

L2

Date : 22.03.2012

Professeur : Baldin (Et oui! C'était pas Drici, vous auriez dû venir! :p)

Nombre de pages : 19



APPAREIL LOCOMOTEUR

Ronéo n° : 30

Intitulé du cours : Médicaments de l'arthrose et des pathologies rhumatismales

Chef Ronéo : Sarah Iacono

Binôme: Estelle T28

**Corporation des Carabins
Niçois**

UFR Médecine

28, av. de Valombrose

06107 Nice Cedex 2

www.carabinsnicois.com

J'ai recopié les diapos, la prof ayant essentiellement lu son poly (en même temps, elle a quand même mis 30 heures pour le faire, normal qu'il soit complet). Quelques petits rajouts, mais c'est plus des histoires ou des petites redites. Elle a bien insisté sur le fait qu'elle nous demande de savoir les mécanismes dans leurs lignes, sans entrer dans les détails. On a beau être en L2, la pharmaco ça reste quelque chose de pratique, donc elle ne nous interrogera jamais sur un détail pourri qu'elle ne connaît peut-être pas elle-même.

Sur ce, enjoy ! Je devrais faire la fiche FAR correspondant à ce cours dans la semaine.

Partenaires:



MEDICAMENTS DE L'ARTHROSE ET DES PATHOLOGIES RHUMATISMALES INFLAMMATOIRES

L'arthrite, ça regroupe les pathologies rhumatismales et inflammatoires en ajoutant une connotation d'infection, ce n'est donc pas vraiment approprié à l'intitulé de ce cours.

I. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens, ce sont des corticoïdes, que l'on verra certainement l'an prochain. Les AINS sont très prescrits, il faut donc bien les connaître. On en connaît tous, même nous, car plein de médicaments en contiennent. Attention, on a tendance à faire l'amalgame, mais le paracétamol est un antalgique, pas un AINS !!!

1) L'inflammation

C'est la réponse des tissus vascularisés à une agression. C'est un processus complexe impliquant de multiples partenaires.

Les cellules de l'inflammation, ce sont les lymphocytes, les PN, les monocytes, les macrophages, les mastocytes, les fibroblastes. Ces cellules sont intriquées et sécrètent ou entraînent la sécrétion de médiateurs chimiques : histamine par les mastocyte, mise en jeu dans l'allergie, des sérotoninergiques, des prostaglandines, des leucotriènes, des cytokines ; ce sont des cibles qui ont permis le développement de nombreux médicaments.

2) Les prostaglandines

La phospholipase A2 agit sur les phospholipides membranaires pour donner de l'acide arachidonique. Il y a ensuite différentes voies (lipoxygénase, époxygénase), mais celle qui nous intéresse va être la voie de la cyclooxygénase. Les cyclooxygénases transforment l'acide arachidonique en prostaglandines endoperoxyde H₂, qui va donner des prostanoides, qui vont donner les prostaglandines à proprement parler (PGI₂, PGE₂, PDF2 α), ainsi que la thromboxane A₂. La voie des cyclooxygénases est communément appelée la voie des COX.

a. Les cyclooxygénases

Aujourd'hui on sait qu'il y a deux voies différentes.

La COX1 est une voie constitutive, exprimée dans de nombreuses cellules dont les cellules épithéliales de l'estomac, source de protection gastrique (PGE₂ et I₂). On comprend pourquoi l'un des principaux effets indésirables des AINS est l'ulcère gastro-duodéal : l'AINS va inhiber cette voie, empêchant la sécrétion de facteurs protecteurs pour l'estomac, d'où la toxicité digestive.

La COX2 est inductible par l'interleukine 1 lors de processus inflammatoires.

Bref, la COX1 protège les organes, et est présente physiologiquement, tandis que la COX2 est inductible et présente plutôt pathologiquement.

b. Actions de la PGE2

- Vasodilatation des artérioles
- Migrations des leucocytes
- Ralentissement du transit intestinal
- Inhibition de la sécrétion acide gastrique : protecteur gastrique
- Augmentation de la sécrétion de mucus dans tout le tractus gastro-intestinal : toxicité digestive globale des AINS (responsables aussi d'ulcérations au niveau du colon)
- Augmentation de la diurèse et du flux sanguin rénal : protecteur rénal, d'où risque d'insuffisance rénale avec les AINS, qui augmente avec l'âge.

c. Actions de la PGF2 α

- Vasoconstriction des veinules
- Augmentation de la PA pulmonaire (et un peu la PA systémique)

d. Actions de la PGI2 = prostacycline

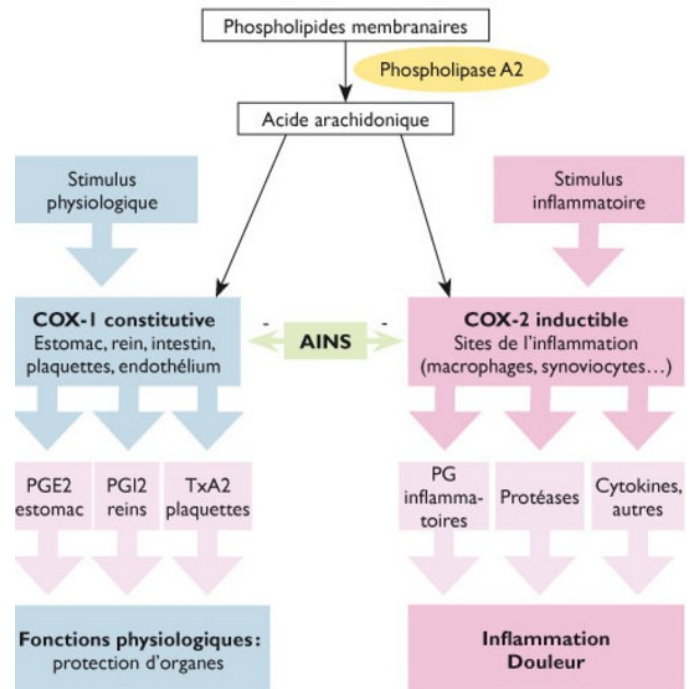
- Synthétisée au niveau de la paroi des artères
- Anti-agrégante plaquettaire
- Diminution de la PA en inhibant la vasoconstriction artériolaire : antagoniste de la thromboxane A2 : en l'inhibant avec des AINS, risque de poussées hypertensives
- Inhibition de la sécrétion acide gastrique
- Augmentation de la sécrétion du mucus dans tout le tractus gastro-intestinal

e. Actions de la PGD2

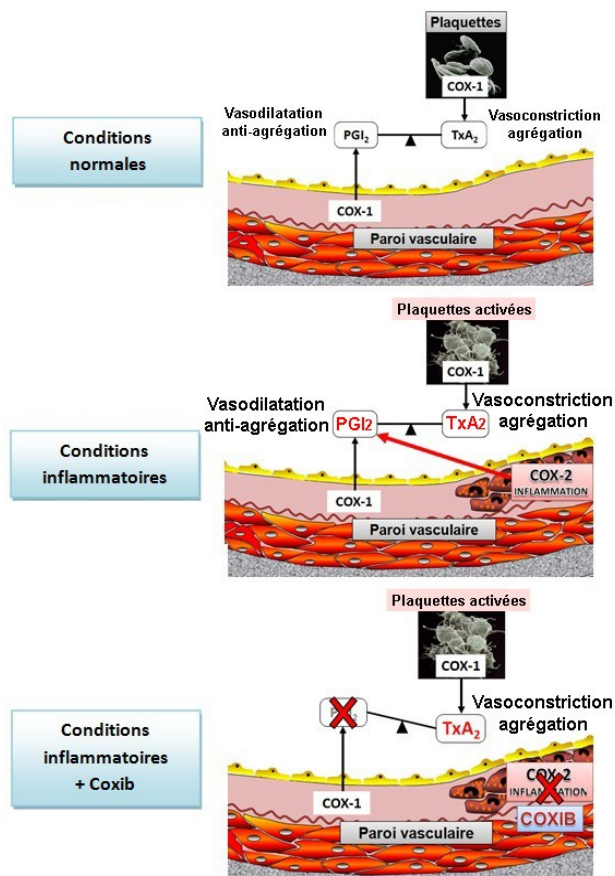
- Vasodilatateur à faibles doses
- Vasoconstricteurs à doses élevées

3) La thromboxane A2

- Puissant vasoconstricteur
- Produit par la paroi des vaisseaux
- Antagoniste de la PGI2
- Augmentation de l'agrégation plaquettaire
- Déclenche la coagulation
- Augmentation de la PA par vasoconstriction d'artérioles



⇒ La COX1 active physiologiquement, c'est la cycloxygénase constitutive, va former la PGI2 (prostacycline), qui a un effet vasodilatateur et anti-agrégant plaquettaire, et est en équilibre avec la thromboxane A2. Lors de l'inflammation, la COX2 va entrer en jeu, il y aura vasoconstriction et agrégation, et il y aura toujours un équilibre entre PGI2 et thromboxane A2. L'AINS va supprimer la PGI2 qui a un rôle délétère dans l'inflammation (articulations, douleurs, fièvre) et ainsi diminuer la toxicité digestive. Cox2 est bloquée. Cependant, l'équilibre avec la thromboxane A2 est rompu et il y a un risque accru de vasoconstriction, d'agrégation.



ORGANES	EFFETS	PROSTAGLANDINES ET THROMBOXANES
Vaisseaux	Vasoconstriction Vasodilatation	PGF ₂ , TXA ₂ PGI ₂ (+++) PGE
Plaquettes	Pro-agrégant Anti-agrégant	TXA ₂ PGE, PGI
Bronches	Bronchoconstriction Bronchodilatation	PGF, TXA ₂ PGE, PGI ₂
Intestin	Nausées, diarrhées	PGE, PGF
Estomac	Diminution de la sécrétion gastrique	PGE, PGI ₂
Utérus	Contractions	PGE, PGF
Rein	Augmentation du débit sanguin rénal	PGE ₁ , PGI ₂

4) Propriétés des AINS

- Antipyrétique : la fièvre est un mécanisme de défense physiologique résultant d'une modification de la thermorégulation ; les facteurs pyrogènes sont l'interleukine 1 et le TNF α (induit la synthèse des PGE₂)

- Antalgique : les prostaglandines abaissent le seuil de réponse des nocicepteurs périphériques et augmentent l'intensité du message nociceptif
- Anti-inflammatoire

5) L'aspirine

a) Histoire

- Extrait de l'écorce de saule, et déjà utilisé par Hippocrate
- 1829 : isolement de l'acide salicylique par Leroux : salicine (salix = saule), hydrolyse (alcool + alcool salicylique, transformation en acide salicylique, acétylation en acide acétylsalicylique)
- 1893 : 1^{ere} fabrication industrielle par Bayer
- 1899 : commercialisation en France sous le nom d'aspirine, dérivé de la *Spiraea ulmaria* (reine des prés) qui contient aussi de la salicine
- Enorme production, plus de 100 000 tonnes par an

Finalement l'aspirine, c'est rien de plus qu'une plante...

b) Mode d'action

- Blocage des cycloxygénases (Cox 1 et 2) : irréversible par l'acide acétylsalicylique (par acétylation de résidus sérine), réversible par l'acide salicylique produit de la désacétylation
- Inhibition de la formation de la thromboxane A2 pendant 8 à 10 jours : effet irréversible obtenu à partir de 40 mg, à dose faible. C'est pour cette raison que l'on prescrit de l'aspirine à petites doses aux patients qui ont des pathologies cardiaques (embols, AVC). Action anti-agrégante à faible dose car on inhibe la thromboxane A2.
- Activité antalgique et anti-pyrétique : dépendent de la dose, plus élevée ici ; posologie différente selon l'effet recherché (mais spontanément, on prescrira plutôt du paracétamol pour des douleurs, et on aurait raison). Effet réversible par rapide transformation en acide salicylique au niveau hépatique
- L'aspirine arrive dans le foie sous forme d'acide acétylsalicylique, et il s'y fait désacétyler. Des veines sus-hépatiques sort de l'acide salicylique
- A faibles doses, blocage irréversible de la COX1 plaquettaire (> 40 mg / prise) ; anti-agrégant plaquettaire
- A fortes doses, blocage réversible des COX (> 500 mg / prise) ; action anti-antalgique et anti-inflammatoire par inhibition de la sécrétion accrue des prostaglandines dans l'inflammation

6) Les AINS non salicylés

- Classe très prescrite
- Bloque les deux COX, donc effets indésirables digestifs
- Classification chimique : arylcarboxyliques, dérivés oxicam, famille des coxibs
 - arylcarboxyliques
 - dérivé de l'acide acétique : diclofénac (Voltarène), kétorolac, etodolac indométhacine

(Indocide)

- dérivé de l'acide anthranilique : acide méfénamique, acide nifluminiq
 - dérivé de l'acide propionique : ibuprofène, naproxène, ketoprofène ; utilisés surtout à des posologies antalgiques car en vente libre, et risque moindre de toxicité digestive
 - oxicam : piroxicam, tenoxicam, meloxicam
 - coxibs : celecoxib, étoricoxib
 - autres : nimésulide
- L'intérêt de la classification, c'est dans les allergies (œdème de Quincke, éruptions cutanées) où on peut choisir quel médicament prescrire si le patient n'en tolère pas certains ; il existe une maladie dans laquelle on ne peut donner ni AINS, ni aspirine, c'est la triade de Fernand Vidal, qui est une contre-indication formelle à toute la classe car il y a un risque de bronchospasme, de polypes nasaux

⇒ Dans les années 1980, on avait tendance à beaucoup prescrire des oxicam, mais maintenant c'est plus restreint car ils sont à risque de toxicité cutanée pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les coxibs ont été mis sur le marché dans le but d'être moins délétères sur les prostaglandines en ne sélectionnant que la Cox 2 pour conserver la Cox 1 constitutive qui protège l'estomac. La Cox 1 est toujours active, et assure un peu la protection gastrique. Mais si la thromboxane est sécrétée à fortes doses, avec rupture de l'équilibre avec la PGI2, il y a un risque de poussées hypertensives. On utilise le celecoxib chez les patients présentant des rhumatismes inflammatoires, pas pour une simple entorse.

Nimésulide est encore sur le marché mais ne devrait plus l'être à cause de grave toxicité hépatique, pouvant entraîner une hépatite fulminante.

- Classification par sélectivité des Cox
- Cox 1 > Cox 2 : aspirine, ibuprofène, kétoprofène, naproxène
 - Cox 1 = Cox 2 : piroxicam, diclofenac
 - Cox 2 > Cox 1 : meloxicam, celecoxib, etoricoxib
 - Cox 2 >>> Cox 1 : parecoxib

⇒ Quand les deux Cox sont inhibées, risque de toxicité digestive et d'insuffisance rénale. En bloquant surtout la Cox 2, la toxicité digestive est moindre, mais le risque de problème cardio-vasculaire est plus important, c'est un peu le flop de cette classe de médicament : on ne peut donc les utiliser que dans les pathologies chroniques, pas à courte durée chez le jeune.

7) Pharmacocinétique des AINS

- Bonne biodisponibilité : 70-80%
- Forte liaison aux protéines plasmatiques
- Diffusion dans les tissus et fluides
- Métabolisme hépatique : cytochrome P450 2C9 pour le célécoxib

- Élimination rénale (2/3) et dans les fèces (1/3)
- Demi-vie d'élimination variable : de moins de 6 heures à plus de 100 heures ! Attention donc, car un effet indésirable peut se reproduire sur 7 demi-vies, ça peut mettre du temps avant de régresser, et le patient sera exposé d'autant plus longtemps si les effets indésirables sont doses dépendants.

⇒ Nous par exemple, on est jeunes et beaux et insouciant. On va se faire une entorse. On peut nous prescrire n'importe quel médicaments, car nos reins fonctionnent bien, on craint dégum ! Mais par contre, chez le petit vieux de 85 ans qui a des reins en carton et qui va faire une poussée d'arthrose, on privilégiera des médicaments à demi-vie courte (diclofenac, ketoprofène, ibuprofène qui ont des demi-vie de moins de 6 heures ≠ celecoxib, naproxène, méloxicam, etoricoxib qui ont des demi-vie de 6 à 24 heures, ou piroxicam et tenoxicam qui ont des demi-vie de plus de 24 heures).

⇒ Certains patients vont arriver et dire « tel médicament ne me fait rien ! Je les essaie tous ! », alors que pourtant le mécanisme d'action est le même pour tous.

8) Tolérance

- Toxicité digestive ; le risque de faire des ulcères gastro-duodénaux, c'est sur le long terme, chez le sujet âgé : on va donc prescrire en complément un médicament qui protège l'estomac
- Toxicité rénale : du fait de la suppression de la PGE2, mais aussi dû à l'allergie

⇒ Il peut même y avoir un risque chez la jeune femme, qui va prendre des AINS pour soulager ses règles douloureuses.

- Toxicité cutanée ; comme pour beaucoup de médicaments, et un peu plus pour les oxicam
- Toxicité cardiaque ; la PGI2 stabilise la TA, et en l'inhibant on aura des poussées hypertensives, il faut être prudent chez les sujets souffrant déjà d'HTA, les prescrire sur une courte durée sauf bien sûr dans les pathologies rhumatismales chroniques où on n'a pas le choix

⇒ On pense d'abord au paracétamol chez la personne âgée avant de prescrire des AINS.

- Toxicité neurologique ; on peut avoir des vertiges, chez le sujet de tout âge (dose dépendants en général)

⇒ Tous les médicaments découlent des effets indésirables et des mécanismes d'actions.

❖ Au sujet des crèmes

Elles peuvent être prescrites en complément d'un médicament oral. Il faut surtout faire attention à la photosensibilité : le patient qui s'expose au soleil s'expose surtout à une réaction sévère ! Attention au kétoprofène, qui présente un risque grave de photosensibilisation, même en voie orale. Les gels peuvent être de

bons compléments d'une forme orale, voire même être prescrits avant la forme orale pour éviter une éventuelle toxicité digestive. Il y a aussi des pansements sous forme de cataplasme.

⇒ Les AINS sont contre-indiqués dans la grossesse.

II. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Maladie chronique qui touche les articulations des membres.

❖ Etiologie inconnue

- Agent infectieux ? Rôle possible de superantigène
- Rupture de la tolérance normale du soi : est considérée comme une maladie auto-immune

❖ 4 grandes caractéristiques

- Inflammation synoviale persistance
- Atteinte symétrique des petites articulations (mains, poignets)
- Extension progressive aux grosses articulations
- Destruction des structures intra et péri-articulaires

Autrefois, elle pouvait s'étendre aux grosses articulations, mais les moyens de traitement ont évolué et cela est devenu rare.

On a plusieurs pistes concernant le mécanisme de cette maladie. La polyarthrite rhumatoïde génèrerait un stimulus qui irait aux macrophages de la membrane synoviale et activerait les lymphocytes T. Cela entraînerait la sécrétion de cytokines (IL 2, 6, 8 ; TNF α , TNF γ , Gm-CSF, PDGF). Les cytokines agiraient ensuite sur l'inflammation du tissu et du liquide synovial, sur la prolifération synoviale, sur les lésions osseuses et cartilagineuses à plus ou moins long terme, et sur les signes généraux. Cela aboutirait à l'inflammation permanente, entraînant la prolifération de pannus (tissu de granulation vasculaire composé de fibroblastes proliférant de petits vaisseaux, de collagénase), la destruction du cartilage, et la dégradation de la matrice osseuse.

1) Rôles des cytokines

Il existe des cytokines pro-inflammatoires et des anti-inflammatoires, qui sont sécrétées par les macrophages, les fibroblastes, les cellules T.

Physiologiquement, il y a un équilibre entre les cytokines pro- et les anti-inflammatoires. Le déséquilibre survient en pathologie, avec une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires. Le patient souffre, et va prendre divers médicaments ; ceux-ci sont symptomatiques, on ne traite que les conséquences sans action sur la cause. On a trouvé des médicaments qui agissent sur les cellules qui fabriquent les cytokines.

a) Activation des cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les synoviocytes macrophagiques

- Activation des cellules endothéliales, migration des leucocytes
- Activation des leucocytes
- Au niveau de la moelle osseuse : inhibition de l'érythropoïèse, stimulation des cellules myéloïdes, production de plaquettes
- Synthèse de protéine de l'inflammation dans le foie → stigmates au niveau du bilan biologique
- Prolifération et maturation des lymphocytes
- Prolifération des fibroblastes, sécrétion de métalloprotéases
- Sécrétion de métalloprotéases qui vont lyser le cartilage

b) Comment bloquer ces cytokines pro-inflammatoires ?

- cibles cytokiniques : $TNF\alpha$, IL1, IL6
- cibles cellulaires : lymphocytes B et T, impliqués dans l'inflammation

2) $TNF\alpha$ (Tumor Necrosis Factor pour les intimes)

- Sécrété par les macrophages, les monocytes, les lymphocytes T
- Précurseurs pro-TNF → $TNF\alpha$ par l'action d'une endopeptidase à zinc
- Forme soluble et forme transmembranaire
- Stimule la sécrétion d'autres médiateurs de l'inflammation : IL1, IL6, leucotriènes
 - o Rôle délétère dans les processus inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, entérocolopathies)
 - o Activation du système immunitaire lors des processus infectieux, par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes : effet bénéfique par activité cytotoxique des cellules effectrices vis-à-vis des cellules infectées → protège le patient contre l'infection

⇒ Le médicament qui bloquera le $TNF\alpha$ pour bloquer l'inflammation aura pour effets indésirables une immunodépression et un risque d'infections.

- Effets systémiques : somnolence, amaigrissement, stimulation de l'hématopoïèse, fièvre

⇒ En bloquant le $TNF\alpha$, risques de prendre du poids, d'anémie, de thrombopénie, de leucopénie

a) Récepteur du $TNF\alpha$: $TNF-R$

- 2 types de récepteurs : membranaires et solubles
- Situés dans la plupart des cellules : hépatocytes, myocytes, adipocytes, ...
- $TNF-R$ soluble régule l'activité biologique du TNF (médiateur des effets délétères et des effets

immunomodulateurs)

b) **Les anti-TNF α : mécanisme d'action**

- Action directe sur le TNF soluble et membranaire
 - o Par liaison aux formes monomériques et trimériques du TNF α
 - o Neutralisation du TNF α soluble
- Mort cellulaire
 - o Fixation aux lymphocytes T activés
 - o Apoptose des lymphocytes T activés
 - o Par action indirecte :
 - Toxicité cellulaire dépendante des AC (ADCC)
 - Toxicité cellulaire dépendante du complément C1q (CDC)
 - Signal cellulaire par action sur le TNF transmembranaire

c) **Les anti-TNF**

- Les AC monoclonaux : infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab (relativement récents, AMM en 1999)
- Récepteurs dimères solubles : etanercept

3) **Les AC monoclonaux**

- AC produits par un clone unique de lymphocytes B, reconnaissant un type unique de site antigénique, et homogènes
- AC monoclonaux entièrement murins : -momab
- AC monoclonaux chimères, humanisés à 75% : -ximab
- AC monoclonaux humanisés à 95% : -zumab
- AC monoclonaux humains : -mumab

a) **Infliximab (Remicade)**

- Grande affinité pour les récepteurs membranaires et solubles
- Diminution de l'internalisation des récepteurs
- Diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires
- Flacon de 100 mg à diluer
- Exclusivement injectable car AC monoclonaux
- Perfusion lente
- Hospitalisation nécessaire : contraignant ++
- Surveillance pendant 3 heures après la fin de la perfusion
- Posologie de 3 à 5 mg/kg selon les indications
- De nombreuses indications dans les maladies auto-immunes

- Administration tous les quinze jours u début, puis toutes les 8 semaines en traitement d'entretien : sa demi-vie explique le rythme d'administration

⇒ Risques de nausées, frissons, céphalées, poussées hypertensives, au moment où l'on pose la perfusion, comme avec tous les AC chimériques. On donne de l'anti-histaminique pour éviter cela. Comme ce sont des AC chimériques, le risque est aussi de développer des AC anti-médicament, ce qui le rendrait moins efficace.

⇒ Les médicaments développés ensuite privilégieront les formes intra-musculaires ou sous-cutanées, pour éviter les hospitalisations contraignantes pour le patient et coûteuses pour la société. Ils seront davantage humanisés pour éviter les réactions allergiques et immunitaires.

b) Adalimumab (Humira)

- Mode d'action similaire, mais plus humanisé
- Liaison aux récepteurs du TNF situés à la surface cellulaire
- Modulation des réponses biologiques induites ou régulées par le TNF : variations des taux de molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes
- Coefficient d'inhibition du TNF α de 50% pour une concentration plasmatique d'adalimumab de 0.1-0.2 nM
- Stylos ou seringues toutes prêtes de 40 mg / 0.8 ml
- Administration tous les quinze jours
- Auto-administration après éducation du patient
- Attention aux allergies car le bouchon contient du latex !! (z'ont qu'à faire des latex-free, comme Durex !!)

c) Certolizumab (Cimzia)

- AC monoclonal humanisé
- Pégylation : absence de fraction Fc
 - Pas de toxicité cellulaire dépendant des AC et/ou du complément
 - Diminution des réactions locales
 - Maintien d'une concentration efficace
 - Meilleure pénétration
 - Distribution prolongée dans les tissus inflammatoires

⇒ Encore peu utilisé.

- Seringue pré-remplie de 200 mg/ml
- Voie sous-cutanée
- Auto-administration par le patient
- Tous les quinze jours

4) **Etanercept (Enbrel)**

- Récepteurs solubles (≠ AC monoclonal)
- Affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères
- Inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants à la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires
- La présence d'une région Fc d'Ig en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue
- Seringues pré-remplies, stylos 25 et 50 mg/ml
- Auto-administration après éducation du patient
- Attention car le bouchon contient du latex !!! risque d'allergie, toujours le même (y'en a qui n'ont pas de chance...)

⇒ Caractéristiques des anti-TNF α

	MODE D'ACTION		DEMI-VIE D'ELIMINATION	MODE D'ADMINISTRATION	INTERVALLE D'ADMINISTRATION
	NEUTRALISATION TNF	APOPTOSE CDC, ADCC			
<i>Infleximab</i>	Oui	Oui	10 j (détectable au moins 8 sem)	IV	6-8 sem
<i>Adalimumab</i>	Oui	Oui	14 j	SC	15 j
<i>Certolizumab</i>	Oui	Non	14 j	SC	4 sem
<i>Etanercept</i>	Oui	Oui ?	130 h	SC	15 j

5) **Contre-indications des anti-TNF α**

- Tuberculose active ; logique car ils sont immunosuppresseurs
- Autres infections sévères
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (NYHA III-IV)
- Néoplasie ou hémopathies de moins de 5 ans à potentiel évolutif
- Maladie démyélinisante

❖ **Contre-indication relative**

- Ulcère cutané et infection chronique
- Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois
- Lésions précancéreuses (polypes vésicaux, coliques, dysplasies du col de l'utérus, myélodysplasie)

- Cancer de plus de 5 ans traité et considéré comme guéri

⇒ Du mode d'action découlent les effets indésirables et les contre-indications.

6) **Tolérance des anti-TNF α**

- Réactions liées à la perfusion pour infliximab ou réactions aux sites d'injection pour adalimumab, certolizumab, etanercept
- Réactions retardée
- Risque infectieux
 - o Tuberculose +++ : prévention obligatoire (tubertest, radio pulmonaire, interrogatoire, recherche des antécédents, voire même prophylaxie anti-tuberculeuse)
 - o Légionellose, infections cutanées, ...

⇒ Il y a eu de nombreux cas de tuberculose après sa mise sur le marché, c'est pourquoi on fait aujourd'hui plus attention.

- Développement des AC anti-infliximab, anti-adalimumab
- Insuffisance cardiaque
- Cancer (risque non prouvé) et lymphome
- On est bloqué en cas d'allergie au latex

7) **Interleukine 6**

- Sécrétée par les macrophages, les lymphocytes, les fibroblastes
- Produite en excès dans la synoviale enflammée
 - o Recrutement et activation de nombreuses cellules du tissu synovial
 - o Sécrétion de cytokines
 - o Auto-entretien de la sécrétion d'IL6 Interleukine 6, autre cible
- Excès d'IL6
 - o En cas de sur-activation des ostéoclastes
 - o Sécrétion des métallo-protéinases par les fibroblastes → dégradation du cartilage par atteinte des fibres de collagène

a) **Actions de l'interleukine 6**

- Destruction osseuse par les ostéoclastes
- Destruction du cartilage
- Favorise l'inflammation au niveau de la synoviale
- Au niveau du foie : diminution de l'absorption du fer, diminution du recyclage du fer
- Diminution du fer disponible pour l'érythropoïèse entraînant une anémie

- Augmentation de la mégacaryopoïèse dans la moelle osseuse entraînant une augmentation des plaquettes
- Fièvre
- Suppression de l'activité de la lipoprotéine lipase : augmentation du LDL-cholestérol, diminution du HDL-cholestérol, entraînant l'athérosclérose
- Supprime l'expression du Cyp 450, impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments (diminue ainsi leurs effets)

⇒ On peut croire qu'on aurait tout à gagner en le bloquant... et bien c'est le cas !

b) Récepteurs à interleukine 6

- Complexe récepteur de surface cellulaire : récepteur de l'IL6 et une glycoprotéine
- Forme soluble du récepteur qui lie la même glycoprotéine
- Cascade de signalisation

c) Anti-interleukine 6 : tocilizumab (Roactemra)

- Liaison aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL6
- Inhibition du signal médié par certains récepteurs
- Flacon injectables par perfusion en IV
- AC monoclonal humanisé à 95%
- Restaure les Cyp 450
- Demi-vie dépendante de la concentration, longue : 14 heures à 8 jours

d) Tolérance

- Risque infectieux
- Toxicité hépatique et hématologique : surveillance biologique
- Anomalies lipidiques
- Développement d'AC anti-tocilizumab
- Fièvre, frissons, lombalgie, poussées hypertensives, comme pour tous les AC monoclonaux

⇒ Surveillance nécessaire au départ, du bilan hépatique et du bilan hématologique. Les médecins qui prescrivent doivent prévoir des bilans au fur et à mesure du traitement pour éventuellement baisser la posologie voire arrêter le traitement.

8) Lymphocyte B

- Rôle dans la polyarthrite rhumatoïde
- Présentation d'AG
- Initiation et régulation des réponses cliniques B et T
- Production de cytokines pro-inflammatoires : TNF α , IL1, ILK10 (différenciation des LB en plasmocytes,

production d'auto-AC)

❖ Rituximab (Mabthera)

⇒ Etait déjà utilisé comme médicament anti-cancéreux.

- AC monoclonal chimérique anti-CD20
- Lyse des LB exprimant le CD20 par apoptose, ADCC et CDCC
- Modulation de l'activité des cellules exprimant les FCGR activateurs ou inhibiteurs
- Flacon de 100 mg / 10 ml
- Perfusion de 1000 mg à 15 jours d'intervalle
- Débit de perfusion à respecter, comme dans tous les médicaments IV
- Prémédication par prednisolone (corticoïde)
- Nombreuses indications : anti-cancéreux, hémato, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, ...
- Nombreux effets indésirables car il lutte contre l'inflammation et le système immunitaire simultanément, d'où risque exacerbé chez un patient immunodéprimé
 - Réactions liées à la perfusion : tachycardie, hyper/hypo tension, frissons
 - Toxicité cardiaque
 - Risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive

9) Lymphocyte T

- Augmentation de la néo-angiogénèse
- Formation des structures lymphoïdes
- Stimulation de la prolifération des cellules de la synoviale
- Différenciation et activation des ostéoclastes, d'où risque de destruction osseuse

a) Activation des lymphocytes

- 2 signaux transmis par les cellules présentatrices d'AG
- 1^{er} signal : récepteur TCR d'un LT
- 2^e signal : co-stimulation par liaison de CD80 et CD86 au récepteur CD28 du LT
- En résulte l'activation du lymphocyte, et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires
-

b) Abatacept (Orencia)

- Protéine de fusion
- Domaine extracellulaire de l'AG4 cytotoxique humain
- Une partie Fc modifiée de l'IgG1
- Entraîne la lyse des LT par un mécanisme complexe
- Modulation de la réponse humorale LT dépendante

- Diminution de l'activation des LT
- Diminution de la prolifération et de la libération de cytokines pro-inflammatoires
- Diminution de la production du TNF α , de l'interféron γ , de l'IL2 par les LT
- Réduction dose dépendante des taux sériques du récepteur soluble de l'IL2 et de l'IL6
- Diminution du taux de la métalloprotéinase 3 (destruction du cartilage et remodelage tissulaire)
- Indications
 - o Polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, après réponse inadéquate ou intolérance aux autres traitements de fond, incluant au moins un anti-TNF
 - o Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- Forme : flacon à reconstituer avec 10 ml d'eau, puis diluée à 100 ml avec NaCl 0.9% à passer en 30 minutes
- Effets indésirables :
 - o Réactions liées à la perfusion légères à modérées (hypotension, céphalées, dyspnée, urticaire,...)
 - o Infection, réactivation d'hépatite B
 - o Prévention de la tuberculose (idem aux anti-TNF)
 - o Risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive
 - o AC anti-abatacept transitoire

10) **Interleukine et antagoniste du récepteur à l'interleukine 1 : Anakinra Kineret**

- Effets proches du TNF, effet sédatif en plus
- Seringues pré-remplies en sous-cutanée, tous les jours à la même heure
- Blocage du récepteur à l'IL1 dans la polyarthrite rhumatoïde
- Tolérance : infection, neutropénie

⇒ Plus trop utilisé aujourd'hui.

⇒ Autrefois, on donnait des sels d'or, qui ne marchaient pas trop mal sans que l'on sache vraiment pourquoi. Mais depuis une dizaine d'années on a fait d'énormes progrès, on a des médicaments aux mécanismes d'action de plus en plus sophistiqués. Concernant d'éventuels effets indésirables au long cours, disons que l'on est optimiste car on n'a toujours rien vu venir. Ces médicaments sont de plus en plus efficaces, et le rapport bénéfice/risque est largement favorable.

III. **Autres traitements**

1) **Méthotrexate**

Utilisé auparavant comme anti-cancéreux. Il joue au niveau de la synthèse d'acide folique. On ne connaît pas vraiment son mode d'action. A forte posologie, il est anti-cancéreux, il détruit les cellules. On l'utilise à faible posologie dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est toujours donné en complément d'autres médicaments, car on commence par les médicaments plus anciens avant d'éventuellement prescrire des médicaments récents.

- Per os : rapidement absorbé mais grande variabilité interindividuelle de la biodisponibilité

⇒ Il faut être prudent lorsque l'on passe de la voie per os à une voie injectable. Avec la voie per os, on ne sait pas exactement ce qu'il se passe, l'étendue de la biodisponibilité, tandis qu'en injection, c'est toute la dose injectée qui va faire son effet. C'est pourquoi on peut être amené à diminuer la posologie quand on passe de la voie per os à la voie injectable.

- Pic sérique : 45 minutes à 2 heures
- Liaison aux protéines plasmatiques : 50-70%
- Métabolisme hépatique, élimination biliaire
- Élimination urinaire sous forme inchangée
- Demi-vie d'élimination : 3 à 17 heures

a) **Contre-indications**

- Hypersensibilité au méthotrexate
- Insuffisance hépatique
- Alcoolisme
- Insuffisance rénale
- Anomalie hématologique préexistantes

⇒ Nécessité de faire des bilans hépatiques (bilirubine), rénaux (clairance de la créatinine), hématologiques.

⇒ Risque de toxicité pulmonaire et hépatique à dose cumulée au long cours. Si on n'arrête pas le traitement à temps, une cirrhose peut s'installer. Le traitement doit être surveillé en permanence.

- Infections sévères, aiguës, chroniques (tuberculose, VIH)
- Ulcères de la cavité buccale et ulcère gastro-duodéal évolutif

b) **Tolérance**

- Atteinte hématologique dose dépendante, nécessitant une surveillance régulière
- Risque infectieux
- Risque rénal
- Atteinte pulmonaire : risque de pneumopathie et de fibrose, nécessitant une surveillance (radio et clinique)
- Atteinte hépatique dose cumulée, à risque de fibrose, nécessitant une surveillance régulière

2) **Sulfasalazine (Salazopyrine)**

- antibiotique
- Action anti-inflammatoire par inhibition des prostaglandines

- Inhibition du facteur de transcription NFκB → apoptose des LT
- Posologie de 4 comprimés à 500 mg par jours, à atteindre progressivement par paliers hebdomadaires de 500 mg
- Métabolisme hépatique par acétylation (lent et rapide)

⇒ Le patient dont le métabolisme acétyle rapidement aura une efficacité moindre du médicament, contrairement à celui dont le métabolisme est lent (le médicament est présent plus longtemps dans l'organisme, risque éventuel de surdosage).

- Demi-vie d'élimination : 6 heures (acétyleur lent) à 1 heure pour les acétyleurs rapides

❖ Tolérance

- Effets indésirables cutanés : parfois graves ; éruption, photosensibilité (écran total si on s'expose au soleil), mais ne pas arrêter le traitement
- Effets indésirables hématologiques : neutropénie, macrocytose (ajour de folates), agranulocytose (rare), thrombopénie
- Effets indésirables rénaux : néphrite interstitielle
- Effets indésirables pulmonaires : pneumopathie interstitielle, fibrose
- Effets indésirables sexuels : oïdisme, asthénospermie (réversibles en 3-6 mois à l'arrêt du traitement)

3) Hydroxychloroquine (Plaquénil)

- Médicament très ancien
- Diminuerait la stimulation des CD4 (mais on n'est pas certain de ce mécanisme d'action)
- Métabolisme hépatique
- Élimination rénale
- Toxicité ophtalmologique sur le long cours : troubles de l'accommodation, rétinopathies

⇒ Il faut bilancer régulièrement le patient, d'autant plus que la polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique, donc le patient sera exposé à des médicaments qu'il prendra à dose cumulée, et il faut le surveiller d'autant plus.

4) Leflunomide (Arava)

- Inhibition de la synthèse des pyrimidines par inhibition de l'enzyme dihydro-orate déshydrogénase
- Diminution de la synthèse d'ADN par les lymphocytes
- Métabolites actifs : pour qu'il soit actif, il doit être métabolisé par le foie
- Élimination lente : 15 j
- Toxicité hépatique, nécessitant la surveillance du bilan hépatique
- Toxicité hématologique, nécessitant la surveillance du bilan hématologique

⇒ On peut le chélater avec de la cholestyramine en cas d'effets indésirables graves, et il vaut mieux le faire car sa demi-vie est longue et des effets au long cours seraient préjudiciables.

IV. **L'arthrose**

C'est une maladie de l'articulation, caractérisée par l'usure du cartilage, une ostéophytose marginale, le remaniement de l'os sous-chondral, une inflammation minime de la membrane synoviale.

Elle est la conséquence d'une surcharge mécanique. C'est une authentique maladie biochimique du cartilage.

A la différence de la polyarthrite rhumatoïde où c'est l'os qui est rongé par les ostéoclastes, ici c'est le cartilage qui souffre.

La dégradation du cartilage entraîne l'activation de synoviocytes, qui entraînent la sécrétion de cytokine favorisant la chondrolyse (métalloprotéases, PGE₂, NO, radicaux libres)

L'activation des chondrocytes par des facteurs mécaniques entraînent la sécrétion d'autres cytokine favorisant la chondrolyse (IL1 ; TNF α) ; elle entraîne aussi la sécrétion de facteurs de croissance favorisant la reconstruction, et la production de substances inhibitrices de la chondrolyse.

On n'a pas encore trouvé le remède miracle qui guérirait de l'arthrose. On prescrit des AINS pour améliorer la symptomatologie, tout en faisant attention chez la personne âgée. On a pu utiliser de la diacerrheline, qui est un médicament laxatif et qui donne beaucoup d'effets indésirables, mais il vaut mieux l'éviter, car il y a trop d'effets indésirables pour une maladie qui ne met pas en jeu le pronostic vital.