, urinaire, digestif, peut présenter un risque vital s'il n'est pas écarté avant le début du traitement.

Par ailleurs, de nombreuses situations présentant un risque d'infection ou de réinfection doivent être prises en considération avant d'instaurer le traitement.

Par exemple en cas de fistule digestive chez un patient atteint de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec risque important de surinfection, en cas de plaie chronique du type ulcère cutanée, en cas d'antécédents d'herpès génital, en cas d'infection grave comme un sepsis sur une prothèse dans l'année précédente ou encore chez les patients possédant une sonde urinaire à demeure. L'avis d'un spécialiste est alors indispensable pour évaluer le plus précisément possible le risque infectieux et les différentes situations doivent être traitées au cas par cas.

VIII.4.3. Les cancers de moins de 5 ans

Le risque néoplasique constitue un autre grand type de contre-indication aux anti-TNF α . En effet, le facteur TNF α intervient dans différents mécanismes qui permettent de bloquer les processus de cancérisation. Dans les grandes études de cohorte, il n'est pas avéré que les anti-TNF α accroissent la fréquence de survenue des cancers. Cependant, par précaution, lorsqu'une néoplasie est déjà présente à l'initiation du traitement ou lorsqu'un risque oncogène très important existe, il est recommandé de ne pas prescrire d'anti-TNF α . Les contre-indications

absolues concernent les néoplasies et les hémopathies datant de moins de cinq ans et présentant un potentiel évolutif.

Un antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans, traité et en rémission, permet avec l'accord de l'oncologue la prescription d'une biothérapie.

Des antécédents familiaux de cancers ou la présence de lésions précancéreuses constituent des contre-indications relatives à l'instauration du traitement.

L'avis d'un oncologue spécialisé est toujours indispensable pour évaluer précisément le risque que représentent ces comorbidités.

VIII.4.4. La grossesse³⁶

En l'absence de données suffisantes, les anti-TNF α ne sont actuellement pas recommandés pendant la grossesse et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement. Toutefois, et même si la prudence s'impose, les données rassurantes s'accumulent concernant la normalité des grossesses chez des femmes exposées aux anti-TNF α lors de la conception.

Chez une patiente sous anti-TNF α , le méthotrexate est souvent associé et un souhait de grossesse impose en premier lieu son arrêt. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3 à 4 heures, soit une élimination du compartiment plasmatique dans un délai d'environ 20 heures. En théorie, une conception serait donc possible dès le lendemain de l'arrêt du méthotrexate ; toutefois par prudence, le délai à respecter entre l'arrêt du méthotrexate et la conception chez la femme est environ un mois.

Chez l'homme, le méthotrexate, dont les effets tératogène, abortif et mutagène ont été démontrés doit absolument être arrêté au moins 3 mois avant la conception³⁹.

Les anti-TNF α ne sont ni tératogènes chez le singe, ni mutagènes sur les tests précliniques. Si le peu de données publiées concernant l'aspect malformatif chez des femmes exposées à l'adalimumab ou à l'étanercept durant le premier trimestre de grossesse, elles n'ont cependant jamais révélé d'éléments inquiétants. Les études concernant l'exposition à l'infliximab durant le premier trimestre de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.

- En cas de désir de grossesse

Avant le traitement par anti-TNF α , il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les

patientes en période d'activité génitale lors de la consultation d'initiation du traitement. Si une grossesse est envisagée dans les mois qui suivent, l'instauration du traitement n'est pas recommandée. Toutefois, il faudra évaluer la sévérité de la maladie car l'indication pourra être impérative pour l'avenir fonctionnel de la patiente.

Au cours du traitement par anti-TNF α , les recommandations des RCP pour la durée d'arrêt des anti-TNF α (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont :

- 6 mois pour l'infliximab et golimumab ;
- 5 mois pour l'adalimumab et le certozilumab ;
- Pas de recommandations pour l'éтанercept.

Cette durée théorique d'arrêt ne repose sur aucune donnée réelle et reflète un principe de précaution.

Chez l'homme désirant concevoir un enfant, il n'est pas justifié d'arrêter le traitement avant la conception.

Tableau 5 : *Durée d'arrêt des anti-TNF α avant conception*⁴⁰

Durée d'arrêt avant conception			
Molécules	RCP	Recommandation du CRI	Recommandation du CRAT Dernière consultation 15/01/2016
Etanercept	Pas de recommandation	Recommandations datant de 2010	Si l'activité de la maladie le nécessite, autoriser la poursuite jusqu'à la confirmation de la grossesse
Infliximab Golimumab	6 mois		
Adalimumab Certolizumab pegol	5 mois		

- En cas de grossesse sous anti-TNF α

Si les données concernant la survenue d'une grossesse sous anti-TNF α sont rassurantes, cette situation impose, à ce jour :

- une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement (et l'arrêt du méthotrexate associé, si cela n'est pas déjà fait),
- une surveillance échographique,
- une déclaration à la Pharmacovigilance.

Ainsi, si une grossesse survient chez une femme n'ayant pas arrêté l'anti-TNF α , il faut en premier lieu rassurer le couple, il n'y a pas lieu de préconiser une interruption de la grossesse.

Si la surveillance obstétricale ne retrouve pas d'anomalie, la grossesse peut se poursuivre.

Cependant, du fait de l'immunosuppression induite, une attention particulière quant au risque d'infection materno-foetale est recommandée. Si un traitement anti-TNF α a été institué ou poursuivi pendant la grossesse, l'ensemble des intervenants auprès du nouveau-né devra être prévenu afin d'adapter sa prise en charge, en particulier par rapport au risque infectieux et en prévision du calendrier vaccinal de l'enfant³⁹.

Les enfants de mère traitée par anti-TNF α doivent donc être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise. En conséquence, leur protocole vaccinal pour les vaccins vivants doit être adapté⁴¹.

L'allaitement est une contre-indication absolue bien que dans ce cas aussi les données sont plutôt rassurantes.

VIII.4.5. L'insuffisance cardiaque modérée à sévère

L'insuffisance cardiaque congestive de grade modérée à sévère est une autre contre-indication absolue à ces traitements.

Toutefois le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque doit être pris en compte chez tous les patients présentant une insuffisance cardiaque légère.

VIII.4.6. La sclérose en plaque avérée et évolutive

L'usage des anti-TNF α est formellement contre-indiqué en cas de sclérose en plaques (SEP) avérée et évolutive.

Cependant, en cas de PR grave, s'il coexiste une SEP demeurant inactive, l'utilisation d'un anti-TNF α doit être discutée avec le neurologue (analyse de la balance «bénéfices-risques»).

Il est donc nécessaire de rechercher à l'interrogatoire l'existence de symptômes neurologiques (anciens ou récents) pouvant faire évoquer une sclérose en plaques (SEP) et ne pas hésiter à demander un avis auprès d'un neurologue. En cas d'antécédent familial de sclérose en plaques, il est recommandé d'informer le patient et d'être attentif à l'apparition de signes neurologiques.

L'existence d'antécédents de sclérose en plaque, névrite optique ou autre neuropathie démyélinisante constitue une contre-indication relative. Le risque de réactivation ou

d'aggravation de ces troubles doit donc être parfaitement évalué et pris en compte.

VIII.5. Interactions médicamenteuses

L'association des anti-TNF α avec le méthotrexate est une interaction bénéfique car elle permet d'augmenter l'efficacité du traitement en limitant la formation d'anticorps neutralisant le bio-médicament.

Les interactions négatives relevées à ce jour concernent l'association des anti-TNF α entre eux, ainsi que l'association avec l'anakinra (Kineret®). En effet ces associations exposent à un risque important d'infection et de neutropénie.

L'administration de vaccins vivants doit également être évitée au cours de ces traitements en raison du risque infectieux qu'ils représentent.

IX. Suivi des traitements par anti-TNF α

Les traitements par anti-TNF α nécessitent la mise en place d'un suivi particulier afin de prévenir l'apparition de complications et de les détecter le plus précocement possible. L'efficacité du traitement doit régulièrement être réévaluée afin de s'assurer que le rapport bénéfice/risque reste favorable pour le patient.

Le suivi des patients traités par ces médicaments implique la réalisation d'exams biologiques réguliers car certains sont susceptibles de modifier quelques paramètres physiologiques.

Au niveau de la formule sanguine, des anémies, des neutropénies ainsi que des lymphopénies peuvent être observées.

Vis-à-vis des affections hématologiques, le bilan de suivi d'un traitement anti-TNF α doit comporter de façon régulière :

- un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique,
- un hémogramme à la recherche d'une cytopénie concernant une ou plusieurs lignées ou d'un excès de cellules sanguines normales ou anormales,
- une électrophorèse des protéines plasmatiques trimestrielle ou semestrielle chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale.

En cas de découverte d'une atteinte hématologique sévère sous anti-TNF α , il faut arrêter le traitement ainsi que le méthotrexate et les autres traitements immunosuppresseurs. En l'absence de recommandation, la décision de réintroduction d'un traitement anti-TNF α chez un patient ayant un antécédent d'affection hématologique doit être prise en concertation avec un hématologue³⁸.

Les marqueurs de la fonction hépatique peuvent également être affectés par ces traitements. En effet, une augmentation des enzymes hépatiques ASAT (ASpartate Amino Transférase) et ALAT (Alanine Amino Transférase) est fréquemment rencontrée avec Remicade®, Cimzia® et Simponi® et très fréquemment avec Humira®.

De même, une augmentation du taux sanguin de lipides est très fréquemment relevée au cours des traitements par Humira®.

Un suivi rigoureux des patients doit permettre de détecter très précocement ces modifications afin de les surveiller, de les corriger et d'adapter le traitement lorsque cela est nécessaire.

Concernant le sujet âgé, la décision d'instauration du traitement repose sur le rapport entre le bénéfice à attendre, qui pourrait être plus faible en particulier au-delà de 75 ans, et le risque de complications potentielles qui pourrait être plus important que chez des sujets plus jeunes. Cependant, il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de posologie chez les sujets âgés de plus de 65 ans³⁸.

TROISIEME PARTIE : ELABORATION D'UNE FICHE CONSEIL A L'USAGE DES PHARMACIENS D'OFFICINE

I. Introduction

Une **fiche conseil** est un ensemble d'informations et de recommandations écrites donnant un avis sur ce qu'il est nécessaire de faire et sur ce qu'il faut éviter.

Destinées aux pharmaciens, ces fiches constituent un outil pratique, pouvant servir d'aide-mémoire et permettant de mieux répondre aux demandes de conseil au comptoir. Ces fiches conseil peuvent être établies pour une pathologie ou une démarche thérapeutique et constituent une aide précieuse au dispensateur. L'avènement des **médicaments anti-TNF α** représente une avancée considérable dans la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques. En effet, ces traitements induisent chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde une amélioration significative des manifestations cliniques inflammatoires, des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie. Ces traitements se distinguent des médicaments traditionnels par leurs modes d'administration, de conservation, par leurs effets indésirables potentiels ainsi que par leur prix. En effet, ce sont des médicaments coûteux ; le prix moyen des biothérapies est de 6000 à 15000 euros par patient et par an. A titre d'exemple le prix d'une injection d'Humira® est de 859,38 euros. Toutefois nous pouvons remarquer que leur efficacité améliore la productivité des patients en âge de travailler et diminue le nombre d'arrêts maladie ainsi que le taux d'absentéisme.

Les médicaments anti-TNF α sont **de plus en plus dispensés en officine** car la plupart existe sous forme de seringues ou de stylos pré-remplis permettant ainsi au patient de pratiquer lui-même l'injection. Ainsi, leur dispensation doit faire appel à toute l'expertise du pharmacien et nécessite une attention particulière ainsi qu'une vigilance soutenue de tous les professionnels de santé.

Le but de ce travail est de réaliser une fiche conseil à l'usage des pharmaciens d'officine pour la dispensation des biothérapies en particulier celles indiquées dans la PR telles que les médicaments anti-TNF α .

Pour cela nous avons dans un premier temps évalué les connaissances des pharmaciens d'officine sur les médicaments anti-TNF α . Cette démarche a nécessité la réalisation d'un questionnaire permettant d'établir les informations à développer et celles déjà acquises sur ce thème. Puis, les résultats obtenus lors de cette enquête nous ont permis de proposer une fiche

conseil appropriée à l'usage des pharmaciens d'officine, que nous présenterons dans ce travail.

II. Matériel et méthodes

II.1. Etablissement d'un questionnaire

Les questions issues de ce document déterminent ce que le pharmacien connaît sur les biothérapies dans la PR (ex : les anti-TNF α). Il ne s'agit pas de juger le pharmacien sur ses connaissances mais plutôt de mettre en évidence les produits les plus connus et leur utilisation ainsi que les informations les mieux relayées au niveau des officines.

Les points essentiels concernant les anti-TNF α ont été abordés dans une liste de 20 questions numérotées de 1 à 20 et réparties comme suit :

- le nom des différentes molécules indiquées dans le traitement de la PR et celles disponibles en officine ;
- les indications ;
- la législation concernant la prescription ;
- les effets indésirables potentiels ;
- les contre-indications ainsi que les précautions d'emploi.

Tableau 6 : *Thèmes du questionnaire*

	<i>Question n°</i>
Généralités sur les biothérapies	
Spécialités totales	<i>1</i>
Spécialités en officine	<i>2</i>
Contre-indications	<i>3</i>
Efficacité	<i>4</i>
Législation	<i>5</i>
Effets indésirables	<i>6</i>
Indications	<i>9</i>
Contre-indications spécifiques et conduites à tenir	
Vaccinations	<i>7</i>
	<i>8</i>
Insuffisance cardiaque	<i>10</i>

Infections	<i>11</i>
	<i>12</i>
SEP	<i>13</i>
BPCO	<i>14</i>
Interaction médicamenteuse	<i>15</i>
Arrêt du traitement selon les situations	<i>16</i>
	<i>17</i>
	<i>18</i>
Ajustement de posologie	<i>19</i>
Grossesse	<i>20</i>

La majorité des questions sont des questions fermées nécessitant une réponse par oui ou non. Seules les questions 1, 2, 9 et 16 exigent une réponse rédigée.

Pour analyser les réponses nous considérons :

- Réponse correcte : 100% de la réponse attendue.
- Réponse partielle : plus de 50% de la réponse attendue.
- Réponse incorrecte : moins de 50% de la réponse attendue.

II.2. Proposition du questionnaire aux pharmaciens officinaux

La diffusion de ce questionnaire s'est faite à l'occasion d'une conférence pour le laboratoire Abbvie sur le thème « Maladies inflammatoires chroniques et Anti-TNF α », le 12/11/2015, à Marseille. Ainsi que par la remise en main propre du document aux pharmaciens. En complément, il a été mis en ligne sur un forum de regroupement de pharmaciens.

Ainsi, l'enquête a été réalisée auprès de pharmaciens de différents âges, exerçant dans des officines de milieux et de tailles variés, ce qui apporte une large représentativité.

II.3. Analyse des résultats du questionnaire

La majorité des questions sont des questions fermées nécessitant une réponse par oui ou non. Seules les questions 1, 2, 9 et 16 exigent une réponse rédigée. Pour analyser les réponses nous considérons :

- Réponse correcte : 100% de la réponse attendue.
- Réponse partielle : plus de 50% de la réponse attendue.
- Réponse incorrecte : moins de 50% de la réponse attendue.

Pour le traitement des données quantitatives à l'aide du logiciel Graph Pad, un t test est réalisé et un $p < 0,05$ est considéré comme significatif.

II.4. Conception de la fiche conseil

Après évaluation du questionnaire et analyse des résultats, il a été possible d'élaborer une fiche de conseil la plus adaptée aux attentes et besoins des pharmaciens au comptoir. Cette fiche sera présentée dans la partie résultats du document.

II.5. Démarche expérimentale

Celle-ci peut être résumée selon le schéma suivant :

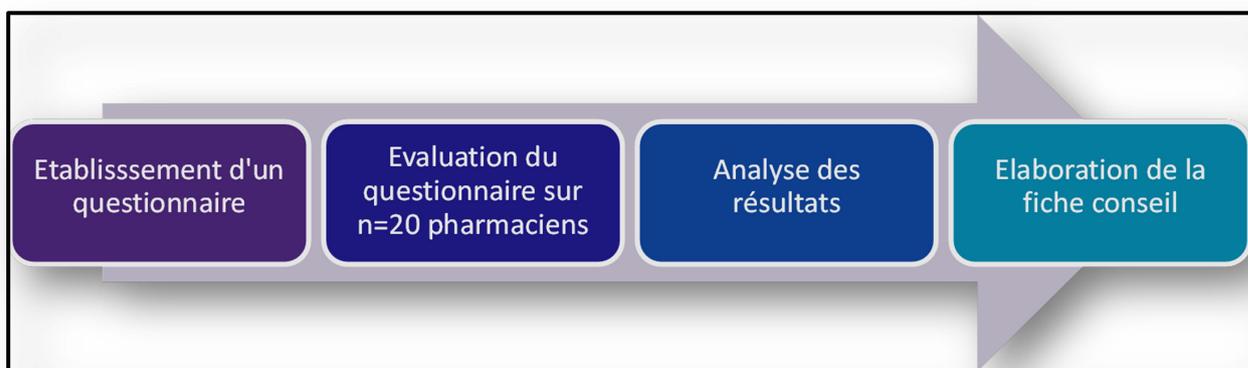


Figure 25 : Schéma récapitulatif de la démarche expérimentale

III. Résultats

III.1. Contenu du questionnaire

Le questionnaire a été rédigé dans le but de réaliser une fiche d'information pour la dispensation des biothérapies à l'usage des pharmaciens d'officine.

Pour cela nous avons évalué leurs connaissances à l'aide de questions précises selon deux grands thèmes :

➤ **Généralités sur les biothérapies :**

- Quelles sont les biothérapies utilisées dans la PR et celles disponibles en officine ? *Questions 1 et 2*
- Ont-elles toutes les mêmes contre-indications ? *Question 3*

- Leur efficacité est-elle immédiate ? *Question 4*
 - Sont-elles soumises à une prescription initiale hospitalière ? *Question 5*
 - Leur risque principal est la survenue d'infections ? *Question 6*
 - Quelles sont leurs indications ? *Question 9*
- **Contre-indications spécifiques des biothérapies et conduites à tenir devant différentes situations :**
- Les vaccins anti-grippal et anti-amarile sont contre-indiqués sous biothérapie ? *Question 7 et 8*
 - L'initiation d'un traitement par anti-TNF α est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère ? *Question 10*
 - Avant l'instauration d'une biothérapie, la recherche d'une infection tuberculeuse active ou non est nécessaire ? *Question 11*
 - Il faut arrêter le traitement lors d'une découverte d'infection active ? *Question 12*
 - Les anti-TNF α sont contre-indiqués en cas de sclérose en plaque avérée et évolutive et/ou en cas de BPCO ? *Questions 13 et 14*
 - L'association de l'abatacept à un anti-TNF α est contre-indiquée ? *Question 15*
 - Quel est le délai d'arrêt des biothérapies en cas de chirurgie programmée ? *Question 16*
 - Un arrêt du traitement est nécessaire en cas de soins dentaires tels que le soin d'une carie ou un détartrage ? En cas de brûlure sévère et étendue ? *Questions 17 et 18*
 - Un ajustement de posologie est nécessaire pour un sujet supérieur à 65 ans ? *Question 19*
 - La biothérapie peut être continuée en cas de grossesse ? *Question 20*

Ce questionnaire regroupe 16 questions nécessitant des réponses « oui / non » qui sont évaluées par des réponses correctes ou incorrectes et 4 questions nécessitant une réponse rédigée qui est jugée comme correcte, incorrecte ou partielle (plus de 50% de la réponse attendue).

Le questionnaire est ainsi présenté aux pharmaciens d'officine, accompagné d'une explication synthétique concernant le but de cette enquête (Figure 26).

QUESTIONNAIRE SUR LES BIOTHERAPIES

<p>Dans le cadre d'une thèse intitulée « Polyarthrite Rhumatoïde et Anti-TNFα : mise en place d'une fiche d'information à l'usage des pharmaciens d'officine », ce questionnaire a pour but d'évaluer les connaissances sur ce thème afin de proposer des fiches de renseignements aux pharmaciens répondant le plus à leurs attentes et besoins.</p>
1. Pouvez-vous citer les différentes biothérapies utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde ?
2. Pouvez-vous citer celles qui sont disponibles en officine ?
3. Les biothérapies ont toutes les mêmes contre-indications : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
4. Leur efficacité est immédiate : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
5. Les biothérapies sont soumises à une prescription initiale hospitalière : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
6. Le risque principal des biothérapies est la survenue d'infections : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
7. Le vaccin annuel anti-grippal est contre-indiqué sous biothérapie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
8. Le vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiqué sous biothérapie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9. Pouvez-vous citer les différentes indications des anti-TNF α ?
10. Il est possible d'initier un traitement anti-TNF α en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
11. Avant l'instauration d'un traitement par biothérapie, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (latente) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
12. La découverte d'une infection active nécessite l'arrêt du traitement par biothérapie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
13. L'usage des anti-TNF α est contre-indiqué en cas de Sclérose en Plaque avérée et évolutive : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
14. L'usage des anti-TNF α est contre-indiqué en cas de BPCO : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
15. Dans la Polyarthrite Rhumatoïde l'association de l'abatacept à un anti-TNF α est contre-indiquée : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
16. Quel est le délai d'arrêt des biothérapies en cas de chirurgie programmée ?
17. Des soins dentaires tels que le soin d'une carie ou un détartrage nécessitent un arrêt du traitement : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
18. Une brûlure sévère et étendue nécessite un arrêt du traitement par biologiques jusque cicatrisation : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
19. Un ajustement de posologie des biologiques est nécessaire pour un sujet supérieur à 65 ans : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
20. En cas de grossesse, la biothérapie peut être continuée : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Figure 26 : *Questionnaire présenté aux pharmaciens officinaux*

III.2. Evaluation du questionnaire

Le nombre total de pharmaciens d'officine ayant testé ce questionnaire est de 20. Il comprend 5 hommes et 15 femmes avec une moyenne d'âge de $41,8 \pm 13,58$.

Le tableau suivant regroupe les réponses aux 20 questions de l'ensemble des participants :

	Question	Total de réponses	Réponse correcte	Réponse incorrecte	Réponse partielle	
Généralités sur les biothérapies						
Spécialités totales	1	17/20	1	10	6	
Spécialités en officine	2	19/20	0	11	8	
Contre-indications	3	18/20	10	8		
Efficacité	4	19/20	16	3		
Législation	5	20/20	20	0		
Effets indésirables	6	20/20	19	1		
Indications	9	15/20	2	3		10
Contre-indications spécifiques et conduites à tenir						
Vaccinations	7	20/20	17	3		
	8	19/20	19	0		
Insuffisance cardiaque	10	17/20	14	3		
Infections	11	19/20	19	0		
	12	19/20	19	0		
SEP	13	16/20	16	0		
BPCO	14	15/20	7	8		
Interaction médicamenteuse	15	13/20	9	4		
Arrêt du traitement selon les situations	16	09/20	0	6		3
	17	20/20	18	2		
	18	18/20	17	1		
Ajustement de posologie	19	19/20	10	9		
Grossesse	20	19/20	15	4		

III.3. Analyse des résultats

a) **L'analyse globale** des réponses montre un nombre moyen de réponses de 17,55/20, montrant un bon taux de participation à l'étude. De plus, le nombre de réponses correctes significativement plus élevé que celui des réponses incorrectes (Figure 27).

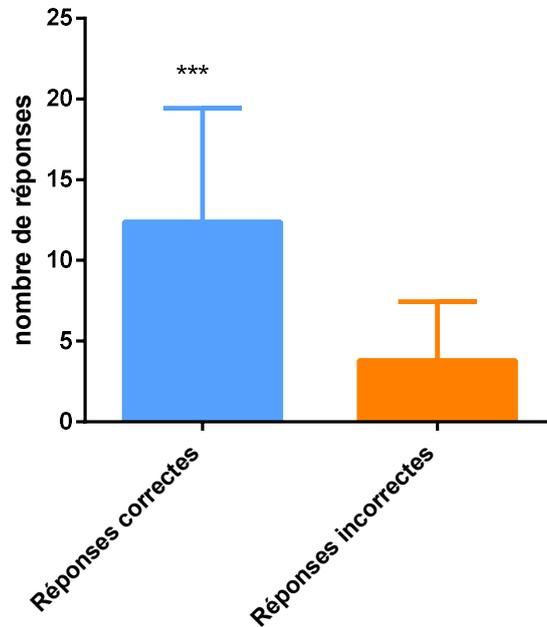


Figure 27 : Analyse globale des réponses correctes et incorrectes

b) **L'analyse détaillée** de l'ensemble des réponses est représentée dans la figure ci-dessous :

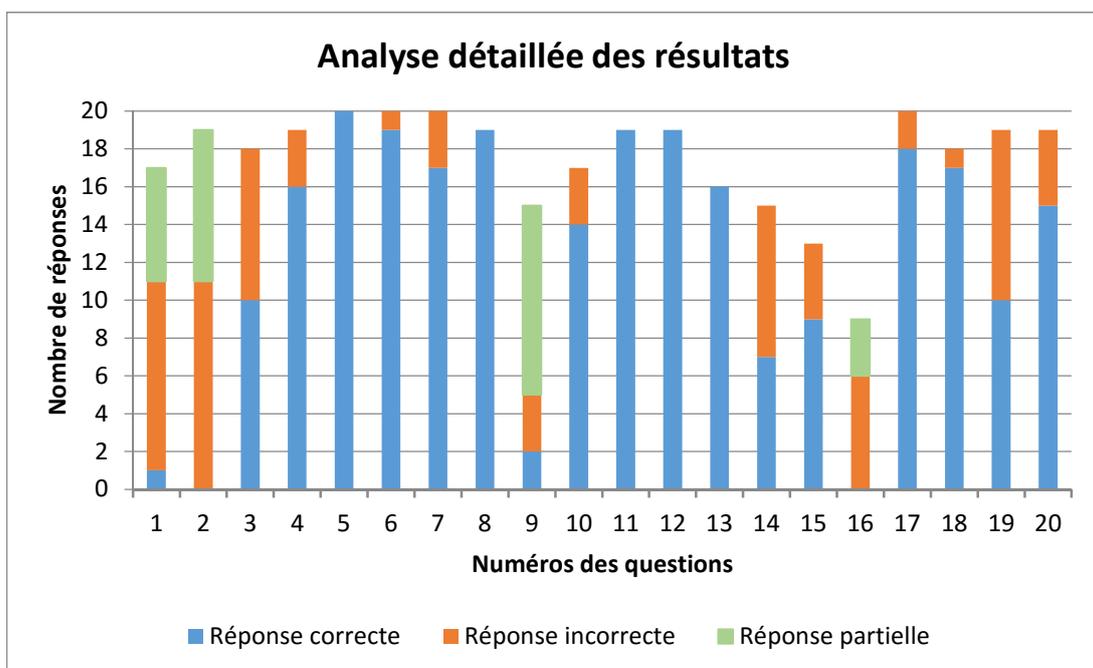


Figure 28 : Analyse détaillée des réponses

L'analyse détaillée (figure 28) des réponses montre que :

- **5 questions obtiennent 100% de réponses correctes relatives aux informations suivantes :**

- Les biothérapies requièrent une prescription initiale hospitalière : **Question 5**
- Le vaccin contre la grippe jaune est contre indiqué car il s'agit d'un vaccin vivant atténué (de même que celui contre la varicelle ou le BCG) : **Question 8**
- Les risques d'infections sévères lors d'un traitement par biothérapie : **Questions 11 et 12**
- L'usage des anti-TNF α est contre indiqué en cas de sclérose en plaque avérée et évolutive : **Question 13**

- **11 questions obtiennent de 50 à 95% de réponses correctes qui peuvent se répartir comme suit :**

Les questions ayant obtenues plus de 80% de réponses correctes sont :

- Le délai d'efficacité et les effets indésirables des biothérapies : **Questions 4 et 6**
- La possibilité de pratiquer le vaccin contre la grippe saisonnière sans report de l'injection du bio-médicament : **Question 7**
- Les biothérapies sont contre indiquées en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère : **Question 10**
- La nécessité d'arrêter ou non le traitement lors de soins dentaires tels que caries ou détartrage ainsi qu'à l'occasion d'une brûlure grave et étendue : **Questions 17 et 18**
- La biothérapie ne doit pas être continuée en cas de grossesse sauf cas exceptionnels où la patiente sera sous étroite surveillance : **Question 20**

Les questions ayant obtenues autour de 50 % de réponses correctes sont :

- Les contre-indications communes aux biothérapies : **Question 3**
- La BPCO représente une précaution d'emploi au traitement par anti-TNF α : **Question 14**
- L'association d'un anti-TNF α avec l'abatcept est strictement contre indiquée car il existe un risque accru de neutropénie et d'infections sévères : **Question 15**

- L'ajustement des posologies en fonction de l'âge du patient : **Questions 19**
- **4 questions restantes demandaient une réponse rédigée, elles obtiennent moins de 10% de réponses correctes mais ont fait l'objet de réponses partielles détaillées de la façon suivante :**
- Les spécialités ayant une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le traitement de la PR les plus citées dans les réponses sont Humira® et Enbrel® (1 réponse correcte et 35% de réponses partielles) : **Question 1**
 - Les spécialités disponibles en officine (40% de réponses partielles) : **Question 2**
 - Les indications des anti-TNF α ont obtenu 2 réponses correctes et 65% de réponses partielles qui ont mentionnées au moins 3 indications notamment la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ainsi que le psoriasis : **Question 9**
 - Le délai d'arrêt des différentes molécules en cas de chirurgie programmée (30% de réponses partielles) : **Question 16**

III.4. Elaboration de la fiche conseil

Ce travail nous a permis d'élaborer une fiche conseil la plus adaptée aux attentes et besoins des pharmaciens au comptoir.

Après l'analyse des résultats, il en ressort les points forts et nécessaires à intégrer dans la fiche conseil ainsi que ceux qui serviront plutôt de rappel.

FICHE CONSEIL POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET ANTI-TNF α



Les **biothérapies indiquées dans la PR** et disponibles en **officine** sont :

- **Humira®** Adalimumab - **Enbrel®** Etanercept
- **Simponi®** Golimumab - **Cimzia®** Certozilumab
- **Orencia®** Abatacept - **Roactemra®** Tocilizumab



Les **indications** des Anti-TNF α :

- PR - Spondylarthrite ankylosante - Psoriasis
- MICI (Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)
- Rhumatisme psoriasique - Arthrite juvénile idiopathique



Les **contre-indications** des Anti-TNF α :

- IC modérée à sévère - Infections actives sévères
- Cancer de moins de 5 ans - Grossesse - SEP évolutive
- L'association avec l'abatacept (Orencia®)

La BPCO requiert une **précaution d'emploi**



- Le délai d'arrêt en cas de chirurgie programmée :
 - 2 semaines → Enbrel®
 - 4 semaines → autres anti-TNF α , Orencia® et Roactemra®

- Arrêt du traitement lors d'une brûlure sévère et étendue
- Non arrêt lors de soins dentaires tels que caries ou détartrage

Conduites à tenir

- Pour un sujet de plus de 65 ans, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du traitement

- Vaccination anti-grippale recommandée
- Vaccination anti-amarile contre indiquée

Figure 29 : Fiche conseil

IV. Discussion

Ce travail a permis l'élaboration d'une fiche conseil à l'usage des pharmaciens d'officine pour la dispensation des biothérapies telles que les médicaments anti-TNF α indiqués dans la PR.

L'originalité de ce travail repose sur le fait que notre démarche a pris en compte au départ les connaissances de terrain du pharmacien. En effet nous avons dans un premier temps constitué un questionnaire que nous avons testé sur n=20 pharmaciens d'officine. L'analyse des réponses a mis en évidence les connaissances acquises et celles à consolider afin de proposer une fiche conseil la plus appropriée.

IV.1. Justification du choix des questions

Il est important que le questionnaire porte sur les points fondamentaux des biothérapies. En effet certains points sont indispensables et doivent être parfaitement connus du pharmacien d'officine tels que les différentes spécialités présentes à l'officine ayant une AMM dans la polyarthrite rhumatoïde. De plus il est nécessaire que le pharmacien connaisse leurs indications autres que la PR, ainsi que leurs principaux effets indésirables, leurs précautions d'emploi et leurs contre-indications.

Le questionnaire a été réalisé avec la collaboration d'un médecin rhumatologue et à l'aide des fiches pratiques du CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) nommées « Anti-TNF α et suivi de tolérance ».

Ces aides ont permis d'obtenir un questionnaire complet permettant d'élaborer une fiche conseil la plus exhaustive possible.

IV.2. Commentaires sur les réponses

L'analyse globale des résultats montre que dans l'ensemble le sujet des biothérapies est assez bien connu. Ces médicaments étant arrivés sur le marché dans les années 2000, il a fallu que les pharmaciens se forment et s'intéressent à ces bio-médicaments.

L'analyse détaillée des réponses distingue les points qui sont assimilés par les pharmaciens et ceux dont il est fortement nécessaire d'intégrer dans la fiche conseil.

- Les points assimilés comme acquis (plus de 80% de réponses correctes) sont :
 - La législation concernant la prescription de cette famille de médicaments ;
 - Les principales contre-indications ;
 - Le risque principal d'infections et les conduites à tenir face à une brûlure et/ou des soins dentaires.

- Les points partiellement acquis (environ 50% de réponses correctes) sont :
 - Les différentes indications de ces traitements ;
 - La précaution d'emploi face à une BPCO et l'association contre-indiquée d'un anti-TNF α avec l'abatacept ;
 - Le non ajustement de posologie pour un sujet supérieur à 65 ans.

- Les points non acquis (moins de 10% de réponses correctes) sont :
 - Le nom des différentes biothérapies indiquées dans le traitement de la PR et celles disponibles en officine ;
 - Le temps d'arrêt du traitement avant une chirurgie programmée.

Cette analyse détaillée nous a permis d'élaborer une fiche conseil la plus pertinente et la plus complète possible, en étroite collaboration avec un médecin spécialiste.

IV.3. Limites de l'étude

On peut souligner quelques biais à l'étude du fait de réponses incomplètes, d'une diffusion du questionnaire sur un secteur géographique limité ainsi que d'un nombre de participants faible mais suffisant en termes de puissance statistique.

Malgré ces biais, le but de cette étude a pu être atteint en réalisant une fiche conseil la plus représentative possible des besoins des pharmaciens.

CONCLUSION

Avec l'arrivée des biothérapies en officine, les pharmaciens ont dû s'adapter et se former pour permettre une bonne dispensation de ces produits.

Les biothérapies sont des traitements nécessitant de nombreuses précautions d'emploi ainsi qu'un suivi rigoureux. Ils sont de plus en plus prescrits en ambulatoire et les patients peuvent s'administrer eux-mêmes le produit. Le pharmacien a donc un rôle indispensable pour garantir la sécurité d'utilisation de ces traitements.

Ainsi la réalisation d'une fiche conseil destinée à l'usage des pharmaciens dont le but est de permettre une meilleure dispensation lors de la prescription d'une biothérapie pour le traitement d'une PR, devient une aide précieuse et attendue. La possession de cette fiche conseil sera nécessaire lors d'une présentation d'ordonnance de PR nécessitant une biothérapie et/ou lors de questions des patients traités par un bio-médicament.

Par la suite cette fiche conseil initiatrice pourra évoluer selon les nouvelles attentes et besoins du pharmacien, les molécules ne cessent d'arriver sur le marché et de plus en plus de formes galéniques sont adaptées à l'auto-injection et disponibles en officine.

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoide>. Mis à jour Février 2011
2. Guillemin F. et al. Prevalence of RA in France 2011. *Ann Rheum Dis.* 2005 ; 64 : 1427-30
3. Lequerré T., Richez C. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *La Revue du Patricien.* 2012
4. Finckh A. Facteurs de risque pour le développement d'une polyarthrite rhumatoïde. *Revue Medicale Suisse.* 2014
5. Dieudé P., Cornélis F. *Revue du Rhumatisme.* 2005 ; 310-31
6. Sugiyama D., Nishimura K. et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010 ; 69 : 70-81
7. Linn-Rasker SP et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis.* 2006 ; 65 : 366-71
8. Källberg H., Jacobsen S. et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 222-7
9. Xuzhu G., Komai-Koma M. et al. Resveratrol modulates murine collagen-induced arthritis by inhibiting Th17 and B-cell function. *An Rheum Dis.* 2012 ; 71 : 129-35
10. Wegner N., Wait R., Sroka A. et al. Peptidyl arginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 ; 62 : 2662-72
11. Marston B., Palanichamy A., Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. 2010
12. Rannou et al. Dégradation du cartilage et polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme.* 2005
13. Ghozlani I. Achemlal L. et al. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Marocaine de Rhumatologie.* 2012
14. Elrefaei M. et al. Second Generation Automated Anti-CCP Test Better Predicts the Clinical Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Immunol.* 2012 ; 32 : 131-13
15. Service de rhumatologie du Pr Meyer, CHU Bichat. Cours DCEM3. Polyarthrite

rhumatoïde. 2011

16. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. 2009
17. Gaujoux-Viala C., Gossec L., Cantagrel A. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme. 2014 ; 81 : 303-312
18. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring. Ann Rheum Dis. 2014
19. Vidal 2016
20. <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/fiches-pratiques-mtx>.
Mis à jour Décembre 2016
21. HAS. Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. Recommandation pour la pratique clinique. Mars 2007
22. La polyarthrite rhumatoïde et les aides techniques. ANDAR : Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde. 2004
23. Charrois O., Louisia S., Beaufils P. Synovectomie sous contrôle arthroscopique : indications, principes et résultats. Revue du Rhumatisme. 2006
24. La polyarthrite rhumatoïde et les autres. ANDAR : Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde. 2003
25. <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/tnf-tumor-necrosis-factor>
26. Scheen A-J. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Revue Médicale Liège. 2009 ; 64 : 244-247
27. Siberil S., Dutertre C-A., Boix C., Teillaud J-L. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : un peu d'histoire, beaucoup d'ingénierie, et quelques succès cliniques. Transfusion Clinique et Biologique. 2005 ; 12 : 114-122
28. Mistretta V-I., Cavalier E., Collette J., Chapelle J-P. Production des anticorps monoclonaux. Revue Medicale Liège. 2009 ; 64 : 248-252
29. <http://www.meddispar.fr>
30. Combe B. De l'immunopathologie aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Immuno-Rhumatologie pour le praticien. 2008
31. Goupille P. Immunogénicité des biomédicaments : quelles conséquences au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde ? Revue de médecine interne. 2015
32. Toussirot E. Biothérapies des rhumatismes inflammatoires chroniques. 2011 ; 17 :

314-21

33. Damiano J. Biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires. 2011
34. Bouaddi I. et al. Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. Revue Marocaine de Rhumatologie. 2012 ; 19 : 19-23
35. Gaujoux-Viala C. et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme. 2014 ; 81 : 303-312
36. <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/traitements-anti-TNFa-et-suivi-de-tolerance> Mis à jour Décembre 2010
37. Gomez-Reino J-J., Carmona L., Valverde V-R., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. Arthritis Rheum. 2003
38. Goëb V. et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF α et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. Revue du rhumatisme. 2013 ; 80 : 459-466
39. <http://lecrat.fr> Mis à jour en 2016
40. Fischer-Betz et al. Arthritis Rheum 2015 ; 67 : 2522
41. Vaccination des personnes immunodéprimées. Guide des vaccinations INPES. 2012

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens 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 et 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 des actes criminels.*

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

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