

MEDICAMENTS DE L'ARTHROSE ET DES PATHOLOGIES

RHUMATISMALES INFLAMMATOIRES

I. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS

⇒ Extrêmement prescrits.

1) L'inflammation

- ~ Réponse des tissus vascularisés à une agression
- ~ Lymphocytes, PN, monocytes, macrophages, mastocytes, fibroblastes sont intriqué et sécrètent / entraînent la sécrétion de médiateurs chimiques : histamine, sérotoninergiques, prostaglandines, leucotriènes, cytokines
- ~ Ces médiateurs chimiques sont la cible de nombreux médicaments

2) Les prostaglandines

- ~ Phospholipides membranaires → acide arachidonique, sous l'influence de la phospholipase A2
- ~ Acide arachidonique → prostaglandines, sous l'influence de la cyclo-oxygénase

a) Les cyclo-oxygénases (COX)

- ~ La COX 1 est constitutive (=exprimée en conditions phy), exprimée dans l'estomac (PGE2), les reins (PGI2), l'intestin, les plaquettes (TxA2), l'endothélium ; elle intervient dans des fonctions physiologiques et est source de protection gastrique

☠ Toxicité gastrique des AINS qui vont l'inhiber, empêchant la sécrétion de facteurs protecteurs de l'estomac.

- ~ La COX 2 est inducible par des stimuli inflammatoires (IL1), exprimée dans les sites de l'inflammation (macrophages, synoviocytes) ; elle intervient dans l'inflammation, la douleur (via les PG inflammatoires, des protéases, des cytokines)

b) Actions de la PGE2

- ~ Dans l'estomac : acide arachidonique → PGE2 sous l'influence de la COX 1
- ~ Vasodilatation des artérioles
- ~ Migrations des leucocytes
- ~ Anti-agrégant plaquettaire
- ~ Bronchodilatation
- ~ Contractions utérines

- ~ Ralentissement du transit intestinal
- ~ Inhibition de la sécrétion acide gastrique : protecteur gastrique
- ~ ↗ de la sécrétion de mucus dans tout le tractus gastro-intestinal
- ☠ Toxicité digestive globale des AINS qui vont l'inhiber.
- ~ ↗ de la diurèse et du flux sanguin rénal : protecteur rénal
- ☠ Risque d'insuffisance rénale des AINS, qui ↗ avec l'âge.

c) Actions de la PGF2α

- ~ Vasoconstriction des veinules
- ~ ↗ PA pulmonaire (un peu de la PA systémique)
- ~ Bronchoconstriction

d) Actions de la prostacycline (PGI2)

- ~ Synthétisée au niveau de la paroi des artères
- ~ Anti-agrégante plaquettaire
- ~ ↘ de la PA en inhibant la vasoconstriction artériolaire (vasodilatation +++)
- ~ Bronchodilatation
- ~ Antagoniste de la thromboxane A2 (TxA2)
- ☠ Risque de poussées hypertensives des AINS en inhibant la PGI2.
- ~ Inhibition de la sécrétion acide gastrique : protecteur gastrique
- ~ ↗ de la sécrétion de mucus dans tout le tractus gastro-intestinal
- ☠ Toxicité digestive globale des AINS qui vont l'inhiber.
- ~ ↗ du débit sanguin rénal : protecteur rénal
- ☠ Risque d'insuffisance rénale des AINS, qui ↗ avec l'âge.

e) Actions de la PGD2

- ~ Vasodilatation à faibles doses
- ~ Vasoconstriction à doses plus élevée

3) La thromboxane A2 (TxA2)

- ~ Synthétisé au niveau de la paroi des vaisseaux
- ~ Puissant vasoconstricteur
- ~ Antagoniste de la prostacycline (PGI2)
- ~ ↗ la PA par vasoconstriction d'artérioles
- ~ Déclenche la coagulation
- ~ Pro-agrégant plaquettaire
- ~ Bronchoconstriction

⇒ La COX 1 est active physiologiquement. Elle permet la synthèse de la prostacycline (PGI₂), vasodilatatrice et anti-agrégante plaquettaire, qui est en équilibre avec la thromboxane A₂ son antagoniste. Lors de l'inflammation, la COX 2 entre en jeu, il y a vasoconstriction et agrégation plaquettaire à cause du léger déséquilibre entre PGI₂ et TxA₂. L'AINS, en inhibant la PGI₂ qui a un rôle délétère dans l'inflammation (articulations, douleurs, fièvre), peut donner des effets indésirables digestifs, rénaux, hypertensifs. La thromboxane subissant moins l'inhibition des AINS, donne un risque accru de vasoconstriction et d'agrégation plaquettaire (l'équilibre PGI₂-TxA₂ étant rompu).

4) Propriétés des AINS

- ~ **Antipyrétique** : la fièvre est un mécanisme de *défense physiologique* résultant d'une *modification de la thermorégulation* ; facteurs pyrogènes : **IL1, TNF α** (induit la synthèse des PGE₂)
- ~ **Antalgique** : les **prostaglandines** ↘ le **seuil de réponse des nocicepteurs périphériques** et ↗ l'**intensité du message nociceptif**
- ~ **Anti-inflammatoire**

5) L'aspirine : acide acétyl-salicylique

a) Histoire



- ~ Extrait de *l'écorce de saule*, déjà utilisé par Hippocrate
- ~ *Leroux* isole *l'acide salicylique* au XIX^e siècle à partir de la salicine, et l'acétyle
- ~ *Bayer* lance sa *fabrication industrielle* à la fin du XIX^e siècle
- ~ « *aspirine* » est dérivé de la *Spiraea ulmaria*, la reine de prés qui contient aussi de la salicine

b) Mode d'action

- ~ **L'acide acétyl-salicylique** passe par le **foie** où il subit une **désacétylation** : *des veines sus-hépatiques sort l'acide salicylique*
- ~ **Blocage** des **cyclo-oxygénases** (COX 1 et COX 2) : **irréversible** par **l'acide acétyl-salicylique**, **réversible** par **l'acide salicylique**
- ~ A **faibles doses**, **blocage irréversible** de la **COX1 plaquettaire** (> 40 mg / prise) ; **anti-agrégant plaquettaire** par **inhibition de la thromboxane A₂** **pendant 8-10 jours**

⇒ On prescrit de l'aspirine à faible dose aux patients ayant des pathologies cardiaques (embolies, AVC).

- ~ A **fortes doses**, **blocage réversible** des **COX** (> 500 mg / prise) ; action **antalgique** et **anti-inflammatoire** par *inhibition de la sécrétion accrue des prostaglandines dans l'inflammation* ; effet **réversible** par rapide **transformation en acide salicylique** au niveau du **foie**

⇒ Prescrire plutôt du paracétamol pour de simples douleurs.

6) Les AINS non salicylés

- ~ Très prescrits
- ~ **Blocage** des **cyclo-oxygénases** (COX 1 et COX 2)
 - a) **Classification chimique**
 - ~ **Arylcarboxylique**
 - Dérivé de l'acide acétique : diclofénac (Voltarène), kétorolac, étodolac, indométhacine (Indocide)
 - Dérivé de l'acide anthranilique : **acide méfénamique**, **acide nifluminiq**
 - Dérivé de l'acide propionique : **ibuprofène**, **naproxène**, **kétoprofène** ; utilisés *surtout à des posologies antalgiques* (vente libre), *risque moindre de toxicité digestive*
 - ~ **Oxicam**
 - **piroxicam**, **renoxicam**, **meloxicam**
 - ~ **Coxibs**
 - **celcoxib**, **étoricoxib**
 - tentent de *sélectionner la COX 2* pour préserver la protection gastrique de la COX 1
 - prescrit dans les *rhumatismes inflammatoires*, pas pour une simple entorse car risque de poussées hypertensives (TxA₂ > PGI₂)
- ~ Autres : **nimésulide** ; toxicité hépatique grave ++
 - b) **Classification par sélectivité des COX**
 - ~ **COX1 > COX 2** : aspirine, ibuprofène, kétoprofène, naproxène
 - ~ **COX 1 = COX 2** : piroxicam, diclofenac (Voltarène)
 - ~ **COX 2 > COX 1** : meloxicam, celecoxib, etoricoxib

~ COX 2 >>> COX 1 : parecoxib

⇒ Les classifications permettent de choisir quel médicament prescrire dans les allergies (œdème de Quincke). Dans la triade de Fernand Vidal, on ne peut donner ni AINS, ni aspirine à cause du risque de bronchospasme et de polypes nasaux.

⇒ Risque de toxicité digestive et d'insuffisance rénale lorsque les deux COX sont inhibées. La toxicité digestive est moindre en bloquant seulement la COX 2, mais le risque cardio-vascu est supérieur. Prescrit plutôt dans les patho de courte durée.

7) Pharmaco-cinétique des AINS

~ Bonne **biodisponibilité** (70-80%)

~ **Forte liaison** aux **protéines plasmatiques**

~ **Diffusion** dans les tissus et les fluides

~ **Métabolisme hépatique** : *cytochrome P450 2C9 pour le célécoxib*

~ **Élimination rénale** (2/3) et dans les **fèces** (1/3)

~ **Demi-vie d'élimination variable** (<6h-100h)

- Courte (<6h) : diclofénac (Voltarène), kétoprofène, ibuprofène
- Intermédiaire (6-24h) : célécoxib, naproxène, méloxicam, étoricoxib
- Longue (>24h) : piroxicam, tenoxicam

⚠ Un éventuel effet indésirable peut se reproduire sur 7 demi-vies, le patient sera exposé d'autant plus longtemps si les effets sont dose dépendants.

⇒ Privilégier des médicaments à demi-vie courte chez la personne âgée.

8) Tolérance

~ Toxicité **digestive** : *prescrire un complément au sujet âgé pour éviter des ulcères gastro-duodénaux*

~ Toxicité **rénale** : du fait de la *suppression de la PGE2*, et aussi *allergie*

~ Toxicité **cutanée** : (comme pour beaucoup de médocs) *oxicam*

⇒ Des crèmes peuvent être prescrites en complément d'un médicament oral. Attention à la photosensibilité (kétoprofène), même pour les voies orales.

~ Toxicité **cardiaque** : la *PGI2 stabilise la TA*, et en l'*inhibant* on aura des *poussées hypertensives*

⇒ Essayer de les prescrire sur une durée courte quand cela est possible.

~ Toxicité **neurologique** : *vertiges* (dose dépendants en général)

⚠ Il peut même y avoir un risque d'EI chez la jeune femme qui prend des AINS pour soulager ses règles douloureuses.

⚠ Les AINS sont contre-indiqués chez la femme enceinte.

II. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

~ *Inflammation synoviale persistante*

~ *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 ayant évolué, cela est devenu rare.

1) Rôle des cytokines

~ Sécrétées par les **macrophages**, les **fibroblastes**, les **lymphocytes T**

~ *Physiologiquement*, **cytokines pro- et anti-inflammatoires** sont en **équilibre**

~ **Patho** : **déséquilibre** avec **secretion accrue de cytokines pro-inflammatoires**

~ On prescrit surtout des **médicaments symptomatiques** qui agissent sur la douleur ; on commence à trouver 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** et **activation** des **leucocytes**

~ Au niveau de la **moelle osseuse** : **inhibition** de l'**érythropoïèse**, **stimulation** des **cellules myéloïdes**, **production** de **plaquettes**

~ Synthèse de **protéines de l'inflammation** dans le **foie** → **stigmates** au niveau du **bilan bio**

~ **Prolifération** et **maturation** des **lymphocytes**

~ **Prolifération** des **fibroblastes**, **secretion** de **métalloprotéases** qui vont *lyser le cartilage*

b) Comment bloquer ces cytokines pro-inflammatoires ?

~ Cibles cytokiniques : TNF α , IL1, IL6

~ Cibles cellulaires : lymphocytes B et T (impliqués dans l'inflammation)

2) TNF α (Tumor Necrosis Factor)

- ~ Sécrété par les **macrophages**, les **monocytes**, les **lymphocytes T**
- ~ **Précurseur pro-TNF** \rightarrow **TNF α** sous l'influence d'une **endopeptidase à zinc**
- ~ Forme **soluble** et forme **membranaire**
- ~ **Stimule la sécrétion** d'autres **médiateurs de l'inflammation** : **IL1, IL6, leucotriènes**
 - o Rôle **délétère** dans les **processus inflammatoires chroniques** (PR, entérocolopathies)
 - o **Activation** du **système immunitaire** lors de **processus infectieux**, par **stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes** : effet **bénéfique** par **activité cytotoxique** des **cellules effectrices vis-à-vis des cellules infectées** \rightarrow **protège contre l'infection**

\Rightarrow En bloquant le TNF α pour bloquer l'inflammation, risque d'immunodépression et d'infections.

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

\Rightarrow En bloquant le TNF α , risque de prise de poids, d'anémie, de thrombopénie, de leucopénie.

a) Récepteur du TNF α : TNF-R

- ~ 2 types de récepteurs : **membranaire** et **soluble**
- ~ Situés **dans la plupart des cellules** (hépatocytes, myocytes, adipocytes, ...)
- ~ **TNF-R soluble** régule l'**activité biologique** du **TNF** : **médiateurs des effets délétères et des effets immunomodulateurs**

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

- ~ **AC monoclonaux** : **infliximab**, **adalimumab**, **certolizumab**, **golimumab**
- ~ Récepteurs dimères solubles : **étanercept**
- ~ **Action directe** sur le **TNF soluble** et **membranaire** : **neutralisation** par **liaison aux formes monomériques et trimériques**
- ~ **Mort cellulaire**
 - o **Fixation aux LT activés** et **apoptose**
 - o **Signal cellulaire** par action sur le **TNF transmembranaire**

3) Les AC monoclonaux

- ~ AC produits par un clone unique de LB, **reconnaissant un type unique de site antigénique**
- ~ AC monoclonaux entièrement murins : -momab
- ~ AC monoclonaux chimérisés, 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**
- ~ \searrow de l'**internalisation** des récepteurs
- ~ \searrow de la sécrétion de **cytokines pro-inflammatoires**
- ~ **Flacon à diluer**, exclusivement **injectable** (car AC monoclonaux) ; **perfusion lente**
- ~ **Hospitalisation** nécessaire (contraignant) et **surveillance pendant 3 heures après la fin de la perfusion**
- ~ **Posologie de 3-5 mg/kg** selon les indications
- ~ **Nombreuses indications** dans les **maladies auto-immunes**
- ~ Administration **tous les 15 jours** puis **toutes les 8 semaines** en **traitement d'entretien** (du fait de la demi-vie)
- ~ **EI** : **nausées**, **frissons**, **céphalées**, **poussées hypertensives** au moment de la pose de la perfusion (comme pour tous les AC chimériques). Administration **d'anti-histaminique** pour **pallier** à cela.



⚠ **Risque de développer des AC anti-médicaments** car ce sont des AC chimériques.

b) Adalimumab (Humira)

- ~ Liaison aux **récepteurs membranaires** du TNF
- ~ **Modulation des réponses biologiques induites ou régulées par le TNF** : **variations des taux de molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes**
- ~ Très **efficace** (diminue de moitié l'activité du TNF α dès 0.1-0.2 nM)
- ~ **Stylos / seringues** toutes prêtes : **auto-administration** par le patient après éducation (pratique)



⚠ **Attention aux allergies au latex** avec le bouchon !

- ~ Administration **tous les 15 jours**
- ~ **AC humanisé** : \searrow **risques**



c) Certolizumab (Cimzia)

- ~ **Pégylation** : absence de fraction Fc
 - o Pas de toxicité cellulaire dépendant des AC et/ou du complément
 - o ↘ des réactions locales
 - o Maintien d'une concentration efficace
 - o Meilleure pénétration
 - o Distribution prolongée dans les tissus inflammatoires
- ~ Seringue pré-remplie en sous-cutanée, auto-administration par le patient tous les 15 jours



4) Etanercept (Enbrel)

- ~ Récepteur soluble (≠ 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 à la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue
- ~ Seringues et stylos pré-remplis, auto-administration par le patient
- ⚠ Attention aux allergies au latex avec le bouchon !



	MODE D'ACTION		½ VIE D'ELIM°	MODE D'ADM°	INTERVALLE D'ADM°
	NEUTRAL° TNF	APOPTOS E CDC, ADCC			
Infleximab	✓	✓	10 j (détectable au moins 8 sem)	IV	6-8 sem
Adalimumab	✓	✓	14 j	SC	15 j
Certolizumab	✓	✗	14 j	SC	4 sem
Etanercept	✓	✓?	130 h	SC	15 j

5) Contre-indications des anti-TNFα

- ~ Infections sévères (car immunosuppresseurs) : tuberculose active
- ~ Insuffisance cardiaque modérée / sévère
- ~ Néoplasie / hémopathies de moins de 5 ans à potentiel évolutif
- ~ Maladie démyélinisante
- ~ Ulcère cutané et infection chronique
- ~ Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois
- ~ Lésions précancéreuses (polypes, dysplasies du col utérin, myélodysplasie)
- ~ Cancer de plus de 5 ans traité et considéré comme guéri
- ~ Allergie au latex : attention aux bouchons !



6) Tolérance des anti-TNFα

- ~ Réactions liées à la perfusion pour infliximab, ou réactions aux sites d'injections pour adalimumab, certolizumab, etanercept
- ~ Réaction retardées
- ~ Risque infectieux
 - o Tuberculose +++ : prévention obligatoire (tubertest, radio poumons, interro, ATCD, voire prophylaxie anti-tuberculeuse)
 - o Légionellose, infections cutanées, ...
- ~ Développement des AC anti-infliximab, anti-adalimumab
- ~ Insuffisance cardiaque
- ~ Cancer (risque non prouvé), lymphome

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'IL 6
- ~ Excès d'IL 6
 - 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



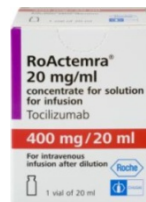
- ~ Destruction du cartilage
- ~ Favorise l'inflammation de la synoviale
- ~ Au niveau du foie : ↘ de l'absorption de fer, ↘ du recyclage du fer : ↘ du fer disponible pour l'érythropoïèse → anémie
- ~ ↗ de la mégacaryopoïèse dans la moelle osseuse → ↗ des plaquettes
- ~ Fièvre
- ~ Suppression de l'activité de la lipoprotéine lipase : ↗ LDL-cholestérol, ↘ HDL-cholestérol → athérosclérose
- ~ Supprime l'expression du Cyt P450, impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments

b) Récepteurs à l'interleukine 6

- ~ Complexe récepteur de surface cellulaire associé à 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
- ~ Inhibition du signal médié par certains récepteurs
- ~ Flacon injectable par perfusion en IV
- ~ AC monoclonal humanisé à 95%
- ~ Restaure les Cyt P450
- ~ Demi-vie dépendante de la concentration, longue : 14 heures – 8 jours



d) Tolérance

- ~ Risque infectieux
- ~ Toxicité hépatique et hématologique : surveillance biologique
- ~ Anomalies lipidiques
- ~ Développement d'AC anti-tocilizumab
- ~ Fièvre, frissons, lombalgie, poussés hypertensives (car AC monoclonaux)

⇒ Surveillance nécessaire au départ du bilan hépatique et du bilan hématologique.
Nécessité de bilancer au cours du traitement pour la surveillance.

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 , IL 1 (différenciation des LB en plasmocytes, production d'auto-AC)

❖ Rituximab (Mabthera)

- ~ AC monoclonal chimérique anti-CD20
- ~ Lyse des LB exprimant le CD20 par apoptose, ADCC, CDCC
- ~ Modulation de l'activité des cellules exprimant les FCGR activateurs ou inhibiteurs
- ~ Flacon à perfuser tous les jours ; respecter le débit de perfusion
- ~ Prémédication par prednisolone (corticoïde)
- ~ Nombreuses indications : anti-cancéreux, hémato, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, ...
- ~ Nombreux effets indésirables car lutte contre inflammation et système immunitaire simultanément, d'où risque exacerbé chez l'immunodéprimé :



- Réactions liées à la perfusion : tachycardie, hypo / hypertension, frissons
- Toxicité cardiaque
- Risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive

9) Lymphocyte T

- ~ ↗ de la néo-angiogénèse
- ~ Formation des structures lymphoïdes
- ~ Stimulation de la prolifération des cellules de la synoviale
- ~ Différenciation et activation des ostéoclastes → 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
 - o Domaine extracellulaire de l'AG4 cytotoxique humain
 - o Une partie Fc modifiée de l'IgG1
- ~ Entraîne la lyse des LT par un méca complexe
- ~ Modulation de la réponse humorale LT dépendante
- ~ ↘ de l'activité des LT
- ~ ↘ de la prolifération et de la libération de cytokines pro-inflammatoires
- ~ ↘ de la production de 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
- ~ ↘ du taux de métalloprotéinase 3 (destruction cartilage et remodelage tissulaire)
- ~ Indications
 - o Polyarthrite rhumatoïde modérée / sévère, après réponse inadéquate / intolérance aux autres traitements de fond, incluant au moins un anti-TNF α
 - o Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- ~ Flacon à diluer avec du NaCl 0.9%, à passer en ½ heure
- ~ Effets indésirables
 - o Réactions liées à la perfusion légères / modérées (hypotension, céphalées, dyspnée, urticaire, ...)
 - o Infection, réactivation d'hépatite B
 - o Prévention de la tuberculose (idem aux anti-TNF α)
 - 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 même heure
- ~ Blocage du récepteur à l'IL1 dans la polyarthrite rhumatoïde
- ~ Tolérance : infection, neutropénie



⇒ Autrefois, on prescrivait des sels d'or qui fonctionnaient assez bien

sans que l'on sache pourquoi. On a fait d'énormes progrès, on a des médicaments plus sophistiqués, et on reste optimiste quant aux effets indésirables au long cours car rien n'a encore été signalé, le rapport bénéfice / risque est largement favorable.

III. AUTRES TRAITEMENTS**1) Méthotrexate**

- ~ Action sur la synthèse de l'acide folique (B9)
- ~ Anti-cancéreux à forte posologie
- ~ Utilisé à faible posologie dans la polyarthrite rhumatoïde
- ~ Toujours prescrit en complément d'autre médicament
- ~ Per os : rapidement absorbé mais variabilité inter-individuelle +++
- ⚠ Etre prudent quand on passe de la voie per os ç une voie injectable. En per os, on ne sait pas ce qui sera absorbé, tandis qu'en IV c'est toute la dose injectée qui va faire son effet.
- ~ Pic sérique : 45 minutes à 2 heures
- ~ Liaison aux protéines plasmatiques : 50-70%
- ~ Elimination urinaire sous forme inchangée
- ~ Demi-vie d'élimination : 3-17 heures
- a) Contre-indications
 - ~ Hypersensibilité au méthotrexate
 - ~ Insuffisance hépatique
 - ~ Alcoolisme
 - ~ Insuffisance rénale
 - ~ Anomalies hématologiques pré-existantes



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

- ~ Infections sévères, aiguës, chroniques (tuberculose, VIH)
- ~ Ulcères de la cavité buccale, UGD évolutif
- ⚠ Risque de toxicité pulmonaire et hépatique à dose cumulée au long cours.

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 / jour**, à atteindre par **palies hebdomadaires** de 500 mg
- ~ Métabolisme hépatique par **acétylation**
 - **Lente** : **présence prolongée** du médicament, risque de **surdosage**
 - **Rapide** : **efficacité moindre** du médicament
- ~ **Demi-vie d'élimination** : **6 heures** (acétyleur lent) – **1 heure** (acétyleurs rapide)

❖ **Tolérance : effets indésirables**

- ~ **Cutanés** : **éruption**, **photosensibilité** (écran total si expo solaire), mais *ne pas arrêter* le traitement
- ~ **Hématologiques** : **neutropénie**, **macrocytose**, **agranulocytose**, **thrombopénie**
- ~ **Rénaux** : **néphrite interstitielle**
- ~ **Pulmonaires** : **pneumopathie interstitielle**, **fibrose**
- ~ **Sexuels** : **oligo-** / **asthénospermie** (réversible en 3-6 mois après l'arrêt)

3) Hydroxychloroquine (Plaquénil)

- ~ Ancien médicament
- ~ Métabolisme hépatique
- ~ Élimination rénale
- ~ **Toxicité ophtalmologique** au **long cours** : **troubles de l'accommodation**, **rétinopathies**



⇒ Nécessité de **bilan** régulièrement le patient, d'autant plus que la **polyarthrite rhumatoïde** est une **maladie chronique**, et que le patient sera exposé à des **doses cumulées** de médicaments.

4) Leflunomide (Arava)

- ~ **Inhibition** de la **synthèse** des **pyrimidines**
- ~ **Diminution** de la **synthèse d'ADN** par les **lymphocytes**
- ~ **Métabolites actifs** (doit être métabolisé par le foie pour s'activer)
- ~ **Élimination lente** (15 jours)
- ~ **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 (éviter des effets au long cours préjudiciables car la demi-vie est longue)

IV. L'arthrose

- ~ **POGO** : **pincement articulaire**, **ostéophytose marginale**, **géodes**, **ostéocondensation sous-chondrale**
- ~ La **dégradation du cartilage** → **activation de synoviocytes** → **sécrétion** de **cytokines** favorisant la **chondrolyse** (métalloprotéases, PGE2, NO, radicaux libres)
- ~ Facteurs **mécaniques** → **activation de chondrocytes**
 - → **sécrétion** de **cytokines favorisant** la **chondrolyse** (IL1, TNFα)
 - → **sécrétion** de **facteurs de croissance favorisant** la **reconstruction**
 - → **production d'inhibiteurs** de la **chondrolyse**
- ~ **Pas de médicament miracle**, on soigne les **symptômes** avec des **AINS** tout en étant **prudent** chez la **personne âgée**
- ~ On a **essayé** des médicaments, mais le **rapport bénéfice / risque** était **trop important** pour une **maladie ne mettant pas en jeu le pronostic vital**