



Université Saad Dahleb Blida 1
Faculté de Médecine
Département de pharmacie

**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention
du doctorat en pharmacie**

**L'étanercept et la Polyarthrite
Rhumatoïde**

Nom de l'étudiante : BENSTAALI Sarah

Sous la direction de : Pr. Z. BOUKARA

Membres du jury :

President: Pr H. BENMHAMED

Expert: Pr A. BOUAMRA

Directeur: Pr Z. BOUKARA

Soutenu le :

**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention
du doctorat en pharmacie**

**L'étanercept et la Polyarthrite
Rhumatoïde**

Nom de l'étudiante : BENSTAALI Sarah

Sous la direction de : Pr. Z. BOUKARA

Membres du jury :

Président : Pr H. BENMHAMED

Expert : Pr A. BOUAMRA

Directeur : Pr Z. BOUKARA

REMERCIEMENTS

Je présente mes profonds respects, mes reconnaissances et mes sincères remerciements à :

Mes chers parents, mon frère et ma sœur

Pr. BOUKARA

D. OUENNAS

D. MAHFOUD

Tous les enseignants de mon cursus en pharmacie

Toute ma famille

Mes amies Amina, Linda, Roua, Chahinez, Hind, Wissem, Khaoula, Imène et Hadjer

Pour tout leur soutien, leur aide, leurs enseignements et leurs encouragements.

Table des matières :

Remerciements	3
Introduction :.....	6
Chapitre I : 1/ La polyarthrite rhumatoïde	7
1.1 /Définition de la polyarthrite rhumatoïde :	7
1.2 /Définition d'une maladie auto-immune :	8
1.3 /Fréquence de la polyarthrite rhumatoïde :	8
1.4 /Causes et facteurs de risque :.....	8
1.5 /Physiopathologie de la PR :.....	9
1.6 /Signes cliniques de la PR à la phase débutante :.....	14
1.7 /Signes biologiques de la PR:.....	15
1.8 / Signes radiologiques de la PR :	16
1.9 / Evolution de la PR (phase d'état) :.....	17
1.9.1 / Evolution articulaire :.....	17
1.9.2 / Evolution extra-articulaire de la PR :	18
1.10 /Diagnostic différentiel :	19
1.11 / Evaluation de la PR au cours du suivi médical :.....	20
1.12 / Les différents traitements actuels de la polyarthrite rhumatoïde	22
1.13 / Conseils pour mieux vivre avec la maladie	28
Chapitre II : 2/ Les anti- TNF α et autres médicaments de la Polyarthrite rhumatoïde	29
2.1 / Présentation des anti-TNF α :	29
2.2 / Rappel physiopathologique :	29
2.3 / Médicaments anti-TNF α existants :.....	30
2.4 / Mécanismes d'action des différents anti-TNF α :.....	31
2.5 / Détection de l'infection tuberculeuse : Test tuberculinique et test de libération de l'IFN γ :.....	40
2.6 / Autres médicaments pour la polyarthrite rhumatoïde :	44
2.7 / Recommandations de la Société française de rhumatologie (2014) :.....	49

Chapitre III : 3 / L'éтанercept et la polyarthrite rhumatoïde :..... 51

3.1 / Présentation de l'Etanercept :.....	51
3.2 / Indications de l'éтанercept :.....	52
3.3 / Propriétés physico-chimiques :.....	53
3.4 / Mécanisme d'action :.....	53
3.5 / Pharmacocinétique de l'éтанercept chez les patients atteints de PR:.....	54
3.6 / Efficacité de l'éтанercept (Enbrel) dans le traitement de la PR :	55
3.7 / Contre-indications du médicament Enbrel :.....	55
3.8 / Effets indésirables possibles de l'éтанercept :	56
3.9 / Description de certains effets indésirables	59
3.10 / Interactions de l'éтанercept avec d'autres médicaments :.....	63
3.11 / Mises en garde et précautions importantes.....	64
3.12 / Etanercept et l'obésité :.....	64
3.13 / Anti-TNF et covid19 :	64

Chapitre IV : 4 / Etude statistique sur l'efficacité et les effets indésirables d'Enbrel dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde :..... 66

4.1 / Description de l'étude :.....	66
4.2 / Méthode et matériel :.....	66
4.3 / But de l'étude :.....	66
4.4 / Critères d'inclusion :	66
4.5 / Données démographiques, cliniques et biologiques recueillies des patients :.....	63
4.6 / Résultats :.....	67
4.6.1 / Résultats du groupe traité par Enbrel :	
4.6.1.1 / Age :	
4.6.1.2 / Localités des patients :	
4.6.1.3 / Répartition des patients selon le sexe :	
4.6.1.4 / Tableau représentant l'évolution du NAD chez 10 patients traités par Enbrel pour polyarthrite rhumatoïde (Valeurs non retrouvées pour 5 patients)	
4.6.1.5 / Tableau représentant l'évolution du NAG chez 10 patients traités par Enbrel pour polyarthrite rhumatoïde (Valeurs non retrouvées pour 5 patients) :	
4.6.1.6 / Tableau représentant l'évolution du DAS28 CRP chez des patients atteints de PR et traités par Enbrel au cours de 3 contrôles post-cures avec un DAS28 CRP initial \geq 5.2 (sévère):	
4.6.1.7 / Tableau représentant l'évolution de la CRP chez 7 patients sous Enbrel pour PR :	
4.6.1.8 / Facteur rhumatoïde et anti-corps anti-CCP :	
4.6.1.9 / Effets indésirables rencontrés chez les patients atteints de PR et traités par Enbrel :	
4.6.1.10 / Médicaments ayant été associés à Enbrel au cours de ces suivis thérapeutiques :	

4.6.1.11 / Comorbidités :	
4.6.2 / Résultats dans le groupe de patients traités par Actemra :	
4.6.2.1 / Tableau représentant l'évolution de DAS 28 CRP chez 15 patients traités par Actemra (Tocilizumab) pour polyarthrite rhumatoïde :	
4.6.2.2 / Tableau représentant l'évolution du CRP chez 15 patients traités par Actemra (Tocilizumab) pour polyarthrite rhumatoïde :	
4.6.2.3/ Tableau représentant l'évolution du NAD chez 15 patients traités par Actemra (Tocilizumab) pour polyarthrite rhumatoïde :	
4.6.2.4Tableau représentant l'évolution du NAG chez 15 patients traités par Actemra (Tocilizumab) pour polyarthrite rhumatoïde :	
4.6.2.5 / Effets indésirables rencontrés chez les patients atteints de PR et traités par Actemra :	
4.7 / Discussion :.....	77
4.7.1 / Discussion des résultats :.....	77
4.7.1 / L'âge moyen :	
4.7.2 / Les localités des patients .	
4.7.3 / Poids moyen des patients (n=8) est de 73 kg, c'est un poids normal :	
4.7.4 / Satisfaction moyenne des patients .	
4.7.5 / Evaluation des paramètres cliniques et biologiques :	
4.7.5.1 / -CRP	
4.7.5.2 / -NAD et NAG d'Enbrel	
4.7.5.3 / -NAD et NAG d'Actemra	
4.7.5.4 / - Score DAS28 CRP :	
4.7.5.5 / Tableau représentant la moyenne des DAS28 CRP au cours des 3 contrôles pendant leur suivi thérapeutique et son interprétation, chez les 8 patients traités par Enbrel pour PR	
4.7.6 / - Effets indésirables rencontrés sous Enbrel	
4.7.7 / Obésité et Enbrel	
4.7.8 / Evaluation Enbrel versus Actemra	
4.8 / Conclusion de l'étude statistique	
V / Conclusion :	83
IV / Bibliographie :	84

Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. C'est la maladie chronique qui a bénéficié des plus importants progrès au cours de ces dernières années, que cela soit dans les domaines de la physiopathologie, du diagnostic

ou des traitements. Ceci a permis d'en améliorer considérablement la prise charge et le pronostic à tel point que la PR est maintenant considérée comme une pathologie moins sévère : rémissions cliniques plus fréquentes, diminution du handicap, moindre destruction articulaire, moindre recours à la chirurgie orthopédique palliative et amélioration de la qualité de vie. Les manifestations sévères qui étaient fréquentes dans les années 1990 existent toujours mais sont devenues plus rares. L'objectif de prise en charge unanimement admis est maintenant d'atteindre la rémission clinique, ou à défaut un faible niveau d'activité afin de prévenir les complications à moyen et long terme que sont la destruction articulaire, le handicap fonctionnel et les complications systémiques notamment cardiovasculaires, pulmonaires, métaboliques ou osseuses. Pour cela il faut parvenir à diagnostiquer tôt pour traiter tôt et traiter avec un contrôle étroit pour adapter au plus tôt la stratégie.

Depuis plus de 20 ans, les biothérapies ont une place en pratique quotidienne en rhumatologie. Les biothérapies sont des thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge d'affections liées à un dérèglement du système immunitaire comme les maladies rhumatologiques – polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante – et les affections digestives comme la maladie de Crohn, et cutanées comme le psoriasis, et même certains cancers. Contrairement aux médicaments traditionnels issus d'une synthèse chimique, les biothérapies utilisent des ressources vivantes (biologiques). Les biothérapies se présentent sous trois formes pharmacologiques :

- les anticorps monoclonaux : désignés par le suffixe « -mab » (« -ximab » si chimériques ; « -mumab » si humains ; « -zumab » si humanisés) ;
- les récepteurs des cytokines couplés au composant Fc d'immunoglobulines IgG humaines (suffixe « -cept ») dont l'étanercept ;
- les antagonistes recombinants (ils se fixent aux récepteurs mais ne délivrent pas de signal, comme anakinra, Kineret, anti-IL-1R).

Les biothérapies sont indiquées dans la PR en cas d'échec d'un DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) autre qu'une biothérapie, souvent en association à un DMARD.

Chapitre 1 : La polyarthrite rhumatoïde

1.1 / Définition de la polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune systémique du tissu conjonctif, caractérisée par une inflammation articulaire chronique évoluant par poussées. Elle provoque progressivement des déformations symétriques des articulations touchées et s'accompagnant de diverses manifestations touchant d'autres organes que les articulations.

Les articulations sont tapissées par la membrane synoviale qui sécrète un lubrifiant : la synovie. L'inflammation chasse cette couche de cellules, ce qui provoque un bourgeonnement des tissus, puis une érosion des cartilages de l'articulation qui cesse d'être normalement lubrifiée par la synovie. L'articulation est ainsi progressivement détruite et remplacée par un tissu grossier qui soude quasiment les deux extrémités des os. C'est ce qui provoque l'ankylose plus ou moins serrée de la jointure.

1.2 / Définition d'une maladie auto-immune :

C'est une pathologie caractérisée par une réaction inappropriée du système immunitaire vis-à-vis des constituants du soi (rupture de la tolérance au soi), passant par exemple par la production d'auto-anticorps qui attaquent ses propres tissus.

On distingue classiquement les maladies auto-immunes spécifiques d'organes (par exemple les maladies auto-immunes de la peau, de la thyroïde, du poumon, du foie ou de l'intestin, telles que le diabète de type 1 ou la sclérose en plaque), et les maladies auto-immunes non spécifiques d'organes également appelées maladies auto-immunes systémiques, qui peuvent comporter de nombreuses manifestations dont les arthrites (qui peuvent se voir au cours de connectivites telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique, la sclérodermie, les myosites, ou au cours des vascularites, etc.).

Les maladies auto-immunes sont souvent inflammatoires, mais doivent être distinguées des maladies auto-inflammatoires, dont les mécanismes sont très différents. Quelques très rares maladies auto-immunes ont une origine monogénique : dans ce cas, la mutation d'un seul gène est responsable de la pathologie, mais le plus souvent il s'agit de maladies multifactorielles.

1.3 / Fréquence de la polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires avec environ 300 000 personnes atteintes en Algérie. La maladie touche environ 3 femmes pour 1 homme.

Tous les âges sont concernés mais, la dénomination de polyarthrite rhumatoïde ne s'applique qu'aux patients de plus de 15 ans. Avant cet âge, l'inflammation articulaire chronique réalise plusieurs formes dont l'arthrite chronique juvénile et la maladie de Still.

Le plus souvent cependant, la maladie débute entre 30 et 60 ans, avec un pic autour de 45 ans.

1.4 / Causes et facteurs de risque :

La polyarthrite rhumatoïde est d'abord un rhumatisme inflammatoire chronique susceptible d'évoluer vers des déformations et des destructions articulaires très invalidantes liées à la synovite rhumatoïde. Cette dernière détermine la formation d'un pannus (épaississement de la membrane) qui peut être assimilé, par ses conséquences, à la prolifération localisée d'un tissu inflammatoire. C'est une maladie auto-immune polyfactorielle, qui peut-être due à :

- un facteur génétique : il existe des gènes de prédisposition (comme la présence de l'antigène HLA-DR1 retrouvé chez 60 % des malades et le HLA-DR4 qui l'est chez 30% d'entre eux) mais ils ne représentent que 30% du déterminisme de la maladie;
- des facteurs environnementaux : le tabac joue notamment un rôle très important dans le déclenchement, la sévérité de la PR et la réponse au traitement;
- des facteurs infectieux : certains virus et bactéries peuvent être incriminées comme la bactérie *Porphyromonas gingivalis*, mais leur rôle reste à confirmer;
- des facteurs psychologiques : dans 20 à 30% des cas, la PR survient après un choc ou événement marquant, comme un deuil, une intervention chirurgicale, un accouchement...
- des facteurs hormonaux : elle apparaît plus souvent au moment de la ménopause.
- La maladie est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.
- L'âge : le pic d'apparition de la maladie se situe vers 45 ans.
- Il existe également des variations géographiques dans la fréquence de la maladie.

L'association de plusieurs de ces facteurs augmente considérablement les risques de développer la maladie.

1.5 / Physiopathologie de la PR :

Les facteurs de risque de la PR contribuent à une réponse immunitaire innée et adaptative incontrôlée, se traduisant par la production d'autoanticorps au premier rang desquels le facteur rhumatoïde (FR) et les autoanticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), ainsi que par une réaction inflammatoire concernant en premier lieu la membrane synoviale, dénommée synovite.

À terme, cette synovite pourra être à l'origine des destructions articulaires, associant des érosions osseuses et un pincement de l'interligne articulaire signant la chondrolyse et faisant la gravité de la maladie.

1. Implication des cellules de l'immunité innée et adaptative :

Le ou les agents pathogènes à l'origine de la PR sont inconnus à ce jour. Le *primum movens* pourrait être une réaction inflammatoire survenant à distance de la cavité articulaire, générant

des peptides citrullinés, via l'activation de peptidylarginine déiminases. Ces peptides citrullinés seraient apprêtés et présentés par les cellules dendritiques et les macrophages, exprimant des molécules HLA de classe II caractérisées par une séquence peptidique commune dénommée « épitope partagé », localisée au sein de la troisième région hypervariable des chaînes bêta des molécules HLA-DR4 ou HLA-DR1, aux lymphocytes T CD4⁺ naïfs, s'activant et se différenciant en lymphocytes T de type Th1 (notamment producteurs d'interféron γ et d'IL-2) ou Th17 (notamment producteurs d'IL-17), contribuant à la production de cytokines pro-inflammatoires et à l'activation et à la différenciation des lymphocytes B autoréactifs, synthétisant le FR et les ACPA.

2. Implication des synoviocytes, cytokines et ostéoclastes :

Au sein de la synovite rhumatoïde, on observe une accumulation de cellules de l'immunité (macrophages, lymphocytes T et B), ainsi qu'une prolifération des cellules résidentes de la membrane synoviale, appelées synoviocytes. Les synoviocytes de type macrophagique contribuent notamment à la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF α (Tumor Necrosis Factor α), l'IL-1 et l'IL-6, amplifiant la réaction inflammatoire et favorisant le recrutement intra-articulaire de monocytes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles issus du compartiment sanguin, sous l'action de cytokines à activité chimiotactique et de l'expression des molécules d'adhérence par les cellules endothéliales. Les synoviocytes de type fibroblastique contribuent quant à eux à la production de PGE2 et de métalloprotéinases matricielles, capables de dégrader le collagène de type II et les protéines non collagéniques de la matrice extracellulaire du cartilage articulaire, générant la chondrolyse.

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle clé dans la genèse de la synovite rhumatoïde, ou pannus synovial, ainsi que dans les destructions ostéoarticulaires caractéristiques de la maladie. La PR est caractérisée par un déséquilibre entre un excès de production de cytokines pro-inflammatoires, tels le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6 et un déficit de production de cytokines anti-inflammatoires, tels l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13, les récepteurs solubles du TNF et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1. Des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également présentes dans la membrane synoviale : TGF β , VEGF, PDGF et FGF-1 et 2. Cette angiogenèse contribue au recrutement de monocytes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles issus du compartiment sanguin.

Au même titre que les synoviocytes, les préostéoclastes peuvent être considérés comme des cellules résidentes de l'articulation. Ils siègent dans l'os sous-chondral, au contact du pannus synovial, concentrés dans les zones d'insertion et de réflexion de la capsule articulaire.

Les préostéoclastes sont activés et différenciés en ostéoclastes via la liaison de leur récepteur transmembranaire activateur de NF- κ B (RANK) à son ligand (RANKL), notamment exprimé par les lymphocytes T de type Th17 et les synoviocytes fibroblastiques et sécrété sous forme soluble par les cellules de l'inflammation, sous l'action des cytokines pro-inflammatoires. Les ostéoclastes sont les cellules effectrices des érosions osseuses observées dans la PR.

3. Cellules et cytokines immuno-inflammatoires : acteurs pathogéniques et cibles thérapeutiques :

Le rôle central des cellules de l'immunité (lymphocytes T et B) et des cytokines pro-inflammatoires dans la pathogénie de la PR a fait de ces cellules et de ces médiateurs intercellulaires des cibles thérapeutiques potentielles validées au cours de ces trente dernières années : biomédicaments ciblant spécifiquement les cytokines pro-inflammatoires (anti-TNF) ou leurs récepteurs (anti-IL-6R), les lymphocytes B (anti-CD20) ou les voies de costimulation des lymphocytes T (CTLA4-Ig) ou petites molécules ciblant spécifiquement les voies de signalisation intracellulaire des récepteurs des cytokines de la réponse immunitaire ou de la réaction inflammatoire (inhibiteurs des Janus kinases).

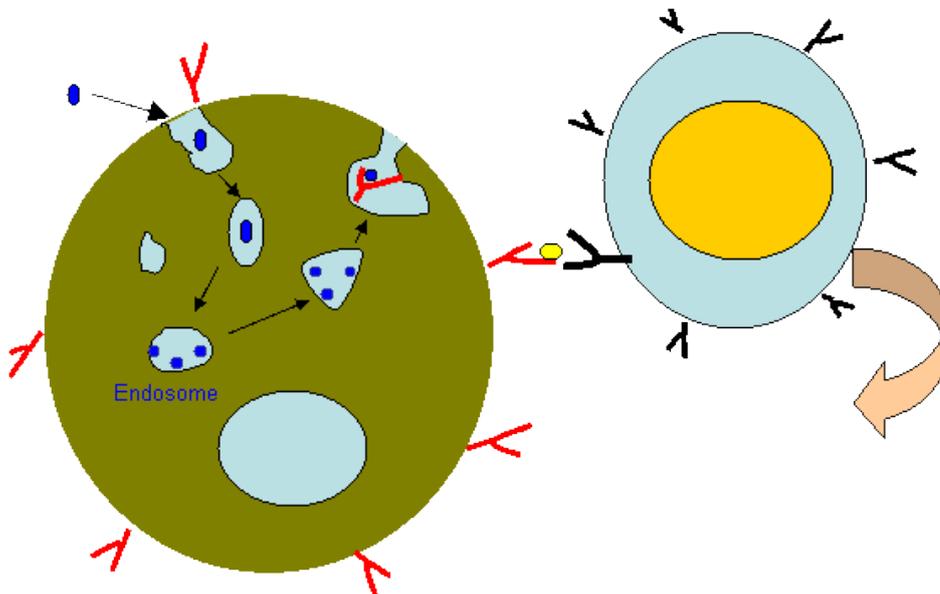


Figure 1 : Présentation et reconnaissance de l'antigène.

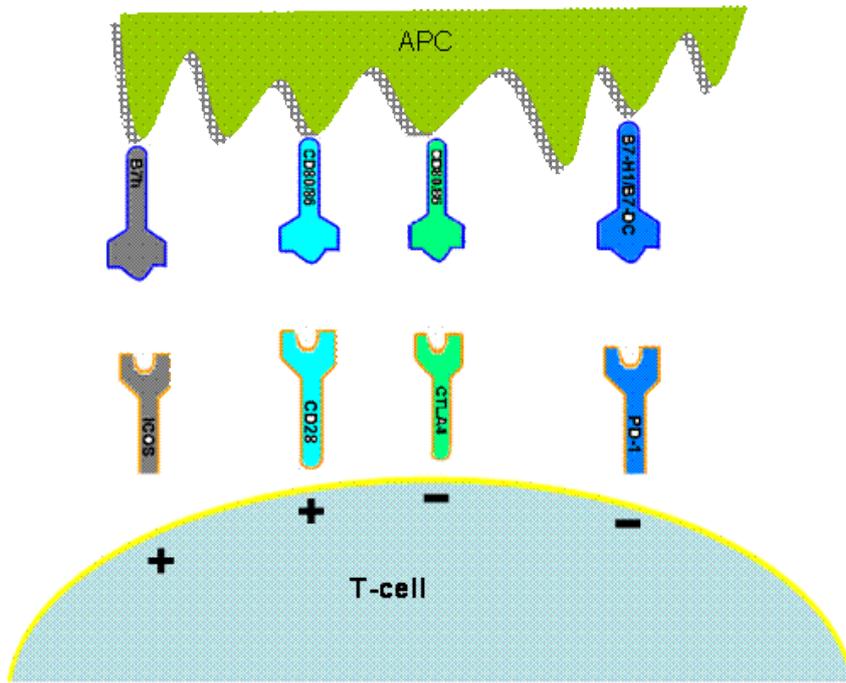


Figure 2 : voies de co-stimulation entre la cellule présentatrice d'antigène (APC) et le lymphocyte T

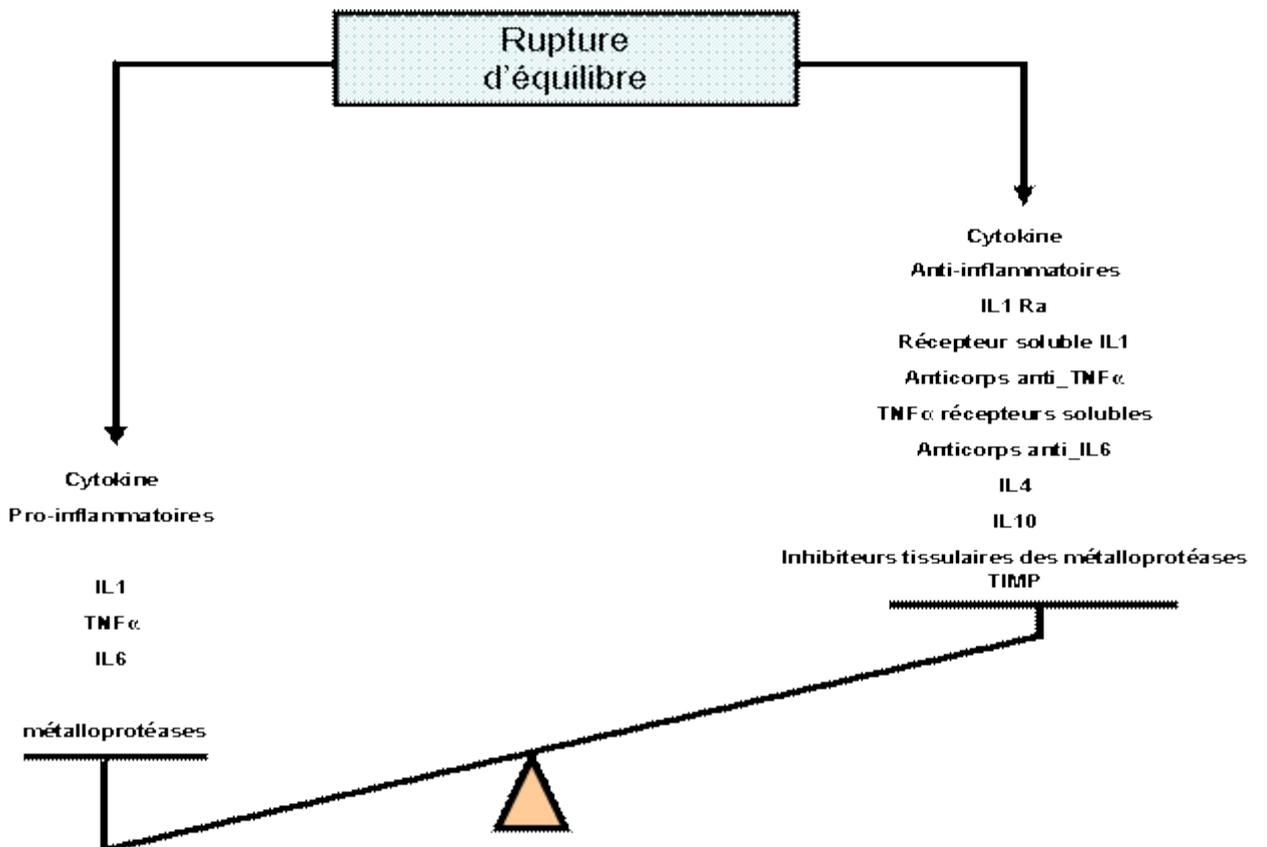


Figure 3 : rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires.

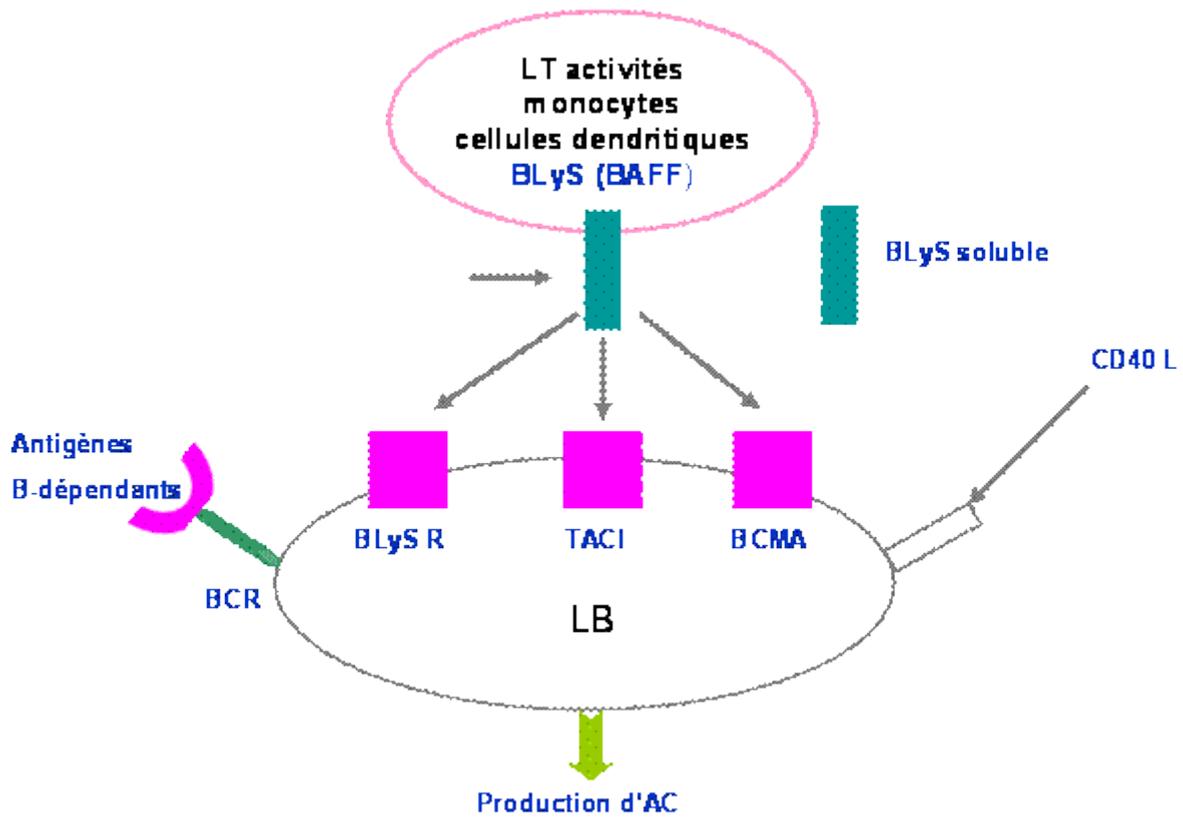


Figure 4 : activation du lymphocyte B par le système BLyS.

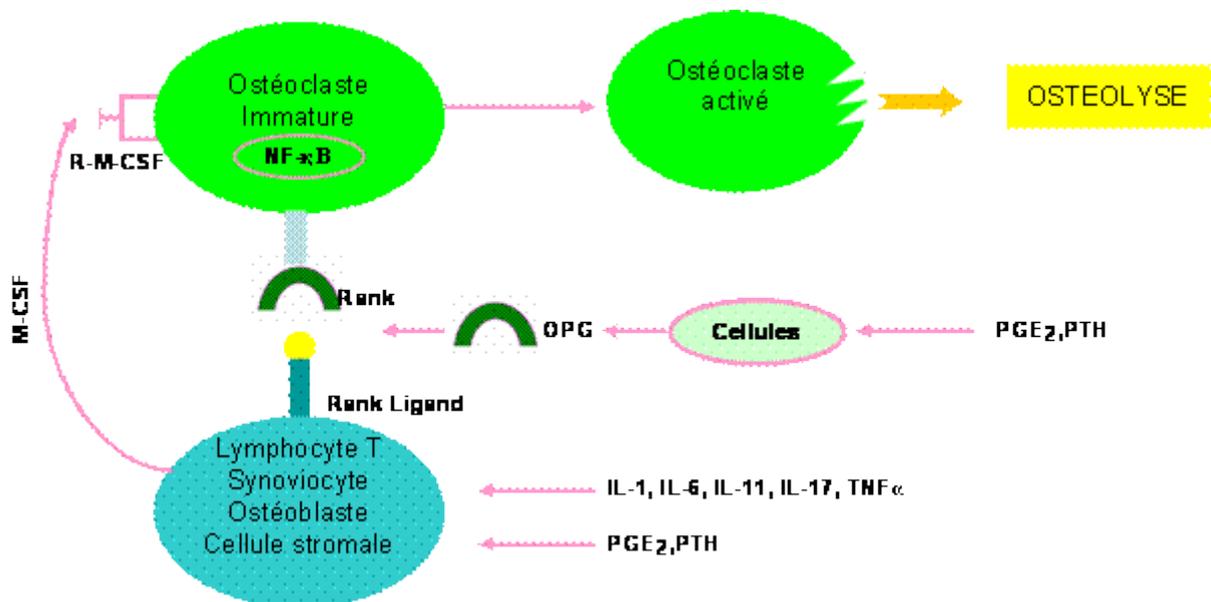


Figure 5 : rôle du système Rank Rank ligand Ostéoprotégérine dans l'ostéolyse.

1.6 / Signes cliniques de la PR à la phase débutante :

La maladie débute généralement par une polyarthrite aiguë, c'est-à-dire l'inflammation de quatre articulations ou plus, caractérisée par des douleurs d'horaire inflammatoire (réveils nocturnes, dérouillage matinal de durée supérieure à 30 minutes), une raideur articulaire et un gonflement appelé synovite.

Il existe peu de signes spécifiques pour différencier la polyarthrite rhumatoïde des autres causes de polyarthrite. Cependant, certaines caractéristiques cliniques sont évocatrices :

- l'évolution progressive et insidieuse : subaiguë, c'est-à-dire évoluant depuis plus de 2 semaines, ou surtout chronique évoluant depuis plus de 3 mois ;
- le siège des synovites aux petites articulations : poignets et chevilles et surtout mains et pieds au niveau des interphalangiennes proximales (ou IPP, entre 1^{re} et 2^e phalanges) et articulations métacarpo-phalangiennes (ou MCP, entre le métacarpien et la 1^{re} phalange). Toutes les articulations peuvent cependant être atteintes en cours d'évolution : genoux, coudes, épaules, hanches, articulations temporo-mandibulaires, etc. En revanche, les interphalangiennes distales (entre les 2^e et 3^e phalanges) et les sacro-iliaques sont toujours respectées. Le rachis est également épargné, à l'exception du rachis cervical ;
- la topographie en général bilatérale et symétrique ;
- l'intensité des signes inflammatoires locaux : tuméfaction chaude et douloureuse donnant l'aspect classique de « doigts en fuseaux » ;
- la coexistence de ténosynovites (inflammation des tendons musculaires) ;
- l'association possible à des nodosités cutanées appelées « nodules rhumatoïdes », localisés sur la face d'extension des coudes des doigts ou sur le tendon d'Achille, ils sont très spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde mais inconstants et tardifs.



Figure 6 : Gonflements des articulations métacarpophalangiennes et des articulations interphalangiennes proximales de l'index et du majeur (aspect en fuseau) dans le cadre d'une polyarthrite débutante.



Figure 7 :Ténosynovite de l'extenseur ulnaire du carpe (flèche) au début de la PR.

1.7 / Signes biologiques de la PR:

Un syndrome inflammatoire est généralement associé aux poussées de la maladie, se traduisant par une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive. Il peut s'accompagner d'une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles et d'une anémie inflammatoire non spécifiques.

Les examens immunologiques dans le sérum peuvent trouver :

- un facteur rhumatoïde, détecté par méthode ELISA ou par néphélobimétrie, il était anciennement détecté par des réactions Waaler et Rose (hémagglutination sur du latex), maintenant obsolète. Le facteur rhumatoïde est une immunoglobuline (d'isotype M, G ou A) dirigée contre le fragment constant d'une autre immunoglobuline d'isotype G. Test sensible puisque présent dans 80 % des polyarthrites rhumatoïdes, le dosage du facteur rhumatoïde présente l'inconvénient d'une faible spécificité (environ 50 %) avec une fréquente positivité dans un grand nombre d'autres maladies. Ce test n'a pas valeur de diagnostic car environ 20 % des PR restent négatives, elles sont d'ailleurs dites polyarthrites séronégatives ;
- des anticorps anti-CCP (cyclic citrullinated peptide) : présents dans seulement environ 60 % des cas mais très spécifiques de la maladie (environ 95 %). Il est d'ailleurs possible que les polyarthrites rhumatoïdes ne comportant pas ce type d'anticorps soient une forme différente de la maladie, le tabagisme, par exemple, influençant négativement les porteurs et restant sans effet chez les non-porteurs ;
- rarement, des anticorps antinucléaires à faible taux (30 %).

La ponction articulaire retrouve plus de 1 000 leucocytes par millimètre cube, confirmant le caractère inflammatoire de l'épanchement. Elle n'a cependant pas d'intérêt pour le diagnostic, sauf en cas de doute sur une polyarthrite de cause infectieuse (recherche de germe dans le liquide articulaire) ou microcristalline (recherche de cristaux d'urate de sodium dans la goutte, de pyrophosphate de calcium dans la chondrocalcinose).

1.8 / Signes radiologiques de la PR :

Le bilan radiographique initial minimal comporte des clichés des mains/poignets et des avant-pieds de face et de trois-quarts, des clichés de l'ensemble des articulations douloureuses et une radiographie pulmonaire.

Au cours de l'évolution, la surveillance des destructions doit comporter un bilan radiographique tous les six mois pendant les deux premières années, puis tous les ans à tous les deux ans. Un cliché dynamique du rachis cervical en flexion forcée doit être réalisé régulièrement afin de dépister les complications cervicales de la maladie.

Les signes radiologiques :

- sont discrets au début : déminéralisations osseuses périarticulaires, se traduisant par une hypertransparence osseuse autour des articulations, signe non spécifique présent dans l'ensemble des rhumatismes inflammatoires. Il existe un épaissement des parties molles périarticulaires ;
- plus tard apparaîtront les destructions articulaires caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde : pincement de l'interligne articulaire, microgéodes (sortes de « trous » dans l'os sous-chondral) et érosions osseuses. L'érosion de la tête du 5^e métatarsien, visible sur une radiographie des avant-pieds, constitue classiquement la destruction articulaire la plus précoce et est d'un grand intérêt diagnostique ;
- l'aboutissement des lésions est la destruction articulaire complète correspondant aux déformations observées à l'examen au bout de plusieurs années d'évolution : sublaxations des métacarpo-phalangiennes et des interphalangiennes, flessum des coudes et genoux, ankyloses notamment du carpe (=poignet) , etc.



Figure 8 : Érosions typiques de la 5e tête métatarsienne (flèches).

1.9 / Evolution de la PR (phase d'état) :

1.9.1/ Evolution articulaire :

Le plus souvent, l'évolution, qui s'étale sur des dizaines d'années, se fait par poussées, entrecoupées de rémissions de rythme et de durée imprévisibles. Au cours des poussées, la plupart des articulations sont gonflées et douloureuses, associées à des signes généraux (fièvre modérée ou fébricule, asthénie) et fréquemment d'un syndrome inflammatoire biologique.

Après plusieurs années d'évolution apparaissent les déformations caractéristiques, secondaires à la destruction articulaire et à l'atteinte tendineuse :

- aux poignets : subluxation antérieure de la main, subluxation postérieure de la tête cubitale « en touche de piano » pouvant conduire à la rupture du tendon extenseur du 5^e doigt ;
- aux mains : déformations des doigts en maillet (flexion de l'interphalangienne distale), en col de cygne (flexion de l'interphalangienne distale et hyperextension de l'interphalangienne proximale), ou en boutonnière (hyperextension de l'interphalangienne distale et flexion de l'interphalangienne proximale) ; déformation du pouce en Z ; fréquent « coup de vent cubital » des doigts (déviation latérale des doigts) ; aspect des mains « en dos de chameau » (gonflement des rangées des métacarpo-phalangiennes et carpiennes et atrophie des muscles interosseux) ;
- aux coudes et genoux : flessum irréductible ;
- aux pieds : orteils « en marteau » ou en griffe, coup de vent péronier (déviation latérale des orteils), hallux valgus (déviation externe du 1^{er} orteil) et quintus varus (déviation interne du 5^e orteil) aboutissant à un avant-pied triangulaire, affaissement de la voûte plantaire ;
- enraidissement des hanches et des épaules ;
- sur le rachis cervical : atteinte tardive, comportant en particulier une possible subluxation atloïdo-axoïdienne qui concerne les deux premières vertèbres et peut conduire à une compression de la moelle épinière cervicale en l'absence de traitement ;
- ruptures tendineuses compliquant l'évolution des ténosynovites.

Dans les polyarthrites très évoluées, les poussées inflammatoires ont tendance à devenir moins fréquentes. On assiste alors à l'extinction progressive de la maladie. À ce stade, les douleurs sont plus fréquemment d'horaire mécanique (prédominance le soir et aux mouvements, absence de dérouillage articulaire matinal) liées aux destructions articulaires. Comme les victimes de psoriasis ou de douleur chronique, le patient tend à devenir plus sensible à la douleur (sensibilité mesurée par le test à l'eau froide), semble-t-il en raison d'une nociception renforcée par une « sensibilisation » à la douleur.

La polyarthrite rhumatoïde est une affection d'évolution et de gravité très hétérogènes. Le retentissement fonctionnel, socioprofessionnel, psychologique peut être considérable. Schématiquement on considère que 30 % sont d'évolution relativement bénigne, 50 % intermédiaires et 20 % sévères.



Figure 9 : Polyarthrite rhumatoïde établie avec atteinte des doigts : déformations élémentaires; « coup de vent » ulnaire des doigts (secondaire à une déviation radiale du poignet et à un subluxation dislocation des MCP).



Figure 10 : Érosions de la styloïde ulnaire, arthrite radioulnaire distale, pincement radiocarpien et pincement des interlignes articulaires du carpe (carpite) dans le cadre d'une PR à la phase d'état.

1.9.2 / Evolution extra-articulaire de la PR :

D'autres atteintes portant sur des organes extra-articulaires sont possibles :

- signes généraux, exacerbés lors des poussées : altération de l'état général, fébricule, adénopathies superficielles ;
- nodules rhumatoïdes : nodosités sous-cutanées fermes mobiles et indolores présentes principalement sur les crêtes ulnaires et les faces dorsales des doigts ;
- poumons : pleurésie, nodules rhumatoïdes pulmonaires, rarement fibrose pulmonaire interstitielle. L'association avec une pneumoconiose définit le syndrome de Caplan-Colinet ;

- cœur : péricardite ;
- système nerveux périphérique ;
- œil : sclérite et épisclérite ;
- « syndrome sec » avec l'œil sec et bouche sèche (syndrome de Gougerot-Sjögren)
- syndrome de Felty, qui correspond à l'association d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une splénomégalie et d'une leucopénie. Une leucémie à LGL (large granular lymphocytes) peut se développer en parallèle, on parle alors de Pseudo-Felty ;
- infections ;
- cancer ;
- troubles gastro-intestinaux ;
- ostéoporose ;
- troubles psychiatriques.

La mortalité des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est significativement augmentée par rapport à celle de la population générale, avec une prévalence des comorbidités et de leurs facteurs de risque toujours importante mais variant beaucoup selon les pays.

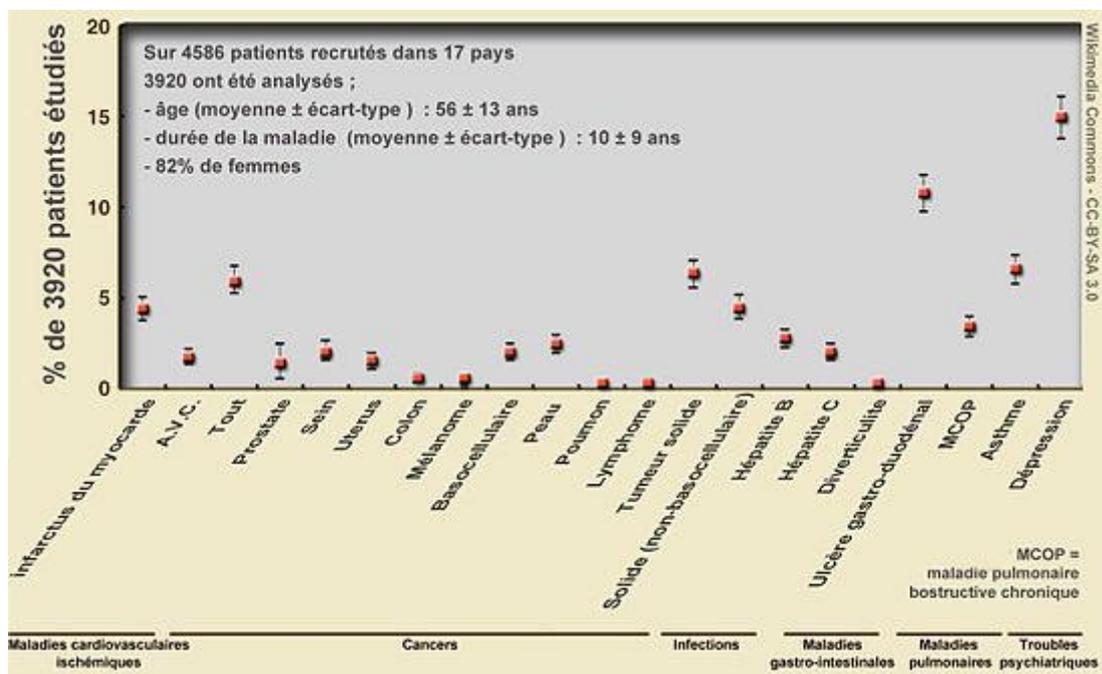


Figure 11 : Étude de comorbidité : prévalence de diverses pathologies en termes de comorbidité, au sein d'une population de 3 920 patients touchés par une arthrite rhumatoïde (dans 17 pays).
MCOP = Maladie pulmonaire obstructive chronique ; AVC = Accident vasculaire cérébral).

1.10 / Diagnostic différentiel :

Certaines pathologies peuvent avoir des symptômes similaires mais ne sont pas à confondre avec la polyarthrite rhumatoïde :

- L'arthrose ;
- Le rhumatisme articulaire aigu ;
- La spondylarthrite ankylosante ;

- La goutte ;
- Le syndrome de Felten ;
- Le lupus érythémateux ;
- Etc.

1.11 / Evaluation de la PR au cours du suivi médical :

Les trois domaines évalués par le praticien au cours du suivi de la PR sont :

1- Critères d'activité:

Mesurer l'activité d'une PR se réfère aux manifestations cliniques totalement ou partiellement réversibles spontanément ou sous traitement.

2- Critères de sévérité structurale:

Les critères de sévérité structurale font référence aux lésions séquellaires et irréversibles qui sont la conséquence des poussées actives de la maladie. Dans la PR les destructions ostéo-cartilagineuses sont responsables de la gêne douloureuse et fonctionnelle irréversible et peuvent s'observer en l'absence d'inflammation synoviale dans une maladie quiescente.

3- Mesure des conséquences globales de la maladie:

Ce sont des critères qui reflètent le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne des patients. Ces critères mesurent la combinaison des effets de l'activité et de la sévérité structurale de la maladie. Il s'agit d'évaluer la fonction le degré d'handicap et la qualité de vie.

Evaluation de l'activité de la PR :

Les scores les plus adaptés à la pratique courante sont le DAS (Disease Activity Score), DAS28 et le SDAI (Score Disease Activity Index).

Les critères ACR/EULAR 2009 pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante :

Devant une polyarthrite débutante avec des radiographies normales et en l'absence d'un diagnostic d'une autre maladie :

Tableau 1 : Critères ACR/EULAR 2009 pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante.

1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
Ni FR ni ACPA	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif	3
Durée de la synovite (0-1)	
<6 semaines	0
>6 semaines	1
Marqueurs de l'inflammation (0-1)	
Ni CRP ni VS élevée	0
CRP ou VS élevée	1

Le diagnostic de PR est posé si le score est ≥ 6 .

DAS :

Le DAS est un indice composite développé par l'EULAR.

Le DAS tel qu'il a été proposé est une équation complexe qui nécessite l'évaluation de la douleur sur 53 sites articulaires avec cotation de la douleur en 4 classes (indice de Ritchie) et la recherche des synovites sur 44 sites articulaires.

§ $DAS = 0.54 \times \text{Ö(Ritchie)} + 0.065 \times \text{synovites (44 sites)} + 0.33 \times \text{Ln (VS)} + 0.224$.

§ $DAS = 0.54 \times \text{Ö(Ritchie)} + 0.065 \times \text{synovites (44 sites)} + 0.33 \times \text{Ln (VS)} + 0.072 \times \text{appréciation globale du patient (mm)}$.

La formule du DAS a été ensuite simplifiée par le groupe Hollandais en utilisant un indice articulaire et un indice de synovite sur 28 sites articulaires (DAS 28).

L'un des inconvénients du DAS 28 est la non prise en compte des chevilles et des avant pieds qui sont couramment touchés par la PR.

Traditionnellement Il faut quantifier l'intensité de la douleur par 0: pas de douleur 1: douleur à la pression...; mais en pratique et ce qui est d'ailleurs de plus en plus fait même dans les essais clinique on se contente de répondre de façon binaire « douleur ou pas de douleur » ce qui est beaucoup plus pratique.

La quantification du nombre des synovites est binaire (présence ou absence de synovites). C'est relativement plus facile sauf au niveau des avant pieds ce qui a poussé le groupe Hollandais à restreindre d'ailleurs le compte aux 28 sites articulaires.

Ce score permet de calculer l'activité de la PR à un instant donné de quantifier la réponse thérapeutique et d'introduire la notion de rémission.

La PR est très active lorsque le DAS 28 est > 5.1 modérément active si $3.2 < DAS\ 28 \leq 5.1$ peu active lorsque le DAS28 est ≤ 3.2 et inactive lorsque le DAS < 2.6 .

L'évaluation de la réponse thérapeutique se fait par l'amplitude de variation du DAS entre deux mesures. On considère qu'il n'y a pas de réponse si la variation est < 0.6 . La réponse est

modérée ou bonne au traitement si la variation est comprise entre 0.6 et 1.2 en fonction du DAS initial. La réponse est bonne au traitement si la variation du DAS est > 1.2 .

Dans l'autre sens et en fonction de la valeur du DAS en fin d'étude il n'y a pas de réponse si le DAS est > 5.1 la réponse est modérée quand le DAS d'arrivée est compris entre 3.2 et 5.1. La rémission clinique est retenue quand le DAS est < 3.2 .

L'une des limites de l'utilisation du DAS est la non prise en compte des articulations des chevilles et des avant pieds. L'autre écueil est que le DAS utilise la VS comme marqueur de l'inflammation. La VS peut être accélérée en dehors des poussées de la PR notamment dans les gammopathies ou dans le Sjögren souvent associés. D'où l'utilisation de plus en plus fréquente du DAS CRP.

Utilisation du DAS 28 pour l'ajustement thérapeutique :

Si le DAS28 est > 5.1 la PR est active et il faudra donc changer le traitement de fond.

Si le DAS28 est compris entre 5.1 et 3.2 la PR est modérément active il faudra intensifier le traitement avec notamment augmentation des posologies ou association de traitement de fond).

Si le DAS28 est < 2.6 on peut baisser les posologies du traitement symptomatiques tout en gardant le traitement de fond. En effet une étude récente a montré que le traitement de fond ne doit pas être arrêté en cas de rémission car 15 % des patients en rémission clinique développent des érosions sur des articulations jusqu'à là épargnées.

2.Évaluation des dégâts structuraux.

Dans la PR les radiographies standard permettent d'apprécier de façon objective les dégâts structuraux. Leur répétition permet d'évaluer la progression de la maladie et d'apprécier l'effet des traitements de fond.

Appréciation globale :

Le meilleur des scores est l'appréciation globale par un rhumatologue de la progression des dégâts structuraux par simple lecture comparative des clichés sans avoir besoin à la quantifier.

IRM et échographie :

L'IRM peut permettre d'évaluer les lésions structurales mais elle est difficilement utilisable en pratique clinique courante compte tenu de son coût et de sa faible disponibilité.

L'écho-doppler ostéo-articulaire est actuellement en plein essor. Des études récentes montrent son intérêt pour détecter précocement les synovites et les érosions. Sa place dans l'évaluation de l'activité et la sévérité structurale reste à définir.

3.Évaluation de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie (conséquences globales de la maladie) :

La mesure de l'impotence fonctionnelle était longtemps calculée par l'Indice fonctionnelle de Lee beaucoup plus fréquemment par le HAQ: Health Assessment Questionnaire. Ces indices sont à différencier des indices de qualité de vie qui contiennent des éléments psychologiques et sociaux comme le AIMS et l'EMIR.

Le HAQ est rempli par le patient. Il explore 8 items. Le score obtenu est compris entre 0 et 3.

Le HAQ est lent à réaliser. Il est utile pour évaluer le niveau d'handicap chez un groupe de patient dans les essais cliniques mais il est peu utile dans l'appréciation de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique.

1.12 / Les différents traitements actuels de la polyarthrite rhumatoïde :

La prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde associe:

- des médicaments du traitement de fond,
- des traitements symptomatiques ou de crise (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdiens),
- des thérapeutiques locales (ponctions évacuatrices, infiltrations de corticoïdes, synoviorthèses à l'acide osmique...),
- des mesures de réadaptation fonctionnelle (appareillages de repos, ergothérapie, kinésithérapie...),
- une prise en charge psychologique,
- parfois des gestes chirurgicaux.

Globalement, les objectifs de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde sont de soulager la douleur, de stabiliser les lésions existantes et d'éviter la survenue de nouvelles lésions, de limiter les dommages et la progression de la maladie et d'améliorer la qualité de vie du patient. Pour cette raison, il est recommandé de faire cette prise en charge et le suivi en milieu spécialisé en incluant des spécialistes et une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé.

La grossesse entraîne souvent une amélioration des troubles mais les traitements de fond doivent être interrompus du fait des risques pour le fœtus.

1.12.1 / Les traitements médicamenteux :

Actuellement on distingue deux types de médicaments à utiliser contre la polyarthrite rhumatoïde.

1.12.1.1 / Les médicaments pour traiter les crises :

Ils ont pour objectif de soulager rapidement les symptômes :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) soulagent la douleur mais n'ont aucun effet sur la progression de la maladie. Il faut prendre en considération leurs effets secondaires, notamment au niveau de la muqueuse gastrique, cutané ou rénale, en particulier chez les personnes âgées. Ces médicaments sont donc à prendre au cours des repas;
- Dans certains cas, des antalgiques comme le paracétamol sont prescrits mais leur efficacité est moindre que les AINS;
- Les corticoïdes administrés par voie orale à faible dose soulagent plus rapidement les symptômes que les AINS et peuvent également ralentir la progression de la maladie. Ils sont le plus souvent utilisés à la dose minimale efficace pour éviter leurs effets indésirables. Lorsqu'ils sont prescrits pour une durée supérieure à 3 mois, il faut être vigilant en ce qui concerne une éventuelle fragilisation osseuse et joindre parfois d'autres médicaments pour renforcer l'os;

- Les corticoïdes peuvent également être utilisés en injection intra-articulaire dans le but de soulager rapidement les symptômes. Un délai de 3 mois entre deux injections doit néanmoins être respecté.

1.12.1.2 / Les traitements de fond :

L'objectif de ces traitements est de freiner l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde. Dans la mesure où leur action est ressentie après un certain temps, ils sont prescrits avec des traitements de crise pendant les premières semaines.

- Les immunosuppresseurs sont prescrits seulement dans les formes graves (azathioprine , cyclophosphamide , chlorambucil , ciclosporine A ,et surtout le méthotrexate qui constitue le traitement de première ligne) ont des effets secondaires à surveiller. Leurs effets demandent 2 ou 6 mois pour se manifester; de ce fait, ils doivent être associés aux anti-inflammatoires à doses suffisantes au début. Ce n'est qu'ensuite que ces derniers pourront être diminués. L'action de ces produits tend à s'épuiser au fil des années. Le traitement de fond doit être poursuivi indéfiniment tant qu'il est efficace et bien toléré;
- Un immunomodulateur comme le léflunomide ou la sulfasalazine est prescrit le plus souvent lorsque l'utilisation du méthotrexate est impossible ou inefficace. Il agit principalement en bloquant la prolifération de cellules responsables de la réaction immunitaire ; exagérée dans la polyarthrite rhumatoïde;
- Les antipaludiques de synthèse comme la chloroquine ou l'hydroxychloroquine sont également utilisés en association avec le méthotrexate ou la sulfasalazine chez certains patients mais leurs effets indésirables potentiels au niveau oculaire imposent un examen régulier de la rétine;
- Les agents dits anti-TNF (représentés par l'infliximab , l'etanercept, l'adalimumab, le certolizumab, le golimumab) sont prescrits seuls ou en association avec le méthotrexate ou un autre traitement de fond dans les cas de polyarthrite rhumatoïde sévère ou en cas d'échec d'un traitement de fond dans le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde. Ces médicaments sont des protéines issues des biotechnologies. Elles permettent de bloquer l'action du facteur de nécrose tumorale ou TNF (Tumor Necrosis Factor). Celui-ci est fortement impliqué dans les phénomènes immunitaires et son inhibition réduirait les symptômes de la maladie. Les patients doivent être surveillés régulièrement pour dépister un signe évoquant une infection, conséquence de ce traitement immunosuppresseur (ou immunomodulateur), ou autre effet indésirable possible.

1.12.1.3 / Autres médicaments immunomodulateurs :

- Le rituximab est un anticorps monoclonal inhibant les lymphocytes B. Ce médicament était initialement prescrit pour traiter des lymphomes mais depuis il s'est avéré efficace contre certaines maladies auto-immunes dont la polyarthrite rhumatoïde.

- L'abatacept en revanche, est un médicament qui agit spécifiquement contre les lymphocytes T. Le rituximab comme l'abatacept sont à usage hospitalier exclusif pour des patients ne répondant pas aux différents médicaments anti-TNF. Il est recommandé de réaliser un dépistage de l'hépatite B avant d'administrer ces médicaments.

1.12.1.4 / Autres médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde :

- Dans les années 1980-1990, les sels d'or et des médicaments dits antirhumatismaux à action lente ont été utilisés mais actuellement leur intérêt est assez limité.

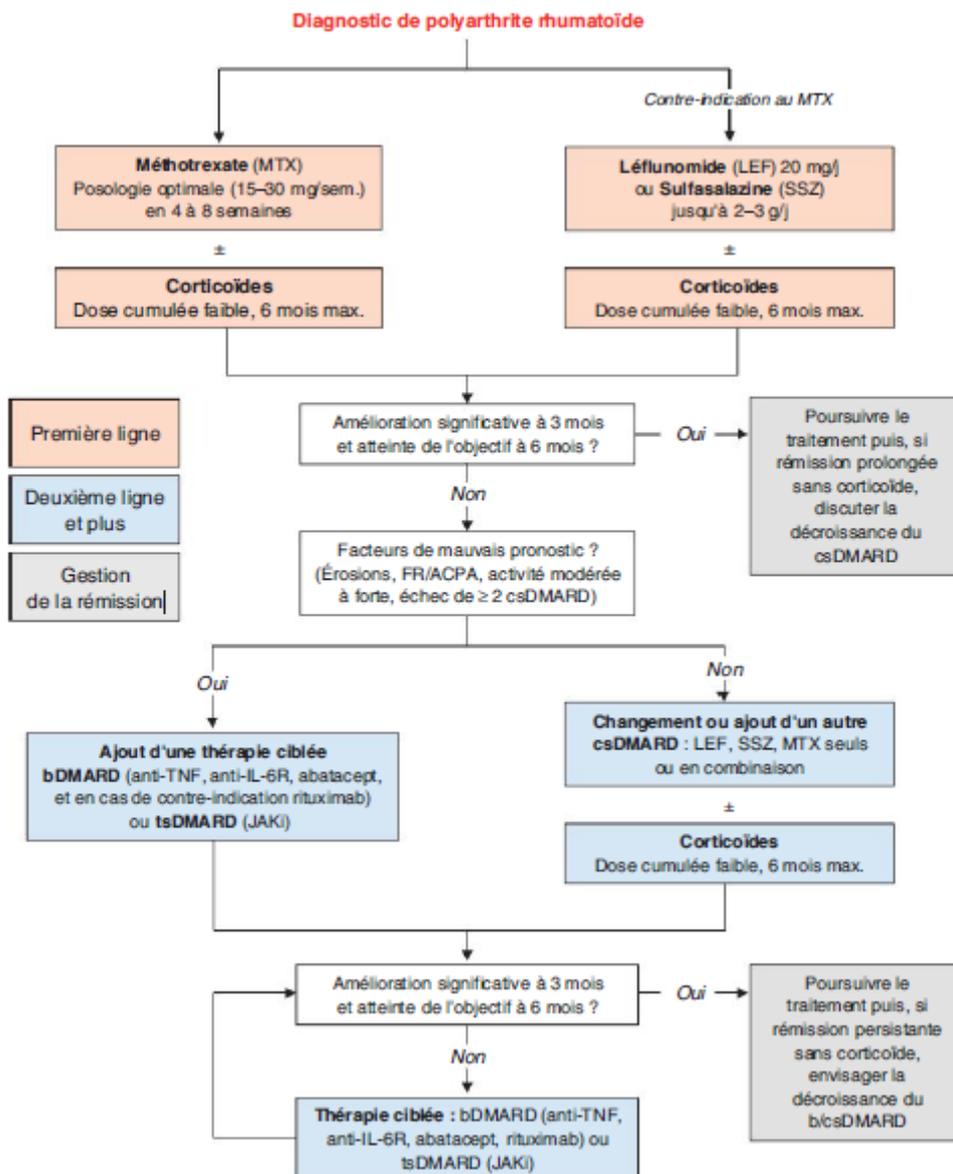


Figure 12 : Algorithme de prise en charge de la PR selon les recommandations de 2018 de la Société française de rhumatologie.

1.12.2 / Traitements non médicamenteux :

1.12.2.1 / Les mesures de réadaptation fonctionnelle :

La médecine physique et de réadaptation, appelée aussi rééducation ou physiothérapie, est une spécialité médicale dont l'objectif est le maintien ou l'amélioration de la fonction pour favoriser l'autonomie, la réinsertion et la qualité de vie, en utilisant tous les moyens humains et matériels nécessaires. Elle est le plus souvent indiquée chez les malades qui ont une polyarthrite ancienne ou exceptionnellement résistante aux traitements utilisés à l'heure actuelle. Le médecin de MPR peut intervenir à différentes périodes de la prise en charge d'une PR, à la phase aiguë lors d'une hospitalisation, au cours d'un séjour en service de rééducation, avant ou après une intervention chirurgicale, mais également dans un objectif de réinsertion professionnelle.

La prise en charge en MPR comporte essentiellement des traitements non médicamenteux dont le rapport bénéfice/risque est le plus souvent favorable. Elle s'appuie sur une équipe pluridisciplinaire de rééducateurs, coordonnée par un médecin spécialisé en MPR, associant des kinésithérapeutes les exercices spécifiques, des ergothérapeutes pour l'adaptation de l'environnement, aides techniques et hygiène articulaire, des spécialistes de l'appareillage pour les orthèses, semelles et chaussage, et des moniteurs en Activité Physique Adaptée pour le réentraînement à l'activité physique.

La rééducation doit être précoce pour être plus efficace. Les articulations atteintes sont rééduquées en fonction des problèmes spécifiques qu'elles posent : stabilité, verrouillage, mobilité, douleur, déformations. La prescription de séances de rééducation fait suite à un bilan articulaire musculaire et fonctionnel. Il n'y a pas de rééducation standard de la polyarthrite rhumatoïde mais un ensemble de moyens qu'il faut envisager en fonction du stade évolutif, de l'évolutivité de l'état général du patient et du niveau de son handicap en tenant compte également de la stratégie thérapeutique médicamenteuse et chirurgicale.

Les principaux objectifs de la rééducation de la polyarthrite rhumatoïde sont :

- préserver les mobilités articulaires fonctionnelles avec récupération d'une amplitude utile.
- la sédation et la lutte contre la douleur.
- la prévention ou la limitation des déformations.
- la lutte contre les attitudes vicieuses.
- l'entretien ou la récupération de la mobilité et de la stabilité articulaire.
- l'entretien de la trophicité musculaire.
- l'adaptation fonctionnelle à l'évolution du handicap.

Cette rééducation a pour but de freiner l'handicap en évitant l'enraidissement en faisant appel aux techniques d'ergothérapie, de kinésithérapie et d'appareillage. Elle peut apporter une aide considérable aux patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Elle doit s'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale de la maladie d'autant que ces modalités dépendent de plusieurs facteurs et en particulier du stade évolutif et de l'évolutivité de la maladie. La prise en charge ultérieure dépend de l'évolution et des localisations de la maladie.

Kinésithérapie :

La kinésithérapie lutte contre l'enraidissement, les déformations articulaires et la fonte des muscles, tout en maintenant une certaine flexibilité des articulations. Les séances doivent être de préférence courtes et répétées dans la journée. Les massages décontractants sont utiles, tant qu'ils restent à distance des articulations touchées et en dehors des poussées inflammatoires. Le kinésithérapeute travaille manuellement sur toutes les articulations, des plus grosses (épaules, hanches, genoux) aux plus petites. Ces manipulations sont éventuellement prolongées par des postures et le port d'orthèses (voir ci-dessous).

Physiothérapie :

Lors de poussée inflammatoire, il peut être intéressant de pratiquer des applications de froid sur les articulations touchées (toujours à travers un linge humide et pour une durée inférieure à vingt minutes pour éviter de brûler la peau). En dehors des poussées, l'application de chaleur est bénéfique et facilite la rééducation (boues chaudes ou fangothérapie).

Kinébalnéothérapie :

La kinébalnéothérapie consiste à faire travailler les articulations et les muscles dans un bassin chauffé (environ 35° C). Elle est généralement utile et bien tolérée, mais elle est contre-indiquée en période de poussée inflammatoire. La kinébalnéothérapie permet la décontraction musculaire, l'augmentation de la flexibilité articulaire et la marche, même chez les personnes qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde sévère au niveau des hanches et des genoux.

Ergothérapie :

L'ergothérapie consiste à apprendre au patient à préserver son autonomie en dépit du handicap, en adaptant ses gestes et son environnement. Elle est nécessaire dès le début de la maladie et permet la confection des orthèses de main (voir ci-dessous), le choix des aides techniques (par exemple des outils adaptés, des objets à gros manche, etc.) et l'adaptation des lieux de vie et professionnels.

Appareillages :

Utilisés précocement, les appareillages permettent de prévenir les déformations articulaires : orthèses de repos (pour les mains), orthèses de correction (orthèses plantaires et chaussures orthopédiques). Ces appareillages peuvent être intéressants pour diminuer la douleur et prévenir certaines déformations des articulations. Confectionnés sur mesure dès le début de la maladie par les kinésithérapeutes ou les ergothérapeutes, et réalisés selon des normes techniques rigoureuses, ils sont portés pendant la nuit et, si possible, pendant quelques heures dans la journée, surtout au moment des poussées. Des appareillages de travail sont également utilisés pour réduire les déformations des doigts.

[1.12.2.2 / Aromathérapie :](#)

L'aromathérapie consiste en l'utilisation de composés aromatiques extraits de plantes, les huiles essentielles, à des fins médicales. Il est possible de soulager les douleurs

articulaires grâce à des huiles essentielles de plantes qui peuvent compléter ou soutenir le traitement médical de la PR. Voici 5 de ces huiles essentielles avec pour chacune sa propriété médicinale reconnue :

Tableau 2 : 5 Huiles essentielles qui soulagent les douleurs articulaires et leurs propriétés médicinales.

Huile essentielle	Propriété médicinale
Huile essentielle de Gaulthérie couchée	Anti-rhumatismale
Huile essentielle d'Eucalyptus citronné	calmante
Huile essentielle de Genévrier	anti-toxines
Baume de Copahu	anti-inflammatoire
Huile essentielle de Romarin à camphre	antidouleur

1.13 / Conseils pour mieux vivre avec la maladie :

Différents conseils ainsi qu'une information et éducation facilitent la vie quotidienne des patients :

- Du repos, d'autant plus pendant les poussées ;
- Se faire aider au domicile ;
- Au travail, on peut envisager une procédure de reclassement ou négocier un aménagement du poste de travail;
- Aménager la maison en tenant compte de l'ankylose des mains: modifications des portes, des verrous, des robinets, des WC, de la salle d'eau...;
- Utiliser des instruments adaptés : brosse et peigne à long manche, couverts à gros manches, crayons et stylos de fort diamètre...;
- Supprimer les boutons sur les vêtements et les remplacer par des scratch ;
- Utiliser des chaussures sans lacet et des appareils pour mettre les bas...
- L'apport en acide gras oméga 3 et vitamine D apporte une efficacité, mais minime, et ne remplace pas les traitements médicamenteux. (à associer au traitement).

Chapitre 2 : Les anti- TNF α et autres médicaments de la Polyarthrite rhumatoïde

2.1 / Présentation des anti-TNF α :

Les anti-TNF alpha (anti-TNF α) sont des médicaments issus de la biothérapie (aussi appelés biomédicaments ou des biosimilaires par rapport à un anti-TNF α de référence) qui ont révolutionné la prise en charge et l'évolution de maladies inflammatoires chroniques, graves et invalidantes comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis sévère et sa forme rhumatismale, l'arthrite juvénile idiopathique ainsi que certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du TNF α . Ces biomédicaments diminuent le TNF α sérique, ce qui va permettre de contrôler l'inflammation régionale et donc l'évolution de ces pathologies. Les anti-TNF α sont réservés aux formes sévères de ces affections en cas d'échec des traitements de fond classiques. Ils doivent être administrés de manière répétée par perfusions intra-veineuses ou injections sous-cutanées en association ou en monothérapie pendant des mois voire des années. La tolérance générale des anti-TNF α est bonne mais ces traitements exposent à d'importants risques d'infections, en particulier à la tuberculose et à d'autres infections opportunistes. D'autres effets indésirables liés à l'immuno-dépression peuvent survenir de manière plus rare, dont des risques de cancers. Ces néoplasies pourraient aussi être en rapport avec l'association à des immunosuppresseurs classiques (dont le méthotrexate). Au long cours, l'apparition d'une immunisation progressive contre les anti-TNF α peut survenir (phénomène d'immunogénicité avec la présence d'anticorps anti-TNF α) à l'origine d'un possible échec thérapeutique, voire de cas d'hypersensibilité retardée. En résumé, si ces médicaments ont transformé l'évolution d'affections inflammatoires ou auto-immunes sévères, ils sont coûteux, contraignants et exposent à des effets indésirables graves nombreux et parfois très sévères en particulier un risque d'infections opportunistes dont la tuberculose.

2.2 / Rappel physiopathologique :

L'inflammation chronique se manifeste par un défaut de régulation de la réponse immunitaire, du fait d'un excès de stimulation par des agents pro-inflammatoires ou d'un défaut d'inhibition de l'immunité, phénomènes qui empêchent le retour à un niveau basal (tolérance immunitaire périphérique). La persistance du TNF α à des concentrations tissulaires ou sériques élevées contribue au phénomène inflammatoire avec des conséquences tissulaires.

Le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor, TNF α), est une cytokine possédant des propriétés pro-inflammatoires et des fonctions d'immuno-régulation. Le sTNF α est formé à partir d'un précurseur tmTNF α , polypeptide exprimé à la surface des macrophages, des lymphocytes et d'autres types de cellules. Le tmTNF α est converti en sTNF α par des métalloproteinases telles que la TNF α -Converting Enzyme (TACE). Le sTNF est une protéine de 188 acides aminés.

Le tmTNF et le sTNF se lient à deux types de récepteurs, le p55/TNFR1 et le p75/TNFR2 autrement appelés CD120a et CD120b. Ces récepteurs TNFR1 et TNFR2 sont exprimés à la surface de toutes les cellules nucléées mais de manière variable et adaptable selon d'autres stimuli physiologiques ou pathologiques. Classiquement, le TNFR1 est couplé aux effecteurs de l'apoptose alors que le TNFR2 est associé à des systèmes de transduction impliqués dans la prolifération cellulaire.

Le TNF α est libéré par les leucocytes, l'endothélium, ou d'autres tissus, en réponse à une infection ou à la présence de cellules tumorales. En effet, la libération de TNF α est stimulée par des signaux antigéniques de danger présents à la surface des membranes de bactéries et des champignons, et des membranes de cellules tumorales. La libération du TNF α est également stimulée par plusieurs médiateurs, comme l'interleukine-1, l'interleukine-2, et l'interféron- γ .

Le TNF α a de multiples effets directs et indirects:

- Effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération des cytokines IL-1 et IL-6.
- Effet antitumoral et anti-infectieux par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes
- Stimulation de l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes favorisant le recrutement et l'infiltration des cellules de l'immunité
- Effet procoagulant indirect (via les protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène)
- Effet pyrogène direct et indirect par induction d'autres cytokines pro-pyrogènes (IL-1, IL-6) qui aboutissent à la libération de prostaglandine E au niveau hypothalamique induisant la fièvre.
- Effets complexes sur la production de radicaux libres. L'intensité de cet effet contribuerait aux effets vasoplégiques et dépresseurs cardiaques du TNF α (cas des chocs septiques)
- Effets sur le métabolisme : hyperglycémie ; augmentation des acides gras libres et des triglycérides qui correspondent à un catabolisme intense (le TNF α a longtemps été appelé 'cachectine')
- Augmentation de la libération d'ACTH, de GH, de TSH, de catécholamines... Le TNF et sa cascade d'effets pro-inflammatoire est un facteur de stress majeur.
- Sécrétion par le foie des protéines de l'inflammation, notamment la protéine C réactive (CRP)
- Diminution de la concentration plasmatique de zinc et de fer qui sont captés par le foie.

En résumé, par la médiation des effets pléiotropiques que sont l'apoptose, la prolifération cellulaire et la production de cytokines pro-inflammatoires, le TNF α est largement impliqué dans la physiopathologie de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la spondylarthrite ankylosante ...;

[2.3 / Médicaments anti-TNF \$\alpha\$ existants :](#)

Etanercept (ENBREL®), protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire du récepteur TNFR2 (p75) et la portion Fc d'une immunoglobuline de type IgG1.

Infliximab (REMICADE®), anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1. Des biosimilaires sont également disponibles (REMSIMA®, INFLECTRA®, FLIXABI®).

Adalimumab (HUMIRA®), anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1.

Golimumab (SIMPONI®), anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1.

Certolizumab (CIMZIA®), fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, conjugué à du Polyéthylène Glycol (PEG).

2.4 / Mécanismes d'action des différents anti-TNF α :

Ces anticorps monoclonaux permettent de neutraliser le TNF α soit en le neutralisant directement (c'est le cas des anticorps monoclonaux), soit en mimant sa cible : le récepteur TNFR II (c'est le cas de l'éta nercept). Les différents biomédicaments sont administrés par voie intraveineuse ou par voie sous cutanée. Leur efficacité thérapeutique dépend in fine de leur capacité à neutraliser le TNF au niveau de ses zones de sécrétion paracrine, i.e. là où les tissus sont inflammatoires (synoviale des articulations, plaques de psoriasis, muqueuse digestive ...)

Infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pégylé

Presque tous les anti-TNF font partie de la grande catégorie des anticorps monoclonaux (suffixe -mab pour monoclonal antibody), biothérapies en plein essor depuis deux décennies. Ce sont des anticorps de type IgG1 partiellement ou totalement humanisés. Ils possèdent une région constante Fc humaine, effectrice pour des fonctions cellulaires telle la cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC) et/ou celle dépendante du complément (CDC), et une région de reconnaissance antigénique Fab dont la proportion en régions murines est variable : pour les plus anciens, la portion Fab de l'anticorps chimérique est totalement murine (infliximab), alors que les plus récents (adalimumab et golimumab) sont totalement humains (cf figure 1). Le certolizumab ne possède pas de portion Fc. Le certolizumab pégol est un fragment Fab d'IgG1 anti-TNF α couplé à des chaînes de polyéthylène glycol (PEG) qui protègent le fragment Fab, permettant d'en prolonger la demi-vie (en l'absence de Fc) et de diminuer son immunogénicité. L'absence de Fc ne permet pas une action cytotoxique.

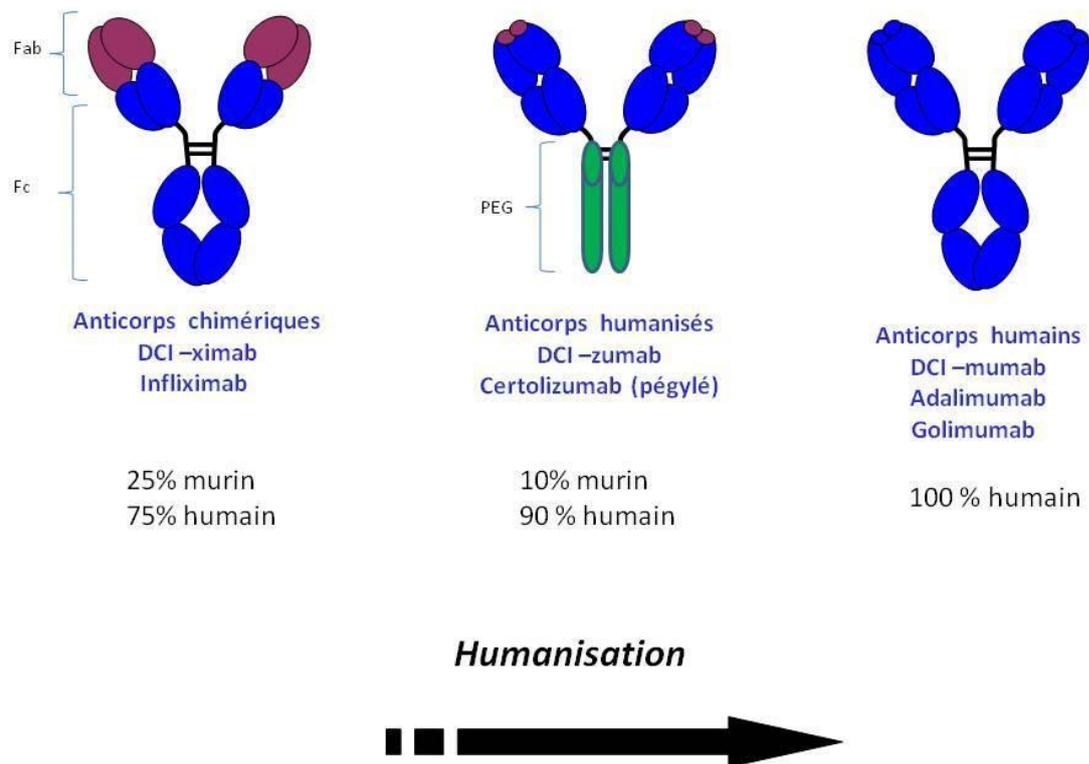


Figure 13 : Evolution structurale des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique

Ces anticorps se lient de façon spécifique et avec une forte affinité au sTNF α et au tmTNF α , inhibant la liaison du TNF α à ses récepteurs. Cette liaison est bivalente, chaque anti-TNF α peut se lier à deux molécules de TNF α . Cette fixation diminue le phénomène inflammatoire. Ces anticorps exercent également une action cytolytique des cellules productrices de TNF α médiée par la portion Fc (Cytolyse cellulaire médiée par le système du complément (CDC) et par les anticorps (ADCC)). Le certolizumab ne présente pas cette dernière activité.

Etanercept

L'étanercept est un récepteur soluble du TNF α . C'est un dimère, constitué du domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNFR2 (p75) et du domaine Fc de l'IgG1 humaine qui est utilisée comme protéine de fusion (cf figure 2). Cette dimérisation est responsable d'une augmentation d'affinité par rapport aux récepteurs solubles physiologiques qui sont monomériques. Ainsi l'étanercept provoque une inhibition compétitive de la liaison du TNF α aux récepteurs de surface cellulaire.

De manière indirecte l'étanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF α .

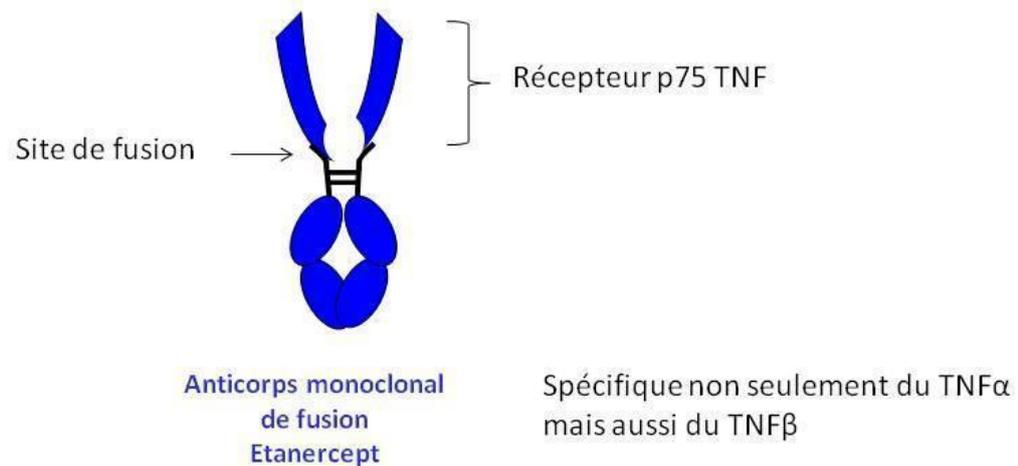


Figure 14 : représentation schématique de la structure de l'étanercept

Effets utiles en clinique :

Le blocage du TNF α permet de lutter contre l'inflammation mais également contre ses conséquences néfastes à long terme (détérioration du cartilage, de l'os, déformations articulaires, sténoses des muqueuses du tube digestif, lichenification de la peau psoriasique,...). Ainsi, les anti-TNF α visent à empêcher ou retarder ces dégâts à long terme.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, où l'on possède le plus grand recul, l'efficacité clinique a été validée sur des scores d'inflammation, de douleur, et de qualité de vie. Parallèlement à l'évolution clinique on a constaté une amélioration des paramètres biologiques sous traitement et une stabilisation des lésions radiologiques. Ces divers effets qui ont été démontrés lors des études de phase III ont également été observés en médecine ambulatoire (Genta et al., 2006).

En pratique, ils sont utilisés pour différentes indications :

Indications communes à tous les anti-TNF α :

- o Polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte, en association ou non avec le méthotrexate.
- o Spondylarthrite ankylosante de l'adulte, en cas d'échec aux traitements conventionnels.

o Rhumatisme psoriasique de l'adulte, en association ou non avec le méthotrexate, en cas d'échec aux traitements conventionnels. L'infliximab et le golimumab améliorent la fonction physique chez ces patients. L'infliximab ralentit l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie. L'adalimumab, l'étanercept et le certolizumab pégol ralentissent la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie et améliorent les capacités fonctionnelles.

Indication commune à l'infliximab, à l'adalimumab et à l'étanercept :

o Psoriasis en plaques de l'adulte, en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

Indication commune à l'infliximab, à l'adalimumab et au golimumab :

o Rectocolite hémorragique de l'adulte, en cas d'échec ou de contre-indications aux thérapies conventionnelles (corticoïdes + 6-mercaptopurine ou azathioprine).

Indication commune à l'adalimumab, à l'étanercept et au golimumab :

o Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, en association au méthotrexate (pour le golimumab), chez l'enfant à partir de 2 ans et chez l'adolescent pour l'adalimumab et l'étanercept, chez les enfants de plus de 40kg pour le golimumab, après échec des traitements de fond habituels.

Indications communes à l'infliximab et à l'adalimumab :

o Maladie de Crohn de l'adulte, en cas d'échec ou de contre-indication aux thérapies conventionnelles (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs)

o Maladie de Crohn de l'enfant (6 ans à 17 ans), en cas d'échec ou de contre-indications aux thérapies conventionnelles (corticoïdes + immunosuppresseurs + traitement nutritionnel). L'infliximab a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

Indication commune à l'adalimumab et à l'étanercept :

o Psoriasis en plaques de l'enfant (à partir de 4 ans pour l'adalimumab et de 6 ans pour l'étanercept) et de l'adolescent, en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Indication spécifique à l'infliximab :

o Rectocolite hémorragique de l'enfant (6 ans à 17 ans), en cas d'échec ou de contre-indications aux thérapies conventionnelles (corticoïdes + 6-mercaptopurine ou azathioprine).

Indications spécifiques à l'adalimumab :

o Hidrosadénite suppurée (Maladie de Verneuil) de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans, en cas d'échec au traitement systémique conventionnel.

o Uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et la panuvéite de l'adulte, en cas d'échec ou de contre-indication à la corticothérapie.

Pharmacodynamie des effets utiles en clinique :

Dans la polyarthrite rhumatoïde, un taux élevé en TNF α dans les articulations des patients est corrélé à une activité élevée de la maladie. L'infliximab diminue l'infiltration de cellules inflammatoires dans l'articulation ainsi que l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, la chimio-attraction et la dégradation tissulaire.

Un traitement par anti-TNF diminue les taux sériques d'interleukine 6 (IL-6) et de protéine C réactive (CRP), diminue la vitesse de sédimentation, et augmente les taux d'hémoglobine.

Chez les patients atteints de psoriasis, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF α dans les lésions psoriasiques. Les anti-TNF α inhibent de façon compétitive la liaison du TNF α à ses récepteurs de surface, inhibant ainsi l'activité biologique du TNF α . Ce qui conduit à une diminution de l'inflammation de l'épiderme et à une normalisation de la différenciation des kératinocytes des plaques de psoriasis.

Dans le rhumatisme psoriasique, un traitement à court terme par infliximab réduit le nombre de cellules T et de vaisseaux sanguins dans le synovium et la peau psoriasique.

Dans la maladie de Crohn, les traitements par anti-TNF α permettent une diminution des taux de CRP, une réduction de l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin et du côlon (études histologiques) et une cicatrisation des muqueuses (études endoscopiques), montrant une diminution significative de l'inflammation.

Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique :

Résorption :

Les anti-TNF sont administrés soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée. Les mécanismes de résorption après administration sous-cutanée sont mal connus. Cette résorption est très lente. Après administration d'une dose de 40 mg, la biodisponibilité de l'adalimumab est d'environ 65%, celle du golimumab est d'environ 50%, celle de l'étanercept est d'environ 75 % et celle du certolizumab est d'environ 80%.

Distribution :

Compte-tenu de leur hydrophilie et de leur haut poids moléculaire, il est communément admis que les anticorps monoclonaux ont une faible distribution tissulaire, avec un Vd décrit entre 2,5 et 5L. Grâce à la pégylation du certolizumab, sa distribution tissulaire est plus importante (Vd d'environ 8L). Le Vd de l'étanercept est légèrement plus élevé, atteignant 10L à l'état d'équilibre. Il est probable, mais mal établi, que l'état inflammatoire des tissus cibles peut modifier le Vd.

Élimination :

L'élimination de ces médicaments ne suit pas les voies habituelles puisque les mAB ont un très haut poids moléculaire (150 kDa et 95 kDa pour le certolizumab pegol) (pas d'élimination rénale directe), mais diverses voies de catabolisme par captation cellulaire. 3 éléments principaux sont décrits aujourd'hui :

- Une part des anticorps serait éliminée après captation par endocytose. Les anticorps suivraient la voie de l'ensemble des protéines circulantes comme l'albumine, en pénétrant

dans les cellules endothéliales vasculaires par endocytose passive pour y subir une dégradation par les lysosomes.

- Une voie importante de l'élimination des anti-TNF α est liée à l'immunisation de l'organisme (phénomène d'immunogénicité). Les anti-TNF α sont reconnus comme du non soi et peuvent générer une réponse immunitaire adaptative avec la production d'anticorps anti-idiotypique dirigés contre les anti-TNF α (appelés HAMA pour Human Anti-Mouse Antibody ou HAHA pour Human Anti-Human Antibody). Leur développement peut accélérer l'élimination de l'anti-TNF α et ainsi diminuer son efficacité, voire induire des effets indésirables. L'infliximab est l'anti-TNF α le plus immunogène, a fortiori en monothérapie (l'immunogénicité diminue lors d'association avec un traitement immunosuppresseur comme le méthotrexate).

- Enfin, un transport des IgG via le récepteur FcRn, récepteur endothélial décrit dans les années 70, semble contribuer à l'élimination de ces anticorps thérapeutiques. Après la captation des IgG par le FcRn (neonatal Fc receptor), l'anticorps est internalisé dans la cellule, et ainsi protégé de la dégradation lysosomale. Il est plus tard relargué à la surface de la cellule pour se trouver à nouveau dans la circulation générale. Ce système de recyclage retarde donc leur dégradation et prolonge leur demi-vie d'élimination.

Ces mécanismes d'élimination, échappant aux voies habituelles de l'élimination par voie rénale et l'élimination par voie hépatique, font des anti-TNF α des molécules peu sujettes aux interactions médicamenteuses.

PR : polyarthrite rhumatoïde ; SA : spondylarthrite ankylosante ; RP : rhumatisme psoriasique

Effets indésirables :

- Infections bactériennes, en particulier infections respiratoires hautes (tuberculose) ; infections opportunistes
- Hépatites ;
- Syndromes démyélinisants ;
- Tumeurs solides et lymphomes ;
- Réactions au site d'injection, dépendant du taux d'Ac-anti-anticorps ;
- Anémie, leucopénie, thrombocytopénie ;
- Dépression, insomnie ;
- Formation d'anticorps anti-anticorps : HAHA (anticorps humains anti-humains) et HAMA (anticorps humains anti-souris).

La prévention et la détection d'une complication infectieuse et en particulier de la tuberculose est un point majeur.

Source de la variabilité de la réponse :

L'efficacité clinique des anti-TNF est très variable.

Variabilité pharmacocinétique

La forte variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique des anti-TNF α a rapidement été décrite, révélant une meilleure réponse clinique chez les patients ayant les concentrations résiduelles d'anti-TNF α les plus élevées. Cette variabilité trouve sa source dans les paramètres démographiques, comme la plupart des autres médicaments (poids, sexe...). Mais la pharmacocinétique des anti-TNF α dépend également de la réponse immunitaire de l'organisme vis-à-vis de l'anti-TNF α administré. En effet, il a été plusieurs fois démontré que plus le taux d'Ac anti-anticorps (HAMA ou HAHA) était important, plus la concentration plasmatique d'anti-TNF α était faible.

Bien que l'on n'ait pas encore de recommandations en ce sens, il apparaît que, tant dans les MICI comme la maladie de Crohn que dans la PR, les concentrations résiduelles d'anti-TNF α sont corrélées au succès thérapeutique.

- Polymorphisme génétique

L'influence des polymorphismes génétiques des récepteurs de la portion Fc des immunoglobulines a été étudiée pour plusieurs anticorps thérapeutiques. Le polymorphisme le plus étudié est celui du Fc γ RIIIa, qui conduit au remplacement d'une Valine (V) par une Phénylalanine (F) en position 158. Les génotypes portant au moins 1 allèle « F » auraient une réponse plus faible et plus variable à l'infliximab que les génotypes homozygotes « V/V ».

Interactions médicamenteuses:

-méthotrexate

L'association des anticorps monoclonaux au méthotrexate permettrait de retarder ou diminuer l'apparition des anticorps HAMA et HAHA, d'augmenter ainsi les concentrations sériques en anti-TNF α et d'améliorer l'efficacité.

- anakinra (immuno-modulateur anti-Interleukine 1)

Des infections sévères et des neutropénies ont été observées lors d'essais cliniques associant l'anakinra et l'étanercept. Les mêmes effets pourraient résulter de l'association d'anakinra avec les autres anti-TNF α , cette association est donc déconseillée.

- abatacept (anticorps monoclonal anti-lymphocytaire)

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF α et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections, y compris des infections graves, sans augmentation du bénéfice clinique, par rapport aux anti-TNF α seuls. Cette association est donc déconseillée.

- sulfasalazine

L'association de l'étanercept avec la sulfasalazine est à envisager avec précaution, une diminution significative du taux de leucocytes ayant été observée lors d'essais cliniques.

- vaccination

Aucune donnée n'est disponible sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants chez les patients recevant

un traitement par anti-TNF α . Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants de façon concomitante.

Situations à risque ou déconseillées :

- Infections

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par anti-TNF α . Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection. Il doit être souligné que la suppression du TNF α peut masquer les symptômes d'une infection, tels que la fièvre.

- En cas de risque, la recherche d'une infection par le virus de l'Hépatite B (VHB) doit être réalisée avant d'initier un traitement par anti-TNF α , pour éviter le risque de réactivation du virus. Il n'y a pas de données disponibles sur l'association entre un anti-TNF α et un anti-viral afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par anti-TNF α doit être interrompu et un traitement anti-viral efficace doit être instauré.

- Atteintes neurologiques

Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par anti-TNF α doit être soigneusement évalué avant son initiation.

- Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec les anti-TNF α , il a été observé plus de cas de tumeurs, notamment des lymphomes, parmi les patients ayant reçu un anti-TNF α , que chez les patients du groupe contrôle.

- Insuffisance cardiaque

Les anti-TNF α sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA).

- Autre

Si un patient nécessite une intervention chirurgicale pendant son traitement par anti-TNF α , il doit être étroitement surveillé vis-à-vis des infections, et des mesures appropriées doivent être prises.

-Grossesse et Allaitement

Grossesse: on sait que les maladies auto-immunes telle la PR touchent majoritairement des femmes jeunes. L'utilisation des anti-TNF α n'est pas contre-indiquée, mais reste non recommandée du fait de l'absence d'études contrôlées.

Infliximab (Remicade®) : des observations non contrôlées suggèrent que la conception et le tout début de la grossesse ne sont pas affectés par l'exposition aux anti-TNF α . D'autre part, environ 70%, des femmes peuvent arrêter l'anti-TNF α au cours de la grossesse sans augmenter les risques pour la mère et le fœtus. L'évolution habituelle de la grossesse des

femmes exposées aux anti-TNF α apparaît comparable à celle des femmes ne recevant pas ce type de traitement, en particulier en terme de prématurité, fausse couche, petit poids à la naissance, hypertension et prééclampsie. Il y a quelques rares cas rapportés de malformations foetales ou d'anomalies congénitales chez les femmes ayant pris des anti-TNF α durant la conception ou pendant la grossesse. Cependant, l'incidence de ces anomalies apparaît inférieure aux 3% d'anomalies congénitales attendues dans la population. Un risque accru d'infections materno-foetales (listériose, CMV, toxoplasmose...) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement, ce d'autant que le traitement peut masquer la fièvre. Si le recours à l'infliximab est indispensable, dans la mesure du possible programmer une dernière administration au début du 3^{ème} trimestre en raison de sa longue demi-vie d'élimination. Le **foetus/l'enfant doit être considéré comme immunodéprimé pendant les six mois suivant la dernière injection maternelle (vie foetale comprise)**. Les intervenants prenant en charge l'enfant devront donc être avertis afin d'adapter sa prise en charge, en particulier sur le plan infectieux, et pour éventuellement différer l'administration des vaccins vivants en fonction de la date de la dernière injection maternelle (cf. Vaccination des personnes immunodéprimés, Guide des vaccinations INPES). Allaitement : Au vu de divers éléments, l'utilisation de l'infliximab est possible chez une femme qui allaite.

Adalimumab (Humira®) : Toxicologie préclinique : l'adalimumab n'est pas tératogène chez le singe et n'est pas mutagène sur les tests précliniques. Risque malformatif : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'adalimumab au 1^{er} trimestre sont nombreuses et aucun élément inquiétant n'est actuellement retenu. Aspect néonatal : l'adalimumab passe le placenta. Les concentrations néonatales sont supérieures aux concentrations maternelles. Chez plus de 150 patientes, l'adalimumab a été poursuivi au cours du 2^{ème} ou du 3^{ème} trimestre de la grossesse. Aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la naissance. Allaitement : pas de contre-indication.

Golimumab (Simponi®) : même profil que l'adalimumab.

Certolizumab (Cimzia®) : Toxicologie préclinique : le certolizumab n'est pas tératogène chez le rat et n'est pas mutagène sur les tests précliniques. Risque malformatif : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au certolizumab au 1^{er} trimestre sont nombreuses et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Aspect néonatal : Le passage placentaire du certolizumab est faible, inférieur à 4% le plus souvent (n=20). Dans près d'une centaine de cas, le certolizumab a été poursuivi au cours du 2^{ème} et/ou du 3^{ème} trimestre. Aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la naissance. Allaitement : le certolizumab n'a été détecté dans aucun des dosages dans le lait effectués chez 6 patientes.

Etanercept (Enbrel®) : Toxicologie préclinique : l'éтанercept n'est pas tératogène chez l'animal et n'est pas mutagène sur les tests précliniques. Risque malformatif : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'éтанercept au 1^{er} trimestre sont très nombreuses, et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Aspect néonatal : le passage placentaire de l'éтанercept est faible. La concentration au cordon est inférieure à 8% de la concentration maternelle (dosage effectué chez deux patientes). Allaitement : la quantité ingérée dans le lait est de l'ordre de 2 % de la dose administrée à la mère (dosages faits avec 4 patientes).

Précautions d'emploi :

La prévention de divers incidents, effets indésirables attendus et inattendus, passe par une éducation thérapeutique soigneuse. Si celle-ci est plus facilement organisée quand l'anti-TNF α

est administré en perfusion à l'hôpital, elle doit aussi être un préalable à l'usage ambulatoire des anti-TNF α administrés par voie sous-cutanée.

Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité :

Des réactions aiguës liées à la perfusion, dont des réactions anaphylactiques, peuvent survenir au moment de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. La perfusion doit alors être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.

Surveillance des effets :

- Suivi thérapeutique pharmacologique

De plus en plus d'études montrent une corrélation positive entre les taux résiduels d'anti-TNF α et l'efficacité du traitement. Ces études convergent pour proposer un dosage plasmatique des anti-TNF α .

Pour l'infliximab, différentes études ont montré qu'une concentration résiduelle comprise entre 1 et 10 mg/L était bien corrélée à une meilleure réponse clinique, c'est-à-dire à l'obtention d'un score DAS28 inférieur à 3,2. En cas de non réponse au traitement ou d'effet indésirable, le suivi des concentrations résiduelles peut donc permettre au clinicien d'orienter sa prescription vers une intensification ou une diminution des doses, ou d'opter pour un autre traitement.

- Suivi des taux sériques d'anticorps HAMA et HAHA

Il est connu aujourd'hui que la présence d'anticorps HAMA et HAHA diminue l'efficacité des anti-TNF α . La mesure de ces anticorps induits permet donc, en parallèle de la mesure des concentrations plasmatiques d'anti-TNF α , d'orienter le clinicien sur la stratégie thérapeutique à adopter.

2.5 / Détection de l'infection tuberculeuse : Test tuberculinique et test de libération de l'IFN γ :

Avant de commencer un traitement par anti-TNF α , il faut déterminer si les patients présentent une TB évolutive ou latente. Lorsque la tuberculose est diagnostiquée, il faut administrer un traitement antituberculeux avant d'instaurer celui par Enbrel.

Lors d'une tuberculose maladie on met en évidence les bacilles tuberculeux (BK) par la bactériologie ou la biologie moléculaire. Mais lors des tuberculoses latentes, le nombre de bacilles est faible donc ces examens ne sont pas utilisés : on dispose alors de l>IDR et des tests IGRA, qui sont des tests sanguins de détection de l'interféron Gamma, les deux reposent sur la mise en évidence d'une réaction immunitaire d'origine cellulaire.

Détection de l'infection tuberculeuse: Test tuberculinique (IDR) Test de libération du gamma-interféron (IGRA)

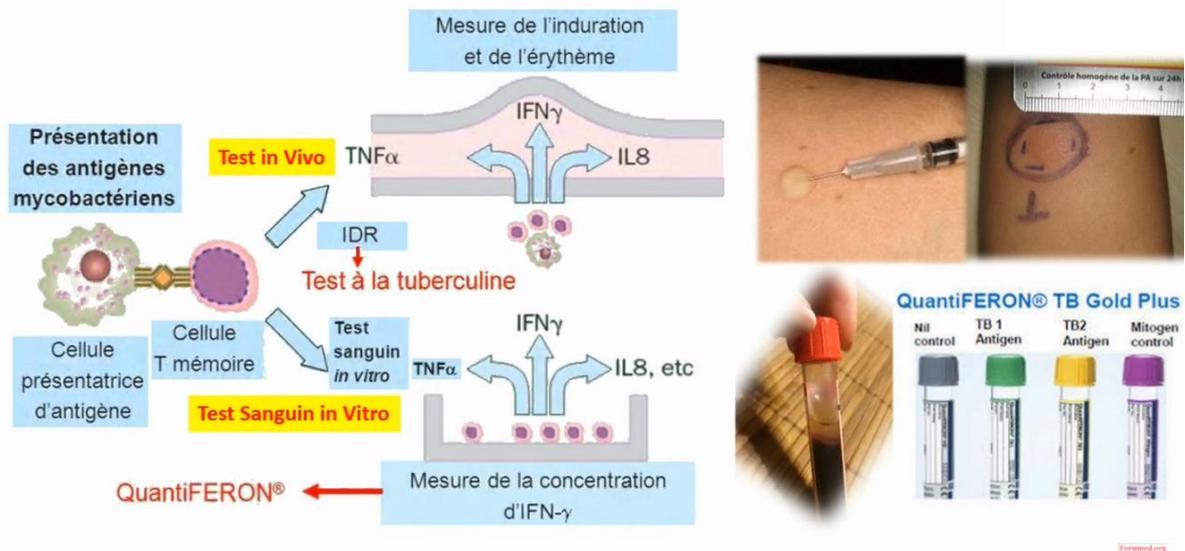


Figure 15 : Test tuberculinique (IDR) et Test de libération du gamma-interféron (IGRA)

L'intradermoréaction :

L'IDR, intradermoréaction, correspond à une injection de tuberculine en intra dermique

L'intradermoréaction à la tuberculine, IDR, est un test cutané qui explore l'hypersensibilité de type retardée induite par l'injection de composants antigéniques de *Mycobacterium tuberculosis*. La source antigénique utilisée est la tuberculine, injectée en intra dermique, qui entraîne une sécrétion des lymphocytes. On mesure ensuite l'induration, reflet de l'immunité. Deux consultations sont donc nécessaires pour l'IDR. L'IDR nécessite une technique parfaite pour être valide, la lecture s'effectue à la 72ème heure, il faut donc revoir les personnes pour la lecture du test.

La réaction est jugée négative lorsque le diamètre d'induration est inférieur à 5 mm.

Avec l'IDR il y a une réaction croisée avec la vaccination BCG car les antigènes utilisés sont également présents dans le BCG et dans les mycobactéries environnementales.

L'IDR se positive après une vaccination par le BCG.

Ses avantages :

- Coût moindre

Ses inconvénients :

- Modalités techniques, observateur dépendant

- très peu spécifique (35 à 80%) : beaucoup de faux positifs chez les sujets vaccinés ou infectés par une autre mycobactérie (65% des IDR positives en France sont dues à la vaccination)
- peu sensible : 10 à 20% des tbc maladies ont une IDR négative.
- nécessité de deux passages médicaux (réalisation, et lecture)

Les tests de détection de l'IFN γ :

L'IFN γ est produit suite à une stimulation antigénique in vitro de lymphocytes T contenus dans un prélèvement sanguin.

La réponse immunitaire cellulaire est la composante majeure de la réponse immunitaire à l'égard de M. tuberculosis:

L'induction d'une réponse protectrice se traduit par la synthèse de cytokines de type TH1, notamment d'interféron gamma: IFN γ .

La détection de l'IFN γ , interféron γ ,est la base de ces 2 nouveaux tests récemment commercialisés:

en effet, QuantiFERON -TB ® et T-SPOT-TB ® permettent de mettre en évidence in vitro cette réponse immunitaire protectrice à l'égard de M.tuberculosis.

Les tests QuantiFERON : ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay :

- Le test QuantiFERON-TB ® est un système de dosage sur sang total qui permet une mesure par ELISA de l'IFN γ sécrété.
- Le test QuantiFERON-TB IT ® explore la capacités des lymphocytes du patient à sécréter de l'interféron γ après stimulation des protéines ESAT-6, CFP-10 et TB7.7 du BK.

Un contrôle négatif sans antigène et un contrôle positif avec mitogène sont également prélevés et valident le résultat.

Le sang est prélevé sur tubes héparinés.

Les cellules mononucléées du sang périphérique sont incubées avec des protéines de M. tuberculosis ou des protéines contrôlées.

Après incubation pendant la nuit puis centrifugation, le plasma est décanté.

L'IFN γ sécrété est quantifié par technique immuno-enzymatique (ELISA).

Le résultat est donné en pg/ml ou IU d'IFN γ .

Le résultat est rendu de façon qualitative: positif, négatif, indéterminé.

Le test ELISPOT: Enzyme-Linked ImmunoSPOT :

Ce test T-SPOT.TB ® est réalisé sur un isolement de cellules mononucléées.

Il s'agit d'une technique ELISPOT dont le principe est de mesurer les réponses cellulaires dirigées contre un antigène donné, en quantifiant le nombre de lymphocytes T produisant une cytokine.

Le test T-SPOT.TB ® est une mesure par ELISPOT des cellules sécrétant de l'IFN γ : il détecte l'IFN γ sécrété par les lymphocytes T spécifiques d'ESAT-6 et CFP-10.

Le résultat est rendu en donnant le nombre de lymphocytes T sécrétant de l'IFN γ (cellules formant un spot).

En pratique, dans le cadre de l'enquête autour d'un cas de tuberculose: un test unique est réalisé 3 mois après le contact.

Avantages de ces tests par rapport à l'IDR :

Ces tests de détection de l'interféron γ présentent les avantages suivants:

- pas de deuxième consultation pour interpréter le résultat du test;
- ces tests ne croisent pas avec le BCG, par conséquent ils permettent de faire la différence entre infection par M.tuberculosis et vaccination par le BCG;
- possibilité de discriminer une infection par M.tuberculosis d'une infection par M.avium;
- Pour le test T-SPOT.TB ® chez les patients infectés par le VIH le test serait valide même en cas d'immunosuppression.
- Ni l'IDR, ni le BCG ne modifient le résultat du test QuantiFERON.

Inconvénients de ces tests :

Ces tests de détection de l'interféron γ présentent les inconvénients suivants:

- tests techniquement plus difficiles à réaliser que l'IDR;
- il faut un laboratoire équipé avec un matériel défini et du personnel formé;
- risque théorique de résultat faussement positif (les gènes codant pour ESAT-6 et CPF-10 existant dans le génome de M. kansasii, M.szulgai, M.marinum);
- risque possible de réaction croisée avec M. leprae;
- pour le test QuantiFERON-TB ® le résultat est indéterminé si le témoin positif contrôle n'est pas validé.

Chez les patients sous immunosuppresseurs ce type de résultat serait obtenu dans 20% des cas.

Exécution de ces test de détection de l'IFN γ :

Certaines règles doivent être observées par les biologistes sur un plan pratique pour la bonne réalisation de ces tests qui sont très dépendants de la technique :

- bien respecter un délai maximum de 12 heures entre le prélèvement sanguin et son utilisation;
- bien garder le prélèvement sanguin à la température ambiante jusqu'à son utilisation;
- il faut agiter vigoureusement les tubes avant de les incuber 24h à 37°;
- centrifuger avant de les adresser à + 4° au laboratoire réalisateur;
- Ne réaliser ces tests que 3 mois après le début du contact connu
- la recherche de la réalisation d'une IDR récente (environ 1 mois) et de son résultat, ces données doivent être connues du clinicien et du biologiste pour une interprétation optimale d'un test de détection de l'IFN γ ;
- Ces tests ne doivent pas être utilisés en cas d'immunodépression.
- Il ne faut jamais réaliser un test QuantiFERON moins de 3 semaines après le contage supposé, puisque c'est toujours négatif. Idéalement, il faut attendre 2 mois après le contage pour réaliser ce test.
- ces tests ne doivent pas être utilisés chez les enfants de moins de 15 ans;
- le respect scrupuleux de la phase pré-analytique conditionne la qualité des résultats;
- Délai de réalisation 15 jours pour ces tests de détection de l'interféron γ
- Un test IGRA, Interferon γ release assay est plus onéreux qu'une IDR.
- Il existe un intérêt à l'utilisation de ces nouveaux tests QuantiFERON-TB ® T-SPOT.TB ® en remplacement de l'IDR, dans des indications précises chez l'adulte.

[2.6 / Autres médicaments pour la polyarthrite rhumatoïde :](#)

Les médicaments de crise de la polyarthrite rhumatoïde :

Pour soulager rapidement les personnes qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde, on dispose de différents types de traitements d'action immédiate ou à visée symptomatique, qui sont :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

- Acéclofénac
- Acide niflumique
- Acide tiaprofénique
- Célécoxib
- Diclofénac
- Etodolac
- Flurbiprofène
- Ibuprofène
- Indométacine
- Kétoprofène
- Méloxicam

- Nabumétone
- Naproxène
- Piroxicam
- Sulindac
- Ténoxicam

Les AINS utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde sont nombreux et très utiles du fait de leur effet anti-inflammatoire et antalgique (contre la douleur). Cependant, ils ne font que soulager les symptômes et ne ralentissent pas l'évolution de la maladie. Leur administration ne se justifie donc que dans les phases aiguës de la maladie.

Tous les AINS exposent aux mêmes types d'effets indésirables dont la probabilité d'apparition dépend de nombreux facteurs : posologie et durée du traitement, âge du patient, sensibilité particulière et antécédents médicaux, présence d'autres traitements, etc. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont digestifs (maux d'estomac, troubles de la digestion, acidités, nausées, etc.), cutanés (démangeaisons, urticaire, etc.) ou, chez les personnes fragilisées, vasculaires (œdème, thrombose, etc.) ou rénaux (insuffisance rénale aiguë). Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables aux effets indésirables des AINS.

Les corticoïdes :

- Prednisolone
- Prednisone

Les corticoïdes sont des substances anti-inflammatoires de la famille de la cortisone. Ils ont un intérêt majeur au cours de la polyarthrite rhumatoïde. À faible dose, ils sont prescrits lors des premiers mois de la maladie pour soulager les symptômes rapidement et efficacement (plus efficacement qu'avec les AINS). Ils pourraient également freiner la progression de la polyarthrite rhumatoïde.

Le plus souvent, les corticoïdes sont utilisés par voie orale (par la bouche). Leur usage sous forme intraveineuse à fortes doses peut être indiqué dans des cas particuliers de polyarthrite rhumatoïde, uniquement en milieu hospitalier. Par voie orale, la posologie est ajustée progressivement pour atteindre la dose minimale efficace (pour limiter les effets indésirables). Les personnes traitées par les corticoïdes pour une durée supérieure à trois mois présentent un risque plus élevé de développer une ostéoporose : un suivi de la densité osseuse est régulièrement pratiqué et un traitement spécifique est prescrit si nécessaire (biphosphonate, calcium et vitamine D). Ce traitement est systématiquement prescrit chez les femmes ménopausées qui sont traitées pour une polyarthrite rhumatoïde.

Les injections intra-articulaires :

Dans certains cas, le rhumatologue peut décider de pratiquer une injection de corticoïdes directement dans l'articulation. Avant l'injection, le rhumatologue peut aspirer le liquide synovial en excès, ce qui soulage également les symptômes. L'injection intra-articulaire de corticoïdes est très efficace sur la douleur et l'inflammation, mais ses effets restent temporaires. De plus, il est important de respecter un intervalle d'au moins trois mois entre deux injections dans une même articulation.

Lorsque la polyarthrite rhumatoïde récidive malgré des infiltrations de corticoïdes, le rhumatologue peut recourir à une synoviorthèse isotopique, c'est-à-dire l'injection intra-articulaire d'une substance radioactive à durée d'action plus longue. La radioactivité (qui reste faible et localisée) inhibe l'épaississement de la membrane synoviale et la production de liquide synovial.

Les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde :

Les traitements de fond visent à freiner l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde. Ils agissent de manière différée et doivent donc être associés aux traitements à visée symptomatique pendant les premières semaines de la maladie. La plupart de ces médicaments permettent également de prévenir ou stabiliser la destruction articulaire. Ils sont produits soit par synthèse chimique soit à partir d'une source biologique (biomédicaments).

Les traitements de fond classiques :

Le méthotrexate :

Le méthotrexate est actuellement le traitement de fond prescrit en premier dans la polyarthrite rhumatoïde (sauf dans les cas particulièrement sévères). Son mécanisme d'action repose sur une réduction de l'activité du système immunitaire et des réactions inflammatoires. Une réponse maximale est habituellement obtenue dans les six premiers mois, avec amélioration des symptômes, de la mobilité des articulations et de la qualité de vie. Il se présente sous forme de comprimé, de solution injectable en seringues préremplies, de solution injectable en stylos préremplis, de solution injectable en ampoules. Quelle que soit la forme prescrite, le méthotrexate se prend une fois par semaine. Habituellement, le méthotrexate est administré en injection lorsque la voie orale ne donne pas de résultats suffisants.

Le méthotrexate est généralement bien supporté : 50 % des patients traités peuvent poursuivre le traitement pendant au moins trois à cinq ans. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs (diarrhée, nausées, etc.). Les patients qui prennent du méthotrexate sont régulièrement suivis (examen clinique et prise de sang) pour déceler d'éventuels effets indésirables, notamment hépatiques, infectieux, pulmonaires et sanguins. En général, les personnes qui prennent du méthotrexate prennent également de la vitamine B9 (acide folique) pour éviter certains effets indésirables.

La sulfasalazine :

La sulfasalazine peut être prescrite à la place ou en complément du méthotrexate. Elle est administrée en doses progressivement croissantes. Les effets indésirables de la sulfasalazine sont surtout digestifs : nausées et digestion difficile. Certains patients ne la tolèrent pas et développent des réactions d'hypersensibilité.

Les immunosuppresseurs :

- Azathioprine
- Léflunomide

Les immunosuppresseurs sont des substances qui diminuent l'activité du système immunitaire. Ils sont indiqués lorsque le méthotrexate n'est pas suffisamment efficace.

Le léflunomide possède une efficacité et des effets indésirables similaires à ceux du méthotrexate. Il peut parfois provoquer une perte de poids ou une diminution de la sensibilité des doigts et des pieds. Il expose à un risque de malformations pour le fœtus en cas de traitement de la mère ou du père. Ce risque impose une contraception efficace pendant tout le traitement et après le traitement (pendant une période variable à voir avec le médecin). La prescription du léflunomide est réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.

L'azathioprine peut être proposé en traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde notamment dans certaines formes sévères. Ce traitement expose à un risque de toxicité pour les cellules sanguines. Des analyses de sang sont prescrites à intervalles réguliers pour s'assurer de l'absence d'anomalie.

Les antipaludiques de synthèse :

- Chloroquine
- Hydroxychloroquine

Certains antipaludiques (chloroquine et hydrochloroquine) destinés à prévenir et à traiter les crises de paludisme (malaria) ont également des propriétés anti-inflammatoires qui ont longtemps été mises à profit dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Ils réduisent les symptômes mais ne préviennent pas la destruction articulaire. Aujourd'hui, leur emploi est plus limité, essentiellement dans le traitement des formes débutantes et peu actives de polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate ou la sulfasalazine.

La chloroquine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité, ni pendant l'allaitement. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après son arrêt.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, des éruptions cutanées, des bourdonnements d'oreille et des vertiges. Il existe un risque d'effet indésirable au niveau de la rétine (rétinopathie) qui impose un examen régulier des yeux.

Les traitements de fond biologiques :

Les médicaments biologiques (biomédicaments) utilisés dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde agissent sur les cellules de l'immunité. De ce fait, ils peuvent réduire les défenses de l'organisme contre les infections, et leur utilisation peut entraîner des infections graves. Avant la mise en route du traitement par ces médicaments, un bilan préalable est effectué pour dépister une éventuelle infection, notamment une tuberculose active ou latente.

Outre le risque infectieux, ces traitements biologiques peuvent être à l'origine de réactivation d'hépatite B, d'atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque par exemple), de troubles neurologiques ou de réaction allergique grave (choc anaphylactique). Des anticorps anti-médicament peuvent également se développer.

Ce sont :

Les agents anti-TNF α :

Décrits précédemment.

L'abatacept :

L'abatacept est une protéine qui a une action ciblée sur les lymphocytes T. Il inhibe l'activation des lymphocytes T via leur protéine membranaire CD80/CD86 et diminue ainsi entre autres la production de certaines cytokines. Il est utilisé, en association au méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en cas de réponse insuffisante à un traitement de fond classique ou d'emblée dans les formes sévères et évolutives de la maladie. Ce médicament est administré en injections hebdomadaires, soit par voie intraveineuse (à l'hôpital), soit par voie sous-cutanée (par une infirmière ou le patient lui-même). En raison d'un risque de réaction allergique, la première injection sous-cutanée doit être réalisée dans une structure de soins adaptée. Comme les agents anti-TNF, cette substance expose à un risque d'infection et nécessite les mêmes mesures de précaution.

Le rituximab :

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui inhibe les lymphocytes B. Initialement prescrit dans le traitement des lymphomes, il a montré son efficacité dans le traitement de certaines maladies auto-immunes, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est réservé, en association au méthotrexate, aux adultes chez qui les traitements de fond précédemment

prescrits (dont au moins un anti-TNF) n'ont pas réussi à ralentir la progression de la polyarthrite rhumatoïde. Il se présente sous forme de solution pour perfusion et est administré à l'hôpital. Comme les anti-TNF, cette substance expose à un risque d'infection, parfois gravissime, et nécessitent les mêmes mesures de précaution. Des cas de réactions cutanées graves ont été rapportés avec le rituximab. La survenue d'une éruption cutanée nécessite l'arrêt du traitement. Des réactivations du virus de l'hépatite B ont également été observées avec le rituximab. Un dépistage de l'hépatite B est recommandé avant de débiter le traitement.

Les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 :

- Tocilizumab
- Sarilumab

Les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6, tocilizumab et sarilumab, sont des anticorps monoclonaux. Ils bloquent l'action de l'interleukine 6, une protéine qui joue un rôle important dans l'inflammation et qui est présente à des taux élevés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ils sont utilisés, en association au méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère de l'adulte, en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fonds (classique ou anti-TNF). Ils peuvent être utilisés seuls dans certains cas. Ils sont administrés par voie intraveineuse (uniquement à l'hôpital) ou par voie sous-cutanée.

En raison de leur mécanisme d'action, le tocilizumab et le sarilumab exposent à un risque d'infections, qui peuvent passer inaperçues. Les autres principaux effets indésirables sont une hyperlipidémie, des perforations digestives, une baisse des globules blancs et des atteintes hépatiques. L'administration de ces médicaments doit être surveillée du fait du risque de réaction allergique, rare mais potentiellement grave.

Les inhibiteurs des Janus Kinases :

- Baricitinib
- Upadacitinib
- Tofacitinib

Cette nouvelle famille de médicaments est désormais disponible dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. A la différence des autres biothérapies, qui s'administrent toutes par voie injectable, celle-ci se présente sous forme de comprimés à avaler. Cette famille de médicament bloque des enzymes, appelées Janus kinases (JAK), qui jouent un rôle dans la production de substances (cytokines) intervenant dans l'inflammation et l'immunité. Ces inhibiteurs de Janus kinases sont indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, seuls ou en association avec le méthotrexate, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements de fond antirhumatismaux.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des infections et une hyperlipidémie (augmentation du taux de cholestérol dans le sang), qui est susceptible d'entraîner des risques cardiovasculaires. Des incertitudes existent sur la tolérance à long terme.

Des cas d'embolie pulmonaire et de phlébite ont été observés chez des patients utilisant le tofacitinib et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. Il est recommandé de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes évoquant une embolie pulmonaire ou d'autres symptômes inhabituels, tels que: essoufflement soudain ou difficulté à respirer, douleur à la poitrine ou au dos, toux sanglante, transpiration excessive, peau moite ou bleuâtre.

Les autres médicaments dans la Polyarthrite rhumatoïde :

L'anakinra :

L'anakinra neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1alpha (IL-1alpha) et de l'interleukine-1β (IL-1β) par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI). L'anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 (IL1). L'interleukine-1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale.

L'IL-1 est présente dans le plasma et le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et une corrélation a été rapportée entre les concentrations plasmatiques d'IL-1 et l'activité de la maladie.

L'anakinra est un traitement de dernier recours dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, lorsque le méthotrexate aux doses maximales est suffisant et que les autres traitements ne conviennent pas. Il est administré par voie sous-cutanée en une injection quotidienne, si possible à la même heure. Il peut provoquer des réactions allergiques.

L'ordonnance initiale doit être faite à l'hôpital par un spécialiste en rhumatologie ou en médecine interne.

La ciclosporine et la pénicillamine :

Depuis l'arrivée des agents anti-TNF, la ciclosporine et les antirhumatismaux d'action lente – la pénicillamine - ont un intérêt limité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Les corticoïdes :

- Bétaméthasone
- Dexaméthasone
- Méthylprednisolone

Certains corticoïdes ont une indication dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais ne sont plus guère utilisés.

[2.7 / Recommandations de la Société française de rhumatologie \(2014\) :](#)

A propos des traitements de fonds :

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 validés, 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 1ère ligne :

Le méthotrexate 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 méthotrexate 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 2^{ème} ligne et plus :

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

En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé.

Tous les biomédicaments doivent être utilisés préférentiellement en association avec le MTX.

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

Gestion de la rémission et prise en charge globale :

En cas de rémission persistante, 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 associées, la tolérance des traitements et l'avis du patient.

Chapitre 3 : L'étanercept et la polyarthrite rhumatoïde :

3.1 / Présentation de l'Etanercept :

L'étanercept est un médicament, un inhibiteur du TNF-alpha (ou anti-TNF α).

Il fait partie de la classe pharmacologique des immunosuppresseurs et de la classe thérapeutique des antirhumatismaux, plus précisément de la classe des bDMARDs pour biological Disease-modifying antirheumatic drugs, ce qui veut dire en français que c'est un traitement biologique et qu'il fait partie des ARMM : Médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie.

Il ne s'agit pas d'un anticorps monoclonal, mais d'une protéine de fusion de type immunoadhésine : c'est une protéine de fusion dimère formée du domaine de liaison extracellulaire des ligands au récepteur p75 du facteur de nécrose tumorale humain (TNFR), couplé au domaine Fc d'une IgG1 humaine .

L'étanercept comprend 934 acides aminés et a un poids moléculaire apparent d'environ 150 kilodaltons. Son activité spécifique est de $1,7 \times 10^6$ U/mg.

L'étanercept est produit par génie génétique et plus précisément par un système d'expression dans des cellules ovariennes de hamster chinois; sur le plan thérapeutique, il a pour but d'inhiber le TNF, une cytokine pro-inflammatoire. L'étanercept est exclusivement constitué de séquences d'acides aminés humains. Son composant Fc contient les domaines CH2 et CH3, mais non le domaine CH1 de l'IgG1.

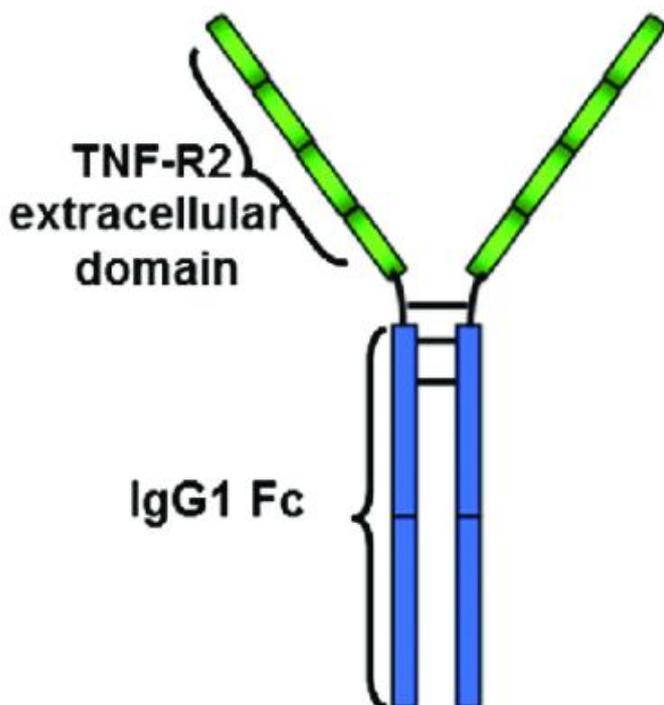


Figure 16 : Représentation schématique de la structure de l'étanercept.

Le Principe de l'étanercept est Enbrel®, il a des biosimilaires : Benepali®, Erelzi®, Lifmior®.

Cette étude de l'étanercept portera sur son principe Enbrel®, dont nous avons le plus d'informations.

La posologie usuelle de l'Enbrel est de :

Adulte : 25 mg, 2 fois par semaine ou 50 mg, 1 fois par semaine.

Enfant : la dose est fonction de l'indication et du poids de l'enfant :

Arthrite juvénile chez l'enfant de plus de 2 ans : 0,4 mg par kg (sans dépasser 25 mg par injection) 2 fois par semaine, avec un intervalle de 3 à 4 jours entre 2 injections.

Psoriasis chez l'enfant de plus de 6 ans : 0,8 mg par kg (sans dépasser 50 mg par injection) une fois par semaine.

3.2 / Indications de l'étanercept :

Il est utilisé dans le traitement de fond :

- de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate ;
- de la spondylarthrite ankylosante et du rhumatisme psoriasique de l'adulte, en cas de réponse insuffisante aux autres traitements de fond classiques ;
- de l'arthrite juvénile chez l'enfant de plus de 2 ans, seul ou en association avec le méthotrexate ;

- du psoriasis chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans en cas d'échec ou de contre-indication aux autres traitements par voie orale y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

3.3 / Propriétés physico-chimiques :

L'étanercept se présente sous deux formes galéniques :

ENBREL en solution limpide, incolore, stérile et sans agent de conservation dont le pH se situe à $6,3 \pm 0,2$.

ENBREL en poudre stérile, blanche, lyophilisée et sans agent de conservation présentée dans un flacon à usage multiple. Chaque flacon est reconstitué avec 1 mL de l'eau bactériostatique stérile pour préparations injectables, USP (contenant 0,9 % d'alcool benzylique), qui est fournie, ce qui permet d'obtenir une solution à usage multiple, limpide et incolore dont le pH se situe à $7,4 \pm 0,3$.

3.4 / Mécanisme d'action :

Comme cité précédemment, l'étanercept se lie de façon sélective au facteur de nécrose tumorale : soluble et à la surface des cellules, et bloque ainsi son interaction avec les récepteurs du TNF à la surface des cellules. In vitro, l'étanercept neutralise le TNF sans provoquer la lyse des cellules qui participent à la réaction immunitaire.

Le TNF α joue un rôle essentiel dans les processus inflammatoires responsables de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et il se trouve en concentrations élevées dans la synovie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les deux types distincts de récepteurs du TNF (TNFR) existent naturellement sous forme de monomères membranaires (à la surface des cellules) ou de monomères solubles. L'activité biologique du TNF dépend de sa liaison à l'un ou l'autre type de TNFR membranaire.

L'étanercept est une forme dimère soluble du récepteur p75 du TNF, qui peut se lier à deux molécules de TNF. Cette liaison dimère donne lieu à une inhibition compétitive du TNF nettement plus importante que celle produite par les récepteurs solubles monomères.

Une grande partie des atteintes articulaires associées à la polyarthrite rhumatoïde sont déclenchées par des molécules pro-inflammatoires, reliées entre elles en un réseau régulé par le TNF.

L'étanercept inhibe de façon compétitive la liaison du TNF α aussi bien que celle du TNF β (lymphotoxine α [LT α]) aux récepteurs membranaires du TNF, ce qui prive le TNF biologique de son activité. L'étanercept ne cause pas la lyse des cellules produisant le TNF in vitro, en présence ou en l'absence de complément.

De plus, l'étanercept module les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, notamment l'expression des molécules d'adhésion responsables de la migration leucocytaire (c'est-à-dire la E-sélectine et, dans une moindre mesure, la molécule d'adhésion intercellulaire 1 [ICAM-1]), les taux sériques de cytokines (comme l'IL-6 et l'IL-1) et les taux sériques de la métalloprotéinase matricielle 3 (MMP-3 ou stromélysine). Il a été démontré que l'étanercept exerçait un effet sur plusieurs modèles animaux d'inflammation, incluant l'arthrite induite par le collagène murin.

Le blocage du TNF α en mimant sa cible permet de lutter contre l'inflammation mais également contre ses conséquences néfastes à long terme (détérioration du cartilage, de l'os, déformations articulaires. Ainsi, l'éta nercept vise à empêcher ou retarder ces dégâts à long terme.

L'efficacité clinique a été validée sur des scores d'inflammation, de douleur, et de qualité de vie. Parallèlement à l'évolution clinique on a constaté une amélioration des paramètres biologiques sous traitement et une stabilisation des lésions radiologiques. Ces divers effets qui ont été démontrés lors des études de phase III ont également été observés en médecine ambulatoire.

3.5 / Pharmacocinétique de l'éta nercept chez les patients atteints de PR:

Après administration d'une dose de 25 mg d' Enbrel en une seule injection sous-cutanée (s.-c.) à 25 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la demi-vie observée était de 102 ± 30 heures (moyenne \pm écart-type), tandis que la clairance s'élevait à 160 ± 80 mL/h. La concentration sérique maximale (C_{max}) se chiffrait à $1,1 \pm 0,6$ mcg/mL (=microgramme/millilitre), et le délai pour l'atteindre a été de 69 ± 34 heures chez ces patients. Après administration de doses de 25 mg deux fois par semaine pendant six mois à ces mêmes patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (N = 23), la C_{max} moyenne s'établissait à $2,4 \pm 1,0$ mcg/mL. Les concentrations sériques maximales ont été multipliées par un facteur variant de 2 à 7, et l'aire sous la courbe (ASC_{0-72 h}) a été multipliée par 4 environ (variation : de 1 à 17) suite à une administration répétée. Les concentrations sériques du médicament chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ont pas été mesurées pendant des périodes de traitement dépassant six mois.

Dans une autre étude, les courbes des concentrations sériques à l'état d'équilibre se sont révélées comparables chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, qui avaient été traités par Enbrel à raison de 50 mg une fois par semaine ou de 25 mg deux fois par semaine. La C_{max} moyenne (\pm écart type), la C_{min} et l'ASC partielle se chiffraient à $2,4 \pm 1,5$ mg/L, $1,2 \pm 0,7$ mg/L et à 297 ± 166 mg•h/L, respectivement, chez les patients qui avaient reçu 50 mg d' Enbrel une fois par semaine (N = 21), contre $2,6 \pm 1,2$ mg/L, $1,4 \pm 0,7$ mg/L et 316 ± 135 mg•h/L chez ceux qui avaient reçu 25 mg d' Enbrel deux fois par semaine (N = 16).

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants

Des enfants âgés de 4 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont reçu 0,4 mg/kg d' Enbrel deux fois par semaine (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) pendant des périodes pouvant atteindre 18 semaines. La concentration sérique moyenne observée après ces doses répétées était de 2,1 mcg/mL (variation entre 0,7 et 4,3 mcg/mL), comparativement à 3,1 mcg/mL (variation entre 0,9 et 5,6 mcg/mL) chez l'adulte. Les données préliminaires semblent indiquer que la clairance d' Enbrel se trouve légèrement réduite chez les enfants âgés de 4 à 8 ans. Les analyses pharmacocinétiques réalisées dans cette population ont permis de calculer que l'administration de 0,8 mg/kg d'Enbrel une fois par semaine à des enfants entraînera une hausse de 11 % de la C_{max} et une réduction de 20 % de la C_{min} à l'état d'équilibre par comparaison à l'administration de 0,4 mg/kg d' Enbrel deux fois par semaine. Selon ces analyses, les différences pharmacocinétiques entre les schémas posologiques hebdomadaire et bihebdomadaire chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique sont

de la même ampleur que celles observées chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 4 ans, les concentrations sériques d'Enbrel étaient semblables à celles observées chez les enfants plus âgés atteints de la maladie.

L'association avec le méthotrexate ne modifie pas le comportement pharmacocinétique d'Enbrel chez l'adulte. Le comportement pharmacocinétique du méthotrexate pris de façon concomitante chez les enfants âgés de 4 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique n'a pas été évalué.

Sexe

Les paramètres pharmacocinétiques n'ont fait ressortir aucune différence liée au sexe ou à l'âge chez les adultes.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée afin d'analyser l'effet d'une altération de la fonction hépatique sur l'élimination d'Enbrel ou ses interactions potentielles avec le méthotrexate.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée afin d'analyser l'effet d'une altération de la fonction rénale sur l'élimination d'Enbrel ou ses interactions potentielles avec le méthotrexate.

3.6 / Efficacité de l'éтанercept (Enbrel) dans le traitement de la PR :

Les essais cliniques du traitement par Enbrel de patients atteints de PR amènent à conclure, concernant son efficacité que :

- Enbrel diminue l'activité de la PR, et légèrement plus que le méthotrexate; L'association Enbrel/MTX quant à elle diminue l'activité de la PR bien plus qu'Enbrel utilisé seul ou MTX utilisé seul.
- Enbrel améliore tous les sous-domaines du questionnaire HAQ et donc rétablit les capacités physiques et diminue l'invalidité dans une certaine mesure, même à long terme, bien et autant que le MTX seul et que l'association Enbrel/MTX.
- La détérioration structurale est freinée par Enbrel, et ceci de façon beaucoup plus marquée qu'avec le MTX mais sans atteindre de différence statistiquement significative. Cette progression de la maladie objectivée par radiographie est encore moins marquée avec l'association Enbrel/MTX.
- Personnes âgées : les réponses cliniques des patients âgés sont comparables à celles observées chez leurs homologues plus jeunes.

3.7 / Contre-indications du médicament Enbrel :

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- septicémie ou risque de septicémie,
- infection en évolution.

3.8 / Effets indésirables possibles de l'étanercept :

La prise d'étanercept nécessite une surveillance afin de détecter au plus tôt ses effets indésirables et les traiter le plus tôt possible.

L'étanercept est généralement bien toléré, ses effets indésirables possibles sont :

- ❖ Une réaction au site d'injection (saignement, douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement...), qui est l'effet le plus fréquent, survient généralement au cours du premier mois de traitement, cette réaction est moins fréquente après le premier mois de traitement.
- ❖ Effets très fréquents (plus de 10 % des patients) : infection (y compris infection respiratoire ou cutanée, bronchite, cystite).
- ❖ Fréquents (1 à 10 % des patients) : fièvre, démangeaisons, formation d'auto-anticorps (anticorps dirigés contre les tissus sains du corps).
- ❖ Peu fréquents (moins de 1 patient sur 100) : infection grave (y compris pneumonie, infection articulaire, septicémie), inflammation de l'œil, apparition ou aggravation d'un psoriasis, inflammation ou lésion du poumon, augmentation des transaminases.
- ❖ Rares (moins de 1 patient sur 1 000) : tuberculose, aggravation d'une insuffisance cardiaque, lupus érythémateux disséminé, convulsions, atteinte neurologique pouvant évoquer une sclérose en plaques, éruption cutanée bulleuse potentiellement grave, réaction allergique grave (œdème de Quincke), mélanome, lymphome, hépatite auto-immune, anomalie de la numération formule sanguine (anomalies sanguines: baisse importante du nombre de globules rouges, de globules blancs ou des plaquettes sanguines) , des troubles du système nerveux (troubles de démyélinisation) avec des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou de la névrite optique (inflammation des nerfs des yeux).
- ❖ Fréquence indéterminée : leucémie, cancer cutané, réactivation d'une hépatite B, vertiges.

Le tableau suivant illustre les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques contrôlés d'Enbrel chez des patients atteints de PR et ayant une fréquence d'au moins 1%, ainsi que le pourcentage de patients ayant signalé chaque effet indésirable.

Tableau 3 : Pourcentage de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant signalé des effets indésirables à une fréquence d'au moins 1 % lors d'essais cliniques contrôlés, selon les différentes parties de l'organisme et les termes privilégiés

PARTIE DE L'ORGANISME Terme privilégié	Contrôlés par placebo Pourcentage de patients		Contrôlés par médicament actif Pourcentage de patients	
	Placebo (N = 152)	Étanercept (N = 349)	Méthotrexate (N = 217)	Étanercept (N = 415)
Réaction au point d'injection	10	37	7	33
Infection	32	35	72	64
Infection respiratoire autre qu'infection des voies respiratoires supérieures	31	39	60	51
Infection des voies respiratoires supérieures	16	29	39	31
Autres événements indésirables				
Organisme entier				
Céphalée	3	3	13	12
Asthénie	0	1	7	5
Douleur abdominale	1	1	5	4
Hémorragie au point d'injection	0	0	2	4
Douleur	1	0	1	1
Troubles des muqueuses	0	1	2	0
Frissons	0	0	2	0
Œdème du visage	0	0	1	0
Fièvre	0	0	1	0
Appareil cardiovasculaire				
Vasodilatation	1	1	1	1
Hypertension	0	0	0	1
Appareil digestif				
Nausées	3	2	18	9
Diarrhée	1	1	5	7
Dyspepsie	0	0	3	6
Ulcère buccal	0	1	11	4
Constipation	1	0	3	2
Vomissements	0	0	4	1

PARTIE DE L'ORGANISME Terme privilégié	Contrôlés par placebo Pourcentage de patients		Contrôlés par médicament actif Pourcentage de patients	
	Placebo (N = 152)	Étanercept (N = 349)	Méthotrexate (N = 217)	Étanercept (N = 415)
Anorexie	0	0	2	1
Flatulences	0	0	2	1
Stomatite aphteuse	0	0	2	1
Sécheresse de la bouche	0	1	0	1
Stomatite	0	0	3	0
Système hématopoïétique				
Ecchymoses	1	0	2	2
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Œdème périphérique	0	0	1	2
Gain pondéral	0	0	1	1
Guérison anormale	0	0	1	0
Appareil locomoteur				
Crampes dans les jambes	0	1	1	0
Système nerveux				
Étourdissements	1	3	5	5
Vertiges	0	0	0	1
Appareil respiratoire				
Rhinite	2	2	5	4
Dyspnée	0	0	1	3
Pharyngite	0	1	2	2
Aggravation de la toux	1	1	2	1
Épistaxis	0	0	3	0
Altération de la voix	0	0	1	0
Peau et annexes cutanées				
Éruptions cutanées	2	3	10	6
Alopécie	0	1	11	5
Prurit	1	2	1	2
Urticaire	1	0	2	1
Sudation	0	0	1	1
Anomalies unguéales	0	0	2	0

PARTIE DE L'ORGANISME Terme privilégié	Contrôlés par placebo Pourcentage de patients		Contrôlés par médicament actif Pourcentage de patients	
	Placebo (N = 152)	Étanercept (N = 349)	Méthotrexate (N = 217)	Étanercept (N = 415)
Cinq sens				
Sécheresse oculaire	0	0	0	1
Acouphènes	0	0	0	1
Amblyopie	0	0	1	0

3.9 / Description de certains effets indésirables :

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

L'apparition de cent vingt-neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée.

Dans un groupe de 7416 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.

Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés après commercialisation.

Réactions au site d'injection

L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par Enbrel comparativement au placebo (36% vs 9%). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était approximativement de 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticostéroïdes, ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction

cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.

Infections graves

Dans les essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.

Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde. Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu Enbrel. Le taux d'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. Environ la moitié des cas

d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées concernaient *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, et *Histoplasma*. Plus de la moitié des décès liés à des infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives.

Formation d'auto-anticorps

Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps anti-nucléaires a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11%) que chez les patients traités par placebo (5%). Le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps anti-ADN natif était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15% des patients traités par Enbrel contre 4% des patients traités par placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3% des patients traités par Enbrel contre 0% des patients traités par placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, de rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif), ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde.

Pancytopenie et aplasie médullaire

Après commercialisation des cas de pancytopenie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale.

Maladie interstitielle du poumon

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de la maladie interstitielle du poumon chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,06 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par

l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de la maladie interstitielle du poumon a été de 0,47 % (peu fréquent). Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra

Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel seul et 2% des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/mm³). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation.

Elévation des enzymes hépatiques

Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,54 % (peu fréquent). Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques a été de 4,18 % (fréquent).

Hépatite auto-immune

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,02 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune a été de 0,24 % (peu fréquent).

Population pédiatrique : Les effets indésirables chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique

En général, les événements indésirables chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les adultes. Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont les suivantes :

Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement peu sévères à modérés et similaires aux types d'infections communément observés chez des patients pédiatriques. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle, appendicite, gastro-entérite, dépression / trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite / gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie post-opératoire et du tissu mou.

Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62%) ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1 en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion de l'ensemble des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et étaient en majorité d'intensité légère. Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu Enbrel pendant 3 mois en comparaison aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19% des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9%, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19%, 0,74 événement par patient-année), et vomissements (13%, 0,74 événement par patient-année).

Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel.

[3.10 / Interactions de l'étanercept avec d'autres médicaments :](#)

Ce médicament peut interagir avec les médicaments contenant de l'anakinra ou de l'abatacept : augmentation du risque d'effets indésirables graves.

Il y a interaction avec les autres anti-tnf α .

Aucun vaccin vivant ne doit être administré pendant le traitement.

3.11 / Mises en garde et précautions importantes :

Infections

- De graves infections entraînant l'hospitalisation ou la mort, y compris une sepsie, la tuberculose (TB), des infections fongiques envahissantes et d'autres infections opportunistes, ont été signalées chez des patients traités par des anti-TNF, y compris Enbrel. La tuberculose pourrait être causée par une infection latente réactivée ou par une nouvelle infection.
- Toute infection évolutive, que ce soit la tuberculose ou d'autres infections chroniques ou localisées, exclut la mise en route d'un traitement par Enbrel. L'apparition d'une infection grave ou d'une sepsie commande l'arrêt du traitement par Enbrel.
- La prudence est de mise quand on envisage d'administrer Enbrel à un patient ayant des antécédents d'infections récidivantes ou latentes, comme la TB, ou à un patient atteint d'une affection sous-jacente susceptible de le prédisposer aux infections, comme un diabète avancé ou mal maîtrisé.
- Avant de commencer un traitement par Enbrel, il faut déterminer si les patients présentent une TB évolutive ou latente. Lorsque la TB latente est diagnostiquée, il faut administrer un traitement antituberculeux avant d'instaurer celui par Enbrel.
- Pendant et après le traitement par Enbrel, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection, notamment en vue de déceler la présence d'une tuberculose chez les patients dont les résultats aux épreuves de dépistage de la tuberculose latente effectuées avant le traitement se sont révélés négatifs.

Cancers

- Des cas de lymphomes et d'autres cancers, dont certains d'issue fatale, ont été signalés chez des enfants et des adolescents traités par un antagoniste du TNF, incluant Enbrel.

3.12 / Etanercept et l'obésité :

Une étude récente a montré qu'il n'y pas de lien entre l'obésité et l'efficacité de l'étanercept, c'est-à-dire qu'il y a autant de rémission chez les personnes obèses que chez les personnes ayant un poids normal, contrairement aux autres anti-TNF α qui, eux, ont montré une moindre efficacité chez les patients obèses que chez les personnes avec un poids normal.

3.13 / Anti-TNF et covid19 :

Les inhibiteurs du TNF sont associés à des infections des voies respiratoires supérieures plus fréquentes que le placebo en raison de leur effet immunosuppresseur.

Mais des études initiales sur des personnes qui prenaient des anti-TNF et qui ont ensuite été infectées par le COVID-19 sont jusqu'à présent plus réconfortantes qu'alarmantes.

Une analyse de 600 patients atteints de maladies rhumatismales de 40 pays, a montré que les patients qui prenaient régulièrement des inhibiteurs du TNF et qui étaient infectés par le COVID-19 étaient moins susceptibles de nécessiter une hospitalisation comparé aux patients prenant d'autres traitements.

Une autre étude sur des personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin a également révélé que, contrairement aux corticostéroïdes, la prise de médicaments anti-TNF n'augmentait pas le risque de COVID-19 sévère et de complications.

D'après une autre étude :les patients atteints d'une maladie inflammatoire à médiation immunitaire (IMID) ne courent pas un risque plus élevé de développer le COVID-19 que les individus sans IMID et que la plupart des patients guérissent, y compris ceux sous anti TNF.

Les patients sous Anti-TNF peuvent donc continuer à prendre leur traitement anti TNF durant cette pandémie au covid19, mais ne doivent pas baisser leur garde face aux risques.

D'autre part, l'arrêt des anti-TNF en prévention contre le covid19 peut avoir de graves conséquences. Le patient risque de revenir à un état enflammé - avec des articulations douloureuses et enflées révélatrices - et c'est un état immunodéprimé où il est plus à risque de contracter un certain nombre d'infections.

Il y a de multiples façons dont l'arthrite inflammatoire hautement active augmente le risque d'infections : lors des poussées de la maladie, le système immunitaire d'une personne peut être relativement plus axé sur les articulations enflammées que sur la lutte contre les germes, et l'immobilité due aux douleurs articulaires aggrave les risques d'infections respiratoires et des infections des voies urinaires. Enfin, les infections sont plus probables si les gens doivent utiliser des stéroïdes pour calmer leur inflammation.

Résumé des recommandations de l'ACR concernant les produits biologiques anti-TNF:

- **Patients en l'absence d'infection** : poursuivre le traitement en cours.
- **Patients qui ont été exposés** (sans symptômes liés au COVID-19): Arrêtez temporairement le traitement, en attendant un résultat de test négatif pour le COVID-19 ou après deux semaines d'observation sans symptôme.
- **Patients atteints d'infections au COVID-19 non compliquées** (pneumonie légère ou inexistante et traitées en ambulatoire ou via l'auto-quarantaine): recommencer les traitements de la maladie rhumatismale dans les sept à 14 jours suivant la résolution des symptômes.
- **Patients dont le test de dépistage du COVID-19 est positif mais qui sont asymptomatiques** : Redémarrez les traitements des maladies rhumatismales 10 à 17 jours après le jour où le test COVID est signalé comme positif.
- **Patients se rétablissant de la maladie au covid 19 grave:** les décisions concernant le moment de la reprise des traitements de la maladie rhumatismale doivent être prises au cas par cas.

A noter que les orientations sont susceptibles de changer à mesure qu'on en apprend davantage sur l'utilisation des traitements dans les maladies rhumatismales durant cette pandémie.

Chapitre IV : 4 / Etude descriptive sur l'efficacité et les effets indésirables de l'éтанercept dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, comparé au Tocilizumab :

4.1 / Description de l'étude :

C'est une étude descriptive sur l'efficacité et les effets indésirables de l'éтанercept dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, comparé au Tocilizumab, évalués chez un groupe de patients qui ont été suivis au Service de Médecine physique et de réadaptation fonctionnelle à l'hôpital Frantz Fanon à Blida.

4.2 / Méthode et matériel :

Il s'agit d'une étude observationnelle et longitudinale, portant sur les dossiers de malades souffrant de PR et ayant bénéficié d'un traitement par Enbrel®(éтанercept) ou par Actemra® (tocilizumab), 15 dossiers de malades traités par Enbrel, et 15 dossiers de malades traités par Actemra, recueillis dans le service de médecine physique et de réadaptation fonctionnelle de l'hôpital Frantz Fanon situé à Blida, entre l'année 2015 et 2021.

4.3 / But de l'étude :

L'objectif de ce travail est d'évaluer et comparer l'efficacité et la tolérance de ces deux biothérapies chez des patients atteints de PR en pratique de nos jours.

4.4 / Critères d'inclusion :

Patients suivis pour PR au service de médecine physique et de réadaptation fonctionnelle de l'hôpital Frantz Fanon et qui ont bénéficié d'un traitement par Enbrel ou Actemra :

- PR réfractaire au traitement de fond classique.
- PR sévères.
- les cas de contre indication au traitements de fond classiques.

La détection de la tuberculose avant le traitement par anti-TNF α se fait par : Quantiféron-TB Gold Plus.

4.5 / Données démographiques, cliniques et biologiques recueillies des patients :

Du groupe traité par Enbrel :

Age, sexe, poids, localités, Nombre d'articulations douloureuses (NAD), Nombre d'articulations gonflées (NAG), CRP, DAS28CRP, satisfaction sur le traitement, Effets indésirables survenus, Médicaments associés, Comorbidités, Facteur rhumatoïde et Anticorps Anti-CCP

Du groupe traité par Actemra :

Nombre d'articulations douloureuses (NAD), Nombre d'articulations gonflées (NAG), DAS28CRP, CRP, Effets indésirables survenus.

4.6/ Résultats :

4.6.1/ Résultats du groupe traité par Enbrel :

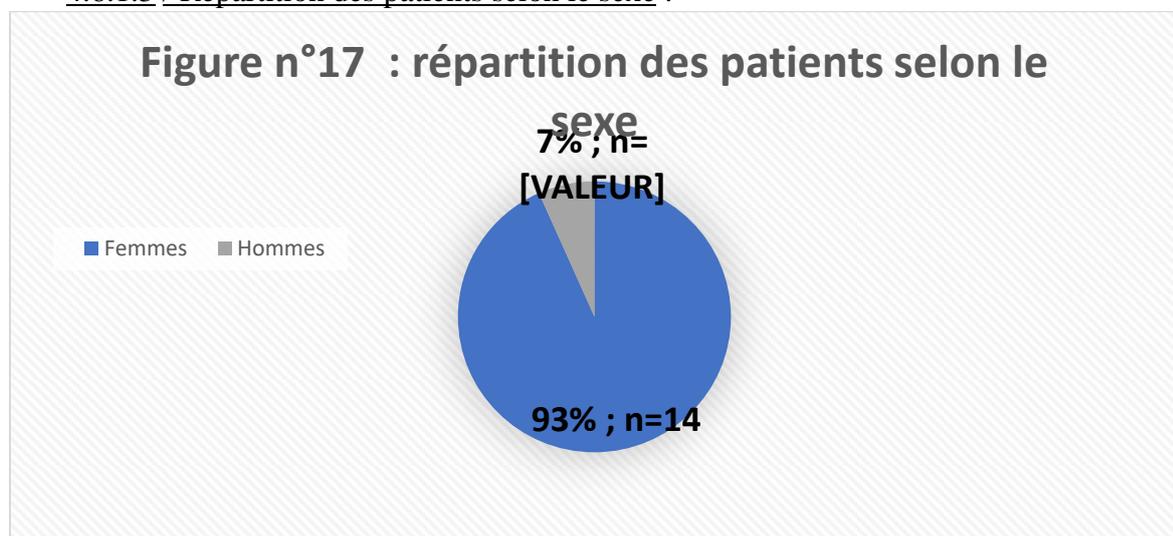
4.6.1.1 / Age :

Moyenne d'âge des patients atteints de PR et traités par Enbrel est de 54 ans, avec pour extrêmes 28 ans et 87 ans ; 3 patients non précisés.

4.6.1.2 / Localités des patients :

Sur les 15 patients : 7 patients sont de la wilaya de Blida, 4 patients hors wilaya de Blida, 4 patient non précisé.

4.6.1.3 / Répartition des patients selon le sexe :

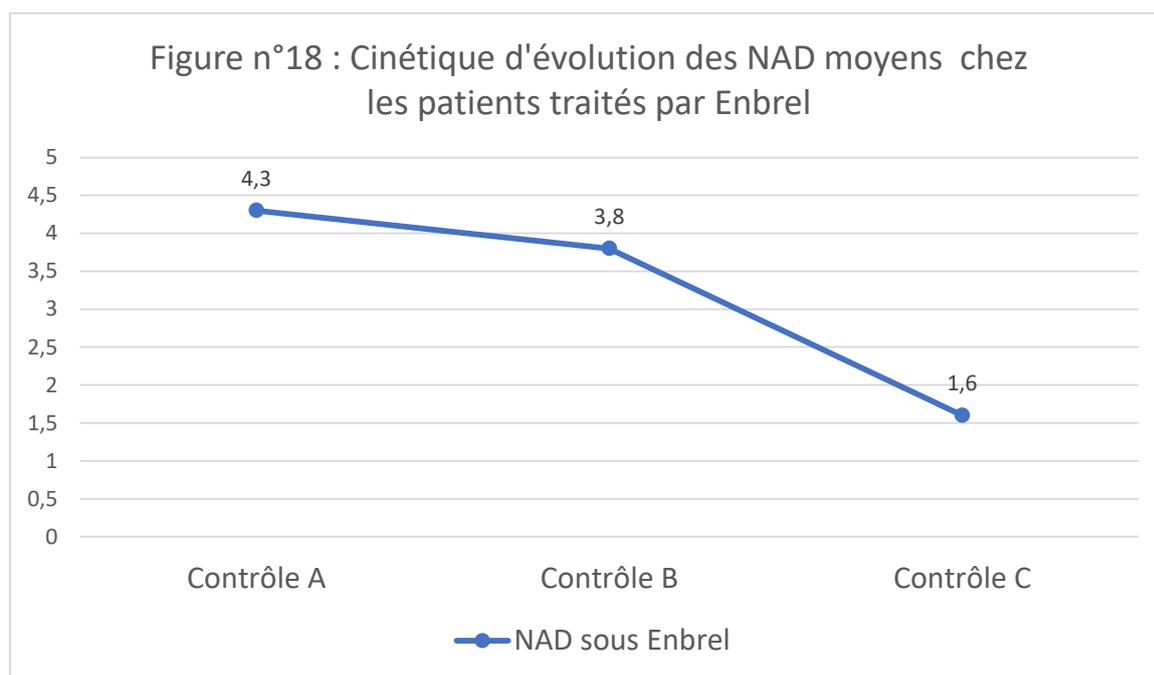


- Sexe : Femmes : 93%,
hommes : 7%.

4.6.1.4 / Tableau n°4 représentant l'évolution du NAD chez 10 patients traités par Enbrel pour polyarthrite rhumatoïde (Valeurs non retrouvées pour 5 patients)

Contrôle A : désigne un contrôle postcure assez ancien dans le temps; Contrôle B : désigne un contrôle plus récent que le A; Contrôle C : désigne le dernier contrôle, le plus récent.

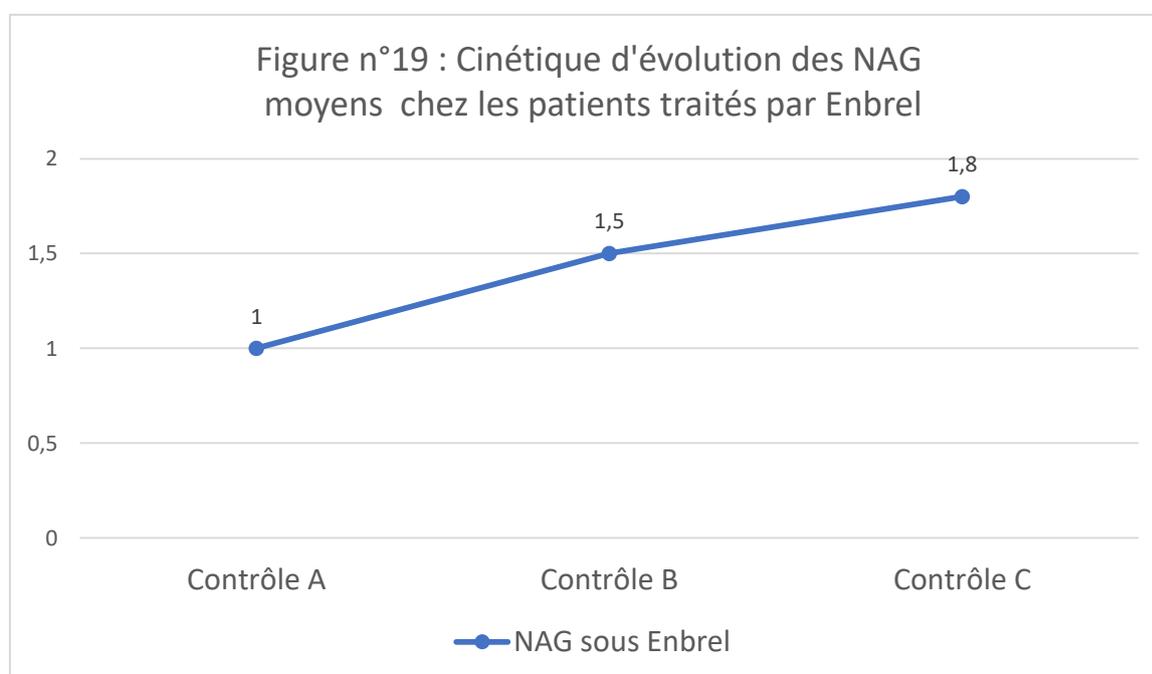
Patients n=10	NAD au contrôle A	NAD au contrôle B	NAD au contrôle C
Patient n°1	2 (date : 17/1/2017)	14 (date : 2/1/2018)	4 (date : 23/4/2018)
Patient n°2	24 (10/1/2019)	5 (22/10/2019)	5 (6/10/2020)
Patient n°3	4 (15/4/2018)	2 (12/9/2020)	0 (22/12/2020)
Patient n°4	0 (6/1/2016)	0 (5/2/2019)	0(16/3/2020)
Patient n°5	1 (5/2/2019)	6 (11/6/2019)	1 (2/3/2020)
Patient n°6	3 (20/6/2016)	6 (28/11/2017)	3 (18/6/2018)
Patient n°7	6 (24/7/2018)	2 (9/7/2019)	0 (3/3/2020)
Patient n°8	2 (4/12/2018)	2 (23/4/2019)	1 (3/3/2020)
Patient n°9	0 (5/2/2019)	0 (3/12/2019)	0 (16/2/2021)
Patient n°10	1 (11/7/2017)	1 (7/2/2018)	2 (16/7/2019)
Moyenne	4,3	3,8	1,6



4.6.1.5 / Tableau n°5 représentant l'évolution du NAG chez 10 patients traités par Enbrel pour polyarthrite rhumatoïde (Valeurs non retrouvées pour 5 patients) :

Patients, n=10	NAG au contrôle A	NAG au contrôle B	NAG au contrôle C
Patient n° 1	0 (date : 17/1/2017)	1 (date : 2/1/2018)	1 (date : 23/4/2018)
Patient n°2	0 (10/1/2019)	5 (22/10/2019)	5 (6/10/2020)

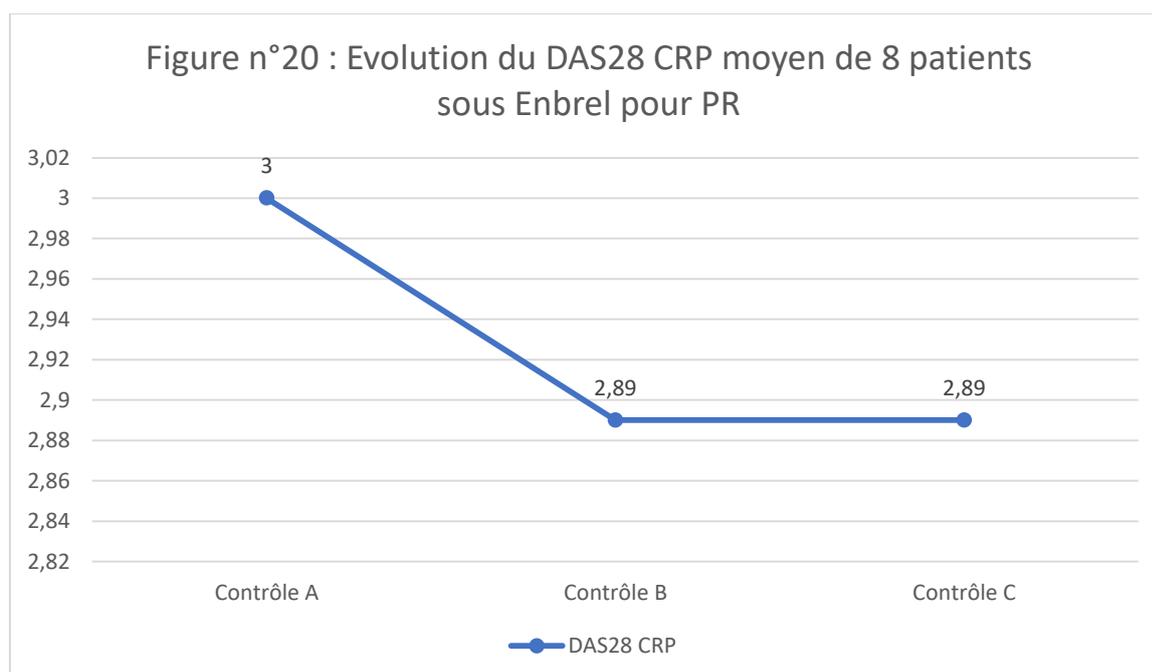
Patient n°3	3 (15/4/2018)	2 (12/9/2020)	0 (22/12/2020)
Patient n°4	0 (6/1/2016)	0 (5/2/2019)	2 (16/3/2020)
Patient n°5	0 (5/2/2019)	0 (11/6/2019)	1 (2/3/2020)
Patient n°6	4 (20/6/2016)	5 (28/11/2017)	5 (18/6/2018)
Patient n°7	3 (24/7/2018)	1 (9/7/2019)	0 (3/3/2020)
Patient n°8	0 (4/12/2018)	0 (23/4/2019)	1 (3/3/2020)
Patient n°9	0 (5/2/2019)	0 (3/12/2019)	0 (16/2/2021)
Patient n°10	0 (11/7/2017)	1 (7/2/2018)	3 (16/7/2019)
Moyenne	1	1.5	1.8



4.6.1.6 / Tableau n°6 représentant l'évolution du DAS28 CRP chez des patients atteints de PR et traités par Enbrel au cours de 3 contrôles post-cures avec un DAS28 CRP initial ≥ 5.2 (sévère):

Patients, n=8	DAS28 CRP au contrôle A	DAS28 CRP au contrôle B	DAS28 CRP au contrôle C
---------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

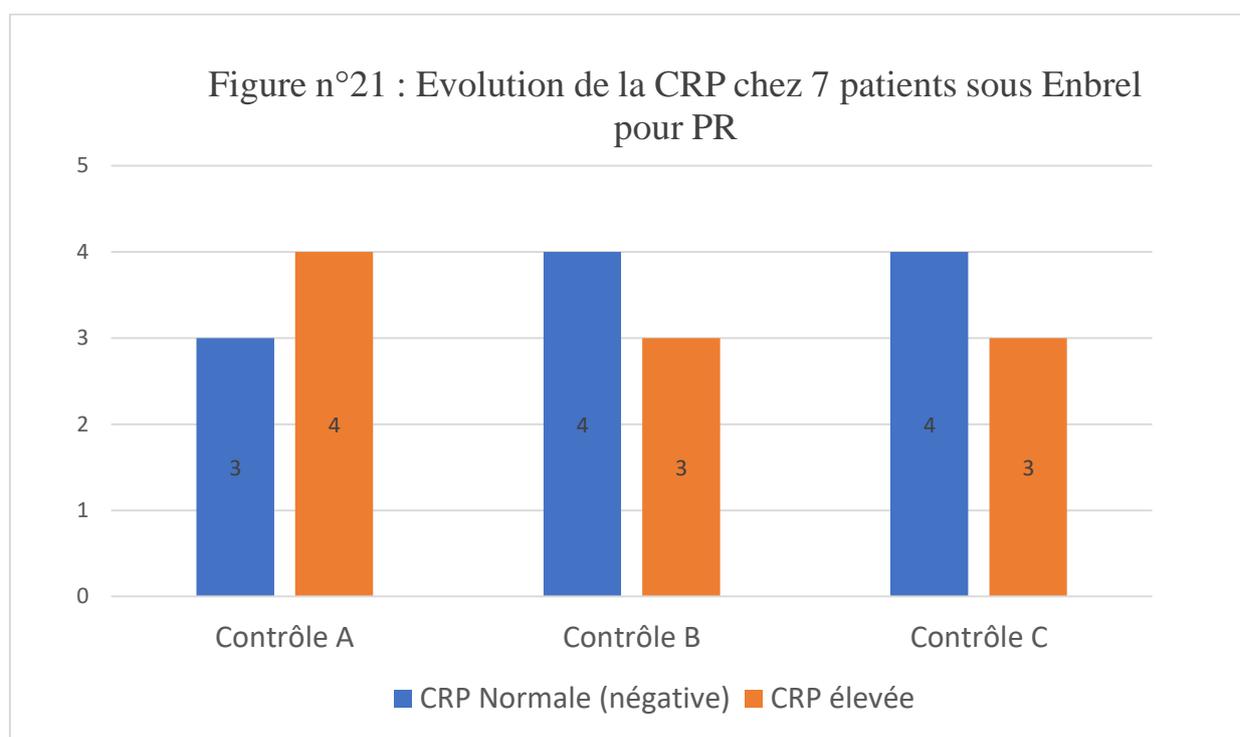
Patient n°3	3.88 (date : 5/9/2017)	2.08 (date : 17/10/2018)	3.55 (date : 12/9/2020)
Patient n°4	1.82 (5/2/2019)	2.14 (31/7/2019)	1.36 (16/3/2020)
Patient n°5	3.56 (24/7/2018)	4.15 (11/6/2019)	3.34 (2/3/2020)
Patient n°7	1.75 (19/6/2016)	3.5 (5/3/2019)	2.54 (3/3/2020)
Patient n°8	4.59 (17/3/2015)	3.12 (4/12/2018)	2.96 (4/2/2020)
Patient n°9	2.17 (9/4/2019)	1.94 (3/12/2019)	1.66 (16/2/2021)
Patient n°10	3.04 (11/7/2017)	3.62 (7/2/2018)	4.31 (16/7/2019)
Patient n°11	3.21 (26/5/2015)	2.59 (20/1/2016)	3.47 (22/6/2016)
Moyenne	3.0	2.89	2.89



4.6.1.7 / Tableau n°7 représentant l'évolution de la CRP chez 7 patients sous Enbrel pour PR :

Patients, n=7	CRP au contrôle A	CRP au contrôle B	CRP au contrôle C
Patient n°2	48 (date : 22/10/2019)	Négative (date : 6/10/2020)	Négative (date : 25/11/2020)

Patient n°4	Nég (6/1/2016)	Nég (31/7/2019)	Nég (16/3/2020)
Patient n°5	Nég (11/6/2019)	Nég (2/12/2019)	Nég (26/2/2020)
Patient n°7	6.83 (24/7/2018)	12 (5/2/2019)	12 (7/2/2020)
Patient n°8	Nég (4/12/2018)	Nég (23/4/2019)	Nég (3/3/2020)
Patient n°10	7.2 (7/2/2018)	11.2 (12/3/2019)	10 (16/7/2019)
Patient n°11	4.02 (7/7/2015)	14 (7/3/2016)	14.45 (22/6/2016)
Total	3 négatives Et 4 élevées	4 négatives et 3 élevées	4 négatives et 3 élevées



4.6.1.8 / Facteur rhumatoïde et anti-corps anti-CCP :

La recherche du facteur rhumatoïde s'est faite chez 5 patients seulement : 3 patients étaient positifs (présence du facteur rhumatoïde) et 2 négatifs.

La recherche des anti-corps anti-CCP s'est faite chez 3 patients seulement : 1 patient a été positif et 2 négatifs.

4.6.1.9 / Tableau n°8 représentant les effets indésirables rencontrés chez les patients atteints de PR et traités par Enbrel :

Effets indésirables rencontrés	Nombre de cas	Fréquence en %
Augmentation des enzymes hépatiques	4	26.6%
Glaucome	1	6.6%
Vertiges	2	13.3%
Leucopénie-neutropénie	4	26.6%
Réaction inflammatoire locale au site d'injection	1	6.6%
Augmentation des Phosphatases alcalines	2	13.3%
Augmentation des triglycérides	1	6.6%
Syndrome infectieux	1	6.6%
Infection pulmonaire	2	13.3%
Allergie locale au site d'injection	1	6.6%
Adénite tuberculeuse cervicale	1	6.6%
Aplasia médullaire	1	6.6%

4.6.1.10 / Médicaments ayant été associés à Enbrel au cours de ces suivis thérapeutiques :

- 6 patients ont bénéficié d'une association avec méthotrexate.
- 5 patients ont bénéficié d'une association aux corticoïdes (\pm MTX).
- 2 patients ont bénéficié d'une association avec des AINS (\pm MTX).

4.6.1.11 / Comorbidités :

1 cas d'hydronéphrose droite modérée.

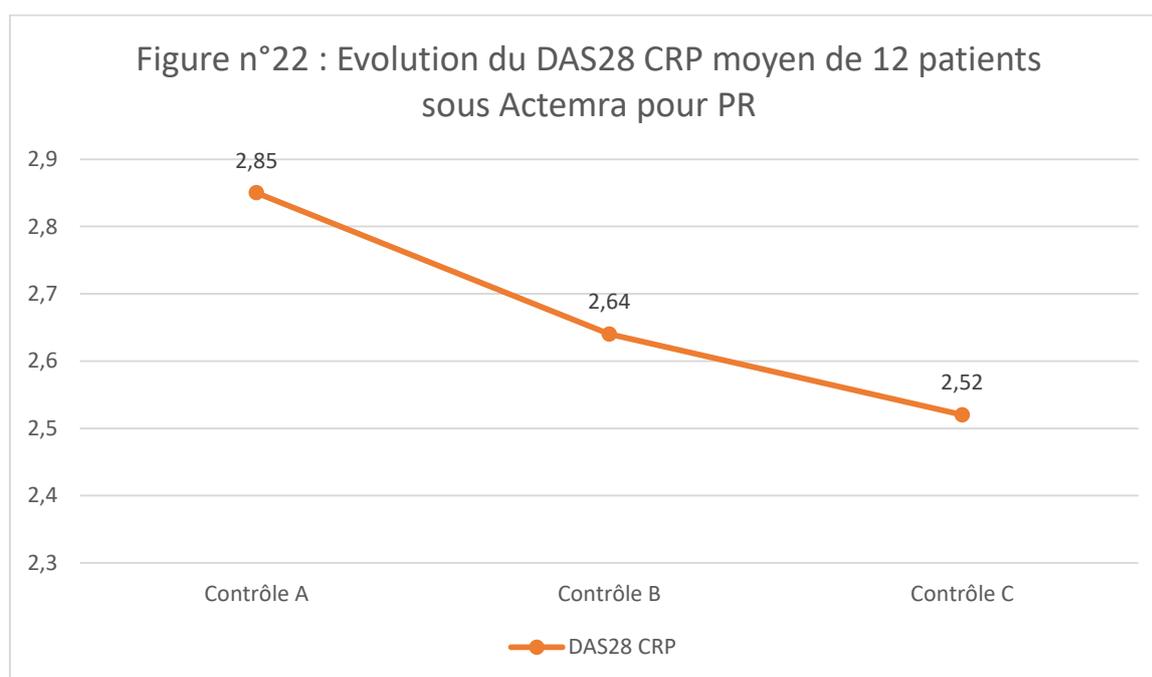
4.6.2 / Résultats dans le groupe de patients traités par Actemra :

4.6.2.1 / Tableau n°9 représentant l'évolution de DAS 28 CRP chez 15 patients traités par Actemra (Tocilizumab) pour polyarthrite rhumatoïde :

Contrôle A : désigne un contrôle postcure assez ancien dans le temps; Contrôle B : désigne un contrôle plus récent que le A; Contrôle C : désigne le dernier contrôle, le plus récent.

Patients, n=12	DAS28 CRP au contrôle A	DAS28 CRP au contrôle B	DAS28 CRP au contrôle C
Patient N° 1	3,30 (date :19/09/2017)	3,00 (date :01/03/2020)	2,05 (date :16/03/2021)
Patient N° 2	3,10 (19/09/2017)	1,35 (30/06/2020)	2,03 (27/4/2021)
Patient N° 3	1,74 (16/04/2019)	3,27 (16/7/2019)	0,5 (26/5/2020)
Patient N° 4	3,44 (15/12/2019)	1,92 (18/8/2020)	2,43 (20/6/2021)
Patient N° 6	2,36 (7/11/2017)	1,29 (15/1/2018)	2.40 (25/5/2020)

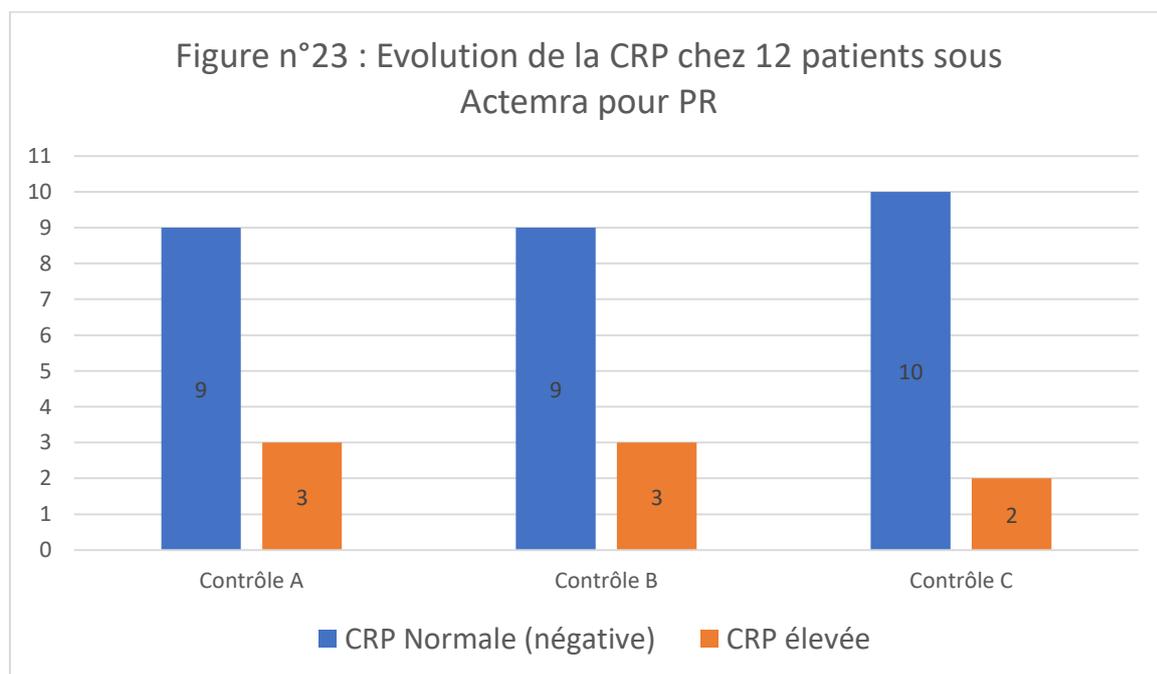
Patient N° 7	2.46 (3/2/2019)	3.94 (22/12/2020)	4.6 (20/6/2021)
Patient N° 8	3.41 (19/9/2017)	4.78 (4/2/2020)	4.48 (18/5/2021)
Patient N° 9	1.96 (3/3/2019)	3.12(16/6/2020)	3.13 (16/2/2021)
Patient N° 10	3,9 (15/6/2019)	3.50 (17/12/2019)	1.88 (18/3/2020)
Patient N° 11	3.49 (9/4/2019)	1.34 (9/7/2019)	1.63 (1/10/2019)
Patient N° 13	1.88 (18/06/2018)	2.59 (21/1/2020)	2.68 (23/5/2021)
Patient N° 14	3.22 (5/3/2019)	1.68 (15/10/2019)	2.50 (21/01/2020)
Moyenne	2.85	2.64	2.52



4.6.2.2 / Tableau n°10 représentant l'évolution du CRP chez 15 patients traités par Actemra (Tocilizumab) pour polyarthrite rhumatoïde :

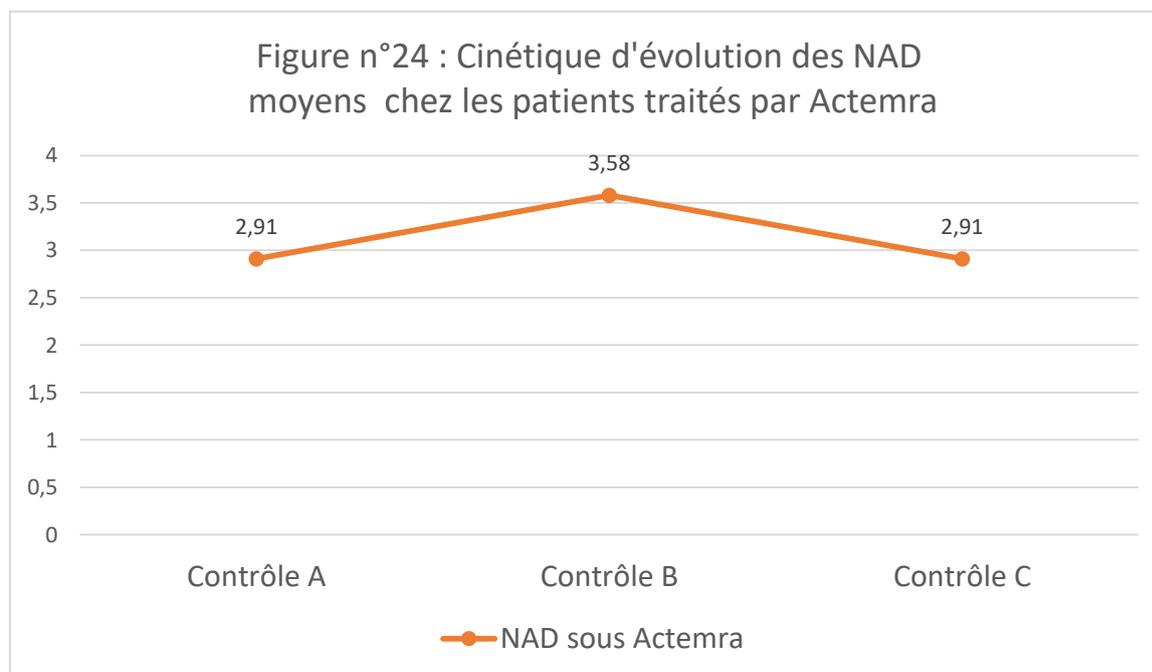
Patients, n=12	CRP au contrôle A	CRP au contrôle B	CRP au contrôle C
Patient N° 1	96 (date :19/09/2017)	Nég (date :01/03/2020)	Nég (date :16/03/2021)
Patient N° 2	Nég (19/09/2017)	Nég (22/12/2020)	Nég (27/4/2021)

Patient N° 3	Nég (15/05/2019)	Nég (16/7/2019)	Nég (26/5/2020)
Patient N° 4	Nég (15/12/2019)	48 (21/7/2020)	Nég (20/6/2021)
Patient N° 6	Nég (7/11/2017)	Nég (15/1/2018)	Nég (25/5/2020)
Patient N° 7	Nég (1/10/2019)	Nég (22/12/2020)	Nég (20/6/2021)
Patient N° 8	Nég (5/3/2019)	6.5 (4/2/2020)	8.4 (18/5/2021)
Patient N° 9	33 (11/6/2019)	17.7(12/5/2020)	12 (16/2/2021)
Patient N° 10	Nég (15/6/2019)	Nég (28/4/2020)	Nég (6/6/2021)
Patient N° 11	Nég (9/4/2019)	Nég (3/9/2019)	Nég (1/10/2019)
Patient N° 13	12 (18/06/2018)	Nég (21/1/2020)	Nég (23/5/2021)
Patient N° 14	Nég (5/3/2019)	Nég (15/10/2019)	Nég (21/01/2020)
Total	9 Négatives et 3 élevées	9 Négatives et 3 élevées	10 Négatives et 2 élevées



4.6.2.3 / Tableau n°11 représentant l'évolution du NAD chez 15 patients traités par Actemra (Tocilizumab) pour polyarthrite rhumatoïde :

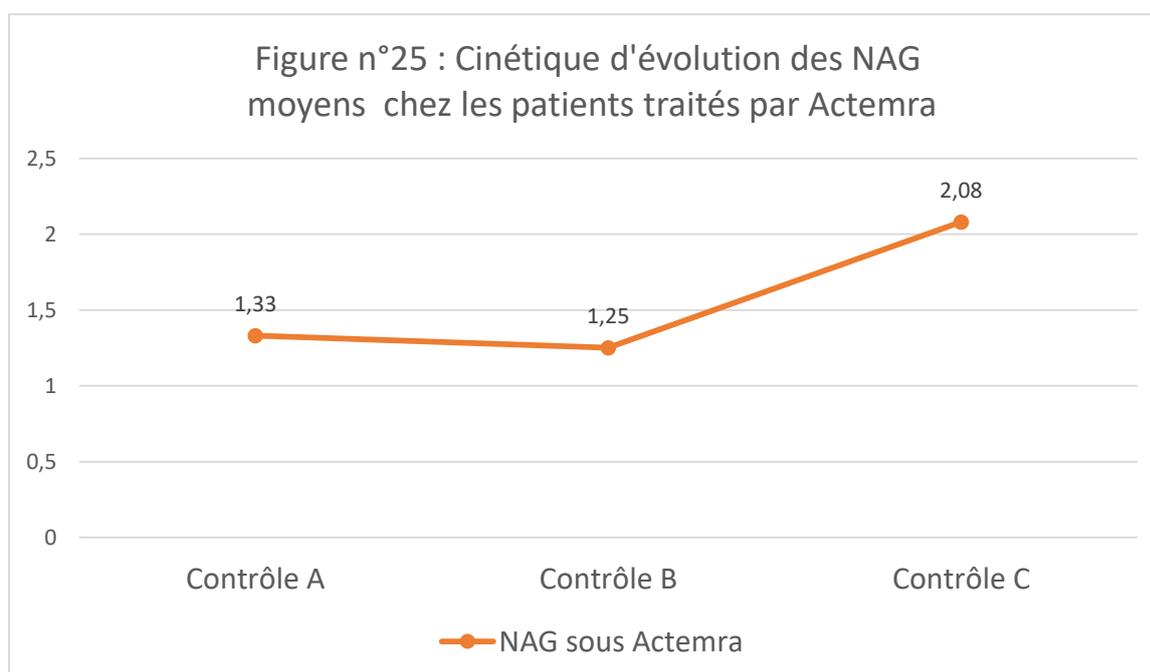
Patients, n=12	NAD au contrôle A	NAD au contrôle B	NAD au contrôle C
Patient N° 1	0 (date :19/09/2017)	3 (date :01/03/2020)	1 (date :16/03/2021)
Patient N° 2	5 (19/09/2017)	0 (22/12/2020)	0 (27/4/2021)
Patient N° 3	2 (15/10/2019)	0 (26/5/2020)	0 (4/7/2021)
Patient N° 4	4 (15/12/2019)	12 (21/7/2020)	1 (20/6/2021)
Patient N° 6	1 (7/11/2017)	0 (15/1/2018)	1 (25/5/2020)
Patient N° 7	8 (1/10/2019)	7 (22/12/2020)	11 (20/6/2021)
Patient N° 8	6 (5/3/2019)	11 (4/2/2020)	9 (18/5/2021)
Patient N° 9	2 (11/6/2019)	0(12/5/2020)	3 (16/2/2021)
Patient N° 10	4 (15/6/2019)	0 (28/4/2020)	4 (6/6/2021)
Patient N° 11	2 (9/4/2019)	8 (7/5/2019)	2 (3/9/2019)
Patient N° 13	0 (18/06/2018)	2 (21/1/2020)	2 (23/5/2021)
Patient N° 14	1 (5/3/2019)	0 (15/10/2019)	1 (21/01/2020)
Moyenne	2,91	3,58	2,91



4.6.2.4 / Tableau n°12 représentant l'évolution du NAG chez 15 patients traités par Actemra (Tocilizumab) pour polyarthrite rhumatoïde :

Patients, n=12	NAG au contrôle A	NAG au contrôle B	NAG au contrôle C
Patient N° 1	1 (date :19/09/2017)	0 (date :01/03/2020)	0 (date :16/03/2021)
Patient N° 2	2 (19/09/2017)	0 (30/06/2020)	2 (27/4/2021)
Patient N° 3	0 (16/04/2019)	3 (15/10/2019)	0 (26/5/2020)
Patient N° 4	4 (15/12/2019)	0 (18/8/2020)	6 (20/6/2021)
Patient N° 6	0 (7/11/2017)	0 (15/1/2018)	1 (25/5/2020)
Patient N° 7	1 (3/2/2019)	3 (22/12/2020)	3 (20/6/2021)
Patient N° 8	2 (5/3/2019)	6 (4/2/2020)	5 (18/5/2021)
Patient N° 9	0 (3/3/2019)	1 (16/6/2020)	0 (16/2/2021)
Patient N° 10	4 (15/6/2019)	2 (17/12/2019)	6 (28/4/2020)
Patient N° 11	2 (9/4/2019)	0 (7/5/2019)	2 (9/7/2019)
Patient N° 13	0 (18/06/2018)	0 (21/1/2020)	0 (23/5/2021)
Patient N° 14	0 (5/3/2019)	0 (15/10/2019)	0 (21/01/2020)
Moyenne	1,33	1,25	2,08

Figure n°25 : Cinétique d'évolution des NAG moyens chez les patients traités par Actemra



4.6.2.5 / Tableau n°13 représentant les effets indésirables rencontrés chez les patients atteints de PR et traités par Actemra :

Effets indésirables rencontrés	Nombre de cas
Thrombopénie	10
Neutropénie	4
Leucopénie	2
Anémie	1
Hypertriglycéridémie	5
Augmentation des transaminases	2
Prise de poids	1
Asthénie	1
Difficultés respiratoires	1

4.8 / Discussion :

4.8.1 / Discussion des résultats :

4.7.1 / L'âge moyen :

- L'âge moyen dans le groupe de patients traités par Enbrel (n=12) est de 54 ans, avec prédominance des femmes (sex-ratio 1H/14F) (n=15), ce qui concorde avec l'étude française : La polyarthrite rhumatoïde peut survenir à tout âge, mais elle apparaît surtout chez des personnes âgées de 40 à 60 ans. À cet âge, elle est quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cette différence entre les sexes s'atténue progressivement pour disparaître au-delà de 70 ans.

4.8.2 / Les localités des patients (n=11) :

- 64% des patients habitent à Blida, 36% des patients viennent d'autres wilayas du pays.

4.8.3 / Poids moyen des patients (n=8) est de 73 kg, c'est un poids normal :

L'inflammation due à la Polyarthrite rhumatoïde cause un hypercatabolisme et donc une perte de poids, d'autre part, la prise de corticoïdes chez une partie des patients donne une prise de poids, d'où ce poids moyen normal.

4.8.4 / Satisfaction moyenne des patients (n=9) sur le traitement par Enbrel :

- estimée à 76%, c'est une bonne note, Enbrel satisfait donc les patients.

4.7.5 / Evaluation des paramètres cliniques et biologiques :

4.7.5.1 / -CRP : Ces valeurs de la Protéine C Réactive sont toutes obtenues en post-cure par Enbrel, et en effet il y a une nette diminution du syndrome inflammatoire biologique : 52% des patients ont une CRP négative (valeur normale), signe d'absence de syndrome inflammatoire biologique, et 48 % des patients ont une CRP élevée, signe de persistance ou apparition du syndrome inflammatoire biologique.

4.7.5.2 / -NAD et NAG d'Enbrel :

NADe moyen : On note une régression des NADe.

NAGe moyen : On note une discrète augmentation des NAGe.

4.7.5.3 / -NAD et NAG d'Actemra :

NADa moyen : on note une augmentation du NADa suivie d'une régression au point initial.

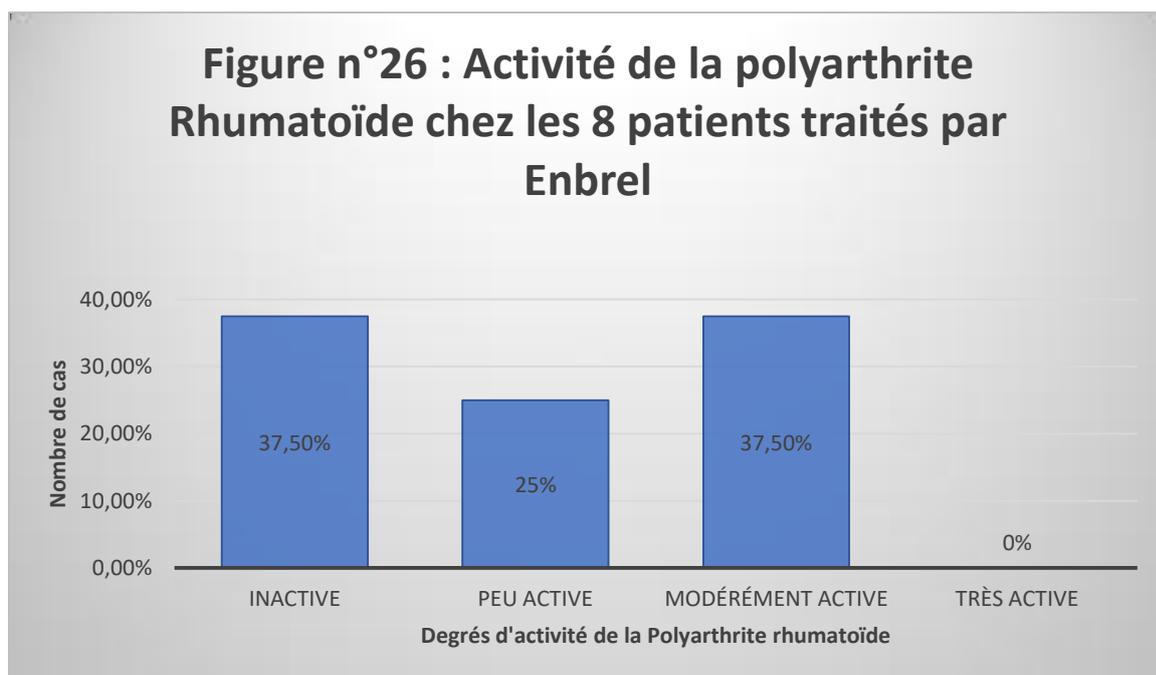
NAGa moyen : on note une discrète diminution suivie d'une augmentation du NAGa.

4.7.5.4 / - Score DAS28 CRP :

4.7.5.5 / Tableau n°14 représentant la moyenne des DAS28 CRP au cours des 3 contrôles pendant leur suivi thérapeutique et son interprétation, chez les 8 patients traités par Enbrel pour PR :

Patients, n=8	Moyenne des DAS28 CRP	Interprétation de la moyenne des DAS28 CRP
Patient n°3	3.17	PR faiblement active
Patient n°4	1.77	PR inactive (rémission)
Patient n°5	3.68	PR modérément active
Patient n°7	2.59	PR inactive (rémission)
Patient n°8	3.55	PR modérément active
Patient n°9	1.92	PR inactive (rémission)
Patient n°10	3.65	PR modérément active
Patient n°11	3.09	PR faiblement active

Figure n°26 : Activité de la polyarthrite Rhumatoïde chez les 8 patients traités par Enbrel



On observe dans notre série : 37.5% des patients sont en rémission, 25% des patients ont une PR faiblement active et 37.5% des patients ont une PR modérément active.

0% de patients n'a de PR très active chez ce groupe de patients traités par Enbrel.

Au total : 62.5% des patients sont en rémission ou ont une faible activité de la PR , avec atteinte de l'objectif thérapeutique.

4.7.6 / - Effets indésirables rencontrés sous Enbrel :

- Anomalies de la formule sanguine : 33%
- Infections : 26%
- Elévation des enzymes hépatiques : 26%
- Un seul cas d'augmentation des triglycérides.
- Un cas d'augmentation des PAL non spécifique, glaucome, vertiges, réactions locale allergique ou inflammatoire au site d'injection.

4.7.7 / Obésité et Enbrel :

D'après les valeurs moyennes des DAS28 CRP obtenues, parmi les 3 patients obèses, 2 ont une PR modérément active et 1 a une PR faiblement active ;

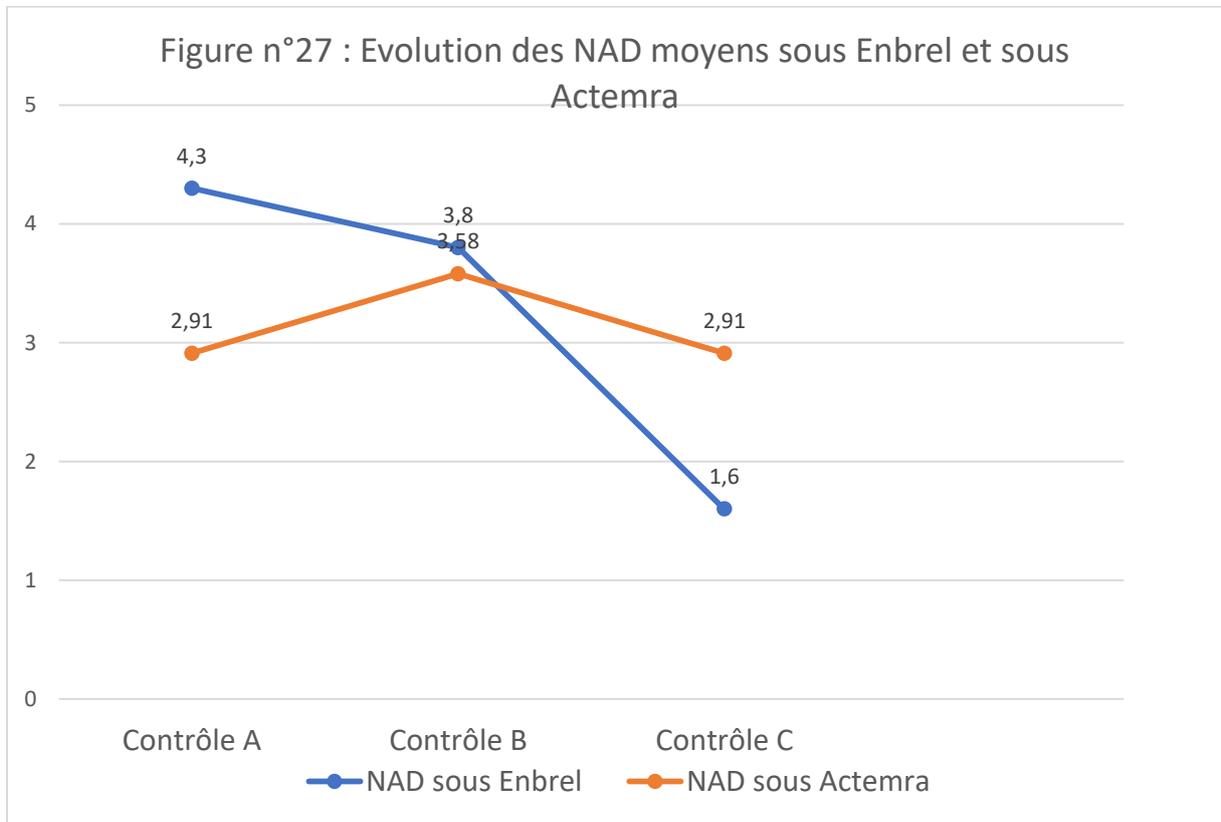
En théorie, il n'y a pas de lien entre l'obésité et la réponse clinique à l'éta nercept.

4.7.8 / Evaluation Enbrel versus Actemra :

4.7.8.1 / CRP :

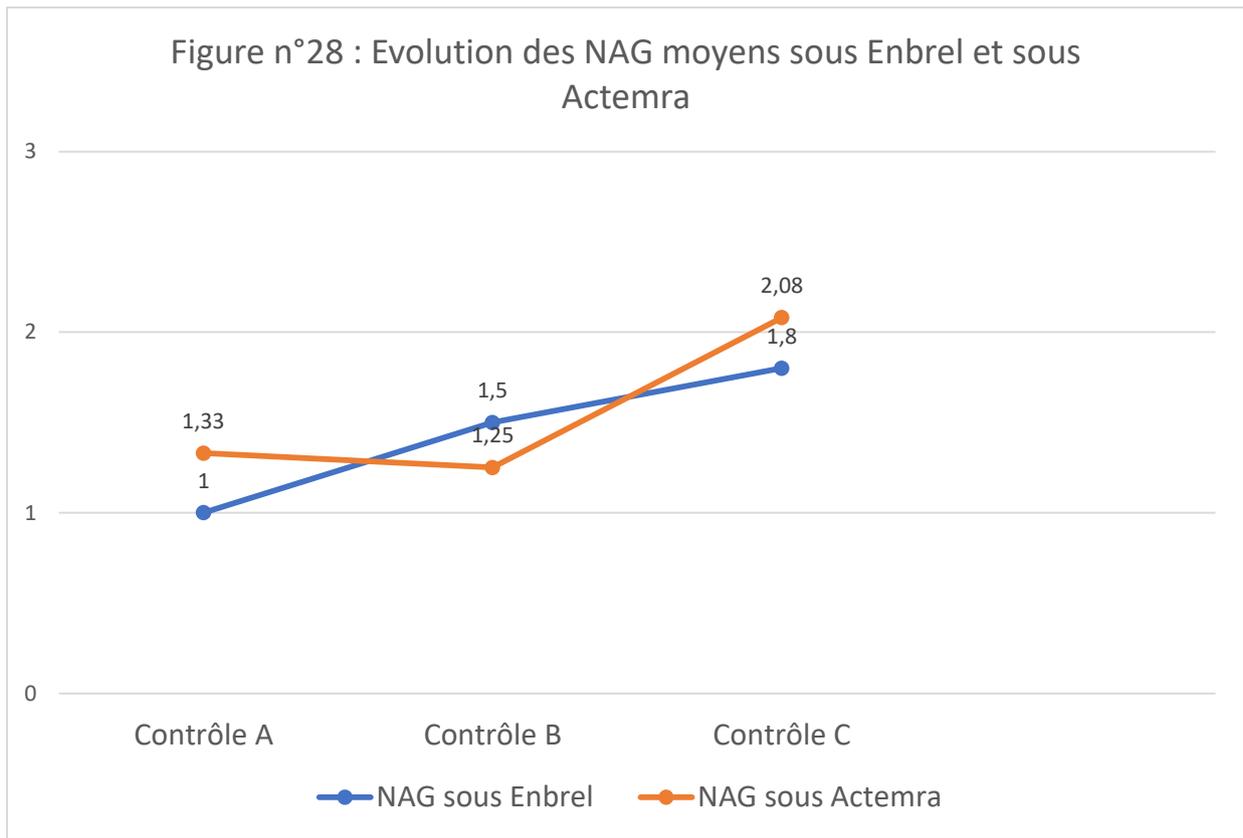
Amélioration du syndrome inflammatoire biologique avec une CRP normale (négative) chez 83% des patients traités par Actemra au dernier contrôle versus 57% des patients traités par Enbrel.

4.7.8.2 / Comparaison des NAD sous Enbrel et Actemra :



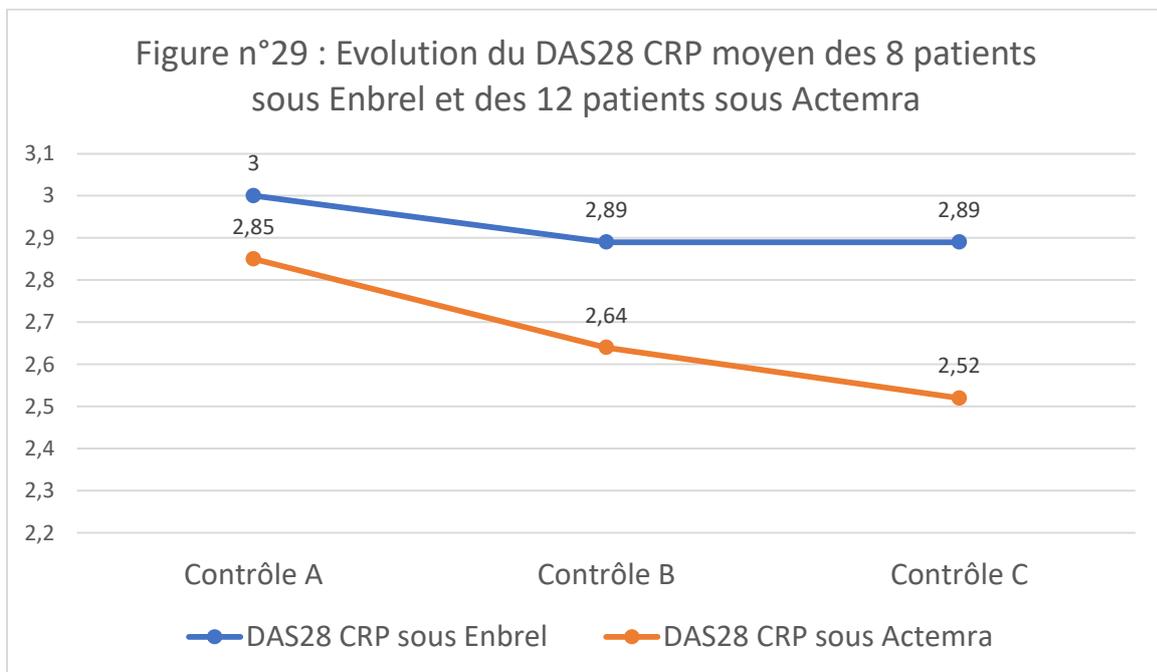
On note une amélioration du NADe, et une stabilité du NADa.

4.7.8.3 / Comparaison des NAG sous Enbrel et Actemra :



On note une légère augmentation du NAGa et NAGe.

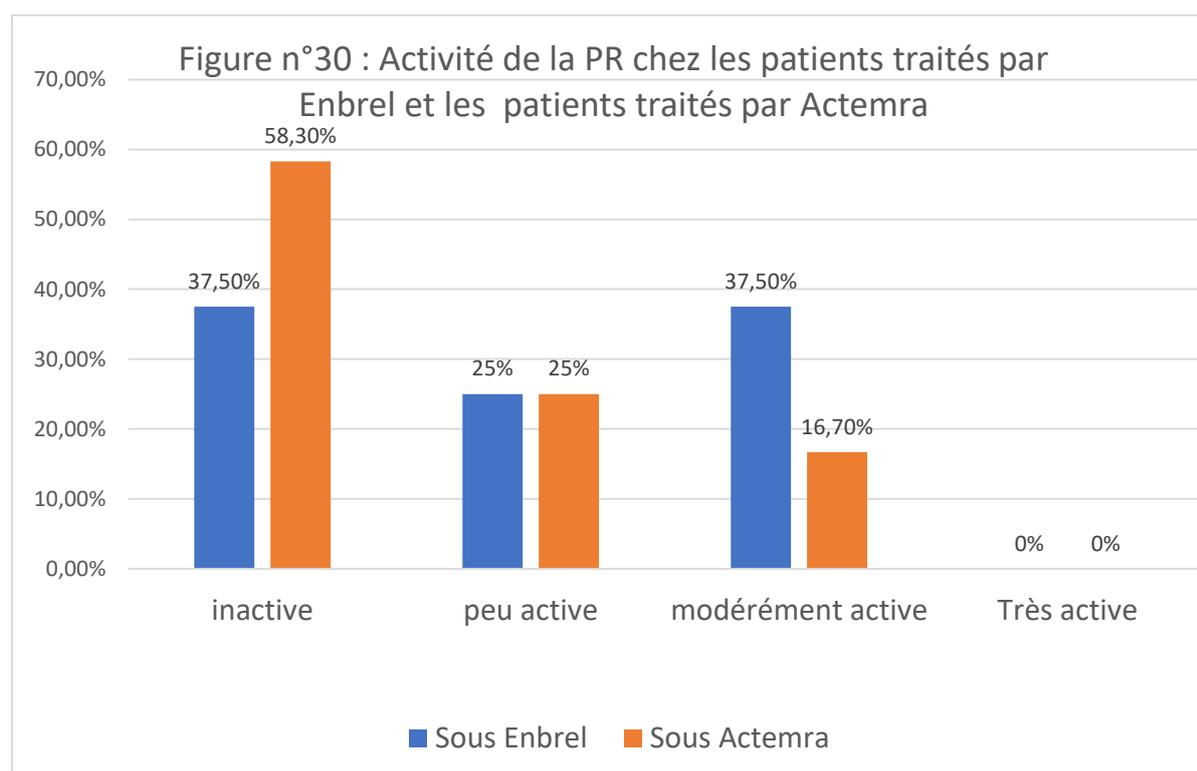
4.7.8.4 / - DAS28 CRP :



On observe une amélioration modérée du DAS28 CRP dans les deux groupes de patients.

4.7.8.5 / Tableau n°15 représentant la moyenne des DAS28 CRP au cours des 3 contrôles et son interprétation chez les 12 patients traités par Actemra pour polyarthrite rhumatoïde :

Patients, n=12	Moyenne des DAS28 CRP des 3 contrôles	Interprétation de la moyenne des DAS28 CRP lors des 3 contrôles
Patient n°1	2.78	PR faiblement active
Patient n°2	2.16	PR inactive (rémission)
Patient n°3	1.83	PR inactive (rémission)
Patient n°4	2.59	PR inactive (rémission)
Patient n°6	2.01	PR inactive (rémission)
Patient n°7	3.66	PR modérément active
Patient n°8	4.22	PR modérément active
Patient n°9	2.73	PR faiblement active
Patient n°10	3.09	PR faiblement active
Patient n°11	2.15	PR inactive (rémission)
Patient n°13	2.38	PR inactive (rémission)
Patient n°14	2.46	PR inactive (rémission)



On observe dans la série de patients traités par Actemra :

- Un taux de 58.3% de patients en rémission sous Actemra versus 37.5% sous Enbrel.
- 25% des patients avec une PR faiblement active pour Actemra et Enbrel.
- 16.7% des patients ont une PR modérément active sous Actemra versus 37.5% sous Enbrel.

- 0% de PR très active chez ce groupe de patients traités par Actemra et Enbrel au cours de ces contrôles.

Au total : Objectif thérapeutique atteint pour 83.3% des patients sous Actemra, 62.5% des patients sous Enbrel.

4.9 /Conclusion de l'étude pratique :

Le traitement par Enbrel est efficace sur les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, il inhibe significativement mais non entièrement son activité et améliore la qualité de vie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La satisfaction des patients sur ce traitement est assez bonne.

V / CONCLUSION GENERALE :

L'étanercept est un agent biologique prescrit pour réduire la douleur et le gonflement et ralentir la progression de la polyarthrite rhumatoïde.

C'est un récepteur soluble du TNF alpha qui neutralise l'activité de cette cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.

L'étanercept s'injecte par voie sous-cutanée.

Il expose à un risque d'infections (tuberculose, infections à pyogènes ou opportunistes) parfois gravissimes, mettant en jeu le pronostic vital.

En association avec le méthotrexate, les anti-TNF, dont l'étanercept, agissent plus rapidement et plus nettement sur les symptômes et les signes cliniques de la PR et ils exercent un effet préventif de la destruction articulaire plus marqué que les anti-TNF seuls.

À l'exception des cancers cutanés et peut-être des lymphomes, les craintes sur le potentiel oncogène des anti-TNF semblent réduites par les études observationnelles.

VI / Bibliographie :

- B. Combe, C. Lukas, J. Morel, EMC Rhumatologie 2020, Elsevier Masson.
 - Biothérapies en rhumatologie : quelle surveillance ?
<https://www.larevuedupraticien.fr/>
 - Qu'est-ce qu'une maladie auto-immune ? <https://maladie-autoimmune.fr/maladies-auto-immunes/>
 - Jacqueline Rossant-Lumbroso et Lyonel Rossant : Polyarthrite rhumatoïde.
<https://www.doctissimo.fr/>
 - Référentiel Collège de Rhumatologie, COFER, Elsevier Masson, 7^e édition.
 - Polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires en Algérie. <http://www.santenews-dz.com/>
 - Physiopathologie de la Polyarthrite rhumatoïde : acquisitions récentes.
<http://www.rhumato.info/>
 - Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde. <http://www.rhumato.info/>
 - Polyarthrite rhumatoïde. <https://fr.wikipedia.org/> Références :
1. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y. *et al.* Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis, *Ann Int Med*, 2007;146;797-808
 2. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA *et al.* « Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles » *Ann Rheum Dis*. 2006;65:366-371
 3. van Laarhoven AI, Kraaijaat FW, Wilder-Smith OH, van Riel PL, van de Kerkhof PC, Evers AW (2013) « Sensitivity to itch and pain in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis » *Exp Dermatol*. 2013 Aug;22(8):530-4. DOI:10.1111/exd.12189 (résumé).
 4. Maxime Dougados *et al.* « Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) » ; Extended report ; Clinical and epidemiological research. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62-68 ; DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204223.
 5. van 't Land H, Verdurmen J, Ten Have M, van Dorsselaer S, Beekman A, de Graaf R, « The association between arthritis and psychiatric disorders; results from a longitudinal population-based study », *J Psychosom Res*, vol. 68, n° 2, 2010, p. 187-93. (PMID 20105702, DOI 10.1016/j.jpsychores.2009.05.011)
 6. Sokka T, Abelson B, Pincus T. « Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update » [archive] *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 suppl 51):S35-61
 7. Maxime Dougados *et al.* Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring : results of an international, cross-sectional study (COMORA) ; *Ann Rheum Dis* 2014 ;73 :1 62-68 (<http://ard.bmj.com/content/73/1/62.full> ; Open acces CC-BY-3.0)
- Prise en charge en rééducation fonctionnelle de la polyarthrite rhumatoïde ,El Mustapha El Abbassi, Lahsen Achemlal, Ahmed Bezza, Abdellah El Maghraoui.
<http://www.rhumato.info/>
 - Les traitements non médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde.
<https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/traitements-autres.html>
 - Comment soulager les douleurs articulaires avec les huiles essentielles ?
<https://www.aroma-zone.com/>
 - TNF Biologics and COVID-19: What Autoimmune Patients Need to Know.
<https://creakyjoints.org/>
 - Anti-TNF alpha. <https://pharmacomedicale.org/>

- <https://www.atousante.com/> : Diagnostic d'une tuberculose-infection latente : détection de la production d'interféron par Marie-Thérèse Giorgio.
- L'intradermoréaction à la tuberculine, IDR, ou test de Mantoux par Marie-Thérèse Giorgio.
- <http://www.bichat-larib.com/revue.presse> : Dosage du quantiféron versus intra dermo réaction à la tuberculine
- Quelle Méthode Fiable des Techniques de Détection de l'infection Tuberculeuse latente IDR ou IGRA? Posters Vision : Santé Cours de médecine (youtube.com)
- <http://www.bichat-larib.com/revue.presse> : Dosage du quantiféron versus intra dermo réaction à la tuberculine

- Les traitements de fond de la polyarthrite <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/medicaments-crise.html>
- Les traitements de crise de la polyarthrite <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/traitement-fond.html>
- Anti-tnf alpha <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
- Anakinra <https://fr.wikipedia.org/wiki/Anakinra>
- Abatacept <https://fr.wikipedia.org/wiki/Abatacept>
- Société Française de Rhumatologie : Publié par Elsevier Masson (2014).
- Monographie de l'étaNERCEPT (Enbrel) (E-U)
- Enbrel <https://www.vidal.fr/>
- Polyarthrite rhumatoïde : <https://www.vidal.fr/>