



HAL
open science

Évaluation du respect des recommandations des prescriptions initiales hospitalières et du renouvellement des biomédicaments dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique

Romain Petit

► **To cite this version:**

Romain Petit. Évaluation du respect des recommandations des prescriptions initiales hospitalières et du renouvellement des biomédicaments dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01495312

HAL Id: dumas-01495312

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01495312>

Submitted on 24 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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

THESE

Pour

le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2016

Par *Petit Romain*

Né(e) le 04/10/1989 à Rouen

Evaluation du respect des recommandations des prescriptions initiales hospitalières et du renouvellement des biomédicaments dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique

Président du jury : *VARIN, Rémi, PU-PH Pharmacie*

Membres du jury : *LEQUERRE, Thierry, PU-PH Rhumatologie*

VITTECOQ, Olivier, PU-PH Rhumatologie

PAYET, Ana, DOCTEUR en pharmacie

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

THESE

Pour

le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2016

Par *Petit Romain*

Né(e) le 04/10/1989 à Rouen

Evaluation du respect des recommandations des prescriptions initiales hospitalières et du renouvellement des biomédicaments dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique

Président du jury : *VARIN, Rémi, PU-PH Pharmacie*

Membres du jury : *LEQUERRE, Thierry, PU-PH Rhumatologie*

VITTECOQ, Olivier, PU-PH Rhumatologie

PAYET, Ana, DOCTEUR en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Rémi Varin

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour votre enseignement.

A Monsieur le Professeur Olivier Vittecoq

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir aussi bien accueilli dans votre service lors de mon stage hospitalier. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour votre enseignement.

A Monsieur le Professeur Thierry Lequerré

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour votre patience, votre gentillesse, votre disponibilité tout au long de cette thèse.

Je n'aurais pas imaginé réalisé ce travail sans votre aide qui m'a été très précieuse.

A Crina

Merci d'être présente en ce jour si important pour moi. Un grand merci pour toutes ces années passés à tes cotés au sein de la pharmacie, pour ces conseils avisés et ses magnifiques moments de complicité. Je te souhaite pleins de bonheur pour toi et toute ta famille

A mes parents

Vous m'avez accompagné tout au long de ces études, merci pour votre soutien et votre écoute. J'espère vous avoir rendu fier, je vous aime

A mon frère

Merci pour tous ces moments de complicité, de rigolade. Dans quelques années tu seras à ma place, bon courage et merci d'être mon frère adoré.

A mes grands parents

Vous avez toujours été présent pour moi. Merci du fond du cœur.

A mes amis

A Yann, bro, avec toi ces études étaient de la folie. Merci pour tous ces bons moments et j'espère que ce n'est pas fini

A Mélanie, mon binôme de choc, merci pour ces moments de partage et de complicité.

A Sofiène, merci pour cette amitié exceptionnelle qui dure depuis le lycée, on se souviendra de ses voyages en Tunisie.

A Bastien, merci pour cette coloc de folie, je sais que tu penses à moi en faisant la vaisselle.

A Antoine et Valentin toutes ses soirées passées à vos côtés, à discuter, refaire le monde et s'amuser, un grand merci à vous.

A Mélinda

Merci d'être là à mes côtés, sans toi ma vie ne serait pas la même. Tu me connais mieux que quiconque, tu es toujours présente pour me rassurer et m'encourager.

Pour tout ce que tu m'apportes et pour tout ce que nous avons à partager, je veux que tu saches que je t'aime.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

Table des matières

Liste des Figures :	14
Liste des Tableaux :	16
INTRODUCTION	17
LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES ET LEUR PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	18
1 LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE	18
1.1 EPIDEMIOLOGIE	18
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE	18
1.3 DEBUT DE MALADIE	19
1.4 CRITERES DE CLASSIFICATION	22
2 LES SPONDYLOARTHrites	28
2.1 LA SPONDYLARTRHite ANKYLOSANTE	28
2.1.1 Définition	28
2.1.2 Epidémiologie	29
2.1.3 Physiopathologie : maladie polygénique	29
2.1.4 Aspect clinique	30
2.1.5 Critères de classification	30
2.1.6 Examens complémentaires	35
2.1.7 Indices d'évolution	37
2.2 LE RHUMATISME PSORIASIQUE	38
2.2.1 Épidémiologie	38
2.2.2 Physiopathologie	38
2.2.3 Evolution clinique	38
2.2.4 Critères de classification	39
2.2.5 Imagerie	42
1 TRAITEMENTS DE SYMPTOMATIQUES	44

2	TRAITEMENTS DE FOND.....	46
2.1	LE METHOTREXATE.....	46
2.2	LE LEFLUNOMIDE.....	48
2.3	LA SULFASALAZINE	49
2.4	CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS	50
3	TRAITEMENTS PAR IMMUNOTHERAPIE.....	51
3.1	ANTICORPS ANTI -TNF α	51
3.1.1	Mécanismes d'action.....	51
3.1.2	Recommandation	54
3.1.3	Caractéristiques	55
3.2	ANTAGONISTE DU RECEPTEUR DE IL-1	57
3.2.1	Mécanisme d'action.....	57
3.2.2	Recommandation	58
3.2.3	Caractéristiques	59
3.3	ANTI-IL-6.....	59
3.3.1	Mécanisme d'action.....	59
3.3.2	Recommandation	60
3.3.3	Caractéristiques	61
3.4	Anti CD20.....	62
3.4.1	Mécanisme d'action.....	62
3.4.2	Recommandations	63
3.4.3	Caractéristiques	64
3.5	INHIBITEURS DE LA STIMULATION DU LYMPHOCYTE T	64
3.5.1	Mécanisme d'action.....	64
3.5.2	Recommandation	65
3.5.3	Caractéristiques	66
3.6	STRATEGIE THERAPEUTIQUE.....	67

OBJECTIFS DE L'ETUDE	72
MATERIELS ET METHODE	73
1 PRESCRIPTION INITIALE HOSPITALIERE.....	73
2 CRITERES D'INCLUSION	75
3 RECUEIL DE DONNEES.....	75
Résultats.....	77
1 Caractéristiques des patients.....	77
2 Traitement par DMARDs à l'introduction de biomédicament.....	79
3 Mise en place de l'immunothérapie.....	80
3.1 Prescriptions initiales hospitalières.....	80
3.2 Prescriptions par patients	84
3.3 Immunothérapies prescrites par année	88
4 Mise en place du traitement.....	89
4.1 Maintenance thérapeutique	91
5 Suivi des patients.....	93
DISCUSSION	97
1 Epidémiologie	97
2 Traitement de fond.....	98
3 Immunothérapies	98
4 Durée de traitement	99
5 Suivi des patients.....	100
CONCLUSION.....	102
BIBLIOGRAPHIE	103

Liste des Figures :

Figure 1 : inflammation du tissu synovial	19
Figure 2 : Atteinte des doigts dans la PR	21
Figure 3 : nouveaux critères ACR	23
Figure 4 : DAS 28	24
Figure 5 : Questionnaire HAQ	27
Figure 6 : Les spondyloarthrites	28
Figure 7 : Critères de New York	31
Figure 8 : Critères d'Amor	32
Figure 9 : Critères de l'ESSG	33
Figure 10 : Critères de Berlin	34
Figure 11 : Critères d'ASAS	35
Figure 12 : Radiographies des sacro-iliaques	35
Figure 13 : Radiographies du rachis	36
Figure 14 : Critères radiologiques doigts-orteils du RP	39
Figure 15 : Arbre décisionnel pour les maladies inflammatoires chroniques	40
Figure 16 : Critères de Fournié et al	41
Figure 17 : Critères CASPAR	42
Figure 18 : Mécanisme d'action du TNF	53
Figure 19 : Structure moléculaire des anti-TNF	54
Figure 20 : Mécanisme d'action de l'Anakinra	58
Figure 21 Mécanisme d'action du Tocilizumab	60
Figure 22 : Mécanismes d'action du Rituximab	63
Figure 23 : Mécanisme d'action du Rituximab	63
Figure 24 : Mécanisme d'action de l'Abatacept	65
Figure 25 : Stratégie thérapeutique de la PR	69
Figure 26 : Ordonnance d'exception	74
Figure 27 : Immunothérapies prescrites tous RIC confondus	81
Figure 28 : Prévalence des molécules prescrites dans le traitement de la PR	82

Figure 29 : Prévalence des molécules prescrites dans le traitement de la SA	83
Figure 30 : Prévalence des molécules prescrites dans le traitement du RP	84
Figure 31 : Nombre d'immunothérapies prescrites par patient tous RIC confondus	85
Figure 32 : Nombre d'immunothérapies prescrites par patient lors de leur traitement	85
Figure 33 : Nombre d'immunothérapies prescrites par patient lors de leur traitement	86
Figure 34 : Nombre d'immunothérapies prescrites par patient lors de leur traitement	87
Figure 35 : Nombre d'immunothérapies prescrites par année et par maladie lors de la mise en place d'un traitement	88
Figure 36 : Mise en place de l'immunothérapie dans la PR	89
Figure 37 : Mise en place de l'immunothérapie dans la SA	90
Figure 38 : Mise en place de l'immunothérapie dans le RP	90
Figure 39 : Score de la PR : DAS 28	95
Figure 40 : Score de la SA : BASDAI	96

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques des DMARDs	51
Tableau 2 : Présentation des anti-TNF	55
Tableau 3 : Caractéristiques des anti-TNF	57
Tableau 4 : Présentation de l'Anakinra	58
Tableau 5 : Caractéristiques de l'Anakinra	59
Tableau 6 : Présentation du Tocilizumab	61
Tableau 7 : Caractéristiques du Tocilizumab	61
Tableau 8 : Présentation du Rituximab	64
Tableau 9 : Caractéristiques du Rituximab	64
Tableau 10 : Présentation de l'Abatacept	66
Tableau 11 : Caractéristique de l'Abatacept	66
Tableau 12 : Caractéristiques des patients	79
Tableau 13 : Nombre de DMARD utilisés	79
Tableau 14 : Nombre d'immunothérapies prescrites par maladie	80
Tableau 15 : Nombre d'immunothérapies prescrites par patient	84
Tableau 16 : Durée de traitement de la PR en année	91
Tableau 17 : Durée de traitement de la SA en année	92
Tableau 18 : Durée de traitement du RP par année	93
Tableau 19 : suivi des patients	94
Tableau 20 : Nombre de patient ayant quitté le suivi du CHU de Rouen	96

INTRODUCTION

Les rhumatismes inflammatoires chroniques sont caractérisés par des atteintes articulaires douloureuses pouvant aller jusqu'à la destruction. Parmi ses rhumatismes, trois maladies vont être étudiées le long de cette thèse : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique.

Ces maladies étaient traitées avec des traitements de fond appelés DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs). Les résultats obtenus n'offraient pas une stabilisation ou une rémission chez tous les patients.

Depuis 2000, une nouvelle approche thérapeutique est apparue : les immunothérapies. Elles ont révolutionné le traitement et les résultats. Avec ces nouveaux traitements la rémission ou la stabilisation de ses maladies est devenue possible, permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

Ces traitements doivent faire l'objet d'un bon encadrement lors de leur mise en place et d'un suivi régulier réalisé par le praticien hospitalier.

L'objectif de cette étude était de réaliser une évaluation de suivi des bonnes recommandations de la mise en place des immunothérapies et leur bon renouvellement hospitalier au sein du service de Rhumatologie du CHU de ROUEN.

LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES ET LEUR PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les rhumatismes inflammatoires étudiés dans cette thèse sont la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SA) et le rhumatisme psoriasique (RP).

1 LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

1.1 EPIDEMIOLOGIE

La PR est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires. Sa prévalence est de 1% dans la population mondiale adulte mais seulement de 0,25% à 0,50% dans la population générale française. (Sany J, 2003)

Elle survient principalement entre 40 et 60 ans avec une prédominance féminine, de l'ordre de 4 femmes pour 1 homme. Cette différence s'atténue progressivement au-delà de 70 ans.

1.2 PHYSIOPATHOLOGIE

La PR est une maladie articulaire caractérisée par une inflammation du tissu synovial qui tapisse la cavité articulaire. Ce tissu secrète le liquide synovial indispensable au bon fonctionnement de l'articulation.

Au cours de la PR, ce tissu devient hypertrophique en raison d'un afflux de cellules lympho-plasmocytaires provenant du sang périphérique et d'une hyperplasie des synoviocytes. Ce tissu hypertrophique rhumatoïde constitue le pannus synovial ou synovite. Il a la capacité d'envahir la cavité articulaire et de détruire le cartilage (chondrolyse) et les structures osseuses articulaires (ostéolyse).

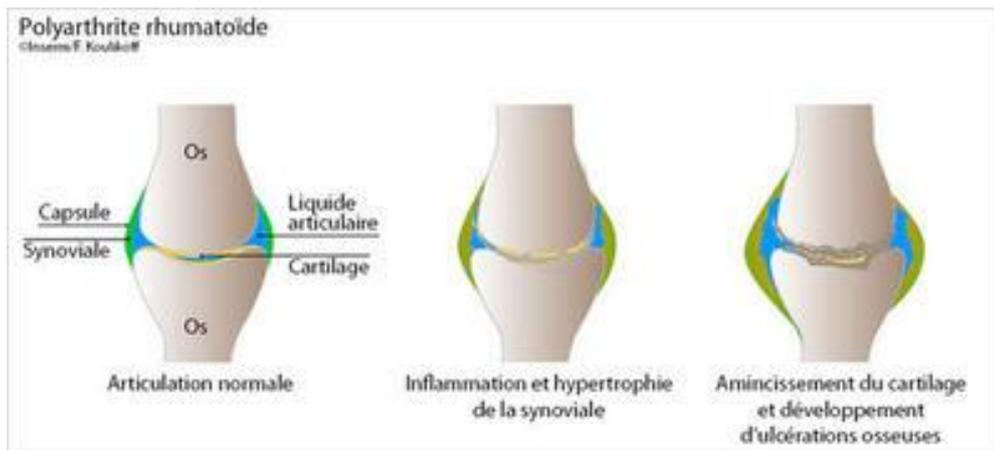


Figure 1 : inflammation du tissu synovial

La PR est une maladie multifactorielle, auto-immune et inflammatoire. Différents facteurs sont impliqués dans l'apparition de cette affection : des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux ou infectieux...

Les facteurs génétiques expliquent environ 30% des dispositions favorisant le développement de la PR. Le risque de développer une PR avec un parent ayant contracté cette maladie est multipliée par trois. Le marqueur génétique de la PR le mieux étudié est la région codant pour le gène *HLA-DRB1*, souvent surnommé «épitope partagé». Mais les facteurs environnementaux jouent aussi un rôle important : l'infection parodontale à *Porphyromonas gingivalis*, le tabac, la pollution de l'air, certains paramètres professionnels. (Sany J, 2003 ; Merkes G et al, 2004)

1.3 DEBUT DE MALADIE

Le diagnostic de PR doit être réalisé le plus rapidement possible afin de prévenir la destruction ostéo-cartilagineuse et permettre le soulagement du malade. Les traitements doivent être mis en place rapidement pour prévenir les atteintes les plus extrêmes et permettre la rémission du patient.

Dans 25% des cas, cette atteinte est bénigne sur le long terme. Pour certains cas, la destruction articulaire se constitue en quelques années et s'accompagne parfois d'un handicap majeur. (Anderson JJ et al, 2000 ; Merkes G et al, 2004)

Principaux mode de début :

- Dans la majorité des cas (70%), c'est une oligoarthritis distale d'apparition progressive, surtout au niveau des poignets ou de la deuxième ou troisième articulation métacarpo-phalangienne.
- Dans 20% des cas, elle commence par une polyarthrite aiguë fébrile avec altération de l'état général.
- Dans 5% des cas, l'atteinte rhizomélique inaugurale touchant les épaules et les hanches apparaît principalement chez le sujet âgé. (seule l'évolution de la maladie permettra de trancher entre PR et la pseudo-polyarthrite rhizomélique)
- Elle peut aussi commencer par des manifestations articulaires intermittentes prenant l'aspect d'un rhumatisme palindromique. (accès inflammatoire d'évolution régressive en 24 ou 48h sans séquelle mais récidivant)
- Elle débute aussi parfois sous forme de mono arthrite principalement du poignet ou du genou.
- Exceptionnellement, elle commence par des manifestations extra-articulaires comme une péricardite, une vascularite, des nodules rhumatoïdes ou une pleurésie. (Sany J et al, 1997)

Le début de la PR est progressif avec des arthralgies d'horaire inflammatoire, souvent matinales, occasionnant des réveils nocturnes et un dérouillage matinal. La PR touche principalement les mains dans un premier temps (90% des cas).

A la phase clinique, ce pannus est responsable de lésions ostéo-cartilagineuses, atteignant parfois la totalité de l'articulation. L'atteinte articulaire évolue par poussées successives avec des phases de remissions incomplètes.

Les principales atteintes des mains et des poignets sont : (Merkes G et al, 2004)

- Déformation du poignet et « touche de piano »
- Déformation du poignet en dos de chameau
- Déviation cubitale des doigts
- Déformations des doigts en boutonnière (60%)

- Déformation en col de cygne (15 à 30%)
- Déformation en maillet ou en marteau (5%)
- Déviation du pouce en Z



Figure 2 : Atteinte des doigts dans la PR

Le diagnostic de la PR se fait aussi avec des dosages biologiques et des examens d'imagerie.

Devant une suspicion de PR, on doit réaliser une radiographie des mains, des poignets de face et des avant-pieds de face et de trois quart, ainsi qu'une radiographie du thorax (face).

Le bilan biologique comporte différents examens : (Sany J et al , 1994)

- Numération formule sanguine : analyse quantitative et qualitative des éléments du sang
- Vitesse de sédimentation : mesure non spécifique de l'inflammation
- Dosage de la Protéine C réactive (CRP) : protéine de phase aiguë synthétisée principalement par le foie. Elle joue un rôle important dans les réactions inflammatoires et sert de marqueur spécifique de celle-ci.
- Bilan hépatique avec le dosage des transaminases
- Analyse du liquide synovial après ponction articulaire
- Bilan rénal comprenant la créatinémie

Dosage de certains auto-anticorps :

- Facteurs rhumatoïdes : exploration biologique classique, avec une sensibilité et une spécificité de 70% dans la PR de moins d'un an. Cette recherche est couplée aux anticorps anti-peptides citrullinés (anti- CCP)

- Anticorps anti – CCP : ce sont des marqueurs diagnostiques et pronostiques de la PR. Ils peuvent être positifs sans présence de facteurs rhumatoïdes. Ils ont une sensibilité de 70% et une spécificité de plus de 90%
- Anticorps antinucléaires pour le diagnostic différentiel

1.4 CRITERES DE CLASSIFICATION

Les critères de classification de la PR ont été définis par l'ACR qui est le sigle de l'*American college of rheumatology*. Pour être classé polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme doit répondre à au moins 4 des 7 critères suivants : (Gabay C et al, 2014)

1. Enraidissement articulaire matinal de plus d'une heure
2. Arthrite d'au moins 3 articulations
3. Arthrite touchant une articulation de la main
4. Atteinte symétrique
5. Présence de nodules rhumatoïdes
6. Présence de facteurs rhumatoïdes
7. Atteinte radiologique typique des mains et des poignets

Ces critères datent de 1987, ils ont une sensibilité de 92% et une spécificité de 87% dans les PR établies mais les résultats n'étaient pas assez concluant pour les PR récentes.

De nouveaux critères ont alors été élaborés en 2010. Il s'agit de critères de classification permettant d'instaurer le méthotrexate pour un rhumatisme inflammatoire persistant ou une PR si le score est supérieur ou égale à six points.

Population cible: patients avec	Score
<ul style="list-style-type: none"> - au moins 1 articulation atteinte de synovite clinique (tuméfaction) - avec une synovite qui n'est pas expliquée par une autre maladie 	
A. Atteinte articulaire (articulation sensible/tuméfiée)	
• 1 grande articulation	0
• 2-10 grandes articulations	1
• 1-3 petite(s) articulation(s)	2
• 4-10 petites articulations	3
• > 10 articulations (au moins 1 petite)	4
B. Sérologie	
• Facteur rhumatoïde (FR)/anticorps anti-peptides citrullinés cycliques (anti-CCP) négatifs	0
• FR/anti-CCP faiblement positif	2
• FR/anti-CCP fortement positif	3
C. Réactif de phase aiguë	
• CRP et vitesse de sédimentation dans la norme	0
• CRP/vitesse de sédimentation élevée(s)	1
D. Durée des symptômes	
• < 6 semaines	0
• > 6 semaines	1
<p>Polyarthrite rhumatoïde définie: score $\geq 6/10$.</p> <p>Grosses articulations: épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles. Petites articulations: articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarso-phalangiennes II à V, interphalangiennes du pouce, poignets.</p>	

Figure 3 : nouveaux critères ACR

Après avoir effectué le diagnostic, le rhumatologue évalue l'activité de la maladie à l'aide du Disease activity score (DAS28) et le health assessment questionnaire (HAQ) qui évalue le handicap engendré par la PR. (Merkes G et al, 2004)

Figure 4 : DAS 28

L'indice DAS 28 mesure l'activité de la PR. C'est une formule complexe, calculée grâce à un logiciel ou des calculettes spécifiques qui prennent en compte quatre paramètres : le nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations, le nombre de synovites sur 28 articulations, l'appréciation globale de la maladie par le patient sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10 et la vitesse de sédimentation ou la CRP.

On peut définir ainsi la maladie selon 4 niveaux :

- maladie très active : $DAS28 > 5.1$
- maladie modérément active : $5,1 \leq DAS28 \leq 3,2$
- maladie de faible activité $DAS28 < 3.2$
- maladie en rémission $DAS28 < 2.6$

Le HAQ (health assessment questionnaire) est l'indice qui évalue l'état fonctionnel du patient. Cet auto-questionnaire comporte huit domaines d'activité :

1. s'habiller/ se préparer
2. manger
3. hygiène
4. préhension
5. se lever
6. marcher
7. atteindre/attraper
8. autres

(Fries JF et al, 1980)

INDICE FONCTIONNEL : HAQ

(Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
-				
Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
-				
Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
-				
vous lever d'une chaise				
-				
vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
-				
couper votre viande				
-				
porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
-				
ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
-				
marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
-				
monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
-				
vous laver et vous sécher entièrement ?				
-				
prendre un bain ?				
-				
vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
-				
prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
-				
vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
-				
ouvrir une porte de voiture ?				
-				
dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
-				
ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
-				
faire vos courses ?				
-				
monter et descendre de voiture ?				
-				
faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....
Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :	
S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher
Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :	
Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	
Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :	
Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

Figure 5 : Questionnaire HAQ

2 LES SPONDYLOARTHITES

Cette entité regroupe différentes maladies : la spondylarthrite ankylosante (SA), le rhumatisme psoriasique (RP), les arthrites réactionnelles, les manifestations articulaires associées aux entérocolopathies chroniques inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) ainsi que des formes infantiles chroniques et des formes indifférenciées. D'un point de vue clinico-radiologique, ces affections associent toutes, bien qu'à des degrés divers, un syndrome axial rachidien et sacro-iliaque, un syndrome périphérique articulaire ou enthésitique et un syndrome extra-articulaire.

Le terrain génétique commun de toutes ces affections est la forte association à l'allèle *HLA-B27*. Ces maladies se caractérisent aussi par des formes familiales et par le passage d'une maladie à l'autre chez certains individus. (Sibilia J et al, 2005)

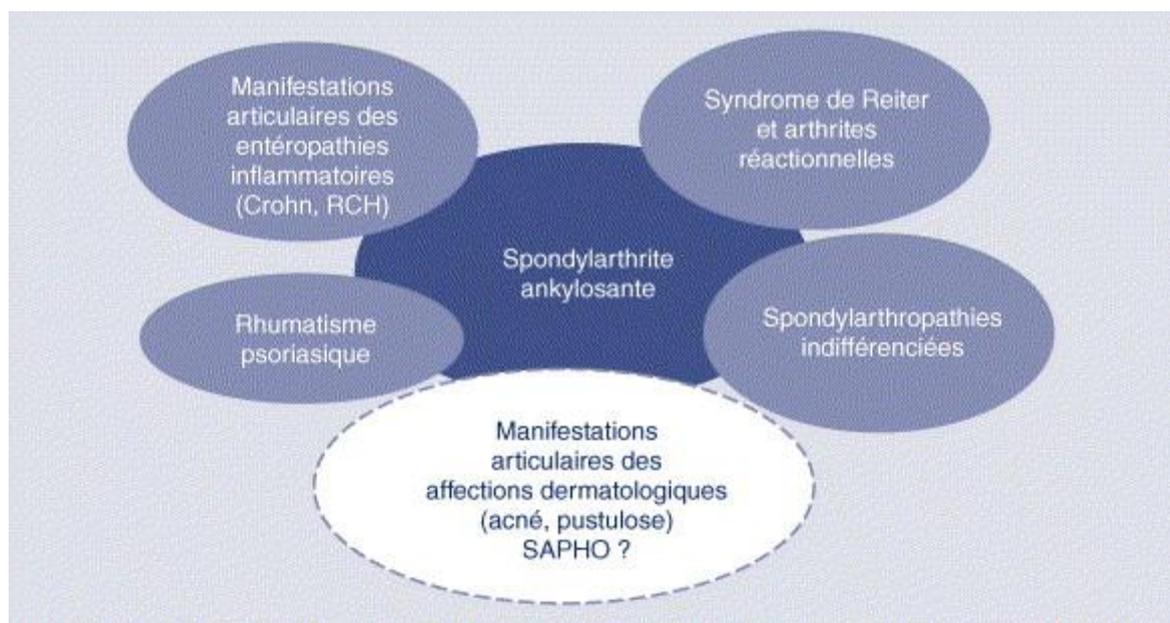


Figure 6 : Les spondyloarthrites

2.1 LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

2.1.1 Définition

Cette maladie a connu plusieurs noms dans son histoire :
(www.rhumatologie.asso.fr)

- **pelvispondylite rhumatismale** : l'inflammation touche les articulations du bassin (ou pelvis), et les ligaments qui entourent les vertèbres (ou *spondylos* en latin)
- **spondylarthrite ankylosante** : cette dénomination faisait référence à l'ankylose qui se développe parfois.
- **Spondyloarthrite axiale.**

2.1.2 Epidémiologie

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une maladie qui touche l'adulte jeune, la plupart du temps vers les 20-30ans. Le diagnostic est parfois très difficile à réaliser, un retard diagnostique de 5 à 10ans existe parfois.

La SA a un lien très étroit avec l'antigène *HLA-B27* puisque 90% des patients ayant une SA sont *HLA-B27* positif.

2.1.3 Physiopathologie : maladie polygénique

L'association de l'antigène *HLA-B27* à la SA est connue depuis de longues années mais n'est pas exclusive. Le modèle de rat transgénique pour *HLA-B27* et le gène codant pour la β 2-microglobuline développe une maladie avec de nombreuses similitudes aux spondylarthropathies. En modifiant le répertoire peptidique de l'*HLA-B27*, les chercheurs ont démontré une modification du phénotype de la maladie. Ces arguments démontrent que certains sous type de cet antigène ne sont pas associés à la SA, suggérant donc un possible polymorphisme de celui-ci modulant la maladie. (Marcilla M et al, 2008)

Le cluster (ensemble de gènes appartenant à la même famille et se situant dans une même région chromosomique) de l'Interleukine-1 est situé sur le chromosome 2 et comporte 9 gènes dont ceux codant pour l'IL-1 β . Le lien entre IL-1 β et la spondylarthrite est forte puisqu'on estime un risque de 4% à 6% de développer la maladie durant sa vie. IL-1 β est une cytokine pro inflammatoire exprimé par les macrophages activés.

Le gène *ARTS1* (*Aminopeptidase regulator of TNFR1 shedding*), code pour une amino-peptidase endoplasmique liée au réticulum qui a deux fonctions : cliver les récepteurs de cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α) et couper les peptides pour la

présentation par les molécules HLA de classe 1. Une étude a démontré 26% de chance de développer une SA avec ce gène. (Burton et al., 2007)

Le récepteur de l'interleukine 23 (IL23R) pourrait faire le lien entre les spondylarthropathies, les MICI et le psoriasis. Différentes études ont démontré un rôle dans la susceptibilité de développer une SA. (Burton et al., 2007)

2.1.4 Aspect clinique

La SA se caractérise par une inflammation de l'enthèse, qui correspond à la zone d'insertion du tendon sur l'os. Les enthésites siègent souvent au niveau des membres inférieurs. L'atteinte la plus fréquente est la talalgie rétro-calcanéenne. Elle est d'horaire inflammatoire, survenant le matin et s'améliorant dans la journée.

La SA se caractérise par une atteinte articulaire avec :

- Une atteinte axiale : localisée au niveau du rachis cervico-dorso lombaire, des sacro-iliaques ou de la paroi thoracique. Ce sont des douleurs inflammatoires avec des réveils nocturnes le plus souvent lors de la seconde partie de nuit et un dérouillage matinal d'au moins 30 minutes.
- Une atteinte périphérique : 60% des patients atteints de la SA ont des signes d'atteintes périphériques. Elles concernent les grosses articulations comme la hanche, les épaules, les genoux et les chevilles. Parfois les atteintes siègent sur les articulations des doigts et/ou des orteils. Lorsqu'un doigt ou un orteil est gonflé, on parle de « dactylite ».
- Une atteinte des enthèses comme la talalgie évoquée précédemment.

Dans certain cas, ces manifestations articulaires s'associent à des manifestations extra-articulaires :

- atteinte génito-urinaire (urétrite aseptique)
- atteinte digestive : maladie de Cröhn ou rectocolique hémorragie
- atteinte oculaire (uvéite)
- atteinte cutané (psoriasis)

2.1.5 Critères de classification

Il existe plusieurs systèmes de classifications des spondylarthropathies : les critères de New York, les critères d'Amor, les critères de l'ESSG (*European Spondylarthropathy Study Group*), les critères de Berlin et les critères ASAS.

LES CRITERES DE NEW YORK MODIFIES (Van der Linder et al., 1984)

Ce sont les critères principalement utilisés pour le diagnostic et la classification de la SA dans les essais thérapeutiques. Tout patient avec une sacro-iliite radiologique bilatérale de grade supérieur ou égal à 2 ou unilatérale de grade 3 ou 4 sera considéré comme ayant une SA.

<p><i>Critères cliniques</i></p> <p>Lombalgies avec raideur de plus de trois mois, améliorées à l'effort, mais ne cédant pas au repos</p> <p>Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal</p> <p>Limitation de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe</p> <p><i>Critère radiologique</i></p> <p>Sacro-iliite radiologique : bilatérale de grade ≥ 2 ou unilatérale de grade 3 ou 4</p> <p><i>SPA définie</i></p> <p>Critère radiologique + au moins un critère clinique</p> <p><i>SPA probable</i></p> <p>Présence des trois critères cliniques</p> <p>Critère radiologique sans aucun de ces critères cliniques</p>

Figure 7 : Critères de New York

LES CRITERES D'AMOR (Amor B et al., 1990)

Ils comportent onze critères cliniques et un critère radiologique, chacun de ces critères est relié à un score. Leur sensibilité est de 92% et leur spécificité de 98%. Il faut un résultat de 6 points pour rentrer dans la classification.

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

Figure 8 : Critères d'Amor

LES CRITERES DE L'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (Dougados et al., 1991)

Les critères de l'ESSG comprennent obligatoirement deux points d'entrés, une lombalgie inflammatoire ou une arthrite périphérique. Leur sensibilité est de 87% et leur spécificité de 96%. Il faut un critère majeur et un critère mineur pour pouvoir classer la spondylarthropathie.

Critères majeurs	Douleurs rachidiennes inflammatoires (début avant 45 ans, amélioration par l'exercice, avec raideur matinale et durée > 3 mois)
	Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs
Critères mineurs	Antécédents familiaux de spondylarthropathie ou d'uvéïte ou d'entérocolopathie
	Psoriasis
	Maladie inflammatoire intestinale (entérocolopathie)
	Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédent l'arthrite
	Diarrhée aiguë
	Douleurs fessières à bascule
	Enthésopathie
	Sacro-iliite radiologique (bilatérale si grade ≥ 2 , unilatérale si grade > 3)

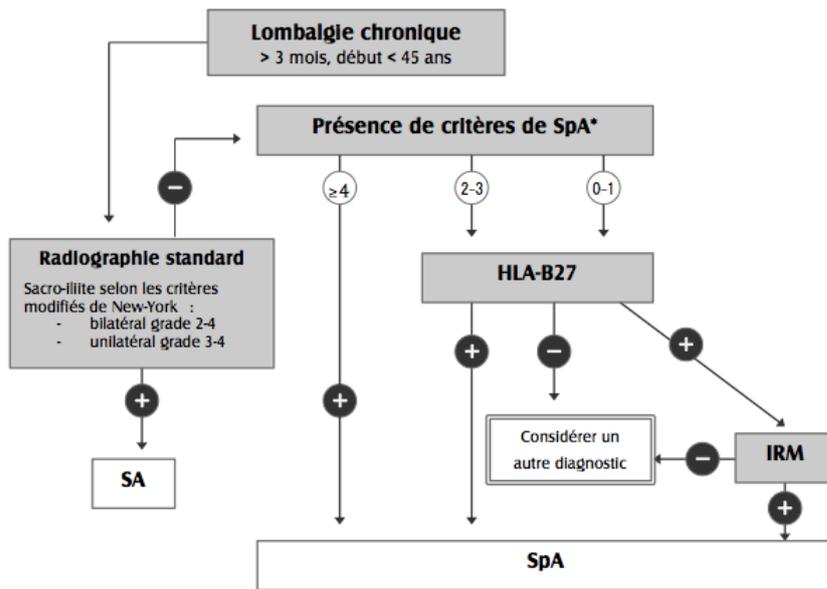
Figure 9 : Critères de l'ESSG

La plupart de ces critères permettent de classer la SA à un stade tardif comme par exemple les lésions radiographiques. Or, environ 10 à 20% des patients ayant authentiquement une spondyloarthrite n'auront jamais de lésions radiographiques et environ 25 à 50% des patients mettront 5 à 10 ans pour développer de tels lésions. Ces éléments justifient le développement de critères diagnostiques plus sensibles afin de diagnostiquer plus précocement les spondyloarthrites.

LES CRITERES DE BERLIN

De nouveaux critères de classification ont été présentés avec plus ou moins de succès. Ainsi en 2004 une équipe allemande a proposé les critères de Berlin basés sur un algorithme pour aider le clinicien au diagnostic précoce d'une spondylarthrite axial chez les patients atteints de lombalgie chronique (supérieur à 3 mois) d'horaire inflammatoire. Il est calculé grâce aux données cliniques et si nécessaire aux données biologiques et radiologiques. (Rudwaleit et al., 2004)

Ainsi une probabilité est calculée en fonction des données présentes ou non. Une probabilité supérieure à 90% permet d'admettre le diagnostic de spondylarthrite axiale, si la probabilité n'est que de 80 à 89% une spondylarthrite probable peut être admise. La présence d'au moins trois autres signes cliniques de spondylarthropathie permet de porter le diagnostic. Dans les autres cas, la recherche de l'antigène HLA-B27 est nécessaire et si besoin l'IRM des sacro-iliaques.



SA : Spondylarthrite ankylosante SpA : Spondyloarthrite axiale

Figure 10 : Critères de Berlin

LES CRITERES ASAS (Assesment of SpondyloArthritis International Society) :

Les critères ASAS ont aussi été établis afin de permettre un diagnostic précoce de la maladie. Ainsi un patient ayant des lombalgies chroniques inflammatoires, âgé de moins de 45 ans avec une sacro-illite découverte par une IRM ou une radiographie peut être étiqueté spondylarthrite axiale. Si aucune sacro-illite n'est découverte, le diagnostic peut être retenu si le patient est HLA-B27+ et si le patient présente au moins deux autres signes caractéristiques de la spondylarthrite. (Rudwaleit et al., 2009)

Sacro-iliite radiologique ou en IRM* + 1 critère spécifique de SpA**	HLA-B27+ + autres critères spécifiques de SpA**
<ul style="list-style-type: none"> - *activité inflammatoire en IRM hautement évocatrice de sacro-iliite associée à une SpA - présence d'une sacro-iliite radiologique définie selon les critères de New York 	<ul style="list-style-type: none"> **Critère de SpA - Lombalgie inflammatoire (selon les experts) - Arthrite - Enthésite - Dactylite - Uvéite - Psoriasis - Maladie de Crohn/rectocolite hémorragique - Présence du HLA-B27 - PCR élevée - Antécédent familial de SpA - Bonne réponse aux AINS

Figure 11 : Critères d'ASAS

2.1.6 Examens complémentaires

1/La radiologie

La radiologie standard est à la base du diagnostic de SA. Elle est utilisée en première intention pour aider à réaliser le diagnostic. Elle permet d'observer des modifications au niveau des articulations :

- Sacro-iliaques : des petites érosions sur les versants iliaques apparaissent. Puis une construction osseuse va alors toucher les berges pour ensuite former des ponts osseux.



Figure 12 : Radiographies des sacro-iliaques

- Rachidiennes : des lésions érosives et ossifiantes peuvent apparaître.



Figure 13 : Radiographies du rachis

- De la symphyse pubienne.
- De la paroi thoracique
- Des enthèses : les lésions ont un aspect épaissi et densifié à la face postérieure du calcaneum.

L'aspect des lésions observées sur la radiographie permet de faire le diagnostic. Malheureusement, les lésions apparaissent tardivement si bien que le diagnostic précoce est difficile à établir.

Les stades radiologiques retenus dans la classification d'Amor et la classification de l'ESSG sont : (cofer)

- Stade 0 : pas d'atteinte radiologique
- Stade 1 : érosion des berges, déminéralisation sous-chondrale
- Stade 2 : érosion et apposition périostée

- Stade 3 : entésophytes
- Stade 4 : ankylose complète

2/ L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM est très utile pour observer les lésions inflammatoires au niveau des articulations sacro-iliaques. Il permet de démontrer des lésions inflammatoires et/ou des lésions chroniques des articulations qui sont spécifiques de la SA. (Pertuiset, 2008)

L'IRM des sacro-iliaques doit être réalisée quand la radiographie standard ne montre aucun signe ou en cas de doute pour une sacro-ilite radiographique d'après les recommandations d'experts. L'IRM permet un diagnostic plus précoce.

3/L'échographie des enthèses

L'échographie des enthèses est une technique simple et non invasive. Elle permet d'observer les enthésites lors de poussées de SA. C'est une aide pour évaluer et préciser l'origine exacte des douleurs (synovite, bursite, enthésite). (Pertuiset, 2008)

2.1.7 Indices d'évolution

Des indices simples sont proposés pour suivre l'évolution de la maladie pour un patient donné :

- L'activité fonctionnelle (handicap) de la maladie est évaluée par le BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*)
- L'activité de la maladie est évaluée par le BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)
- L'évolution radiographique est évaluée par le BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*)
- L'évolution générale de la maladie est évaluée par le BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) (Wendling et al., 2006)

2.2 LE RHUMATISME PSORIASIQUE

2.2.1 Épidémiologie

Le rhumatisme psoriasis (RP) appartient au grand groupe des spondylarthropathies. Il apparaît dans un grand nombre de cas lors d'un contexte personnel ou familial de psoriasis (90%). Dans 30% des cas une atteinte articulaire est présente (Fournié, 2002), sa prévalence serait de 0,1% à 0,2% dans la population générale. Il touche autant d'homme que de femme (son sex-ratio est de 1), et son incidence se situe entre 30 et 55 ans. (Perrot et al., 2002)

2.2.2 Physiopathologie

La cible principale du RP est l'enthèse mais une atteinte synoviale peut apparaître par la suite d'où la survenue d'une dégradation articulaire par poussée mais moins destructrice que dans la PR. (*cofer*)

Il y a une forte présomption d'un lien entre le RP et les antigènes HLA (human leucocyte antigen). Dans 6°% de cas, le RP est associé à l'antigène *HLA B16, B17*. Contrairement à la SA, seulement 25% des cas ont un lien avec le *HLA B27*. Un lien fort existe entre l'apparition du psoriasis et des marqueurs génétiques connus comme le *HLA B13 et CW6*. (Fournié et al., 1991)

Il existe d'autres facteurs qui vont favoriser la survenue de ce rhumatisme, le stress, les infections, les traumatismes physiques ou psychoaffectifs.

La plupart du temps, le psoriasis précède le RP. Il arrive parfois que le psoriasis disparaisse lors de la survenue du rhumatisme. Seulement 10% des patients avec un psoriasis déclarent un RP alors que 70% des RP surviennent chez des patients avec un psoriasis. (Fournié, EMC)

2.2.3 Evolution clinique

Dans le RP, l'atteinte articulaire est hétérogène et évolue par poussées. Elle se divise en cinq grands tableaux cliniques selon Moll et Wright:

- arthrites inter-phalangiennes distales (IPD) (5 %) : caractéristiques de la maladie, elle est fréquemment observée avec un psoriasis des ongles.

- polyarthrites séronégatives symétriques ou asymétriques (15 %) : cette atteinte ressemble beaucoup à la PR. Il faut alors rechercher une atteinte des IPD, une enthésopathie, une dactylite ou une atteinte rachidienne.
- mono ou oligoarthrites asymétriques (70 %) : c'est la caractéristique de la maladie la plus fréquente. La combinaison des talalgies (enthésopathie inflammatoire), d'une dactylite et d'une oligoarthrite est considérée comme caractéristique du RP.
- formes axiales ou spondylarthropathie psoriasique. (5 %)
- formes sévères avec arthrites mutilantes des mains et des pieds (5 %) : c'est l'atteinte la plus sévère avec une déformation globale des doigts prenant un aspect en lorgnette. (Mease, Helliwell, 2009)

2.2.4 Critères de classification

Dans 30% des cas, le RP détruit les articulations principalement les doigts et les orteils avec une synovite destructrice très proche de la PR. Une enthésite qui donne aux doigts un aspect radiologique très original. Des critères radiologiques de diagnostiques ont été créés : (Fournié et al., 1999)

CRDO 1 : arthrite érosive d'une interphalangienne distale
 CRDO 2 : ostéolyse d'une articulation interphalangienne
 CRDO 3 : ankylose d'une articulation interphalangienne
 CRDO 4 : périostite juxta-articulaire en spicules ou en bandes d'un doigt ou d'un orteil
 CRDO 5 : résorption de la houppe phalangienne ou ostéopériostite de la phalangette

Figure 14 : Critères radiologiques doigts-orteils du RP

En plus de ces critères radiologiques, de nouveaux critères diagnostiques ont été créés pour faciliter la classification de cette maladie. (Fournié, EMC)

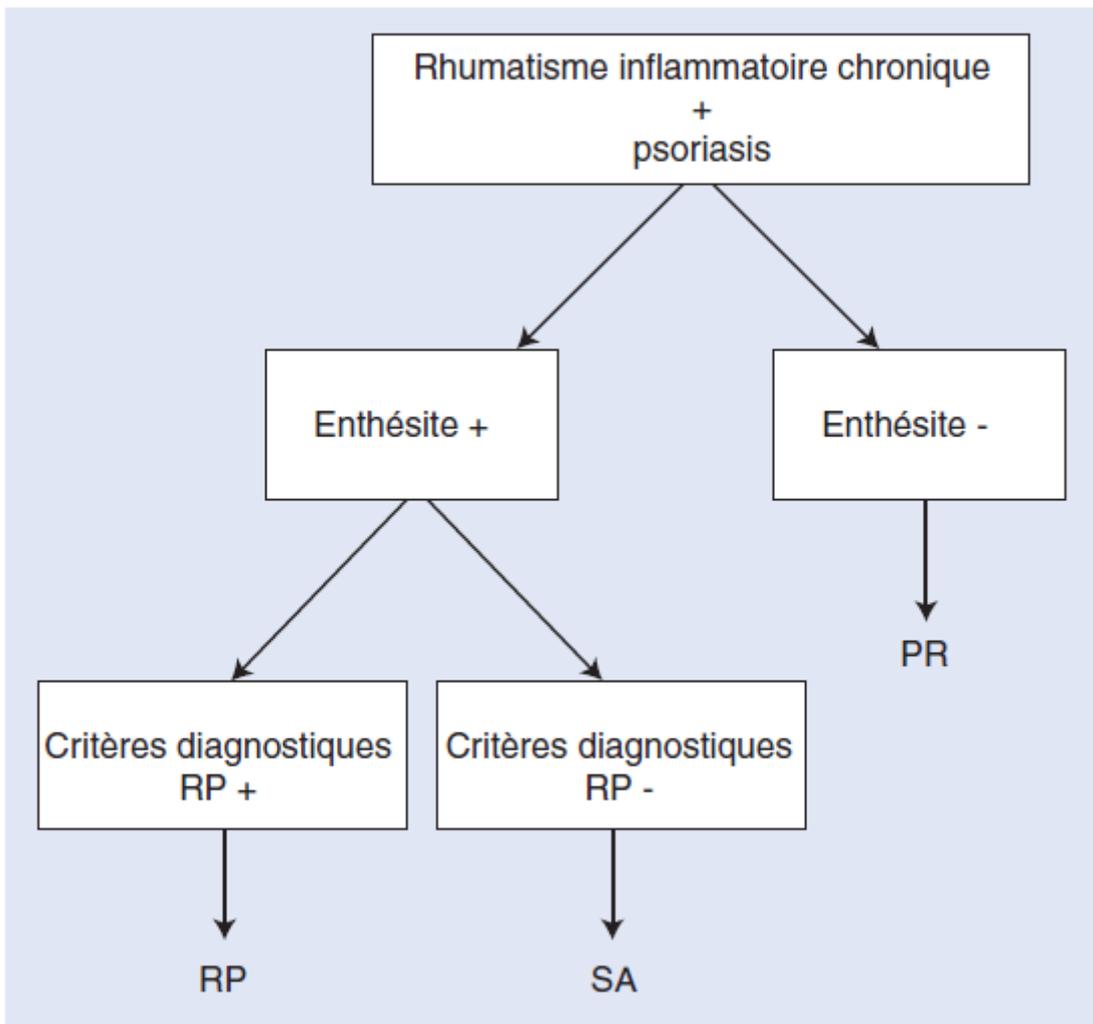


Figure 15 : Arbre décisionnel pour les maladies inflammatoires chroniques

En 1999, une équipe a créé des critères permettant un diagnostic spécifique. Il faut un minimum de 11 points pour pouvoir poser ce diagnostic.

Rhumatisme inflammatoire chronique de plus de 6 mois d'évolution
Seuil = 11 points ; sensibilité 95 %, spécificité 98 %

Critères	Points
1 – Psoriasis antérieur au rhumatisme ou qui débute la même année que lui	6
2 – Psoriasis familial (ascendants et collatéraux) en l'absence de psoriasis personnel ou psoriasis postérieur au début du rhumatisme	3
3 – Arthrite interphalangienne distale	3
4 – Atteinte cervicodorsale inflammatoire	3
5 – Mono- ou oligoarthritis asymétrique	1
6 – Talalgie plantaire inflammatoire ou pygalgie inflammatoire ou douleur inflammatoire et spontanée du plastron sternal ou enthésalgies diffuses sensibles aux AINS	2
7 – Un des critères radiologiques doigts-orteils (CRDO)	5
8 – Présence de l'antigène HLA B16 ^[38, 39] ou B17	6
9 – Absence de facteurs rhumatoïdes	4

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Figure 16 : Critères de Fournié et al

En 2005, de nouveaux critères sont apparus, il faut au minimum 3 points pour poser le diagnostic. Cependant certains cliniciens regrettent l'absence d'arguments génétiques dans ces nouveaux critères. (Taylor et al., 2005)

Rhumatisme inflammatoire (articulaire, rachidien, enthésique)

Seuil = 3 points ; sensibilité 91 %, spécificité 99 %

Critères	Points
1 – Psoriasis (un des items)	
actuel	2
antécédent personnel	1
antécédent familial	1
2 – Onychose psoriasique	1
3 – Absence de facteurs rhumatoïdes	1
4 – Dactylite (un des items)	
actuelle	1
antécédent	1
5 – Image d'ossification juxta-articulaire à la main ou au pied (en dehors de l'arthrose)	1

Figure 17 : Critères CASPAR

2.2.5 Imagerie

1/ La radiographie

La radiographie est une méthode de choix dans l'aide au diagnostic et le suivi du RP. (Mease, 2009) En effet il possède des caractéristiques radiologiques qui lui sont propres, il s'agit de :

- de lésions destructrices (ostéolyse)
- de lésions reconstructrices (périostites)

C'est donc la technique de référence pour le diagnostic et la classification de RP (COFER). Elle est particulièrement utilisée aux niveaux des mains et des pieds puisqu'elle permet de distinguer les lésions même sur les petites articulations comme les interphalangiennes distales. Elle reste la méthode de référence pour ces petites articulations.

2/ La scintigraphie

Du fait de l'atteinte fréquente des doigts et des orteils dans le RP, la scintigraphie est un choix précieux dans le diagnostic de la maladie. Elle a l'avantage de saisir précocement les enthésites dès qu'elles occasionnent des douleurs. Chaque enthésite s'accompagne d'une hyperfixation scintigraphique due à l'ostéite. (Resnick D, Niwayama G, 1983)

3/ L'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique est en passe de devenir la technique de référence pour l'évolution de la maladie. L'IRM identifie les formes débutantes de sacro-illites et des enthésites permettant un diagnostic précoce du RP. C'est la seule technique qui permet de déterminer des anomalies du signal de la moelle osseuse avant les premières atteintes visibles à la radiographie. C'est la technique de choix pour le suivi du RP traités avec les immunothérapies.

TRAITEMENTS

La prise en charge de ces rhumatismes inflammatoires chroniques est en évolution constante depuis des années. L'instauration d'un traitement efficace et précoce permet d'améliorer l'évolution de ces maladies.

Les objectifs d'un traitement sont le contrôle de la douleur, de l'inflammation articulaire, la prévention ou la limitation des lésions structurales et surtout le maintien de la qualité de vie des personnes concernées. Cette prise en charge est multidisciplinaire. Elle fait appel au rhumatologue ainsi qu'aux différents acteurs médicaux ou paramédicaux : médecins généralistes, médecins de rééducation, psychiatres, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, podologues, infirmières, chirurgiens orthopédiques. (Combe, EMC)

1 TRAITEMENTS DE SYMPTOMATIQUES

ANTALGIQUES

Les antalgiques sont volontiers utilisés dans le traitement de ces maladies. Le plus utilisé est le paracétamol (Dafalgan®) à la posologie de 2 à 4 grammes par jour avec des intervalles de prise de 4 à 6 heures. Si l'intensité de la douleur n'est pas régulé avec un antalgique de palier 1, on aura recours aux antalgiques de palier 2 tels que le tramadol (Topalgic®) ou une association paracétamol et tramadol (Ixprim®) ou paracétamol et codéine (Klippal®, Codoliprane®, Dafalgan codeine®). En dernier recours, les morphiniques peuvent être utilisés en courte cure lors de poussées inflammatoires mal contrôlées.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERÉOÏDIENS

Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, le recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est incontournable, c'est le traitement de première intention dans la SA. Dans la PR l'utilisation des AINS est très utile du fait de leurs effets antalgiques et anti-inflammatoires.

Les AINS non sélectifs inhibent la cyclo-oxygénase 1 (COX1) et la cyclo-oxygénase 2 (COX2). L'inhibition de la COX1 est responsable de l'effet antiagrégant plaquettaire et de l'effet délétère sur la muqueuse. La prescription des inhibiteurs

de la pompe à protons (oméprazole, ésoméprazole) associé aux AINS est fréquemment utilisé afin d'éviter l'effet dévastateur sur la muqueuse digestive. Dans la PR, différents AINS peuvent être utilisés : dérivés propioniques (kétoprofène, naproxène), indoliques (indométacine), des arylacétiques (diclofénac), des oxicams (piroxicam, ténoxiam, méloxicam).

On préfère donc un AINS sélectifs de la COX 2 qui permet un effet anti-inflammatoire sans l'effet agressif sur la muqueuse. Les coxibs les plus utilisés sont le célécoxib (Celebrex®) et l'étoricocib (Arcoxia ®). Seul le célécoxib a obtenu une AMM dans l'indication dans la PR et de la SA.

On préfère utiliser les formes à libération prolongée qui permettront de limiter la prise de médicaments dans la journée.

GLUCOCORTICOIDES

Ils sont principalement utilisés dans la PR mais peuvent quand même être utilisés dans la SA lors de situations difficiles. Les deux molécules prescrites *per os* sont la prednisolone (Solupred®) et la prednisone (Cortancyl®).

Ces corticoïdes ont une durée de vie courte et sont administrés en une seule prise le matin pour respecter le cycle nyctéméral du cortisol et éviter l'inactivation de l'axe hypophysosurrénalien. La posologie recommandée est de 10 à 15 mg par jour et cette dose est diminuée progressivement en fonction de l'efficacité du traitement de fond afin d'éviter les effets secondaires.

Avec la corticothérapie un régime hyposodé doit être mis en place. Parfois, le traitement peut durer une longue période (3 mois) avec une dose supérieure à 7,5 mg par jour, une supplémentation vitaminocalcique (acide cholécalciférol) et un traitement anti ostéoporotique doit être prescrit afin d'éviter l'ostéoporose cortico-induite.

La corticothérapie intraveineuse peut être utilisée dans de rares cas : poussées articulaires majeures par exemple. On utilisera la méthylprednisolone à la posologie de 100 mg à 1 gramme pendant 1 à 3 jours avec une surveillance médicale stricte (bilan ionique et électrocardiogramme)

Dans la SA, la PR ou le RP, des injections intra articulaires peuvent être effectuées. Elles sont réalisées dans les sacro-iliaques sous contrôle radioscopique afin d'améliorer la symptomatologie douloureuse.

2 TRAITEMENTS DE FOND

Les termes « traitements de fond » désignent un médicament ayant un effet symptomatique retardé et un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. L'effet symptomatique retardé (efficacité entre 15 jours et 4 mois) induit l'obligation d'introduire un traitement symptomatique ayant un effet immédiat comme un antalgique, un AINS ou un corticoïde. Pour désigner ces traitements de fond, les anglo-saxons utilisent le terme de DMARD pour « disease modifying anti rheumatic drug ».

2.1 LE METHOTREXATE

Le MTX est un anti métabolite, c'est un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase. Il a de multiples mécanismes d'action permettant une action anti-inflammatoire et immunosuppressive.

Il agit de 6 façons différentes :

- il inhibe la dihydrofolate réductase de façon réversible ce qui a pour effet de bloquer la synthèse des bases puriques et permet d'inhiber la synthèse de l'ARN et de l'ADN
- il inhibe la 5-amino-4-carboxamide-ribonucleotide-transformylase, et permet la libération de l'adénosine pour un effet anti inflammatoire puissant.
- Il diminue l'activité de l'interleukine 1 et 6 et augmente l'activité de l'interleukine 2
- Il agit sur les leucotriènes B4 pour un effet anti-inflammatoire
- Il réduit le chimiotactisme des polynucléaires, diminue l'activité des macrophages et a un effet anti-angiogénique.
- Il a effet immunodépresseur sur l'immunoglobuline M, sur le facteur rhumatoïde de type IgM et sur la différenciation des lymphocytes T. (Banwarth et al., 1994)

La dose recommandée pour la prise de MTX dans la PR, la SA et le RP est comprise entre 7.5mg à 25mg par semaine.

Il existe sous deux formes, forme orale sous le nom Novatrex®, Imeth® ou Methotrexate® et sous forme injectable sous le nom de Metoject®. (Beylot-Barry, Le Maitre, 2011)

La biodisponibilité du MTX est de l'ordre de 40 à 80% et n'est pas influencée par l'alimentation. Le pic plasmatique atteint son apogée 1 à 2h après la prise, 35 à 50% se lie à l'albumine. Il existe un risque de rompre cette liaison avec des produits d'une autre classe pharmaceutique (salicylés).

L'excrétion du MTX est principalement rénale d'où une surveillance de la fonction rénale lors d'un traitement par ce produit. (Combe, EMC)

L'efficacité de ce traitement dans la PR a été démontré dans de nombreuses études réalisées tant sur le plan radiologique que sur la vie quotidienne (Berthelot, 2002). Son action est rapide, les premiers effets bénéfiques sont ressentis lors des 4 à 6 premières semaines et l'efficacité maximale est atteinte dans les 6 premiers mois.

Malgré l'efficacité démontrée la prise de MTX n'est pas sans effets indésirables : (Combe, EMC)

Effets digestifs : ce sont les effets secondaires les plus fréquents lors de la prise du MTX par voie orale, il s'agit de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales ou de diarrhées. Ses effets sont pour la plupart bénins et ne nécessitent pas une interruption de traitement. La diminution de dose et la prise d'acide folique permettent d'éviter les effets secondaires.

Effets hépatiques : l'hépto-toxicité du MTX a été démontré en cancérologie. Elle reste moins forte lors d'un traitement rhumatologique même si l'apparition de fibrose hépatique est possible avec une prise prolongée de MTX. Une étude réalisée par WALTER ET AL rapporte une cirrhose chez 24 malades parmi 16699 patients atteints de PR recevant du MTX sur 5 ans. Ce taux de complication reste faible (Walker et al., 1993).

L'augmentation des transaminases est tout à fait fréquente justifiant une surveillance régulière de la fonction hépatique lors de la prise de ce médicament.

Effets hématologiques : observés chez 5% des malades. La prise de ce médicament peut provoquer une leucopénie, une thrombocytopénie ou une pancytopenie. Ces accidents sont souvent plus fréquents si la prise du MTX est

réalisée chez des personnes âgées ou via une interaction médicamenteuse comme lors de la prise de triméthoprim sulfaméthoxazole.

Effets respiratoires : c'est le risque le plus sérieux du traitement par MTX. Il peut provoquer une pneumopathie hypoxémiante parfois gravissime.

Effets infectieux : le MTX augmente le risque infectieux. Une augmentation de la fréquence des zoonoses et des infections banales récidivantes chez les patients est observée.

Effets tératogènes : il y a une contre-indication absolue chez la femme enceinte. Une contraception est obligatoire chez la femme en âge de procréer. Une grossesse peut survenir 3 mois après l'arrêt de traitement mais l'allaitement est déconseillé vu que le MTX passe dans le lait.

Effets oncogènes : des lymphomes non hodgkiniens ont été rapportés chez des patients atteints de PR traitée par MTX mais le risque serait plutôt associé à la maladie qu'à lui-même. (Mariette et al., 2002)

2.2 LE LEFLUNOMIDE

Il agit en inhibant de façon compétitive la dihydrorotate-déshydrogénase : enzyme clé dans la synthèse des bases pyrimidiques. Il ralentit la multiplication cellulaire en inhibant l'expression des tyrosines kinases bloquant la transition de G0 à G1. Il inhibe l'expression du *monocyte activating factor* présent sur les lymphocytes T ce qui réduit l'activation des macrophages produisant les cytokines responsables de la destruction articulaire. (Brissaud, net)

Le médicament est prescrit sous forme orale sous le nom d'Arava®. La posologie quotidienne est de 10 à 20 mg permettant une concentration efficace au bout de 2 mois. Son métabolite actif, le A 77 1726 a une demi-vie longue de l'ordre de 15 à 18 jours. Il persiste dans l'organisme environ 2 ans puisque la molécule est réabsorbée via le cycle entéro-hépatique. L'activité de la molécule est proportionnelle à sa concentration sérique. Une dose de charge de 100mg sur 3 jours peut être proposée pour obtenir une concentration efficace plus rapidement. (Doroz, 2013)(Combe, EMC)

Comme pour le MTX, le léflunomide peut induire des effets indésirables :

Effets digestifs : il provoque principalement une diarrhée dans les premiers mois de traitement. Celle-ci s'atténue souvent sans traitement symptomatique.

Effets cardiovasculaires : une hypertension artérielle peut apparaître lors de la prise de ce médicament. Elle survient souvent lors de la prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Effets dermatologiques : formation d'une alopecie réversible ou apparition d'un rash cutané.

Effets hépatiques : des études cliniques ont démontré l'apparition de cytolysé hépatique sous léflunomide ainsi qu'une augmentation significative des transaminases.

Effets tératogènes : il y a une obligation de contraception pour la femme en âge de procréer. Un désir de grossesse nécessite une attente de 2 ans minimum ou la réalisation d'un wash-out avec de la cholestyramine (Questran®). (Doroz, 2013)

2.3 LA SULFASALAZINE

Elle est constituée d'un dérivé salicylé et d'un sulfamide. Son mécanisme d'action est mal connu mais elle aurait une action anti-inflammatoire par inhibition des cyclo-oxygénases. Elle pourrait aussi inhiber la lipo-oxygénase.

Le médicament est prescrit sous le nom de Salazopyrine®. La posologie instaurée est progressive : 500 mg quotidien pendant une semaine, 1 g la deuxième semaine, 1,5 g la troisième semaine et 2 g par jour ensuite. Une fois absorbé dans l'organisme, il est scindé en 2 molécules dans l'intestin grêle, la sulfapyridine et l'acide 5 aminosalicylique. La première molécule est éliminée dans les urines tandis que l'autre est éliminée dans les selles.

Son effet apparaît dans les 3 mois après le début du traitement. Un échappement thérapeutique est souvent observé chez les patients traités pour une PR. En revanche l'effet sur la progression radiographique a été démontré. (Sharp et al., 2000)

Cette molécule a aussi des effets indésirables :

Effets digestifs : apparition de nausées, vomissements, douleurs abdominales qui peuvent être régressifs avec la diminution de la posologie.

Effets dermatologiques : apparition de prurit, rashes cutanés, ulcères buccaux voir même un syndrome de Lyell.

Effets hématologiques : une leucopénie peut apparaitre ainsi que très rarement une agranulocytose. Un risque d'hémolyse est observé sur des patients atteint d'un déficit en G6PD.

Effets hépatiques : une hépatite peut être observée, elle est généralement liée à une cytolysse ou une cholestase.

Effets pneumologiques : apparition de pneumopathies graves à éosinophiles.

Effets reproductifs : une oligospermie est très fréquente. 70% des cas sont réversible lors de l'arrêt du traitement.

2.4 CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS

	MTX	LFN	SLZ
Contre-indication	Insuffisance rénale et respiratoire Hépatopathie Infections aiguës ou chroniques (VIH) Anémies Leucopénies Thrombopénies Grossesse et allaitement	Hypersensibilité Déficit immunitaires (VIH) Insuffisance hépatique et rénale Grossesse et allaitement Moins de 18 ans	Hypersensibilité aux salicylés et sulfamides Déficit en G6PD
Interaction médicamenteuses	Phénylbutazone Salicylés AINS Phénytoïne Probénécide Thriméthoprime	MTX Cholestyramine Charbon activé Phénytoïne Warfarine	AVK Sulfamides hypoglycémiant
Surveillance	<u>Mensuelle :</u> Hémogramme Transaminase	<u>Bi mensuelle :</u> Tension artérielle NFS	<u>Mensuelle :</u> NFS Protéinurie

	Créatinémie	Transaminases	Créatinémie
	Test de grossesse pré thérapeutique	Créatinémie	Transaminases
	Contraception efficace obligatoire même après 6 mois d'arrêt de traitement	Contraception obligatoire	
		Si désir de grossesse, procédure de <i>wash-out</i>	

Tableau 1 : Caractéristiques des DMARDs (doroz, 2013)

3 TRAITEMENTS PAR IMMUNOTHERAPIE

L'immunothérapie consiste à utiliser des molécules produites par les cellules du système immunitaire afin de soigner les maladies. Elle modifie les réactions du système immunitaire de l'organisme en stimulant l'immunité et/ou en corrigeant une immunité détruisant son propre organisme. Les immunoglobulines, les interférons et les interleukines sont principalement utilisés pour créer ses médicaments.

Dans les années 2000, l'apparition de ces immunothérapies principalement les anticorps anti-TNF α a grandement changé la prise en charge de la PR, la SA et le RP. Cette avancée dans la maladie a considérablement changé la vie des patients.

De nos jours pour ces maladies, neuf immunothérapies ont vus le jour et ont ainsi changé la donne pour cette prise en charge.

Aujourd'hui, il existe quatre classes d'immunothérapies utilisées dans le traitement des maladies chroniques inflammatoires en Rhumatologie. On retrouve les anti-TNF α , les anti-IL-1 et IL-6 et les antilymphocytes.

3.1 ANTICORPS ANTI -TNF α

3.1.1 Mécanismes d'action

Le *tumor necrosis factor* (TNF) est classé parmi les cytokines pro inflammatoires. Il existe deux types de TNF : le TNF α aussi appelé cachexine et le

TNF β appelé lymphotoxine α . C'est un médiateur de l'immunité naturelle car sa sécrétion ne nécessite pas l'intervention d'un antigène.

Le TNF α est produit principalement par les macrophages, les monocytes, les lymphocytes T et B. Il est synthétisé sous forme de pro-hormone qui va être clivée par une enzyme de conversion (ECTA) pour donner une protéine avec un poids moléculaire de 17kDa.

Une fois libérée, cette protéine va s'assembler en trimères circulant qui est la forme active soluble. Cette forme va se fixer sur deux types de récepteurs TNFR1 et TNFR2, qui se trouvent sur les leucocytes et les cellules endothéliales. La fixation sur le récepteur TNFR1 est responsable des effets délétères sur l'organisme alors que la fixation du TNFR2 est responsable des effets immunomodulateurs. (Fautrel, Cherin, 2001)

Le TNF α a de très nombreux effets directs et indirects:

- Effet antitumoral 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 cachectisant, en administration prolongée
- Effet pyrogène direct et indirect par libération de prostaglandine E ou PGE au niveau hypothalamique : la fièvre ainsi provoquée tend à s'opposer aux infections virales.
- 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
- Effet sur la destruction osseuse et cartilagineuse par production de métalloprotéases
- Effets sur la synthèse de la protéine de l'inflammation (CRP) par le foie

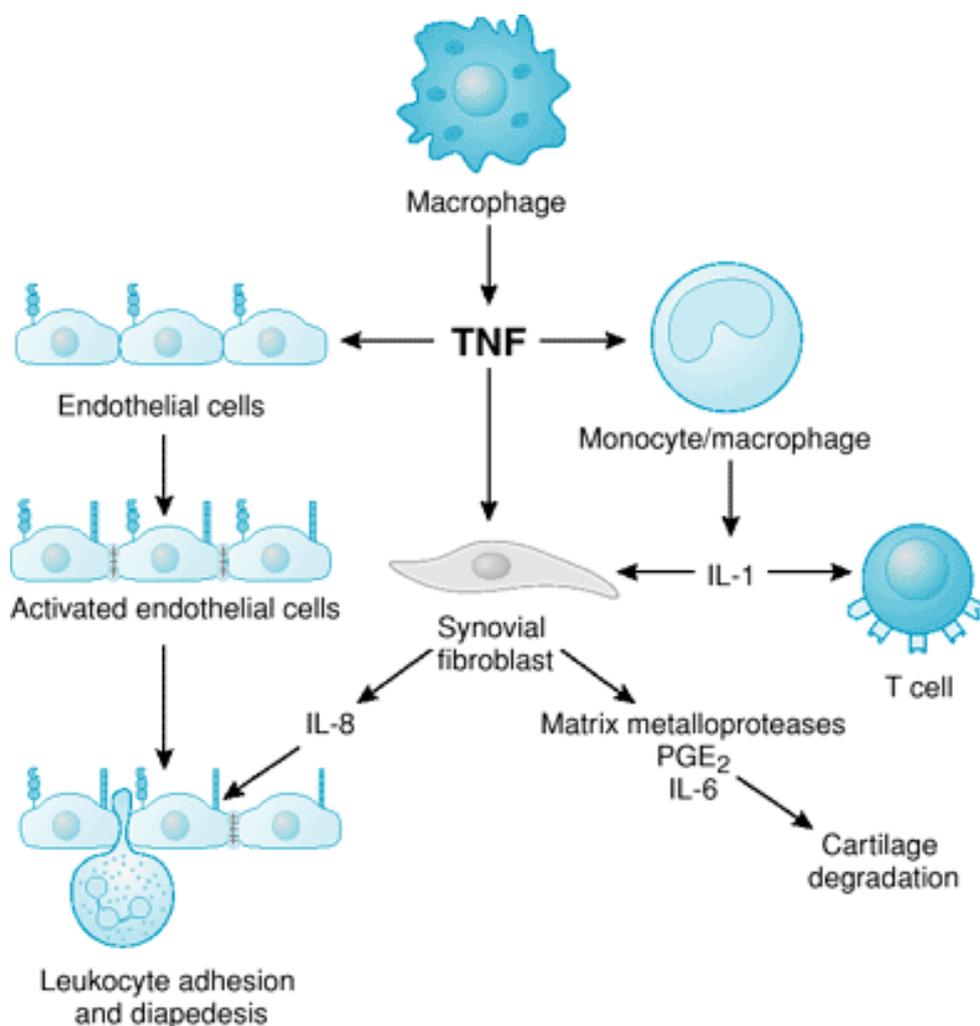


Figure 18 : Mécanisme d'action du TNF

Les anti-TNF α sont les premières immunothérapies utilisés en Rhumatologie pour les maladies chroniques inflammatoires. En France, cinq molécules sont disponibles avec quatres anticorps monoclonaux et un récepteur soluble du TNF α . Les anticorps monoclonaux agissent en se liant à la forme soluble du TNF α . Ils inhibent la liaison du TNF α à ses récepteurs et ses activités pro inflammatoires. De plus, ils se fixent sur la forme transmembranaire du TNF α entrainant une lyse de la cellule activée. (Damiano, EMC)

- L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 qui se lie aux formes solubles du TNF α
- L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal recombinant en se liant aux récepteurs p55 et P75
- Le certolizumab pegol (Cimzia®) est un anti TNF α pegylé

- Le golimumab (Simponi®) est un anticorps monoclonal recombinant

Le récepteur soluble du TNF α reproduit le mécanisme physiologique de régulation du TNF α en se fixant sur la forme libre, empêchant la fixation sur les récepteurs membranaires

- L'etanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion comportant un facteur Fc d'une IgG humaine et la molécule p75 du récepteur membranaire.

TNF Inhibitors

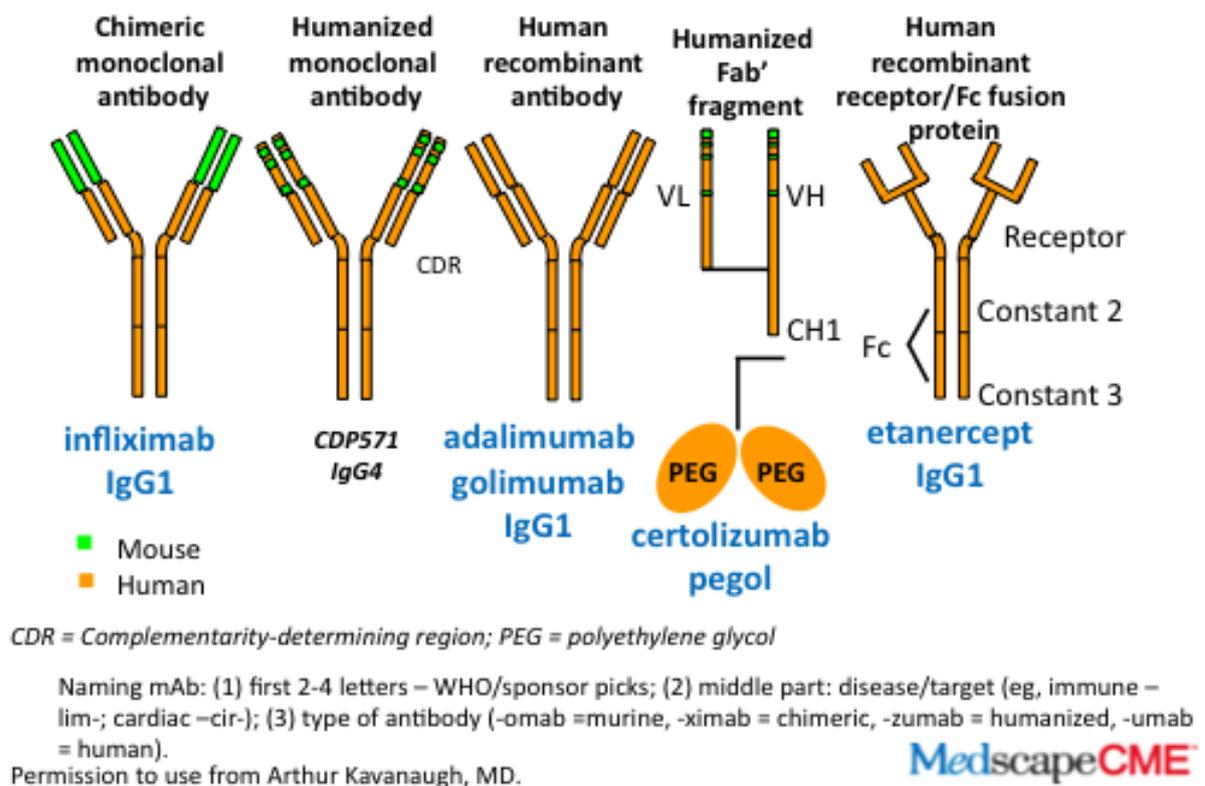


Figure 19 : Structure moléculaire des anti-TNF

3.1.2 Recommandation

Toutes ces immunothérapies ont reçu une AMM (autorisation de mise sur le marché) pour la PR (avec ou sans DMARDS), la SA et le RP. (Doroz, 2013) (Merkes, 2004)

Molécule	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab	Golimumab
Princeps	Remicade	Enbrel	Humira	Cimzia	Simponi
administration	Iv	Sc	Sc	Sc	Sc
Posologie	3-10mg/kg 4-8 semaines	50mg/semaine	40mg/ 2 semaines	400mg à S0, S2, S4 puis 200mg/2 semaines	50-100mg/ 4 semaines
AMM	PR	PR	PR	PR	PR
	SA	SA	SA	RP	SA
	RP	RP	RP		RP

Tableau 2 : Présentation des anti-TNF

3.1.3 Caractéristiques

Avant toute mise en place de biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires, chaque patient réalise un bilan pré thérapeutique avec son rhumatologue. (Boissier, 2001)

A l'interrogatoire il faut donc rechercher :

- Examen clinique complet
- Les antécédents personnels de tumeur solide, hémopathie ou de lymphome dans les 5 dernières années
- Les antécédents familiaux de conditions précancéreuses ou prédisposant à un cancer (polype colique, cancer du sein...)
- Antécédents personnels ou familiaux de tuberculose
- Antécédents personnels de maladies démyélinisantes (sclérose en plaque, névrite optique)
- Antécédents d'infections chroniques récidivantes bactériennes ou virales
- Insuffisance cardiaque
- Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG, rubéole, varicelle, oreillons, rougeole)
- Grossesse ou désir de grossesse
- Infections herpétiques récidivantes ou zona récents

- Mise à jour des vaccinations et systématiques pour la grippe et le pneumocoque

Des examens complémentaires sont demandés en première intention :

- Hémogramme (vérifier d'absence d'anomalie sanguine)
- Electrophorèse des protéines sériques
- Sérologies hépatite B, C et VIH
- Radiologie du thorax (exclure tuberculose, pathologie pulmonaire aigue ou chronique)
- Intradermoréaction à la tuberculine (induration doit être inférieure à 5mm après 72h)
- Consultation chez le dentiste (panoramique dentaire)
- Bandelette urinaire ±ECBU

Suite à ce bilan, la réalisation de l'injection d'immunothérapie est alors faite. C'est au rhumatologue de choisir la molécule qu'il va mettre en place. (Doroz, 2013)

	Anti-TNF
Effets indésirables	Hypersensibilité Risque d'infections Risque de tuberculose Asthénie, céphalées, vertiges, nausées Anémie, thrombopénie, leucopénie Dyslipidémies Troubles endocriniens Thromboses veineuses
Contre-indications	Grossesse Hypersensibilité Cancer ≤ 5 ans Tuberculose

	Infections Insuffisance cardiaque Sclérose en plaque
Interactions médicamenteuses	Autres biomédicaments Vaccin vivant
Surveillance	Contraception Hémogramme Surveillance hépatique Surveillance lors de l'injection

Tableau 3 : Caractéristiques des anti-TNF

3.2 ANTAGONISTE DU RECEPTEUR DE IL-1

L'interleukine IL-1 β est un médiateur de l'inflammation, intervenant dans l'immunité innée. Elle joue un rôle majeur dans la PR.

C'est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages, monocytes ou encore les cellules dendritiques suite à une réponse tissulaire à un agent infectieux ou une toxine. Les lymphocytes B et T, les ostéoclastes et les polynucléaires neutrophiles ont tous des récepteurs pour cette interleukine. (Molto, Olive, 2010)

3.2.1 Mécanisme d'action

L'interleukine IL-1 favorise :

- L'adhésion et la migration des cellules inflammatoires
- La production de prostaglandines et d'enzymes protéolytiques qui induisent la destruction cartilagineuse
- La synthèse de la CRP et de IL-6
- Prolifération et différenciation des lymphocytes B, des lymphocytes T, des macrophages et des cellules *natural killer* impliquées dans la destruction ostéo-cartilagineuse.

L'IL-1 à deux isoformes : l'IL-1 α et l'IL-1 β . Ces deux molécules peuvent se fixer sur deux récepteurs : l'IL-1RI et IL-1RII. Seul l'IL-1RI est capable d'induire des signaux activateurs favorisant l'inflammation.

Afin de contrôler ce système, un antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) est produit par les monocytes activés qui se fixent de façon compétitive sur le récepteur IL-1RI. Il y a alors inhibition de la transduction du signal. (Hallegua et al., 2002)

L'anakinra (Kineret®) est une protéine recombinante, antagoniste du récepteur de l'IL-1 humaine et régule de façon compétitive l'IL-1 β . (Boissier, 2011)

Anakinra

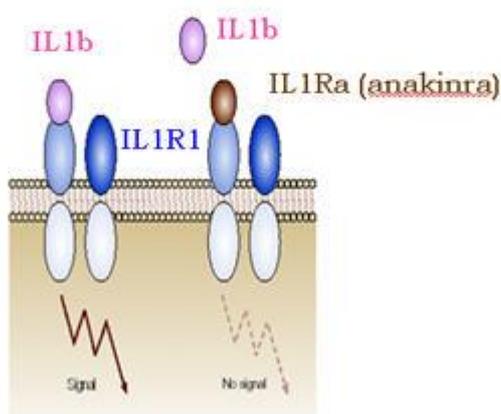


Figure 20 : Mécanisme d'action de l'Anakinra

3.2.2 Recommandation

L'anakinra (Kineret®) possède une AMM pour le traitement de la PR avec ou sans le MTX, chez les patients âgés de plus de 18ans. Il n'a pas d'indication dans le traitement de la SA et le RP. (HAS)

Il est très peu utilisé en raison de son efficacité modéré en comparaison aux autres traitements existants pour traiter la PR. Il peut être prescrit en présence de contre-indications aux autres immunothérapies. (Doroz, 2013)

	Administration	Posologie	AMM
Anakinra	SC	100mg/jour	PR

Tableau 4 : Présentation de l'Anakinra

3.2.3 Caractéristiques

	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Surveillance
Anakinra	Réaction au point d'injection Céphalées Neutropénie Hypersensibilité	Hypersensibilité Insuffisance rénale Neutropénie Grossesse	Autre biothérapie Vaccin vivant	Hémogramme Suivi hépatique Surveillance injection Contraception

Tableau 5 : Caractéristiques de l'Anakinra

3.3 ANTI-IL-6

Comme pour l'interleukine IL-1, l'interleukine IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par de nombreux types cellulaires notamment le lymphocyte T, B et les cellules endothéliales. (Harifi et al., 2010)

Elle participe à plusieurs processus physiologiques tel que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse de protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation (CRP), et la stimulation de l'hématopoïèse.

3.3.1 Mécanisme d'action

La production de cette cytokine déclenchée par l'IL-1 β et le TNF α est assurée par les monocytes activés, les macrophages, les lymphocytes T ou B et les fibroblastes.

L'IL-6 a un récepteur (IL-6R ou CD126) qui est exprimé sur les monocytes, les macrophages et les lymphocytes B. La fixation de l'IL-6 nécessite l'association du complexe IL-6 /CD126 avec une glycoprotéine transmembranaire (gp130) qui est à l'origine de la transduction du signal transmembranaire. (Dayer, Choy, 2010)(Rose-Johns et al., 2006)

L'IL-6 joue un rôle dans la physiopathologie de la PR: (Wong et al., 2006)

- Elle favorise le passage à une réaction inflammatoire chronique

- Elle stimule la formation du pannus synovial
- Elle active la destruction ostéo-cartilagineuse
- Elle stimule de la synthèse hépatique des protéines de la phase aigüe de l'inflammation (CRP)
- Elle favorise la différenciation des lymphocytes T en Th17

Le tocilizumab (Roactemra®) est un anticorps monoclonal humanisé. Il agit en inhibant de façon compétitive la fixation de l'IL-6 sur ses récepteurs inhibant ainsi la formation du complexe et bloquant la transduction du signal. (Doroz, 2013)

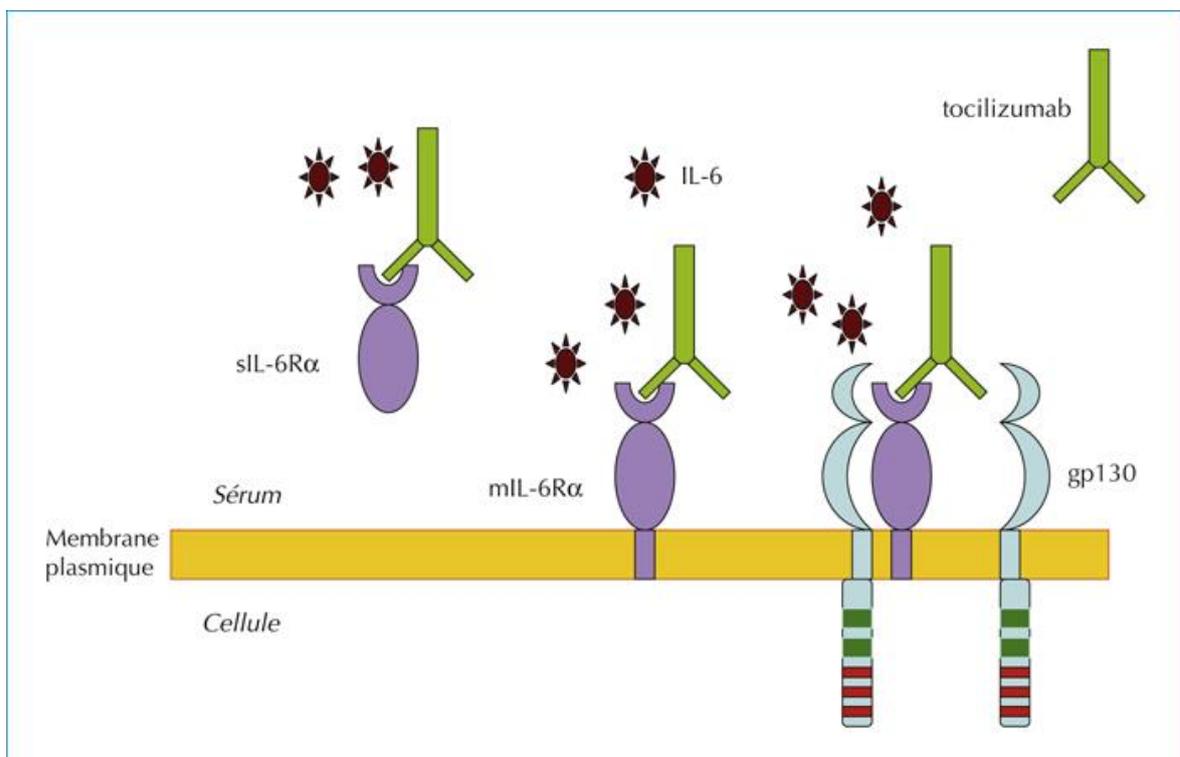


Figure 21 Mécanisme d'action du Tocilizumab

3.3.2 Recommandation

Le tocilizumab (RoACTEMRA®) possède une AMM, en association au MTX ou en monothérapie, dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

	Administration	Posologie	AMM

Tocilizumab	IV	8mg/kg toutes les 4 semaines	PR
	SC	162mg par semaine	

Tableau 6 : Présentation du Tocilizumab (Doroz, 2013) (Vidal,2015)

Le tocilizumab n'a donc pas d'AMM pour la SA et le RP.

Il est le seul sur le marché mais de nouvelles molécules sont en cours d'étude (phase 3).

3.3.3 Caractéristiques

	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Surveillance
Tocilizumab	Infections des voies respiratoires Herpès Zona Prurit Neutropénie Hypercholestérolémie Diverticule Hypersensibilité	Hypersensibilité Infections sévères Grossesse	Autre biothérapie Vaccin vivant	Surveillance hépatique Cardiovasculaire Pulmonaire Contraception

Tableau 7 : Caractéristiques du Tocilizumab

Le Tocilizumab agit sur le cytochrome p450. Ainsi, il faudra ajuster les posologies de certains médicaments comme l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la Théophylline, la Warfarine, la Phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines. On augmentera les doses de ces médicaments si un traitement par Tocilizumab est prescrit afin d'éviter toute inhibition de traitement. A l'inverse, un arrêt de traitement par Tocilizumab aura pour conséquence une diminution des doses de ces médicaments. (Boissier, 2011)

3.4 Anti CD20

Les récepteurs CD20 sont des marqueurs de surface présents sur les pré lymphocytes B et également sur les lymphocytes B.

3.4.1 Mécanisme d'action

Les lymphocytes B jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie de la PR. Ils permettent de présenter des antigènes aux lymphocytes T, sécréter des cytokines pro-inflammatoire comme le TNF α , IL-6 et l'IL-1 β , de synthétiser les facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-CCP une fois différenciés en plasmocytes. (Sibilia et al.)

Le rituximab (MabThera®) est un anticorps monoclonal chimérique qui cible l'antigène CD20 présent sur les pré-lymphocytes B et lymphocytes B. Une fois fixé sur cet antigène, le rituximab provoque une lymphopénie B grâce à trois mécanismes principaux : (Friedberg, 2005)

- La toxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), fixation du fragment Fc de l'anticorps sur les récepteurs Fc des granulocytes, macrophages et cellules NK
- La cytotoxicité dépendante du complément : l'antigène se lie au C1q qui permet la cytotoxicité plus ou moins efficace
- L'apoptose due à la réticulation de CD20

Rituximab Mechanisms of Action

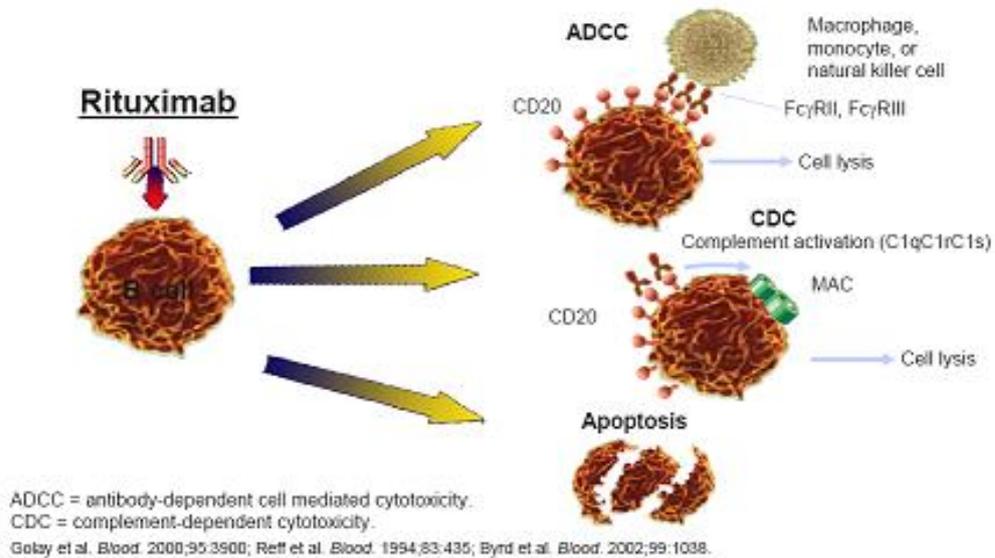


Figure 22 : Mécanismes d'action du Rituximab

L'étude DANCER a démontré l'efficacité du rituximab en cas d'échec au MTX et l'étude REFLEX a démontré l'efficacité du rituximab dans la PR réfractaire aux anti-TNF α . (62)

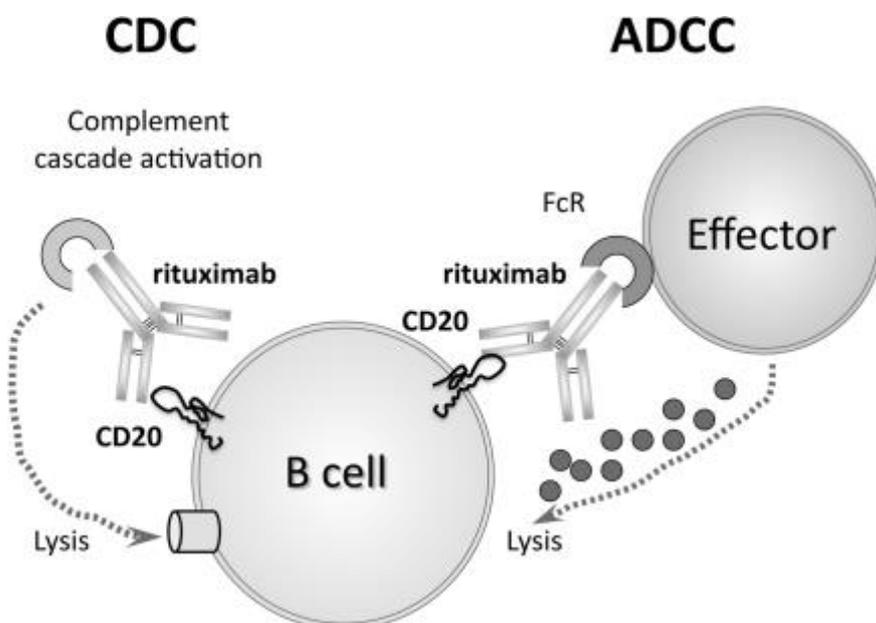


Figure 23 : Mécanisme d'action du Rituximab

3.4.2 Recommandations

Le rituximab a obtenu une AMM pour le traitement de la PR en association avec le MTX et en cas d'échec à un ou plusieurs anti-TNF α . (HAS)

	Administration	Posologie	AMM
Rituximab	IV	2 perfusions de 1g à 14jours d'intervalle	PR

Tableau 8 : Présentation du Rituximab

Le rituximab n'a donc pas d'indication dans les traitements des autres rhumatismes chroniques inflammatoires.

3.4.3 Caractéristiques

	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Surveillance
Rituximab	Syndrome cytokinique Infections Exacerbation pathologie cardiaque	Hypersensibilité Infections sévères Insuffisance cardiaque sévère Grossesse	Interrompre traitement antihypertenseurs 12h avant injection	Hémogramme contraception

Tableau 9 : Caractéristiques du Rituximab (Doroz, 2013)

3.5 INHIBITEURS DE LA STIMULATION DU LYMPHOCYTE T

L'abatacept (Orencia®) est la molécule qui module la stimulation des lymphocytes T impliqués dans la PR.

3.5.1 Mécanisme d'action

Les lymphocytes T sont stimulés par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les cellules dendritiques. Ces dernières expriment à leur surface des molécules de co-stimulation CD80, CD86 et CD40. Pour activer la maturation du lymphocyte T, la CPA présente via son complexe majeur d'histocompatibilité un antigène au récepteur spécifique du lymphocyte T induisant un premier signal d'activation cellulaire dans le lymphocyte T avec expression du CD40L.

Une fois le CD40L exprimé, ce dernier se lie au CD40 de la CPA. Le complexe CD80/CD86 qui est fortement exprimé sur la CPA se lie au CD28 du lymphocyte ce qui induit un deuxième signal d'activation permettant une maturation du LT avec l'expression du gène codant pour IL-2.

Après cette activation, le CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) est exprimé par les lymphocytes et induit un signal négatif afin de contrôler l'activation de ceux-ci.

L'abatacept est une protéine de fusion entre le CTLA4 et un fragment Fc. On dispose ainsi d'une molécule capable de se fixer sur le CD86 et évitant la liaison au CD28 du lymphocyte. Ainsi la voie d'activation du lymphocyte est éliminée ce qui permet d'éviter la production de IL-2.

Au niveau de la synoviale, l'abatacept diminuerait le nombre de lymphocytes T CD4, de l'expression de certaines métalloprotéinases et des cytokines de l'inflammation (IL-1, IL-6 et TNF α).(Boissier, 2011)

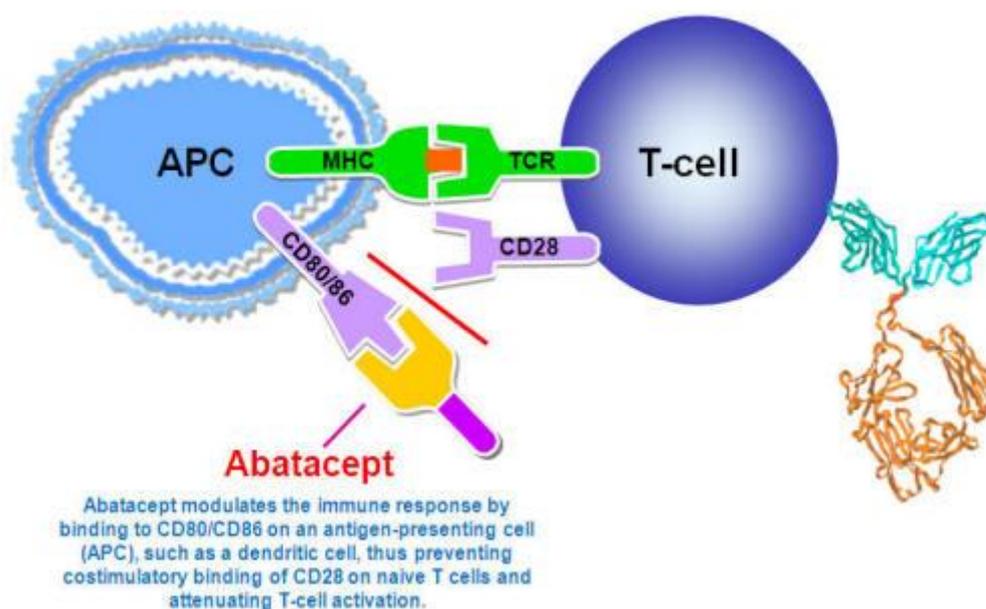


Figure 24 : Mécanisme d'action de l'Abatacept

3.5.2 Recommandation

L'abatacept a l'AMM chez l'adulte, en association au méthotrexate, dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond incluant le MTX ou un anti-TNF α . (HAS)

	Administration	AMM	Posologie
--	----------------	-----	-----------

ABATACEPT	IV	PR	Doses poids : ≤ 60kg : 500mg / 4 semaines 60-100kg : 750mg / 4 semaines ≥ 100 kg : 1000mg / 4 semaines
	SC	PR	Dose de charge de 250mg en IV 24h après inj de 125mg en SC Puis 1inj par mois

Tableau 10 : Présentation de l'Abatacept (Doroz, 2013)

La nouvelle forme en stylo à injection sous cutané va permettre une vie moins contraignante pour les patients sous ce traitement.

3.5.3 Caractéristiques

	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Surveillance
Abatacept	céphalées nausées hypertension infections	Hypersensibilité Infections Grossesse	Anti-TNF Vaccin vivant	Contraception Surveillance étroite tuberculose Hémogramme Surveillance hépatique

Tableau 11 : Caractéristique de l'Abatacept

3.6 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En 2014 la Société Française de Rhumatologie a ainsi publié des recommandations pour la PR, la SA et le RP.

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 patient.

Le rhumatologue est le spécialiste qui doit prendre en charge les patients atteints de la 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 coût important de la PR, de ses conséquences et de ses traitements, à l'échelon individuel et sociétal, devrait être pris en considération dans les orientations thérapeutiques.

RECOMMANDATIONS :

Diagnostic et organisation de la prise en charge

Dès que le diagnostic de PR est posé, un traitement de fond doit être débuté.

L'objectif du traitement est la rémission clinique ou au minimum la faible activité pour chaque patient, afin de prévenir la progression structurale et le handicap.

La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes d'activité inflammatoire significative.

L'activité de la maladie doit être mesurée sur des critères composites valides, incluant les indices articulaires.

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.

Traitement de 1ere ligne :

Le MTX est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active : la dose optimale doit être atteinte au maximum en 4 à 8 semaines.

Chez les patients naïfs de traitement de fond, en cas de contre-indication au MTX ou d'intolérance précoce, le léflunomide ou la sulfasalazine sont une alternative thérapeutique.

Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Traitement de 2eme ligne :

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérant au MTX et en présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un biomédicament peut être proposé (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab).

En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peut être proposée. En cas d'échec (ou de contre-indication) un biomédicament doit être envisagé.

Tous les biomédicaments doivent être utilisés préférentiellement en association au MTX.

Les patients en échec d'un premier biomédicament doivent être traités par un autre biomédicament : les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un 2^e anti-TNF ou un biomédicament reposant sur une autre mode d'action.

Gestion de la rémission et prise en charge globale

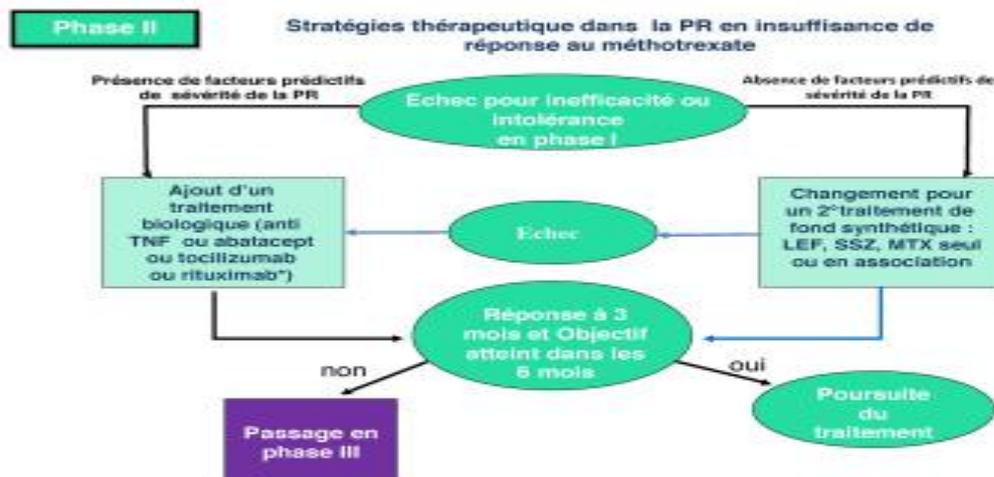
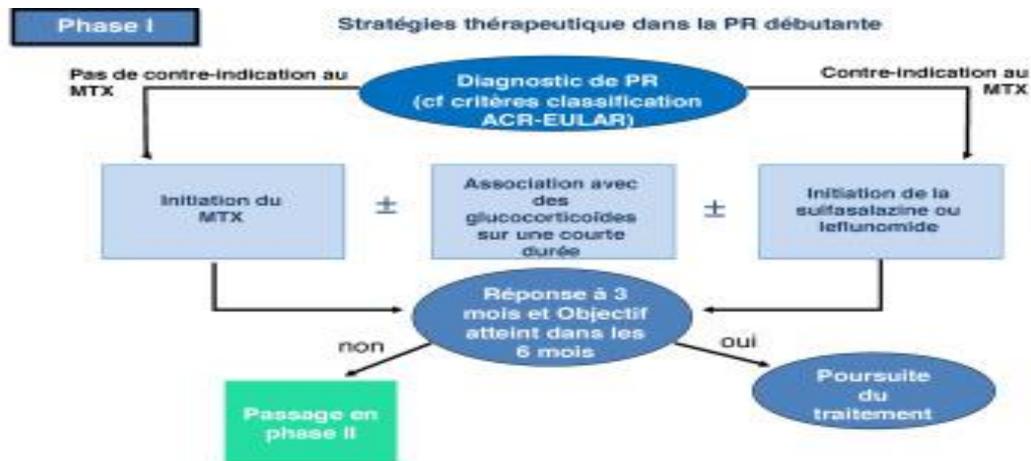
En cas de rémission persistance, et après arrêt des corticoïdes (ou décroissance à une dose ≤ 5 mg/j), on peut envisager une décroissance du biomédicament.

En cas de rémission persistante prolongée, une réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être considérée dans le cadre d'une décision médicale partagée entre le patient et le médecin.

Le choix et l'adaptation thérapeutiques doivent intégrer d'autres facteurs que la mesure de l'activité de la maladie comme la progression structurale, les maladies associés, la tolérance des traitements et l'avis du patient.

Une prise en charge globale du patient atteint de PR doit être proposée, intégrant outre les traitements médicaux, des mesures d'éducation thérapeutique,

la prise en charges des comorbidités et selon les cas un soutien psychologie, un accompagnement socioprofessionnels, la rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie. (Smolen S et al., 2013)



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

Rituximab* : antécédent personnel de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent personnel de sclérose en plaque, antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans



Figure 25 : Stratégie thérapeutique de la PR

Recommandations ASAS/EULAR pour la prise en charge thérapeutique de la spondylarthrite

1 Le traitement de la SA doit être adapté en fonction : des manifestations actuelles de la maladie (axiale, périphérique, enthésitique, extra articulaire), du niveau des symptômes, des constatations cliniques et des facteurs pronostiques (activité/inflammation, douleur, fonction, handicap, atteinte radiographiques, coxite, déformation rachidiennes), du statut général (âge, sexe, comorbidités, médications), le souhait des patients

2 Le monitoring comprend : les données du patient, les paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie selon les recommandations du groupe ASAS. La fréquence du suivi doit être décidée au cas par cas, en fonction de la sévérité des symptômes et de la nature du traitement médicamenteux

3 La prise en charge optimale requiert des procédures pharmacologiques et non pharmacologiques

4 Les procédures non pharmacologiques incluent l'éducation des patients et les exercices réguliers (individuels ou en groupe), les associations de patients et les groupes d'entraide peuvent être utiles

5 Les AINS sont recommandés en première ligne en cas de douleur et raideur. En cas de risque digestif, les agents gastro protecteurs et les coxibs peuvent être utiles.

6 Les antalgiques comme le paracétamol et les opiacés peuvent être considérés pour le contrôle de la douleur en cas d'insuffisance, d'intolérance ou de contre - indication des AINS.

7 Les injections locales de cortisoniques peuvent être envisagées. Il n'y a pas de preuve d'efficacité de la corticothérapie générale sur l'atteinte axiale.

8 Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des traitements d'action lente (SZP, MTX) sur l'atteinte axiale. La SZP peut être utilisée en cas d'arthrite périphérique.

9 Les anti-TNF sont indiqués en cas d'activité élevée et persistante de la maladie et échec des autres traitements, selon les recommandations ASAS. En cas d'atteinte axiale, il n'y a pas de nécessité d'un traitement de fond préalable ou concomitant aux anti-TNF.

10 La prothèse articulaire est à envisager, même chez le sujet jeune, en cas d'atteinte prouvée radiologiquement avec douleur et retentissement fonctionnel important. La chirurgie rachidienne est utile chez certains patients.

Dans la SpA, selon les recommandations ASAS, « *les anti-TNF- α sont indiqués en cas d'activité élevée et persistante de la maladie et échec des autres traitements. En cas d'atteinte axiale, il n'y a pas de nécessité d'un traitement de fond préalable ou concomitant aux anti TNF- α* ». (Zochling G et al., 2006)

Recommandation de la prise en charge du RP

Dans le RPs, selon le CRI/SFR, les anti-TNF α sont indiqués dans les cas suivants

- « *RPs actif avec au moins trois articulations douloureuses et trois articulations gonflées et un jugement global par le médecin de l'activité supérieur à 4 (EVA de 0 à 10) ;*

- *patients en échec d'au moins un des traitements de fond (méthotrexate à 15 mg/semaine, léflunomide à 20 mg/jour ou SAZP à 2 g/jour). »*

Dans le RP et la SA, les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- Pour les formes axiales : amélioration du BASDAI d'au moins 2 points sur une échelle de 0 à 10.

- Pour les formes périphériques : amélioration d'au moins 30% du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 12 semaines de traitement, le traitement anti-TNF sera considéré comme insuffisamment efficace et arrêté. (Smolen S et al., 2013)

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le respect des recommandations des prescriptions initiales hospitalières (PIH) et du renouvellement hospitalier des immunothérapies prescrits dans le traitement de ces maladies.

Pour étayer cette étude de nombreux objectifs secondaires se sont ajoutés :

- Déterminer le nombre d'immunothérapies prescrites depuis 2001 par patients et par maladies
- Déterminer le nombre d'immunothérapies prescrites par maladie chaque année depuis 2001
- Déterminer le pourcentage de renouvellement de la PIH
- Déterminer le nombre de patients suivis dans le service par molécules
- Déterminer le nombre de patients suivi depuis 2001, le nombre de patients perdus de vue
- Déterminer le nombre de patients pour lesquels le bio médicament a été initié au CHU et ayant quitté le CHU
- Déterminer la maintenance thérapeutique moyenne par patient et par molécule
- Déterminer le pourcentage de patients en rémission, bons répondeurs, répondeurs modérés et non répondeurs selon les critères EULAR

MATERIELS ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle du 1er janvier 2001 au 1er janvier 2014 au sein du service de Rhumatologie du CHU de ROUEN chez des patients atteints de PR, SA et RP traités par une ou plusieurs immunothérapies.

1 PRESCRIPTION INITIALE HOSPITALIERE

La prescription de ces immunothérapies est régie par une législation particulière. Ces médicaments sont obligatoirement prescrits initialement à l'hôpital par un médecin spécialiste (rhumatologue, gastro-entérologue, oncologue, médecine interne, dermatologue, pédiatrie). Cette restriction est justifiée par la nécessité d'effectuer, dans des établissements disposant de moyens adaptés, le diagnostic des maladies pour lesquelles le traitement est habituellement utilisé. (Article R5121-87 du CSP).

Ces immunothérapies sont toutes classées dans la classe des médicaments d'exceptions. Ce sont des médicaments très coûteux, utilisés dans des cas précis. Une liste est créée tous les 5 ans. Ils sont pris en charge par l'assurance maladie lorsqu'ils sont prescrits « sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception » conforme au modèle cerfa 12708*02 laquelle comporte 4 volets.

Le premier volet est à conserver par le patient, le deuxième et le troisième volet est à joindre à l'assurance maladie dont un est destiné au contrôle médicale. Enfin le quatrième et dernier volet est à conserver par le pharmacien pendant 3 ans.

Parmi les neuf immunothérapies étudiés seulement sept ont une forme médicamenteuse permettant aux patients une injection sous cutané à leur domicile et ainsi pouvant répondre à une PIH et à un renouvellement d'un médecin spécialiste.

Avant 2006, les renouvellements de ces PIH se réalisaient tous les 6 mois par un médecin spécialiste. La durée de prescription est passée ensuite à 1 an.

2 CRITERES D'INCLUSION

Les personnes inclus dans cette étude sont des patients souffrant de PR, de SA ou de RP selon les critères d'inclusion de l'ACR, EULAR ou de l'ASAS. Ils sont suivis au sein du CHU de ROUEN dans le service de rhumatologie entre janvier 2001 et janvier 2014.

Les patients été inclus suivant ces critères :

Critères d'inclusion :

- Immunothérapies prescrits pour une PR, une SA et un RP
- Patients ayant reçu une ou plusieurs immunothérapies SC
- Patients suivis au sein du service de Rhumatologie du CHU de Rouen

Critères d'exclusion :

- Immunothérapies prescrits pour une autre maladie
- Patients ayant seulement reçu une ou des immunothérapies IV.
- Patients non suivi dans le service de Rhumatologie du CHU de Rouen.

3 RECUEIL DE DONNEES

Les données étaient recueillies à partir des dossiers informatiques des patients via le logiciel CDP2. Une base de données a été constituée avec les patients atteints de PR, SA et RP et ayant reçu au moins une injection d'immunothérapie entre janvier 2001 et janvier 2014. Via le logiciel CDP2 du CHU, les données étaient recueillies grâce aux comptes rendus de consultation pour le renouvellement des biomédicaments (1 à 2 fois par an).

Pour chaque patient, les données sont recueillies à partir de la primo prescription d'immunothérapie puis après chaque consultation semestrielle. L'arrêt du recueil des données s'effectue lors du non renouvellement ou du switch de traitement ou en janvier 2014 à la fin de l'étude

A partir de ces consultations, différentes données ont été recueillies pour chaque patient :

- Nom
- Prénom
- Sexe
- Pathologie
- Nom du rhumatologue traitant
- Date d'initiation de la ou des molécules
- Date(s) de renouvellement de la ou des molécules
- Posologies et rythme d'administration
- Motifs d'arrêt
- Activité de la maladie évaluée avant et après le traitement à chaque consultation. (DAS 28 pour la PR, BASDAI pour la SA)
- Les traitements DMARDs

Toutes ces données ont été recueillies à l'aide d'un tableur EXCEL permettant de réaliser des analyses statistiques.

Résultats

1 Caractéristiques des patients

Notre étude inclut 672 patients ayant été suivis ou encore suivis au sein du service de Rhumatologie du CHU de ROUEN. Ces patients ont au moins reçu une immunothérapie sous cutané lors de leur traitement de leur maladie inflammatoire chronique (PR, SA, RP).

Au sein de ces 672 patients, on retrouve 219 hommes (33%) et 457 femmes (67%).

Les patients atteints de PR étaient principalement des femmes avec un DAS28 à 5,5 à l'introduction de l'immunothérapie. Ils sont principalement traités avec du MTX.

Les patient atteints de SA étaient principalement des femmes avec un BASDAI moyen à 59 à l'introduction de l'immunothérapie. Ils sont principalement traités sans mise en place de DMARD avant l'introduction d'une immunothérapie.

Les patients atteints de RP étaient principalement des femmes avec un DAS28 à 4 et un BASDAI à 57 à l'introduction du biomédicament. Ils avaient principalement un DMARD avant l'introduction de la biothérapie.

Pathologie	donnés	résultats
PR	Femmes, n(%)	152 (71)
	DAS 28, moy	5.5
	Biothérapie en monothérapie, n(%)	28 (13)
	Biothé + dmards, n(%)	186 (87)
	<ul style="list-style-type: none"> • MTX, n(%) • SLZ, n(%) • LFN, n(%) 	153 (71) 4 (2) 29 (14)
SA	Femmes, n(%)	237 (67)
	BASDAI, moy	59
	Biothérapie en monothérapie, n(%)	244 (68)
	Biothé + dmards, n(%)	112 (32)
	<ul style="list-style-type: none"> • MTX, n(%) • SLZ, n(%) • LFN, n(%) 	86 (24) 20 (6) 6 (2)
RP	Femmes, n(%)	64 (63)
	DAS 28, moy	4
	BASDAI, moy	57
	Biothérapie en monothérapie, n(%)	40 (39)
	Biothé + dmards, n(%) <ul style="list-style-type: none"> • MTX, n(%) • SLZ, n(%) • LFN, n(%) 	62 (61) 58 (57) 3 (3) 1 (1)
TOTAL	Femmes, n(%)	453 (67)

	DAS 28, moy	4.75
	BASDAI, moy	58
	Biothérapie en monothérapie, n(%)	312 (46)
	Biothé + dmards, n(%)	360 (54)
	• MTX, n(%)	297 (44)
	• SLZ, n(%)	27 (4)
	• LFN, n(%)	36 (5)

Tableau 12 : Caractéristiques des patients

2 Traitement par DMARDs à l'introduction de biomédicament

La Société Française de Rhumatologie pour la PR recommande la mise en place du MTX comme traitement de fond de première ligne. Les pourcentages obtenus et le tableau ci-dessous démontre le bon suivi des recommandations.

DMARD		PR (n=214)	SA (n=356)	RP (n=102)
MTX	NB	153	86	58
	%	71%	24%	57%
SLZ	NB	4	20	3
	%	2%	6%	3%
LFN	NB	29	6	1
	%	14%	2%	1%
ABSENCE DE DMARDS	NB	28	244	40
	%	13%	68%	39%

Tableau 13 : Nombre de DMARD utilisés

Malgré tout, 28 patients n'ont jamais reçu de traitement de fond lors de la mise en place de leur traitement. 71% des patients ont eu recours à un seul DMARD principalement le MTX.

Seulement 4% de la population étudiées ont eu recours à deux DMARDs. Malgré la mise en place d'un traitement de fond, 55% des patients ont eu recours à un traitement corticoïde pour traiter les poussées inflammatoires de ce rhumatisme.

Dans la SA, 68% des cas étudiés n'ont jamais eu recours à un DMARD, seulement 32% des patients ont reçu un traitement de fond avec la mise en place d'une immunothérapie.

Pour le RP, 61% des malades ont reçu un DMARD, le MTX est la molécule principalement utilisée comme dans la PR.

3 Mise en place de l'immunothérapie

Lorsque le traitement par DMARD ne permet pas une stabilisation de la maladie et une rémission, les rhumatologues mettent en place un autre traitement : l'immunothérapie. Elle peut être associée ou non au traitement de fond.

	Nombre de patients étudiés	Nombre d'immunothérapies prescrites
PR	214	332
SA	356	536
RP	102	161
TOTAL	672	1029

Tableau 14 : Nombre d'immunothérapies prescrites par maladie

Pour chaque maladie, le nombre d'immunothérapie prescrite est supérieur à celui des patients étudiés à cause d'échecs primaires, d'échappements ou d'intolérances (1,5 immunothérapies en moyenne par patient).

3.1 Prescriptions initiales hospitalières

Pour chaque patient, les immunothérapies prescrites ont été répertoriées et rapportées dans un graphique. Toutes les immunothérapies sont représentés (SC ou IV), puisque certains cas incluait des immunothérapies IV dans le traitement reçu.

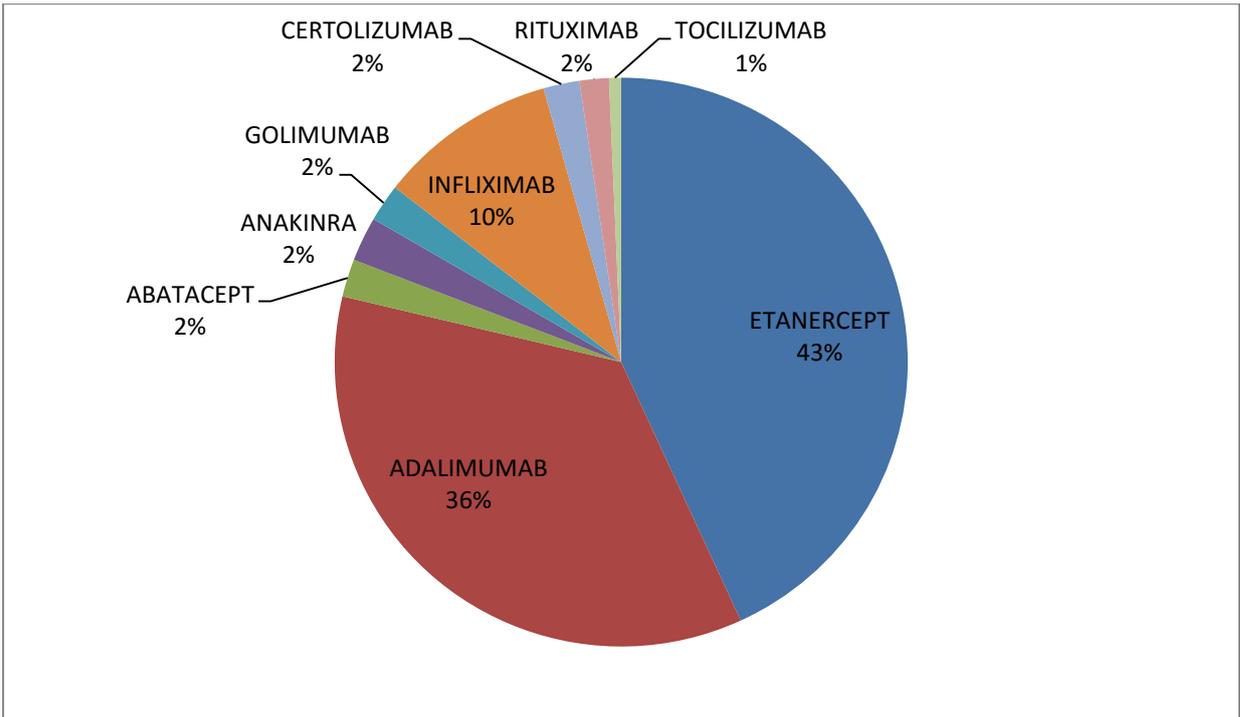


Figure 27 : Immunothérapies prescrites tous RIC confondus

La molécule la plus prescrite est l'etanercept (ENBREL) avec 43% des PIH (n=444), suivi de l'adalimumab, l'infliximab, l'abatacept, l'anakinra, du golimumab, du certolizumab, du rituximab et du tocilizumab.

Pour la PR, la prescription d'immunothérapies se représente ainsi :

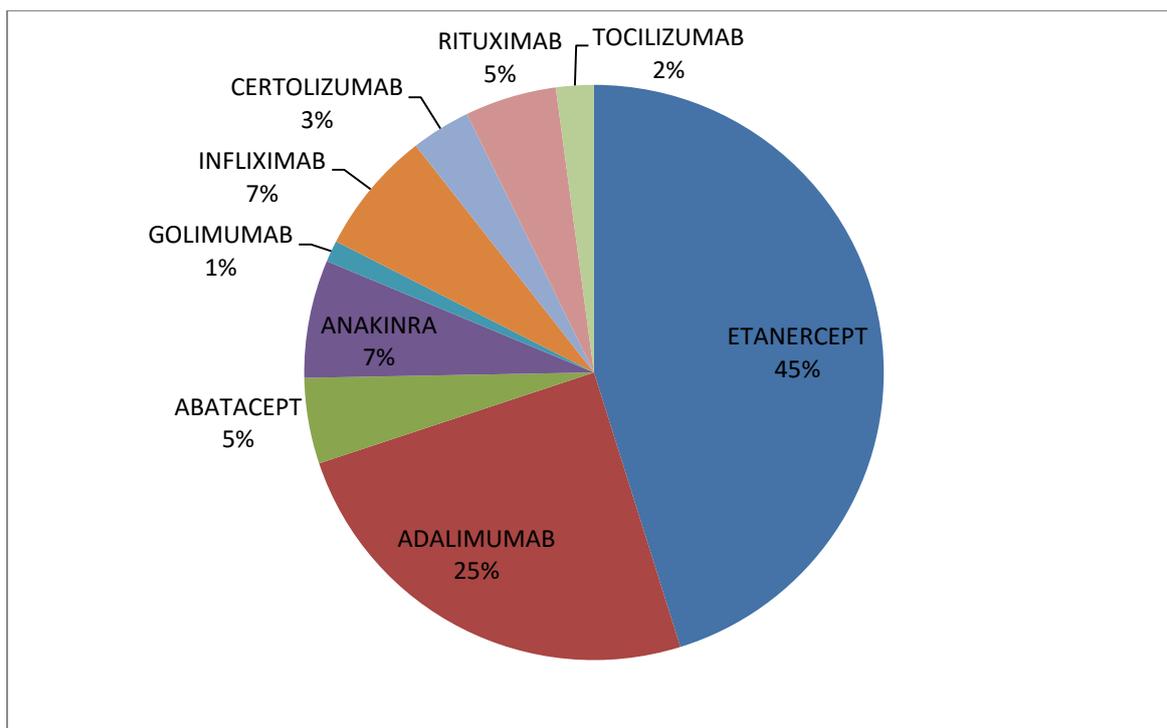


Figure 28 : Prévalence des molécules prescrites dans le traitement de la PR

L'immunothérapie la plus prescrite est l'étanercept (45%) suivi de l'adalimumab (25%) de l'infliximab, de l'anakinra, de l'abatacept, du rituximab, du certolizumab, du tocilizumab et du golimumab.

Pour la SA, la prescription d'immunothérapies se représente ainsi :

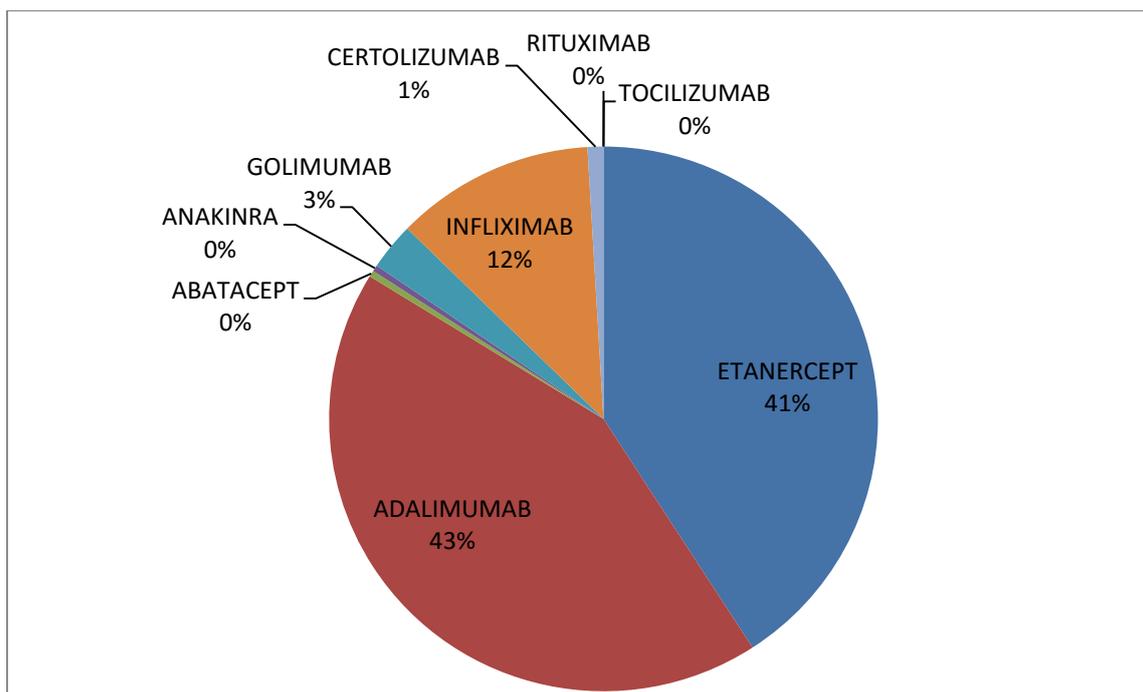


Figure 29 : Prévalence des molécules prescrites dans le traitement de la SA

Deux molécules se distinguent avec un pourcentage de prescription presque identique, l'adalimumab (43%) et l'éтанercept (41%).

Pour le RP, la prescription d'immunothérapies est répartie de la façon suivante :

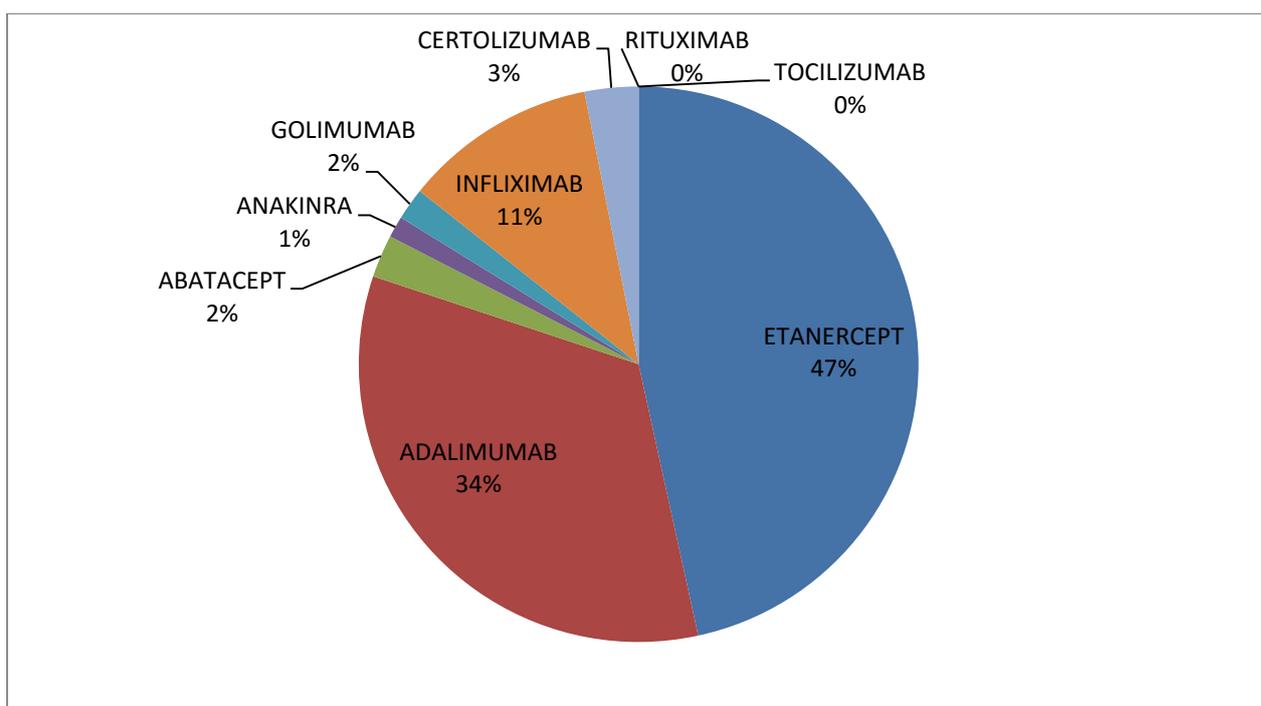


Figure 30 : Prévalence des molécules prescrites dans le traitement du RP

L'étanercept est encore la molécule la plus prescrite (47%) suivie de l'adalimumab (34%) puis de l'infliximab, de certolizumab, de l'abatcept, du golimumab et de l'anakinra.

3.2 Prescriptions par patients

Pour chaque patient, la mise en place de la première immunothérapie implique un risque de mauvaise tolérance ou de non réponse efficace à la molécule.

Immunothérapies	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TOTAL	422	177	50	14	6	1	1			1
PR	143	49	12	5	4					1
SA	220	96	32	6	1		1			
RP	59	32	6	3	1	1				

Tableau 15 : Nombre d'immunothérapies prescrites par patient

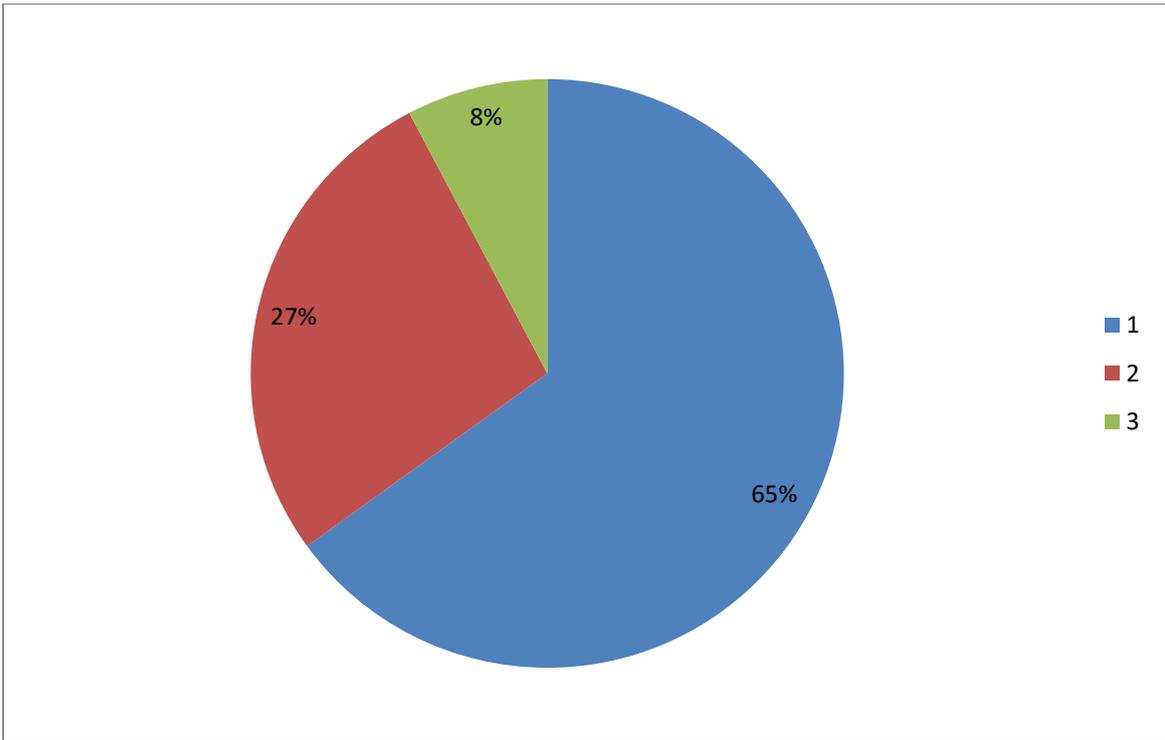


Figure 31 : Nombre d'immunothérapies prescrites par patient tous RIC confondus
 Dans 65% des cas l'utilisation d'une seule molécule suffit à la diminution des effets de la maladie avec par la suite une rémission possible.

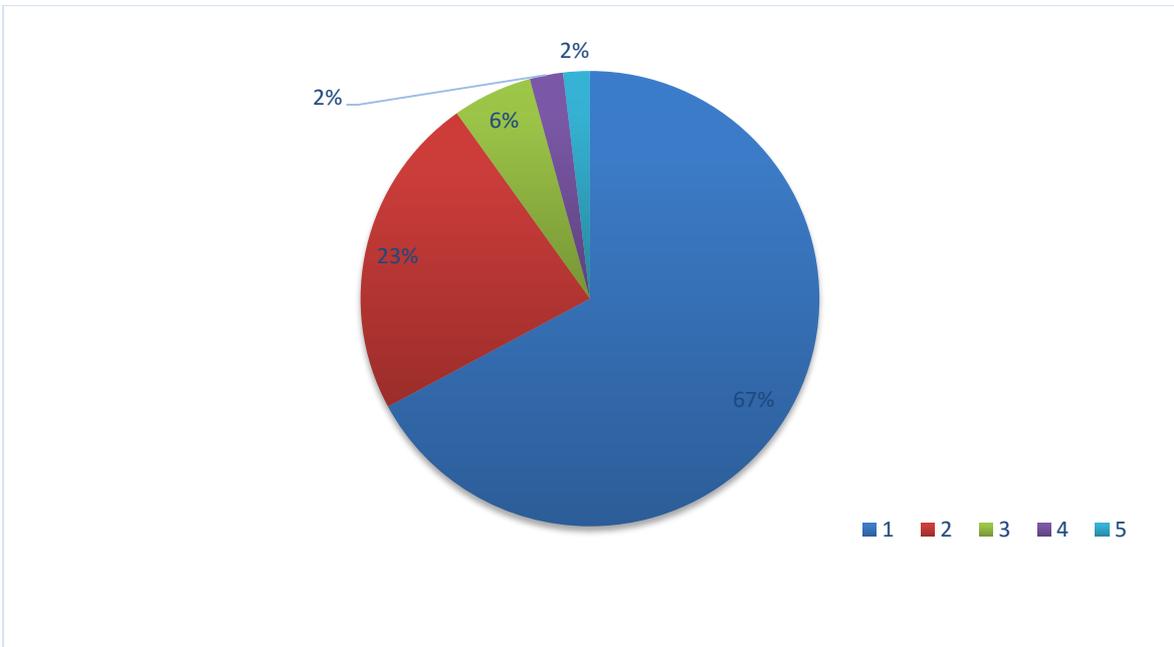


Figure 32 : Nombre d'immunothérapies prescrites par patient lors de leur traitement (PR)
 67% des patients ont reçus une seule molécule pendant le traitement contre 23% pour deux molécules, 6% pour trois molécules et 2% pour quatre et cinq molécules différentes.

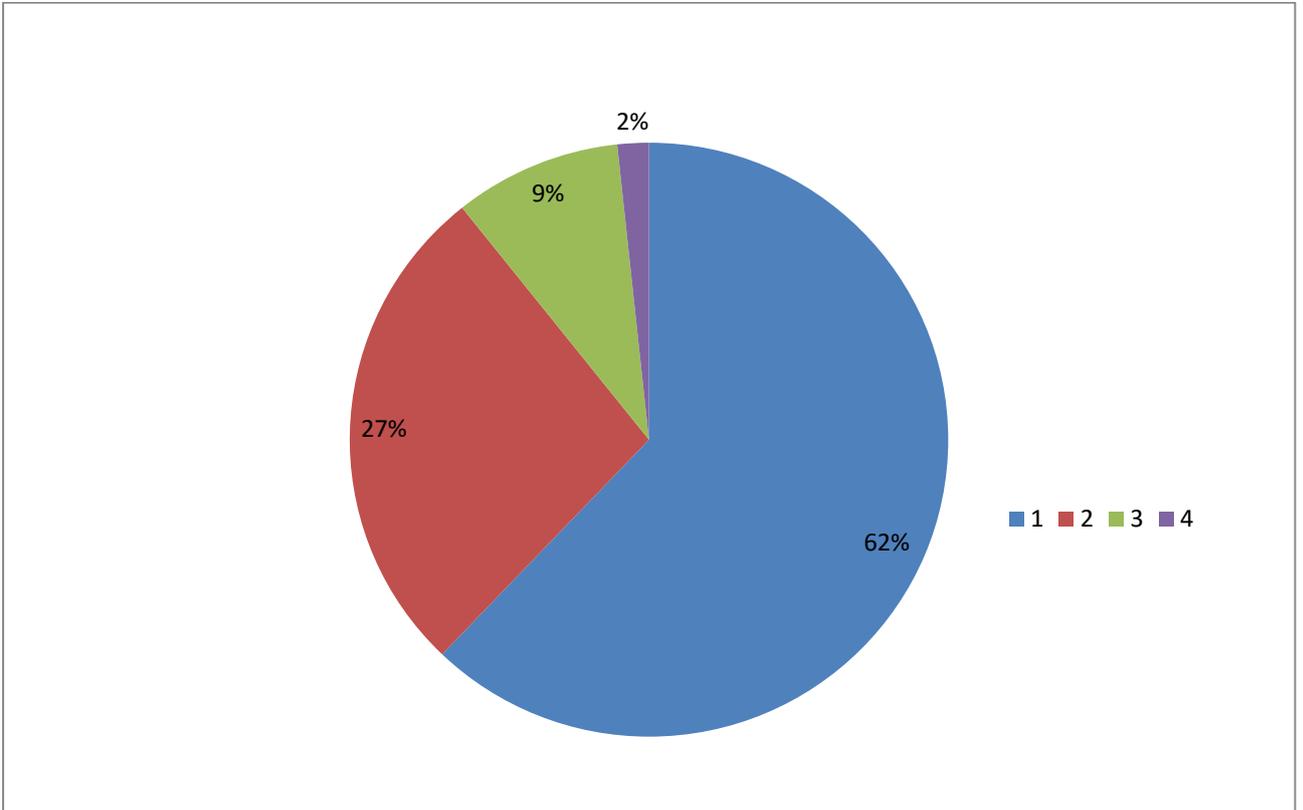


Figure 33 : Nombre d'immunothérapies prescrites par patient lors de leur traitement (SA)

Comme pour la PR, un pourcentage équivalent (62%) de patients ayant reçus une seule molécule pour traiter leur maladie.

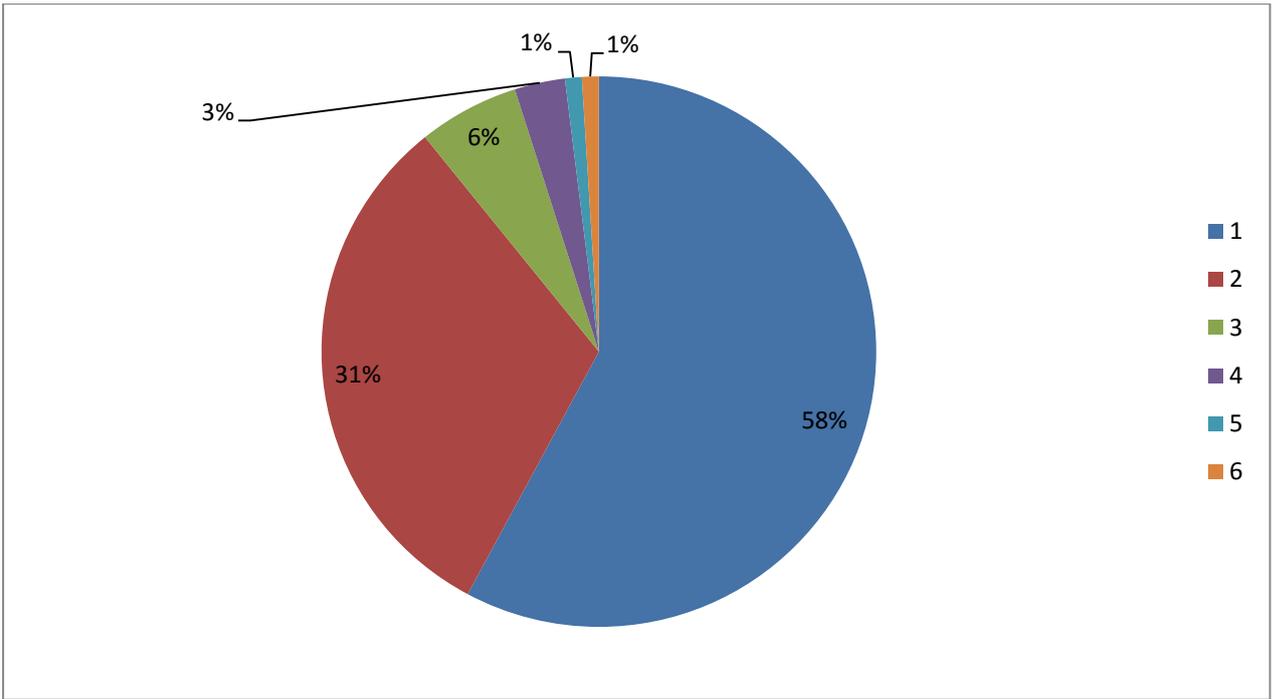


Figure 34 : Nombre d'immunothérapies prescrites par patient lors de leur traitement (RP)

Le taux de patients ayant reçu une seule molécule est comparable au deux maladies précédentes.

3.3 Immunothérapies prescrites par année

Pour chaque maladie, les graphiques ci-dessous montrent le nombre d'immunothérapies initiées chaque année au sein du service de Rhumatologie du CHU de Rouen. Ces données représentent seulement la première prescription d'immunothérapie IV et SC confondus.

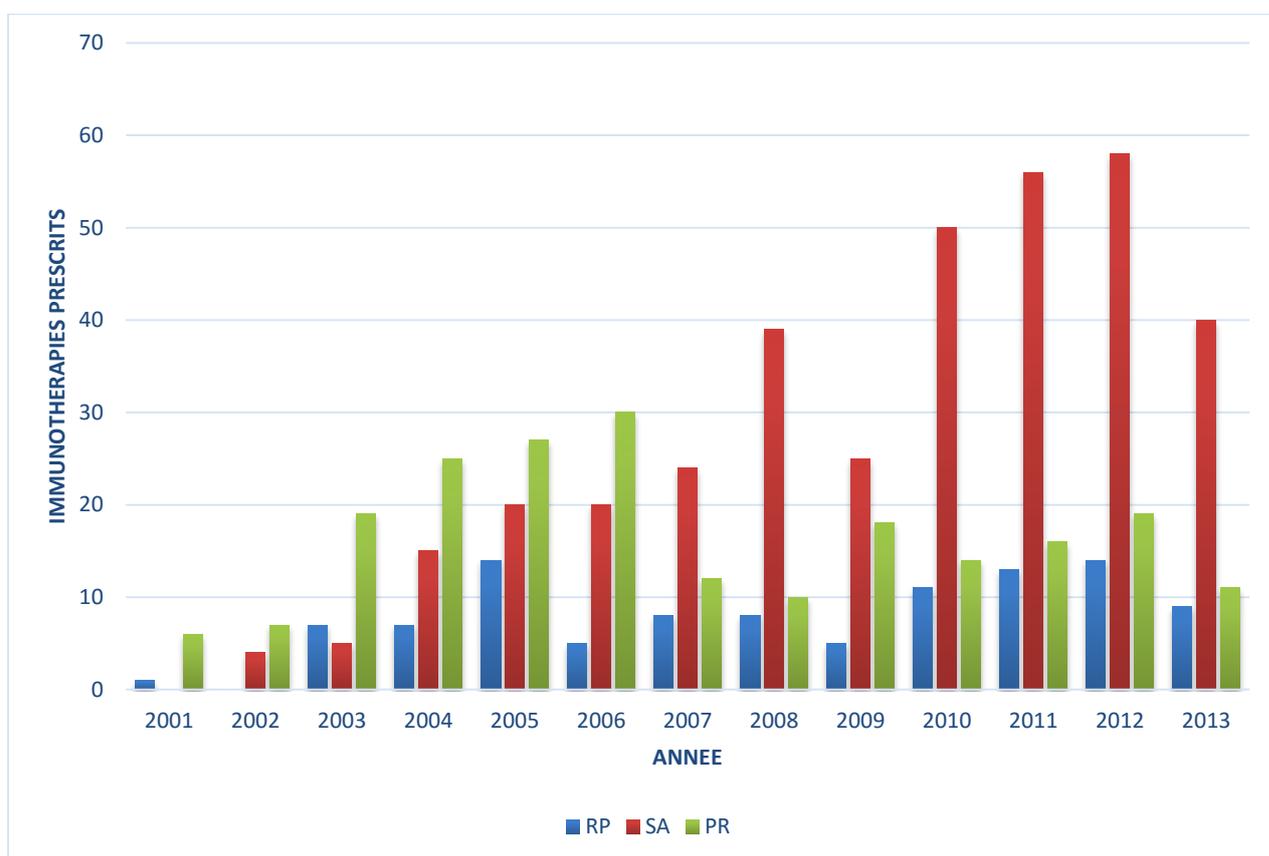


Figure 35 : Nombre d'immunothérapies prescrites par année et par maladie lors de la mise en place d'un traitement

4 Mise en place du traitement

Les médecins suivent alors les recommandations des sociétés savantes.

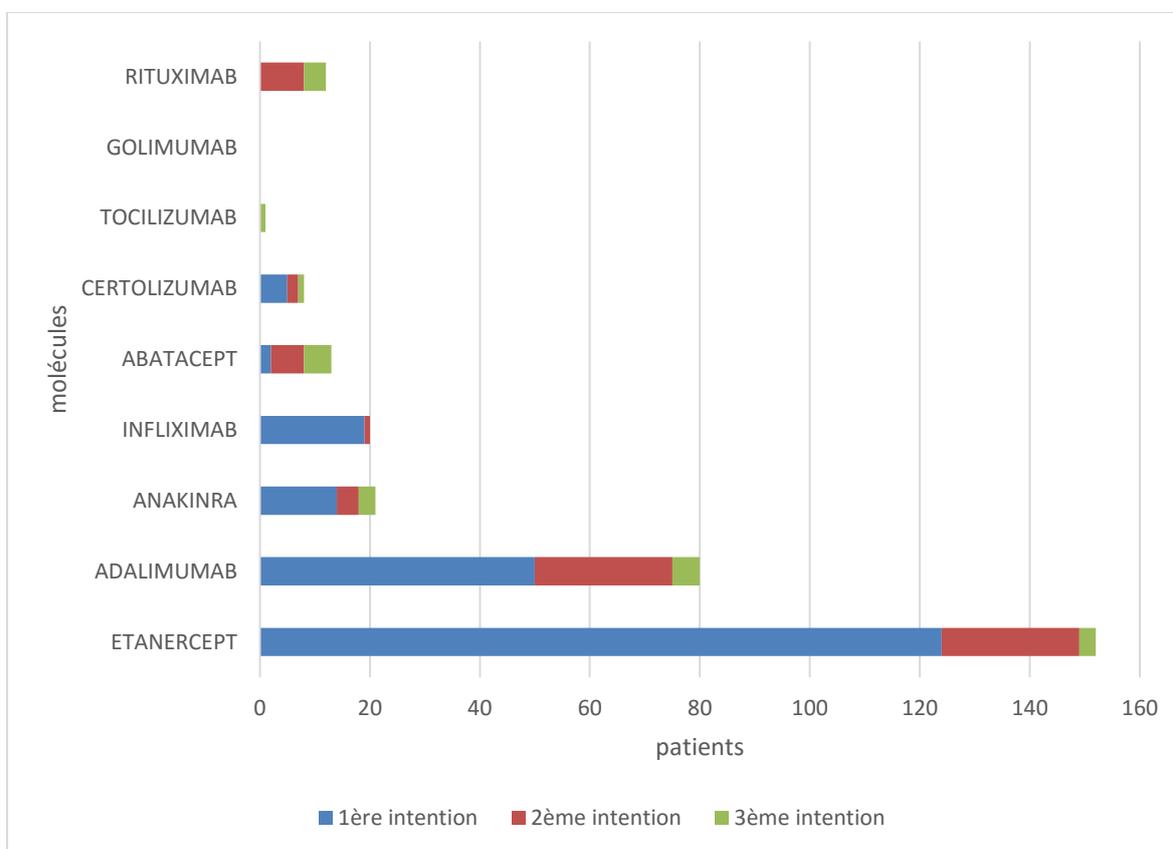


Figure 36 : Mise en place de l'immunothérapie dans la PR

L'étanercept est prescrit en première intention (n=124) suivi de l'adalimumab (n=50). Ils sont prescrits majoritairement en seconde ligne du traitement.

En 3ème et 4ème ligne de traitement, on note un changement de stratégie avec une utilisation d'autres biothérapies.

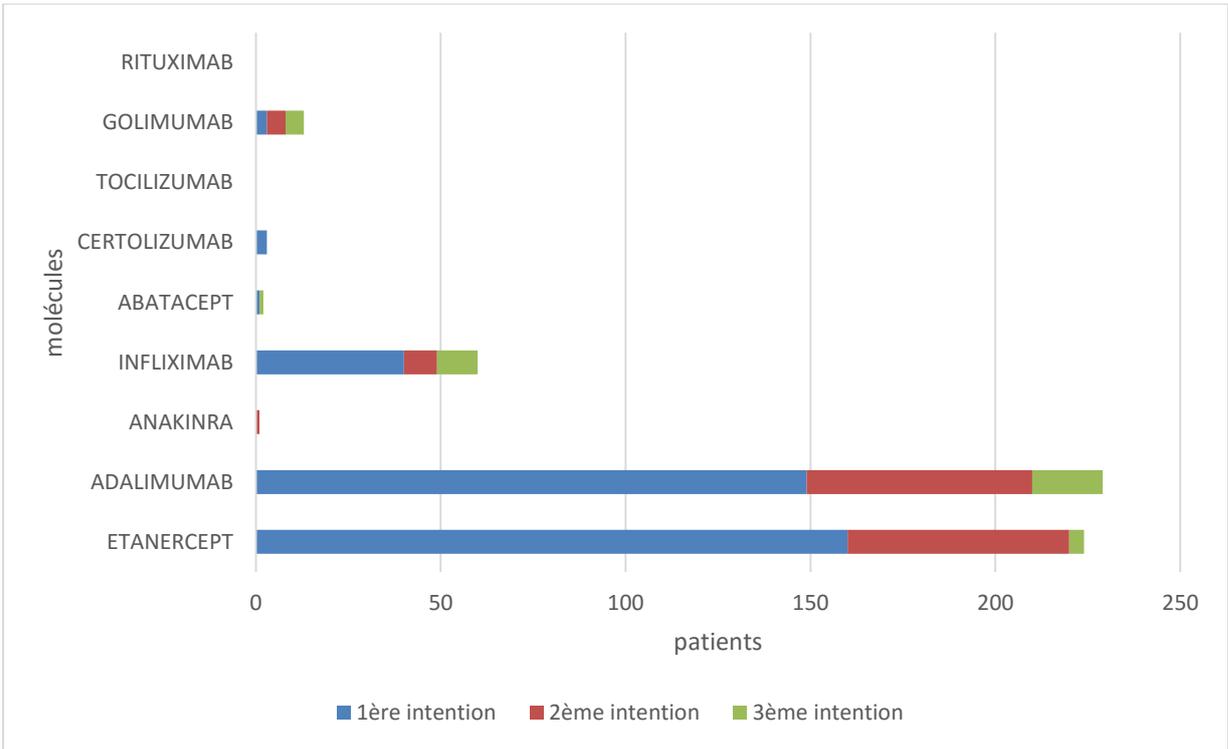


Figure 37 : Mise en place de l'immunothérapie dans la SA

L'étanercept et l'adalimumab sont prescrits en 1^{ère} intention loin devant les nouvelles molécules anti-TNF α . La prescription des anti-TNF α est largement réalisée, ils sont les seuls à avoir une AMM dans la SA.

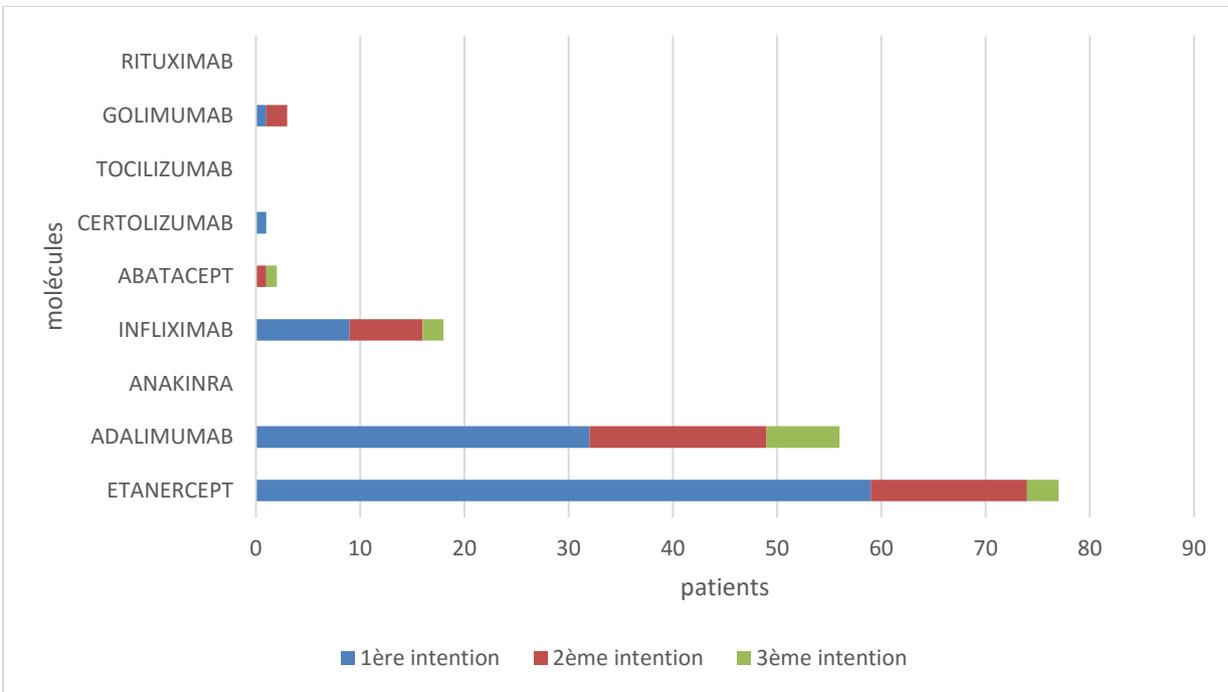


Figure 38 : Mise en place de l'immunothérapie dans le RP

Les anti-TNF α sont encore principalement utilisés et comme pour la PR et la SA l'étanercept et l'adalimumab sont principalement utilisés.

4.1 Maintenance thérapeutique

La maintenance thérapeutique a une importance capitale dans l'analyse des traitements utilisés pour traiter ces maladies. Elle permet l'estimation globale de la bonne efficacité et tolérance des molécules.

Molécules	1 ^{er} ttt	2eme ttt	3eme ttt	4eme ttt
	Moyenne (min-max)			
Etanercept	3.91 (0.01-11.17)	3.43 (0.02-9.2)	1.89 (0.88-3.35)	1.09 (1.09-1.09)
Adalimumab	4.18 (0.24-8.6)	3.03 (0.42-0.56)	0.36 (0.42-0.56)	1.8 (0.16-3.44)
Anakinra	2.81 (0.04-9.43)	1.19 (0.21-2.3)	1.86 (0.58-3.13)	0.68 (0.34-1.01)
Infliximab	2.62 (0.41-11.03)	0.38 (0.38-0.4)		
Abatacept	0.58 (0.42-0.74)	1.23 (0.1-2.6)	1.46 (0.65-3.7)	3.43 (1.11-5.75)
Certolizumab	1.2 (0.49-1.94)	0.76 (0.47-1.1)	0.98 (0.98-0.98)	
Tocilizumab			0.29 (0.29-0.29)	1.46 (1.46-1.46)
Rituximab		2.17 (0.04-6.2)	2.2 (0.04-6.3)	

Tableau 16 : Durée de traitement de la PR en année

Pour certains patients le traitement de première ligne est très bien toléré. En moyenne l'efficacité d'un traitement est évaluée au bout de 6 mois. On découvre une moyenne de durée de traitement variable entre 2 et 4 ans pour les quatre principales molécules utilisées.

Le rituximab apparait en 2^{ème} ligne comme alternative aux anti-TNF α .

Un changement de molécule peut devenir très efficace tout en respectant les recommandations des sociétés savantes. Dans chaque figure on retrouve des durées maximales très élevées montrant l'efficacité d'un traitement suite à un changement.

Molécules	1 ^{er} ttt			
	Moyenne (min-max)	2eme ttt	3eme ttt	4eme ttt
Etanercept	2.19 (0-9.55)	1.7 (0.08-8.6)	1.1 (0.09-3.04)	2.79 (2.79-2.79)
Adalimumab	1.79 (0.02-7.33)	1.97 (0.08-6.26)	2.09 (0.15-7.06)	0.58 (0.58-0.58)
Anakinra		0.07 (0.07-0.07)		
Infliximab	1.71 (0-7.8)	2.18 (0.48-4.49)	1.39 (0.47-3.72)	2.94 (0.67-5.21)
Abatacept	1.01 (1.01-1.01)		2.19 (2.19-2.19)	
Certolizumab	1.13 (0.98-1.42)			1.97 (1.97-1.97)
Golimumab		0.43 (0.21-0.6)	0.37 (0.37-0.37)	

Tableau 17 : Durée de traitement de la SA en année

On note une très bonne corrélation entre les durées maximales des deux anti-TNF α prescrits pour traiter la SA. Que ce soit en première ligne ou en deuxième ligne les durées maximales sont supérieures à 6ans.

Molécules	1^{er} ttt			
	Moyenne (min-max)	2eme ttt	3eme ttt	4eme ttt
Etanercept	2.38 (0.09-9.49)	2.99 (0.21-8.99)	0.56 (0.56-0.56)	
Adalimumab	2.22 (0.21-10.21)	1.92 (0.26-5.29)	1.81 (0.29-3.18)	0.42 (0.42-0.42)
Infliximab	1.55 (0.27-2.24)	2.85 (0.23-5.58)	0.43 (0.33-0.54)	
Abatacept		0.08 (0.08-0.08)		0.41 (0.36-0.47)
Certolizumab	2.24 (2.24-2.24)			1.07 (1.07-1.07)

Tableau 18 : Durée de traitement du RP par année

Les anti-TNF α sont encore très bien toléré avec une durée de traitement supérieure de 2ans.

5 Suivi des patients

Pour rappel avant 2006, les patients recevaient une prescription initiale hospitalière tous les 6 mois. Après 2006 la législation a changé, la PIH est valable 1 an et doit être renouveler au bout d'un an dans un service hospitalier.

Les patients sont considérés comme ayant un bon suivi thérapeutique pour chaque renouvellement ou changement de molécules à 1 an avec les conditions de renouvellement respectées A l'inverse ils sont considérés en mauvais suivi thérapeutique si les conditions de renouvellement ou de changements de molécules ne sont pas respectées.

Certains patients n'ont pas pu être intégrés dans le bon ou mauvais suivi car ils n'ont reçu qu'une seule PIH sans renouvellement ou qu'ils ont été perdus de vue par le CHU.

Au total, tous RIC confondus, 83% des patients ont reçu un suivi régulier avec un renouvellement de PIH tous les ans. Seulement 2% des patients ont un mauvais suivi et les 15% restant ont été perdus de vue.

	Bon suivi thérapeutique	Oui	Non
PR		86%	3%
SA		80%	2%
RP		84%	1%

Tableau 19 : suivi des patients

Pour la PR le DAS 28 régit l'activité de la maladie, il est calculé à chaque visite pour la mise en place de l'immunothérapie ou pour le renouvellement de la PIH ce score est alors calculé.

On peut définir ainsi la maladie selon 4 niveaux :

- maladie très active : $DAS28 > 5.1$
- maladie modérément active : $5,1 \leq DAS28 \leq 3,2$
- maladie de faible activité $DAS28 < 3.2$
- maladie en rémission $DAS28 < 2.6$

Cette figure représente l'activité de la PR des patients lors de leur dernier rendez-vous.

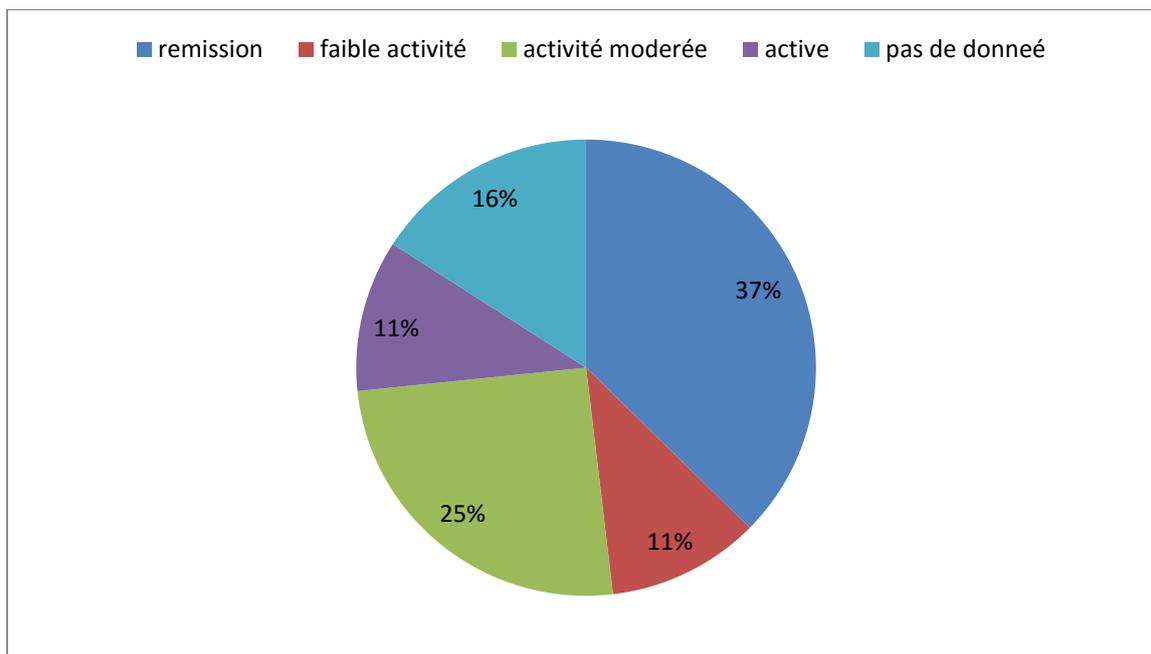


Figure 39 : Score de la PR : DAS 28

Le score était recueilli à la lecture des comptes rendus du service. Les 16% des patients sans donnée représente les patients sans renouvellement ou dont le score n'a pas été calculé lors de leur renouvellement. On note 37% de remissions, 25% des patients avec une activité modérée, 11% avec une faible activité et 11% de PR active.

Pour la SA le BAISDAI évalue l'activité de la maladie. Le score est de 0 (pas d'activité) à 100 (activité maximale). Pour notre étude, nous avons pris le BAISDAI à la mise en place du traitement puis celui du dernier rendez- vous.

Cette figure représente l'activité de la SA des patients lors de leur dernier rendez-vous :

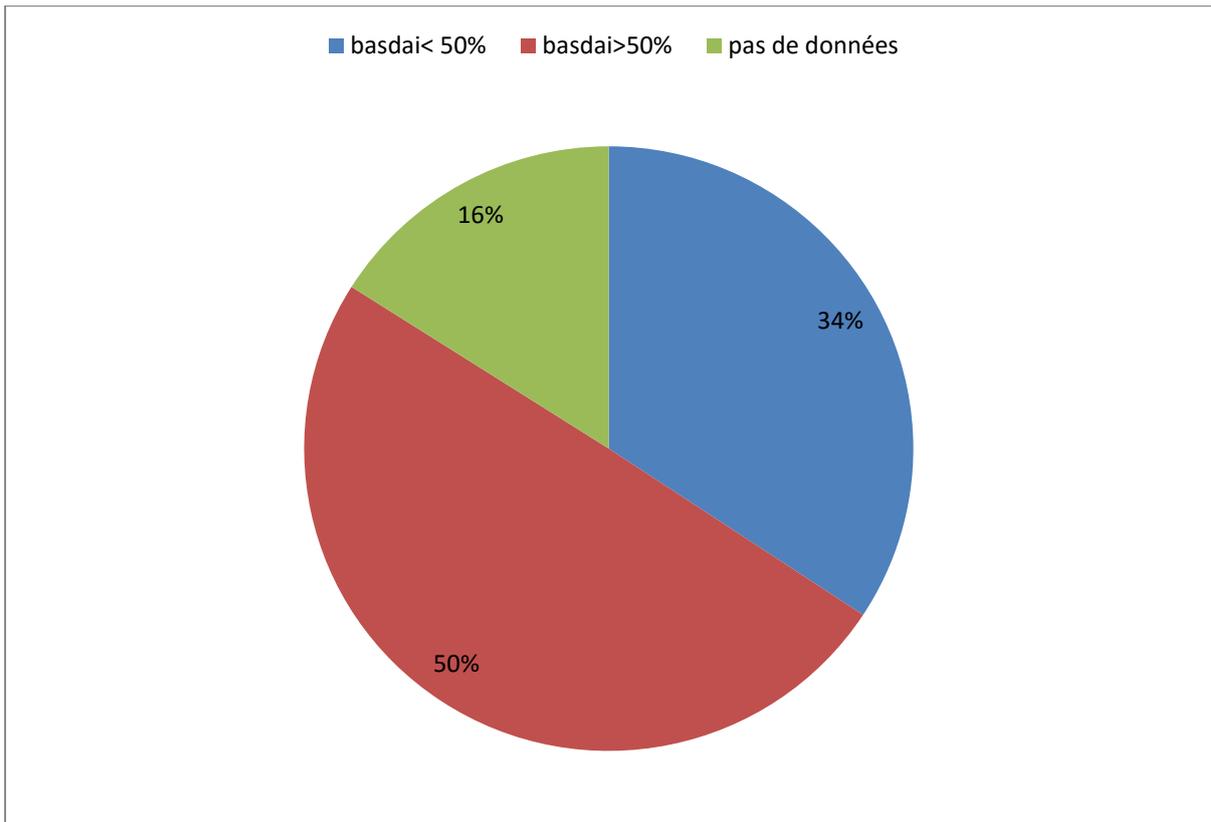


Figure 40 : Score de la SA : BASDAI

50% des patients ont un score qui a chuté de plus de 50% contre 36% pour une diminution inférieure à 50%.

Sur les 672 patients de l'étude, 34 patients ont été perdus de vue ou ont quitté le CHU pour rejoindre d'autres hôpitaux. Un tableau donc a été réalisé.

	Suivi autre CH	Perdus de vue
PR	6	2
SA	14	4
RP	7	1
TOTAL	27	7

Tableau 20 : Nombre de patient ayant quitté le suivi du CHU de Rouen

Seulement 1% des patients ont quitté le CHU sans expliquer leur choix.

DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le respect des recommandations de PIH et du renouvellement hospitaliers des immunothérapies prescrites lors de la PR, de la SA et du RP.

Le recueil de donnée a été conditionné avec la base de données récupérée dans le service de Rhumatologie lors de mon stage hospitalier en avril 2014. A partir de cette base, les patients ayant eu seulement des prescriptions d'immunothérapies IV n'ont pas été retenues. Seul les patients ayant une ou plusieurs injections d'immunothérapies SC ont été retenus et étudiés.

L'étude des patients a été réalisée de janvier 2001 à janvier 2014. Durant cette période les modalités de prescriptions et de renouvellement ont été modifiées. En effet de 2000 à 2006 le renouvellement d'immunothérapies par un praticien hospitalier s'effectuait tous les 6 mois, par la suite il se réalisait tous les ans.

1 Epidémiologie

Dans l'échantillon observé, l'incidence des maladies n'est pas représentatif de la population générale, on observe plus de SA (n=356) que de PR (n=214). La fréquence d'apparition des deux maladies est pourtant similaire. (Saraux A ; 2007).

Pour chacune des maladies, un sex-ratio est calculé dans l'étude:

- Pour la PR, l'étude indique un sex-ratio de 2,45 femmes pour un 1 homme. Ceci est peu différent du sex ratio de la population générale observé qui est de 3F/1H. (Rat A-C, EL Adssi H ; EMC)
- Pour la SA, l'échantillon indique un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme. Le résultat est différent du sex-ratio de la population générale qui est de 1,5 H/1F. (COFER)
- Pour le RP, le sex ratio calculé est de 1,68 femmes pour 1 homme. Il est un peu différent de celui de la population générale qui est de 1F/1H. (COFER)

2 Traitement de fond

Pour chaque patient, les traitements de fond aussi appelé DMARD ont été recueillis. Des recommandations de mise en place des traitements de fond ont été décrites par la Société française de Rhumatologie afin d'aider à la prise en charge efficace de ces maladies.

Pour la PR, la recommandation est la mise en place le plus rapidement possible d'un DMARD avec en première intention le MTX. Si celui-ci ne permet pas une réponse efficace, les alternatives avec le LFN ou la SLZ peuvent être essayé. Dans notre étude, 87% (n=186) des patients ont reçu un traitement de fond avec 71% des patients avec du MTX. On retrouve 13% des patients n'ayant jamais reçu de DMARD.

Dans la SA, l'échantillon indique 68% des patients n'ayant reçu aucun DMARD lors de la mise en place de leur traitement. D'après les recommandations de la SFR, il n'y a pas d'indications des DMARD dans la SA avec des manifestations axiales et/ou enthésitiques isolés. Cependant, malgré aucune étude effectuée, l'expérience clinique indique la possibilité de la mise en place d'un DMARD lors d'une atteinte articulaire périphérique non stabilisé par les AINS. (Wendling D et al ; 2014) Cela pourrait expliquer les traitements de fond observés dans l'étude pour la SA.

Pour le RP, l'échantillon indique que 60% des patients ont un traitement de fond dont 57% pour le MTX. Cela paraît logique puisque l'efficacité du MTX dans l'atteinte psoriasique a été démontrée. (Wendling D et al ; 2014)

3 Immunothérapies

Les immunothérapies permettent d'obtenir une diminution des symptômes de la maladie ce qui a pour conséquence une amélioration de la qualité de vie du patient.

Dans les 3 maladies, la mise en place d'un anti-TNF en première intention ou en association avec un DMARD est recommandée.

Pour la PR, l'échantillon étudié indique un traitement associant une immunothérapie et un DMARD dans 87% des cas. Ce résultat indique une volonté du prescripteur

d'associés les deux traitements dans la prise en charge de la PR. En effet différentes études ont été réalisées et démontrent que l'association est efficace comme l'étude PREMIER (adalimumab vs ada+MTX vs MTX). Elle montre un groupe plus élevé de patients en rémission à un an et à deux ans que les patients traiter par une monothérapie. (Breedveld FC et al ; 2006) Ou encore l'étude COMET (etanercept vs eta+MTX) qui obtient les résultats suivant : 50% des patients avec l'association en rémission contre 28% pour la monothérapie.(Emery P et al ; 2008)) Pour la SA, l'échantillon indique un traitement en monothérapie dans 68% des cas. Différentes études ont démontré l'efficacité des monothérapies versus l'association immunothérapies + DMARD.

Pour le RP, l'échantillon étudié indique que 61% des patients ont une association de traitement. Malgré l'efficacité avérée du MTX sur le psoriasis, l'association dmard+immunothérapie n'est pas démontrée vis-à-vis de l'immunothérapie seule.

Les anti-TNF α sont les traitements qui doivent être utilisés en première intention dans la PR et sont les seuls traitements ayant reçu l'AMM dans la SA et le RP. Ces indications représentent très bien les résultats obtenus dans l'étude.

En effet, dans la PR, la molécule la plus prescrite est l'éтанercept (45%) suivi de l'adalimumab (25%). Pour la SA et le RP, cela est encore plus significatif avec l'adalimumab (43%) et l'éтанercept (41%) pour la SA et l'éтанercept (47%) suivi de l'adalimumab (34%) pour le RP.

Le switch d'un anti TNF vers un autre anti TNF est donc privilégié. Malgré tout, des études réalisées sur le rituximab (REFLEX), l'abatacept (ATTAIN) ou le tocilizumab (RADIATE) révèlent une efficacité de ces molécules dans les situations de changement de biothérapie. (Boissier M-C, biothérapies en rhumatologie).

4 Durée de traitement

Avec l'étude, la durée des traitements proposés a pu être répertoriée. Pour chaque maladie, la durée maximum et la durée minimum ont été calculée afin de déterminer la durée moyenne pour chaque molécule.

Pour la PR, les anti-TNF sont les molécules les plus utilisés en première intention. L'étanercept est la molécule la plus prescrite avec plus de 50% des primo-prescriptions de l'étude. La durée moyenne calculée est de 4 ans. Cette durée conséquente indique une très bonne efficacité et une bonne réponse des patients. Une étude effectuée au sein du CHU de Nice démontre un maintien thérapeutique de l'étanercept de 68% à 24mois (Brocq O et al ; 2007), contre 65% dans notre étude. Pour l'adalimumab, le maintien à 24mois est de 66% comme dans l'étude citée ci-dessus.

De plus, on remarque une meilleure durée d'autre biothérapie autre que les anti-TNF comme l'abatacept ou le rituximab en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne.

Pour la SA, les anti-TNF sont les seuls à avoir une AMM dans la prise en charge de cette maladie. Ils sont donc abondamment utilisés. On retrouve l'étanercept et l'adalimumab en première utilisation avec une moyenne de 2 ans. Dans une étude, le maintien thérapeutique est de 76% pour l'étanercept sur 12 mois contre 59% dans notre étude. (Brocq O et al ; 2007)

Pour le RP, seule l'efficacité des anti-TNF a été démontrée par différentes études. Dans notre étude, l'étanercept et l'adalimumab sont les principales molécules utilisées avec une durée moyenne de 2,25 ans.

5 Suivi des patients

Pour chaque maladie des scores sont calculés et permettent de comprendre l'évolution de la celle-ci et l'efficacité des traitements.

Pour la PR, c'est le DAS 28 qui est calculé. Les résultats indiquent que 48% des patients sont en activité faible ou en rémission et 11% des patients ont encore une activité forte.

Pour la SA, c'est le BASDAI qui a été étudié ; 50% des patients suivis ont vu leur score diminué de 50%. Dans une étude sur l'efficacité de l'infliximab sur 6 ans le BASDAI 50 avait été atteint par 64%. (Saougou I et al ; 2010)

Le but de l'étude était de déterminer le bon suivi des renouvellements de prescription hospitalière des biothérapies administré. Les résultats obtenus toutes maladies confondues sont :

- 83% des patients avec un bon suivi du traitement et un renouvellement à 1 an
- 2% des patients avec un mauvais suivi des traitements et un non-respect des renouvellements des prescriptions initiales hospitalières.
- 15% des patients non pas plus être inclus dans le bon ou mauvais suivi car ils n'ont pas encore réalisé de renouvellement ou les données recueillies ne permettaient pas une inclusion dans les résultats.

Si l'on observe les résultats maladies par maladies, les pourcentages sont sensiblement les mêmes malgré les différences du nombre de patients inclus dans l'étude. On remarque un mauvais suivi qui ne dépasse pas les 3% des patients pour les maladies.

CONCLUSION

Notre étude nous a permis d'évaluer le suivi des prescriptions initiales hospitalières et de leurs renouvellements pour les biomédicaments indiqués dans la PR, la SPA et le RP dans le service de Rhumatologie du CHU de Rouen.

Dans cette étude les patients sont traités par des immunothérapies SC qui sont délivrés en officines grâce à leur PIH. Chaque malade gère son injection hebdomadaire ou mensuelle seul à leur domicile avec parfois un suivi chez un rhumatologue de ville et donc sans informations pour le service de Rhumatologie. Mais on remarque malgré ses injections à domicile un bon suivi des patients avec des renouvellements réalisés tous les ans au sein du service lors de la consultation annuelle pour le suivi de la maladie.

Enfin notre étude nous a permis de vérifier si les recommandations de la SFR pour la prise en charge des maladies étaient bien réalisées. Encore une fois les résultats recueillis tendent vers une très bonne prise en charge des patients tant sur le plan des molécules choisies, de leur durée de traitement et de la diminution des scores permettant d'apprécier l'évolution de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- A-C Rat, H El adssi. Epidémiologie des maladies rhumatismales. EMC 14-001-A-10.
- Amor B, Dougados M, Mijiyava M. Critères de classification des spondylarthropathies. Rev Mal Osteoartic (1990) ; 57 : 85-89
- Anderson JS, Wells G, Vanhoem Ac, Jelson DT. Factors prediding reponse to traitement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum (2003) ; 43 : 22-29
- Banwarth B, Labat L, Moride Y, Schaefferberke T. Methrothexate in rheumatoid arthritis. An update. Drugs (1994) ; 47 : 25-50.
- Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du methotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Rev Rheum Mal Osteoartic (2002) ; 69 : 34-43.
- Beylot-Barry M, Le Maitre M. Methotrexate. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2001) ; 138 : 833-835.
- Boissier M-C. Biothérapies en rhumatologie. Springer-verlag France, Paris 2011 : 35-36.
- Boissier M-C. Biothérapies en rhumatologie. Springer-verlag France, Paris 2011 : 92-107.
- Boissier M-C. Biothérapies en rhumatologie. Springer-verlag France, Paris 2011 : 59-61.
- Breedveld FC, Weismann MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R et al. The PREMIER study : a randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab + MTX versus MTX alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methothrexate traitement. Arthristis Rheum (2006) ; 54 : 26-37
- Brissaud P. Nouvelle decouvertes sur les modes d'action du leflunomide. www.rhumato.net, consulté le 2 février 2016
- Brocq O, Roux C-H, Albert C, Breuil V, Aknouche N, Ruitord S et al. Maintien thérapeutique des trois anti-TNF disponibles dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique : à propos de

- 571 prescriptions d'anti-TNF chez 442 patients sur une période de 6ans. Revue du Rhumatisme (2007) ; 74 :242-249.
- Burton PR, Clayton DG, Carder LR, et al. Association scan of 14,500 non synonymous SNPS in four diseases identifies autoimmunity variants. Nat Genet (2007) ; 39 : 1329-37
 - Collège Français des Enseignant en rhumatologie, ITEM 123 et 282
 - Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques. EMC 14-220-A-20.
 - Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitements. EMC 14-220 A-20.
 - Damiano J. Biothérapie dans les rhumatismes inflammatoires. EMC 27-080-A-12.
 - Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis : the interleukin -6-receptor. Rheumatology (2010) ; 49 : 15-24.
 - Dorosz 2013
 - Dougados M, Van der linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum (1991) ; 34 : 1218-1227
 - Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid rthritis (COMET) : a randomized, double-blind parallel treatment trial. Lancet (2008) ; 372 : 375-382
 - Fautrel B, Cherin P. Interêt des molécules anti-TNF α dans les maladies inflammatoires et infectieuses. Revue de medecine interne (2001) ; 21 : 872-888.
 - Fournié B, Crognier L, Arnaud C, Zabraniecki L, Lascaux Lefebvre V, Marc V et al. Proposition de critères de classification du rhumatisme psoriasique. Etude préliminaire de 260 patients. Rev Rheum Mal Osteoartic (1999) ; 66 : 513-524
 - Fournié B, Granel J, Heraud A, Combon-Thomsen A, Pages M, Dromer C et al. HLA-B et rhumatisme psoriasique. Etude de 193 cas. Rev Rheum Mal Osteoartic (1991) ; 58 : 269-273

- Fournié B. Qu'est ce que le rhumatisme psoriasique ? Rev Rhum Mal Osteoartic (2002) ; 69 : 601-603
- Fournié B. Rhumatisme psoriasique. EMC 14-246 A-10
- Friedberg JW. Unique toxicities and resistance mechanisms associated with monoclonal antibody therapy. Hematology (2005) : 329-334.
- Fries J-F, Spiltz P, Kranes R-G, Holman H. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum (1980) ; 23 : 137-145
- Hallegua DS, Weisman Mh. Potential therapeutic uses of interleukin-1 receptor anatagonists in human diseases. Ann Rheum Dis (2002) ; 61 : 960-967.
- Harifi G, Chatelus E, Sorbet C, Gottenberg J-E, Sibilia J. De nouvelles cibles cytokiniques dans la polyarthrite rhumatoïde : le tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines. Revue du Rhumatisme (2010) ; 77 : 32-40.
- Haute autorité de santé www.has-santé.org consulté le 10mars 2016
- <http://img.medscape.com/article/726/181/Slide20.png> consulté le 13 décembre 2015
- <http://media.pharmacologycorner.com/wp-content/uploads/2009/05/tnfmacrophage.png> consulté le 13 décembre 2015
- <http://www.rheuma-online.de/typo3temp/pics/553f98d9b3.jpg> consulté le 13 décembre 2015
- Luong Bu, Gabay C. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Suisse (2014) ; 10 : 595-602
- Marcilla M, Lopez de castro JA. Peptides: the cornestone of HLA-B27 biology and pathogenetic role in spondyloarthritis. Tissue Antigens (2008) ; 71 : 495-506
- Mariette X, Cazals-Hatem D, Warzawki J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomes in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate : a 3 years prospective study in France. Blood (2002) ; 99 : 3909-3915.
- Mease PJ, Helliwell PS. Atlas du rhumatisme psoriasique (2009). Elsevier Masson : 28-31
- Merkes G-J, Allaune Y, Giraudel- Le Quntec J-S, Hilliquin P, Judel H, Kahan A et al. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Masson. (2004) : 5-13

- Merkes G-J, Allaune Y, Giraudel- Le Quntec J-S, Hilliquin P, Judel H, Kahan A et al. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Masson. (2004) : 13-14
- Merkes G-J, Allaune Y, Giraudel- Le Quntec J-S, Hilliquin P, Judel H, Kahan A et al. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Masson. (2004) : 34-36
- Merkes G-J, Allaune Y, Giraudel- Le Quntec J-S, Hilliquin P, Judel H, Kahan A et al. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Masson. (2004) 58-59
- Merkes G-J, Allaune Y, Giraudel- Le Quntec J-S, Hilliquin P, Judel H, Kahan A et al. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Masson. (2004) : 75
- Molto A, Olive A. Les anti-IL-1 : nouvelles molécules et nouvelles indications. Revue du rhumatisme (2010) ; 77 : 124-130.
- Perrot-André S, Combe B. Epidémiologie et génétique du rhumatisme psoriasique. Rev Rheum Mal Osteoartic (2002) ; 69 : 604-607
- Pertuiset E. diagnostic précoce des spondylarthropathies. La revue de médecine interne (2008) ; 29 : 596-605
- Pharm T. Physopatologie de la spondylarthrite ankylosante actuelle. Revue du rhumatisme ; 75 : 925-930
- Resnick D, Niwayama G. Entheses and enthesopathy. Radiology (1983) ; 146 : 1-9)
- Rose-Johns S, Scheller J, Elson G, et al. Interleukin-6-biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors : role in inflammation and cancer. J Leukoc biol (2006) ; 80 : 227-236.
- Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis validation and final selection. Ann Rheum Dis (2009)
- Rudwalit M, Van der heijde D, Khan MA et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis (2004) ; 63 : 535-543
- Sany J, Aho K, Palusuo T, Karkei P. Marker antibody of rheumatoid arthritis : diagnostic and pathogene implications. Semm arthritis Rheum (1994) ; 23 ; 379-387
- Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, conception actuelle. John Libbey. (2003) : 9-15

- Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, conception actuelle. John Libbey. (2003) : 5-7
- Saougou I, Markatseli T, Voulgari P. Maintien de la réponse clinique au traitement par infliximab au cours de la spondylarthrite ankylosante : suivi à 6ans. Revue du Rhumatisme (2010) ; 77 : 480-484
- Saraux A. Epidémiologie des maladies rhumatismales en France. Rev Rhum (2007) ; 74 : 9-11
- Say J, Combe B, Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, aspects clinique. Elsevier SAS, Appareil locomoteur. (1997) ;14-220-A-10
- Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis : results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum (2000) ; 43 : 495-505.
- Sibia J, Gottenberg JE, Mariette X. Le rituximab : une nouvelle possibilité thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde.
- Sibia J, Pham T, Sordel C, Jaibac B, Claudepierre P. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. EMC-médecine 2 (2005) : 488-511
- Smolen S, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drug (2013)
- Taylor W, Helliwell PS, Gladman D, Mielants H, Marchesoni A, Mease P. A validation current classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis (2005).
- Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis : a proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum (1984) ; 27 : 361-368
- Walker A, Funch P, Dreyer N, Tolman K, Kremer J, Alarcon G, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum (1993) ; 36 : 329-339.
- Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B et al. Recommandations de la société française de Rhumatologie pour la prise en

charge en pratique courante des malades atteints de la spondylarthrite.
Revue du Rhumatisme (2014) ;81 : 6-15.

- Wendling D, Toussirot E, Streit G, Patri C. les scores d'imagerie de la spondylarthrite ankylosante. Revue du Rhumatisme (2006) ; 73 : 1311-1316
- Wong PK, Quinn JM, Sims V, et al. Interleukin-6 modulates production T lymphocyte-driven cytokines in antigen induced arthritis and drives inflammation induced osteoclastogenesis. Arthritis Rheum (2006) ; 56 : 158-168.
- VIDAL www.vidal.fr consulté le 16 janvier 2016
- Zochling J , van der Heijde D , Burgos-Vargas R , et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis (2006) ; 65 : 442-452.
- Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis(2006) ; 65 : 442-452

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



PETIT Romain

Evaluation du respect des recommandations des prescriptions initiales hospitalières et du renouvellement des biomédicaments dans la Polyarthrite rhumatoïde, la Spondylarthrite ankylosante et le Rhumatisme psoriasique.

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 112p.

RESUME

La polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasis sont des maladies rhumatismales chroniques. Elles sont traitées par différents traitements dont les immunothérapies. Ces biomédicaments ont amélioré la prise en charge de ces maladies et ont permis obtenir la possibilité d'une stabilisation voir même d'une rémission de la maladie.

Ces traitements doivent faire l'objet une mise en place particulière avec une prescription initiale hospitalière et un suivi régulier de praticien hospitalier.

L'objectif de l'étude est d'évaluer le bon respect des recommandations des prescriptions initiales hospitalières et du renouvellement des biomédicaments au sein du service de Rhumatologie du CHU de Rouen.

Cette étude inclus 672 patients suivis au sein du service de Rhumatologie du CHU de ROUEN entre janvier 2001 et janvier 2014.

MOTS CLES : Polyarthrite rhumatoïde – Spondylarthrite ankylosante – Rhumatisme psoriasique – Immunothérapie – Prescription initiale hospitalière

JURY

Président : Mr VARIN Rémi, Professeur

Membres : Mr LEQUERRE Thierry, Professeur

Mr VITTECOQ Olivier, Professeur

Mme PAYET Ana, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 4 octobre 2016