

Points d'actualité sur les biothérapies ciblant le facteur TNF-[alpha] en 2013 : conseils du pharmacien d'officine aux patients

Henri Mathieu

▶ **To cite this version:**

Henri Mathieu. Points d'actualité sur les biothérapies ciblant le facteur TNF-[alpha] en 2013 : conseils du pharmacien d'officine aux patients. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733673

HAL Id: hal-01733673

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733673

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement
le 3 septembre 2013, sur un sujet intitulé

Points d'actualité sur les biothérapies ciblant le facteur TNF-α en 2013

Conseils du pharmacien d'officine aux patients

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Henri MATHIEU
né le 10 février 1987 à Remiremont (88)

Membres du Jury

Président :	Mme Chantal FINANCE	Immunologiste, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, CHU de Nancy
Juges :		
	Mme Béatrice DEMORE	Pharmacien clinicien, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, CHU de Nancy
	Mr Patrice PERE	Rhumatologue, Praticien Hospitalier, CHU de Nancy
	Mme Nadine PETITPAIN	Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Nancy
	Mme Christelle DIONISIUS	Pharmacien d'officine (Nancy)

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement
le 3 septembre 2013, sur un sujet intitulé

Points d'actualité sur les biothérapies ciblant le facteur TNF-α en 2013

Conseils du pharmacien d'officine aux patients

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Henri MATHIEU
né le 10 février 1987 à Remiremont (88)

Membres du Jury

Président :	Mme Chantal FINANCE	Immunologiste, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, CHU de Nancy
Juges :		
	Mme Béatrice DEMORE	Pharmacien clinicien, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, CHU de Nancy
	Mr Patrice PERE	Rhumatologue, Praticien Hospitalier, CHU de Nancy
	Mme Nadine PETITPAIN	Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Nancy
	Mme Christelle DIONISIUS	Pharmacien d'officine (Nancy)

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL [3]	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN [3]	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA [3]	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT [3]	*87*	*Biologie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE [3]	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

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

Remerciement

A ma directrice de thèse et présidente du jury,

Mme Chantal Finance

PU-PH en immunologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine, CHU de Nancy

Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail,

pour votre disponibilité et vos conseils qui ont largement contribués à son aboutissement,

pour nous avoir fait partager votre passion et votre savoir à travers vos enseignements,

Je vous remercie et souhaiterais vous témoigner mon plus profond respect.

A mes juges,

Mme Béatrice DEMORE

MCU-PH pharmacie clinique, faculté de pharmacie, CHU Nancy

Je vous remercie de faire partie de ce jury, votre pédagogie et la clarté de vos cours restent des modèles à mes yeux.

Que ce travail témoigne de ma reconnaissance et de mon respect.

Mr Patrice PERE

Rhumatologue, praticien hospitalier, CHU Nancy.

Je vous remercie de m'avoir accordé un peu de votre temps et d'avoir accepté de juger ce travail. Qu'il soit le gage de ma reconnaissance.

Mme Nadine PETITPAIN

Pharmacienne, praticien hospitalier centre de pharmacovigilance, CHU Nancy.

Pour avoir aimablement accepté de juger ce travail, je vous remercie.

Qu'il soit la preuve de tout mon respect.

Mme Christelle DIONISIUS

Pharmacien d'officine, titulaire de la Pharmacie Saint Fiacre, Nancy

Pour m'avoir permis de me former à vos cotés et m'avoir inculqué une certaine vision de notre rôle de pharmacien, je vous remercie.

J'ai beaucoup appris à la pharmacie Saint Fiacre, elle restera un souvenir à part.

J'aimerais que ce travail soit une preuve de ma reconnaissance.

Que l'avenir vous apporte tout le meilleur, ainsi qu'à Laurent, Batiste, Gautier et Louison.

A ma famille,

Mes parents

Pour m'avoir encouragé à cultiver ma curiosité,
pour votre soutien pendant toutes mes études et pendant l'élaboration de cette thèse,
je ne vous remercierai jamais assez.
Puisse ce travail être une petite source de fierté pour vous.
C'est une nouvelle vie qui commence, je sais que l'on pourra toujours compter sur vous.

Mes grands parents, mamie et papi Roger, mamie et papi Paul

Pour les valeurs que vous m'avez transmises et qui font
le pharmacien que je suis aujourd'hui.
Que ce travail témoigne de la place à part que tous les quatres
vous occupez pour toujours à mes yeux.

Pauline, ma petite sœur

Merci pour ton soutien pendant toutes ces années.
Si je ne suis pas pour grand-chose dans ta réussite personnelle et professionnelle,
je suis en tout cas très fier de toi.
Que ce travail soit le reflet de cette fierté.

Loïc, tous mes oncles et tantes, mes cousins et cousines

Ma belle famille qui m'a si aimablement accueilli.

Vous avez tous contribués d'une façon ou d'une autre à l'aboutissement
de cette fameuse thèse.
Soyez assurés que vous comptez beaucoup pour moi.

Aux copains de pharma,

Beber, Benoit, Mélanie, Coralie, Clément et Sarah, ptite Claire, Pauline, Arnaud et Alex,

Vous avez su rendre ces années un tout petit peu
moins studieuses.
Merci pour tous ces bons moments.
Que ma thèse (l'une des dernières)
soit le témoignage de ces belles années.

A Marine, enfin et surtout,

Merci pour ta contribution indispensable,
Merci pour ton soutien et ta patience (il a fallu supporté mon sale caractère),
Merci d'avoir été et d'être là, chaque jour à mes côtés,
Que ce travail témoigne de tout mon amour.
Cette étape est franchie désormais.
Nous allons chercher dès demain,
A gravir de nouveaux sommets.
Toujours main dans la main.

Sommaire

Sommaire 13

Liste des figures 16

Liste des tableaux 18

Liste des abréviations 19

Introduction 21

Indications principales des biothérapies anti TNF-α et place du facteur TNF-α 23

1. Pathologies concernées par les biothérapies anti-TNF-α 23

1.1 Polyarthrite rhumatoïde 23

1.2 Spondylarthrite ankylosante 37

1.3 Psoriasis 41

1.4 Rhumatisme psoriasique 48

1.5 Arthrite juvénile idiopathique 55

1.6 Maladie de Crohn 64

1.7 Rectocolite hémorragique 70

2. Le mécanisme inflammatoire et les différentes cytokines pro-inflammatoires 78

2.1 Généralités sur l'inflammation 78

2.2 Inflammation aigüe 79

2.3 Inflammation chronique 91

2.4 Cytokines pro-inflammatoires 93

2.5 Rôles spécifiques du facteur TNF-α 100

Les biothérapies anti TNF-α 104

1. Techniques d'obtention des molécules anti TNF-α 104
1.1 Anticorps monoclonaux anti-TNF..... 105
1.2 Protéines de fusion mimant le récepteur du facteur TNF 111
2. Anti TNF utilisés actuellement en thérapeutique 112
2.1 Infliximab (REMICADE®) 112
2.2 Etanercept (ENBREL®) 117
2.3 Adalimumab (HUMIRA®) 124
2.4 Certolizumab pegol (CIMZIA®) 128
2.5 Golimumab (SIMPONI®) 131
2.6 Molécules en développement 137
3. Pré-requis à l'instauration d'un traitement anti TNF-α 140
3.1 Bilan médical pré-thérapeutique 140
3.2 Contre-indications 141
3.3 Interactions médicamenteuses avec les anti TNF-α 144
3.4 Anti TNF et tuberculose 145
4. Suivi des traitements par anti TNF-α 147
4.1 Suivi de la tolérance au traitement 147
4.2 Risque de cancer 152
4.3 Echappement au traitement 155
Les anti TNF-α dans la pratique quotidienne du pharmacien d'officine..... 160
1. Enquête réalisée auprès de pharmaciens sur leurs connaissances et leur expérience des anti TNF-α..... 160
1.1 Présentation du questionnaire 161
1.2 Résultats 163
2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients traités par anti TNF-α 171

2.1 Contrôler la prescription 171

2.2 Procurer le produit 172

2.3 Dispenser les conseils 173

3. Fiches pratiques destinées au patient concernant la manipulation des différents stylos injecteurs 178

3.1 Présentation des fiches 178

3.2 Pourquoi des fiches ? 180

Conclusion 181

Références bibliographiques 183

Webographie 195

Annexe 1 : Questionnaire utilisé pour réaliser l'enquête auprès des pharmaciens 199

Annexe 2 : Fiche pratique d'utilisation du stylo pour ENBREL® (Myclic®),.....203

Annexe 3 : Fiche d'utilisation du stylo pour HUMIRA® 205

Annexe 4 : Fiche sur l'utilisation du stylo pour SIMPONI® (Smartject®),..... 207

Liste des figures

Figure n°1 : Déviation des doigts en cou de vent cubital (diapothèque du COFER, COllège Français des Enseignants en Rhumatologie, 2012) 29

Figure n°2 : Pouce "en Z" (diapothèque du COFER, 2012) 30

Figure n°3 : Avant pied triangulaire (diapothèque du COFER, 2012) 30

Figure n°4 : Nodules rhumatoïdes au niveau du coude (diapothèque du COFER, 2012) 32

Figure n°5 : Orteils "en saucisses" chez un patient atteint de spondylarthropathie, (diapothèque du COFER, 2012) 38

Figure n°6 : Important psoriasis en goutte photographie (Campalani *and* Barker, 2005) 44

Figure n°7 : Psoriasis en plaque au niveau du coude et de la région sacro-lombaire (em-consult.com, 2012a) 45

Figure n°8 : Psoriasis au niveau du cuir chevelu (em-consult.com, 2012b) 45

Figure n°9 : psoriasis unguéale (em-consult.com, 2012c) 51

Figure n°10 : Raccourcissement de l'index droit par ostéolyse distale chez un patient atteint de rhumatisme psoriasique 53

Figure n°11 : Schéma des différents mécanismes permettant la diapédèse (cours-pharmacie.com, 2012) 83

Figure n°12 : Schéma regroupant les principaux mécanismes de l'inflammation aigüe au niveau local 90

Figure n°13 : Déséquilibre entre la production de cytokine pro-inflammatoires et les moyens de contrôle anti-inflammatoires, inspiré de (Sany, 2003) 92

Figure n° 14 : Les différentes familles de récepteurs des cytokines (Chatenoud and Bach, 2008) 94

Figure n°15 : Les Principales activités biologiques du TNF-α (Espinosa *and* Chillet, 2010a) 103

Figure n°16 : Schéma simplifié de la structure d'un anticorps 107

Figure n°17 : Représentation de différents types d'anticorps monoclonaux anti-TNFα 110

Figure n°18 : Représentation schématique de la molécule d'étanercept 118

Figure n°19 : Représentation schématique de la molécule de certolizumab pegol 128

Figure n°20 : Erythème et induration au site d'injection chez une patiente traitée par HUMIRA® pour une maladie de Crohn (Mocci, *et al.,* sciencedirect.com, 2013). 149

Liste des tableaux

Tableau I : Caractères distinctifs entre la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (CDU-HGE, 2009) 77

Tableau II : Caractéristiques différentielles des anti TNF-α disponibles en ville 135

Tableau III : Répartition des pharmaciens répondants en fonction de la date d'obtention de leur diplôme..... 163

Tableau IV : Répartition des pharmaciens interrogés selon la fréquentation de leur officine. 164

Liste des abréviations

ADCC : *Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAs : Anticorps Anti-Nucléaires

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASAT : Aspartate Amino Transférase

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATP : Adénosine TriPhosphate

CD 34 : Cluster de Différenciation de type 34

CDRs : *Complementary Determining Region*

CGRP : *Calcitonin Gene Related Peptide*

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CRH : *Corticotropin Releasing Hormone*

Da : Dalton

EGF : *Epidermal Growth Factor*

EMA : European Medicines Agency

FGF : *Fibroblast Growth Factor*

FR : *Framework*

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

IDR : IntraDermoRéaction

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (de l'angiotensine)

IgA : Immunoglobuline de type A

IgD : Immunoglobuline de type D

IgE : Immunoglobuline de type E

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

ILAR : International League of Association for Rheumatology

IL-1 : InterLeukine de type 1

IL-6 : InterLeukine de type 6

IL-8 : InterLeukine de type 8

IL-18 : InterLeukine de type 18

IL Ra : *InterLeukine Receptor antagonist*

IFN-γ : Interféron de type gamma

Lymphocyte Th1 : Lymphocyte T *helper* de type 1

Lymphocyte Tc : Lymphocyte T cytotoxique

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

MMP : MétalloProtéase Matricielle

NK cellule : cellule *Natural Killer*

PTT : Protocole Thérapeutique Temporaire

RF négative : négative pour le Facteur Rhumatoïde

SMR : Service Médical Rendu

TGF-β : *Transforming Growth Factor* de type beta

TNF-α : *Tumor Necrosis Factor* de type alpha

TNF-β : *Tumor Necrosis Factor* de type Béta

TNF R2 : Récepteur au TNF de type 2

TRAPS : *TNFR-Associated Periodic Syndrome*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Août 1999, REMICADE® est la première biothérapie ciblant le Facteur de Nécrose des Tumeurs de type Alpha (TNF-α) à obtenir une AMM en France, pour le traitement de la maladie de Crohn sévère ou fistulisée. Son usage est restreint à l'hôpital et elle est administrée uniquement en perfusion. Cette nouvelle classe thérapeutique suscite alors beaucoup d'espoirs mais aussi quelques craintes.

Treize ans plus tard, le cinquième anti TNF-α est autorisé en France, il s'agit de SIMPONI®. Les "anti TNF-α" sont désormais dispensés en ville par les officines et se présentent sous forme de seringues ou de stylos pré-remplis permettant au patient de pratiquer lui-même l'injection. Les indications se sont étendues et ces traitements peuvent être utilisés dans des pathologies *a priori* très diverses, en rhumatologie, en gastro-entérologie, en dermatologie ainsi qu'en pédiatrie. D'après une étude de l'agence nationale de sécurité du médicament datant de 2011, adalimumab et etanercept représentent les sixième et septième postes de dépense parmi les molécules dispensées en officine. Les anti TNF-α sont devenus une classe thérapeutique incontournable.

Il semble donc intéressant de faire un point sur la place de ces traitements en 2013, leurs indications, leurs présentations, leurs modes d'action, ainsi que leur dispensation pratique à l'officine. Se sont-ils révélés être à la hauteur des espoirs qu'ils ont suscités ? Persiste-il encore des craintes concernant ces traitements ?

Afin de répondre à ces questions, ce travail s'articulera autour de trois parties.

La première partie présentera tout d'abord les différentes pathologies pour lesquelles les anti TNF-α constituent une alternative thérapeutique. La réaction inflammatoire, la place des cytokines pro-inflammatoires et les différents rôles du TNF-α seront ensuite détaillés. Cela permettra de comprendre comment les médicaments s'opposant à son action peuvent se révéler efficace pour traiter des pathologies aussi différentes.

La seconde partie se concentrera sur la présentation détaillée de chaque molécule anti TNF-α, dans le but de montrer leurs particularités mais aussi leurs points communs.

Enfin la dernière partie sera consacrée à la dispensation de ces médicaments à l'officine. Une étude, menée sous la forme d'entretiens avec des pharmaciens d'officine, permettra d'appréhender la connaissance de ces médicaments par le pharmacien ainsi que les problèmes et les questions qui peuvent survenir lors de leur dispensation. Les résultats de cette étude permettront de définir la place que le pharmacien doit occuper dans le parcours thérapeutique et aboutiront à la réalisation d'outils pour améliorer l'utilisation de ces médicaments.

Indications principales des biothérapies anti TNF-α et place du facteur TNF-α

Le développement des biothérapies ciblant le facteur TNF-α au début des années 2000 a considérablement modifié et amélioré la prise en charge de plusieurs pathologies a priori très différentes. Cette première partie a pour but de montrer que le principal point commun de ces pathologies est une réaction inflammatoire dérégulée dans laquelle le facteur TNF tient une place centrale.

1. Pathologies concernées par les biothérapies anti-TNF-α

Les indications des biothérapies anti TNF-α se sont multipliées au fil du temps. Le recours à ces médicaments peut se faire aujourd'hui dans sept grandes pathologies. Il s'agit de la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et les arthrites juvéniles idiopathiques qui relèvent principalement de la rhumatologie ; du psoriasis qui touche essentiellement la dermatologie ; de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique qui sont du domaine de la gastro-entérologie. Les aspects cliniques et physiopathologiques de ces pathologies vont être successivement détaillés dans ce chapitre.

1.1 Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie hétérogène, classée dans les maladies auto-immunes et parmi les maladies systémiques. Son étiologie reste encore inconnue, différents facteurs génétiques et environnementaux étant certainement impliqués dans sa survenue (Menkes, et al., 2004).

1.1.1 Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (Sany, 2003). Bien que la maladie puisse se déclarer tout au long de la vie, l'âge de début se situe habituellement entre 45 et 55 ans chez les femmes et entre 55 et 65 ans chez les hommes, selon les critères utilisés pour les études (Menkes, *et al*., 2004).

Pour cette tranche d'âge de 45 à 65 ans, une prédominance féminine très marquée (de l'ordre de 4 femmes pour un homme) est relevée. C'est pourquoi la pathologie est plutôt considérée comme féminine. Mais cette différence s'attenue progressivement avec l'âge, en particulier après 70 ans.

La pathologie est présente dans le monde entier. Sa prévalence est estimée à 1 % de la population adulte et elle augmente avec l'âge dans les deux sexes. Ce chiffre semble quelque peu élevé pour la France où la prévalence est estimée entre 0,3 et 0,8 % de la population, tous sexes confondus.

1.1.2 Physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde, comme bon nombre de maladies auto-immunes, est une maladie poly-factorielle. Elle relève d'un ensemble de facteurs psychologiques, hormonaux, environnementaux, génétiques ou encore immunologiques.

Le ou les antigènes à l'origine de la pathologie ne sont pas encore parfaitement identifiés. Mais différents éléments moléculaires sont soupçonnés. Certains sont endogènes, comme le collagène II, la glycoprotéine 39 du cartilage ou les facteurs rhumatoïdes. D'autres sont exogènes, il s'agit en particulier d'agents bactériens ou viraux (virus Epstein Barr par exemple) et de certaines protéines du choc thermique (Sany, 2003).

L'existence d'une prédisposition génétique pour la polyarthrite rhumatoïde a été démontrée par des études menées sur des jumeaux dans les années 1970 (Lawrence, 1970). Plusieurs facteurs génétiques sont impliqués dans ce mécanisme et tous ne sont pas encore découverts. L'un des facteurs génétiques identifiés depuis plus de trente ans est un groupe d'allèles du gène HLA-DRB1 (Stasny, 1978) qui code des variations de molécules HLA de classe II, impliquées dans des mécanismes de présentation des antigènes.

Les progrès technologiques dans le domaine de la génétique ont permis de mettre en évidence d'autres facteurs, en particulier de variations du gène PTPN22, impliqué dans la régulation de l'activité des lymphocytes T. De nombreuses études sont en cours afin de découvrir d'autre facteurs et de comprendre leurs mécanismes pathogéniques qui restent encore inexpliqués (Cornélis, 2010).

Cependant, ces facteurs génétiques ne suffisent pas à expliquer la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Selon toute vraisemblance, des facteurs environnementaux sont donc également impliqués dans son déclenchement.

En effet, il n'est pas rare que la maladie se déclenche après un traumatisme affectif (deuil brutal, accident, divorce…). De même, des poussées de la maladie font souvent suite à ce genre de traumatismes, ce qui laisse penser que des facteurs psychologiques jouent un rôle dans la pathologie.

Par ailleurs, différents éléments tendent à montrer que des facteurs hormonaux sont impliqués dans le développement de la pathologie. Effectivement la maladie est à forte prédominance féminine et elle se déclare fréquemment en période pré-ménopausique. De plus une rémission survient le plus souvent pendant la grossesse et elle est suivie d'une poussée après l'accouchement.

Ces constatations et la connaissance des liens étroits qui existent entre les systèmes nerveux, hormonaux et immunitaires laissent penser que des facteurs psychologiques et hormonaux interviennent dans le déclenchement de la maladie même si les mécanismes ne sont pas clairement établis.

Malgré son statut de maladie auto-immune non spécifique d'organe, la polyarthrite rhumatoïde se traduit de manière quasi constante par une atteinte articulaire. A cela viennent s'ajouter de manière inconstante diverses manifestations extra-articulaires. Ces deux types de lésions présentent des causes immuno-pathologiques différentes (Sany, 2003).

- Immunopathologie des lésions articulaires

Les lésions articulaires sont les plus précoces. Elles relèvent principalement de mécanismes cellulaires et de la sécrétion déséquilibrée de cytokines. Très tôt, une atteinte inflammatoire de la membrane synoviale dont la cause reste inexpliquée se développe. Cette synovite est auto-entretenue et les cytokines pro-inflammatoires (en particulier le TNF-α) y jouent un rôle majeur. On observe en effet un déséquilibre entre la production de ces cytokines par les synoviocytes et les macrophages, et la production de cytokines anti-inflammatoires. Les récepteurs solubles du TNF-α qui régulent normalement son activité se trouvent dépassés devant la forte production de TNF-α. Les moyens de régulation ne suffisent pas et les cytokines pro-inflammatoires peuvent exercer pleinement leurs actions.

Sur le plan local on observe principalement une prolifération chronique de synoviocytes. Ces derniers viennent s'attacher au cartilage grâce à certaines molécules d'adhésion et constituent le pannus qui envahit la matrice cartilagineuse.

L'origine de cette prolifération est encore inconnue mais elle met en jeu une expression accrue de certains proto-oncogènes, une mutation du gène p53 (suppresseur de tumeurs) et une anomalie de l'apoptose (Sany, 2003). C'est pourquoi certains auteurs n'hésitent pas à comparer ce phénomène à une prolifération tumorale de la membrane synoviale (Menkes, *et al*., 2004). Les cellules du pannus sous l'action des cytokines pro-inflammatoires et plus particulièrement du TNF-α et de l'IL-1 (Interleukine de type 1) sécrètent de nombreuses métalloprotéases qui vont générer des lésions cartilagineuses. Les lésions osseuses sont dues principalement à l'hyperactivité ostéoclastique induite encore une fois par le TNF-α et l'IL-1.

Sur le plan biologique, ce déséquilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires se traduit par un syndrome inflammatoire.

Sur le plan général, il peut conduire à une asthénie et un amaigrissement (Sany, 2003).

- Immunopathologie des lésions extra articulaires

Ces lésions surviennent principalement dans les polyarthrites rhumatoïdes anciennes et chez l'homme. Les complexes immuns jouent un rôle important dans les mécanismes immunopathologiques à l'origine de ces lésions. La nature exacte de ces complexes reste mal connue, cependant le facteur rhumatoïde semble être souvent impliqué.

Le facteur rhumatoïde est un anticorps antigammaglobulinique, plus précisément dirigé contre des Immunoglobulines du type G (IgG). Ce facteur appartient le plus souvent à la classe des IgM mais il peut aussi être de type IgA, IgG, IgD ou IgE. C'est pourquoi il n'y a pas un, mais des facteurs rhumatoïdes. Contrairement à ce que son nom peut laisser penser, ce facteur n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. On le rencontre au cours de diverses pathologies et même chez l'individu sain. Il n'est dépisté que dans 70 à 80 % des polyarthrites rhumatoïdes de l'adulte et apparaît le plus souvent de façon retardée. Cependant la présence d'un taux élevé de facteur rhumatoïde d'emblée est un élément de mauvais pronostic, et des taux élevés sont retrouvés dans la grande majorité des polyarthrites rhumatoïdes sévères avec des manifestations extra-articulaires.

En plus de ces complexes immuns faisant intervenir le facteur rhumatoïde, des facteurs génétiques semblent impliqués dans les mécanismes de la plupart des lésions extra-articulaires.

Dans le cas des nodules rhumatoïdes, il semblerait que les macrophages activés jouent un rôle important dans leur formation *via* les cytokines qu'ils sécrètent et notamment *via* le TNF-α.

Les lésions tendineuses, quant à elles, résultent d'un mécanisme qui se rapproche de celui de la synovite et des lésions articulaires (Sany, 2003).

1.1.3 Clinique

La traduction clinique de la pathologie varie avec son évolution. Nous allons détailler successivement les signes des premières manifestations de la pathologie puis les symptômes lorsque la pathologie est installée, au niveau articulaire et extra-articulaire et enfin les différentes possibilités d'évolution de la pathologie.

- Manifestations à la phase de début

La début est progressif et se traduit par des douleurs articulaires de type inflammatoire. Ces douleurs sont maximales le matin au réveil. Elles se manifestent également la nuit et réveillent fréquemment le patient en deuxième partie de nuit. Un enraidissement articulaire accompagne ces douleurs. Il cède dans la journée à mesure que le dérouillage articulaire s'établit. La durée de ce dérouillage est variable.

Dans la majorité des cas (70 %) les arthrites affectent d'abord les extrémités. Elles atteignent plus particulièrement les mains (au niveau des articulations inter-phalangiennes proximales et métacarpo-phalangiennes), les poignets et les pieds (au niveau des articulations métatarso-phalangiennes). On parle d'oligoarthrite distale qui s'étend progressivement pour devenir bilatérale et symétrique.

Il n'y a pas de déformation visible à cette phase de début (Sany, 2003). Toutefois, une tuméfaction des articulations touchées est observable, et une ténosynovite des fléchisseurs est souvent associée.

Au niveau biologique, la ponction articulaire met en évidence le caractère inflammatoire du liquide, avec un taux élevé de leucocytes (>2000/mm³) et une prédominance de polynucléaires neutrophiles (Menkes, *et al*., 2004).

Une discrète altération de l'état général accompagne souvent ces signes articulaires. L'asthénie est le signe général le plus fréquent. Un amaigrissement modéré et un fébricule sont parfois observés. Dans environ 20 % des cas, la pathologie se déclare sous la forme d'une polyarthrite aigüe fébrile accompagnée d'une forte altération de l'état général.

La polyarthrite rhumatoïde peut également commencer de manière moins caractéristique, avec une atteinte des genoux, des coudes ou des hanches sous forme de manifestations articulaires inflammatoires intermittentes et chroniques.

Ceci complique le diagnostic car de nombreuses pathologies peuvent se manifester par une atteinte articulaire et doivent être écartées. Le diagnostic différentiel est particulièrement compliqué au début de la pathologie, avec les polyarthrites d'origine infectieuses, les autres types de rhumatismes inflammatoires ou encore avec certaines connectivites comportant des manifestations articulaires.

Dans des cas exceptionnels, les atteintes articulaires ne se manifestent que secondairement, la pathologie débutant avec des atteintes extra-articulaires de type vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire, nodules rhumatoïdes (Sany, 2003).

- Manifestations articulaires en phase d'état

La polyarthrite rhumatoïde évolue par poussées successives, avec des phases de rémission souvent incomplètes. Chaque poussée aggrave les lésions existantes et souvent, fait apparaître de nouvelles localisations des lésions articulaires.

On observe une atteinte articulaire fixe, bilatérale et symétrique qui devient progressivement déformante et destructrice (Menkes, *et al*., 2004).

Les mains, les poignets et les pieds sont touchés chez 90 % des patients. Différentes modifications articulaires peuvent être observées (Sany, 2003) :

– Au niveau des mains, on trouve fréquemment une déviation des doigts en coup de vent cubital (Figure n°1). Elle est souvent plus marquée au niveau de la main dominante. Initialement réductible elle se fixe progressivement pour devenir totalement irréductible.

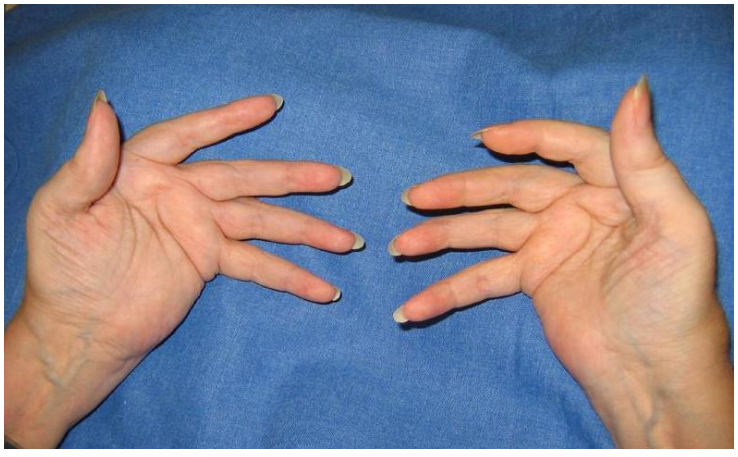


Figure n°1 : Déviation des doigts en cou de vent cubital (diapothèque du COFER, COllège Français des Enseignants en Rhumatologie, 2012)

– Les doigts peuvent subir diverses déformations, en “boutonnière” ou à l’inverse en “col de cygne”, en “maillet” ou “marteau”. Le pouce présente fréquemment une déformation dite en “Z” (Figure n°2).



Figure n°2 : Pouce "en Z" (diapothèque du COFER, 2012)

– On parle de déformation du poignet en dos de chameau, la subluxation antérieure du carpe formant une bosse et la tuméfaction des articulations métacarpo–phallangiennes formant la seconde bosse.

– Au niveau des pieds les déformations conduisent à un avant pied dit triangulaire (Figure n°3), ce qui correspond à l’association d’un *hallux valgus* et d’un *quintus varus* (Menkes, *et al*., 2004).



Figure n°3 : Avant pied triangulaire (diapothèque du COFER, 2012)

Les genoux sont également touchés chez plus de 50 % des patients avec le plus souvent un épanchement intra-articulaire chronique. L'atteinte articulaire est plus importante au niveau fémoro-tibial externe et peut conduire à un *varus* très marqué (Sany, 2003).

L'atteinte des hanches survient en général plus tardivement. La coxite est responsable de douleurs et d'un enraidissement dont le retentissement peut être très important sur l'autonomie du patient.

Le rachis cervical est atteint chez 25 % des patients avec un risque de compression médullaire en cas de complication de luxation atloïdo-axoïdienne (Menkes, *et al*., 2004).

Les coudes, les épaules, les chevilles, l'articulation temporo-mendibulaire sont parfois atteintes. Au final toutes les articulations synoviales peuvent être touchées au cours de l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde (Sany, 2003).

- Manifestations extra-articulaires

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

Parmi les signes généraux, la fièvre est fréquente. Elle peut être constamment présente. Les poussées évolutives de la maladie sont la plupart du temps accompagnées d'une altération de l'état général. Une asthénie, pouvant être très marquée et un amaigrissement sont alors visibles.

A la phase d'état, des ténosynovites pouvant être très volumineuses sont présentes de manière constante. Elles siègent en particulier au niveau des tendons, des mains, des chevilles ou des pieds.

Des nodules rhumatoïdes (nodosités sous cutanées) sont observés chez 10 à 30 % des patients. Ils ne sont pas spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde mais on les retrouve en particulier dans des polyarthrites anciennes, séropositives et donc assez sévères. Ces nodules sont indolores, de tailles variables (de celle d'un pois à celle d'une noix), et de formes arrondies.

Ils sont multiples, mobiles sous la peau et siègent plus généralement dans les zones soumises à des microtraumatismes répétés comme les coudes (Figure n°4), la face antérieure des genoux, le sacrum.

De rares formes viscérales de ces nodules ont été décrites, au niveau des poumons, de l'œil, ou encore du myocarde. L'évolution de ces nodules est variable, il arrive qu'ils disparaissent spontanément ou sous l'effet d'un traitement. Mais ils peuvent également augmenter de volume, s'ulcérer voire se compliquer de lésions de type vascularite (Sany, 2003).



Figure n°4 : Nodules rhumatoïdes au niveau du coude (diapothèque du COFER, 2012)

Au niveau hématologique, une anémie d'origine inflammatoire est révélée chez 20 à 30 % des patients, son importance est corrélée à l'activité de la maladie et elle ne peut être corrigée que par le traitement de la polyarthrite. De même, une hyperplaquettose corrélée à l'activité de la pathologie et se corrigeant avec le traitement est fréquemment observée. Des adénopathies sont présentes dans 30 à 70 % des cas et évoluent parallèlement aux poussées de la maladie (Sany, 2003).

Au niveau vasculaire, l'atteinte apparaît souvent de façon dissociée par rapport aux poussées de la pathologie. Cliniquement la vascularite rhumatoïde est rare, elle n'affecte qu'environ 1% des patients. Tous les vaisseaux peuvent être atteints.

La vascularite peut se manifester différemment :

- Les simples manifestations cutanées (purpura, rash) sont dues à l'atteinte de petits capillaires cutanés.
- Les ulcères graves, eux, sont consécutifs à l'atteinte d'artérioles en particulier au niveau des extrémités.

Des neuropathies peuvent compliquer les vascularites en cas d'atteinte des artérioles au niveau des *vasa nervorum*. D'autres manifestations nerveuses peuvent apparaître, en particulier des syndromes canalaires. Ces derniers sont en général consécutifs à la compression d'un nerf dans un canal ostéo-fibreux par une synovite ou une ténosynovite. Enfin, le développement de la pathologie au niveau du rachis cervical peut entrainer des compressions médullaires responsables de troubles nerveux (Sany, 2003).

Une atteinte musculaire du type amyotrophie est souvent observée au voisinage d'articulations touchées par la pathologie.

Une atteinte pleuro-pulmonaire est assez fréquemment observée, en particulier dans les polyarthrites rhumatoïdes agressives. Il s'agit le plus souvent de bronchectasies qui participent à la surmortalité et sont responsables d'une morbidité importante. D'autres atteintes du type pleurésie, pneumopathie interstitielle ou encore nodule pulmonaire sont plus rarement observées.

Au niveau cardiovasculaire, les trois tuniques cardiaques peuvent être touchées par la polyarthrite rhumatoïde. Les atteintes les plus fréquentes sont cependant des péricardites d'assez bon pronostic.

Les formes les plus courantes d'atteintes oculaires sont des épisclérites relativement bénignes, se traduisant par une rougeur oculaire sans trouble fonctionnel. Mais certaines formes d'atteintes plus graves de type sclérite peuvent menacer le pronostic visuel (Menkes, *et al*., 2004).

D'autres atteintes, en particulier rénales ou hépatiques peuvent être observées de manière plus rare.

- Evolution

L'évolution de la polyarthrite est très variable selon les patients. Du fait notamment de l'hétérogénéité de la pathologie.

Certains auteurs distinguent trois grandes formes d'évolution :

- La forme dite monocyclique représente environ 20 % des cas. Elle se caractérise par une unique poussée de la pathologie qui régresse totalement.
- La forme dite polycyclique est le cas le plus fréquent (environ 70 % des polyarthrites rhumatoïdes). Elle se compose d'une succession de poussées évolutives et de phases de rémissions plus ou moins complètes et plus ou moins espacées dans le temps. L'atteinte globale reste relativement stable, les traitements permettant de contrôler les poussées évolutives.
- La forme dite progressive correspond elle à environ 10 % des cas. Cette forme est la plus grave, les poussées successives conduisant inexorablement à une aggravation de la pathologie et ce malgré les traitements (Sany, 2003).

Du point de vue articulaire, 3 types d'évolution peuvent également être observés :

- Une destruction plus ou moins importante de l'articulation et des structures anatomiques adjacentes. Cette destruction est responsable de déformations et aura un retentissement fonctionnel non négligeable. Il peut aller de la simple limitation des mouvements jusqu'à l'impotence fonctionnelle totale (Menkes, *et al*., 2004).
- Une stabilité, avec persistance de l'inflammation sans que cette dernière n'entraîne de destruction articulaire.
- Enfin une rémission, dont les critères stricts varient selon les auteurs. Toutefois, l'absence de douleur articulaire inflammatoire, de raideur matinale et de signes d'inflammation en sont de signes classiques. L'ensemble des critères ne sont que rarement remplis et on parle souvent de rémissions incomplètes. Une rémission peut exceptionnellement survenir spontanément mais dans la grande majorité des cas, elle est induite par le traitement (Sany, 2003). L'obtention d'une rémission est d'autant plus difficile que la pathologie évolue depuis longtemps (Menkes, *et al*., 2004).

1.1.4 Traitements

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde requiert une prise en charge pluridisciplinaire. L'objectif est d'obtenir une rémission de la maladie lorsque cela est possible, et dans tous les cas d'améliorer au maximum la qualité de vie du patient. Les traitements sont de deux types, le traitement des poussées de la pathologie et le traitement de fond.

L'attitude adoptée face à cette pathologie a longtemps été de ne traiter que les poussées dans un premier temps et de n'adopter un traitement de fond qu'en cas de résultat insuffisant. Mais cette attitude attentiste est de plus en plus remise en cause, plusieurs travaux montrant un intérêt à mettre en place rapidement un traitement de fond.

Une partie du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est donc symptomatique et peut être modulé en fonction du ressenti du patient et de l'intensité de la pathologie.

Ce traitement symptomatique comporte un premier volet constitué par des antalgiques de palier 1 ou 2 principalement, utilisés à des posologies adaptées au patient.

Le deuxième volet est constitué par les anti-inflammatoires dont les deux types sont utilisés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont prescrits pour leur action antalgique et leur effet rapide et puissant sur l'inflammation, différents types d'AINS sont disponibles et possèdent une action plus ou moins longue. Les anti-inflammatoire stéroïdiens (glucocorticoïdes) sont très couramment employés par voie générale et souvent de manière prolongée à faible posologie. Des travaux montrent que leur effet ne se limite pas au traitement des symptômes mais qu'ils peuvent véritablement freiner l'évolution et pourraient donc être considérés comme un traitement de fond (Sany, 2003).

Le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde comporte différentes lignes qui peuvent être utilisées successivement, seules ou en association, jusqu'à obtention d'un effet satisfaisant.

Le méthotrexate est utilisé en première intention. En cas d'échec ou de contre indication à ce deriner, la sulfasalazine ou le leflunomide peuvent être prescrit.

Parmi les traitements de fond de seconde intention autres que les anti TNF-α, les sels d'or ou l'hydroxychloroquine, étaient anciennement utilisés.

Aujourd'hui, la ciclosporine ou l'azathioprine sont des recours possibles en cas d'échecs répétés avec les autres voies thérapeutiques (Mease *and* Helliwell, 2009).

L'effet clinique de tous ces médicaments est en général retardé, si bien qu'un traitement symptomatique reste systématiquement associé au traitement de fond, au moins au début du traitement.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ne se limite pas à l'utilisation de ces médicaments mais nécessite une prise en charge pluridisciplinaire dans laquelle s'inscrivent la chirurgie, la kinésithérapie, l'ergothérapie ou encore l'orthopédie.

Les actes chirurgicaux pratiqués ont le plus souvent pour but de supprimer une douleur et de rétablir une fonction défaillante. Il peut s'agir d'arthroplastie, de pose de prothèse ou encore de synovectomie, cela concerne donc surtout les formes très avancées. D'autres actes plus ou moins invasifs et ne relevant pas de la chirurgie peuvent être indiqués comme des ponctions ou des infiltrations intra articulaires.

La réadaptation fonctionnelle, elle, est indiquée à tous les stades de la pathologie. Elle fait intervenir différents domaines complémentaires. La kinésithérapie limite les déformations, entretient la mobilité articulaire et lutte contre l'enraidissement. L'orthopédie permet, grâce à des appareillages spécifiques, de limiter les déformations articulaires et de conserver un maximum de mobilité avec des aides à la marche ou des chaussures spécifiques. L'ergothérapie aide le patient à s'adapter aux différents handicaps qui peuvent survenir et donc à rester autonome.

Il est important de souligner qu'aucun des traitements de fond cités n'a été développé dans le but de traiter la polyarthrite rhumatoïde. Leur efficacité a souvent été découverte par hasard. Les sels d'or par exemple étaient employés comme antituberculeux. Le méthotrexate était initialement utilisé en cancérologie et en hématologie et la ciclosporine a d'abord été réservée à la prévention des rejets de greffe (Sany, 2003).

Les biothérapies anti TNF-α, elles, sont en partie issues de la recherche en immuno-rhumatologie et sont donc beaucoup plus spécifiques. Les anti TNF-α ont constitué une avancée majeure dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Ils sont principalement utilisés en seconde intention, seuls ou en association avec le méthotrexate et peuvent améliorer la qualité de vie des patients de façon spéctaculaire.

1.2 Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique classé dans le groupe des spondylarthropathies. Ce groupe sera défini en considérant l'épidémiologie, la physiopathologie, la clinique et le traitement.

1.2.1 Concept de spondylarthropathie

On trouve dans ce groupe différentes pathologies qui partagent une partie de leurs manifestations cliniques et possèdent un terrain génétique commun.

Trois pathologies pour lesquelles les biothérapies anti TNF-α peuvent être utilisées font partie des spondylarthropathies :

- la spondylarthrite ankylosante
- le rhumatisme psoriasique
- les arthrites associées aux entéro-colopathies inflammatoires (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique).

Les arthrites réactionnelles et des spondylarthropathies dites indifférenciées sont également classées dans ce groupe des spondylarthorpathies.

Différents éléments sont caractéristiques de ces pathologies.

- Une atteinte inflammatoire qui touche des parties spécifiques des articulations : les enthèses. On parle alors d'enthésite ou d'enthésopathie. Les enthèses sont les zones d'ancrage dans l'os de différentes structures fibreuses (ligaments, tendons, fascias, capsules articulaires).
- Des manifestations cliniques correspondant à une inflammation du rachis et des articulations sacro-iliaques. Elles les différencient de la polyarthrite rhumatoïde qui touche plutôt les extrémités.
- La présence chez les patients de doigts ou d'orteils avec un aspect "en saucisse", correspondant à une tuméfaction de l'orteil ou du doigt (Figure n°5). Cette déformation est due le plus souvent à l'association d'une enthésopathie distale avec une ténosynovite des fléchisseurs et une atteinte des deux articulations inter phalangiennes proximales et distales.



Figure n°5 : Orteils "en saucisses" chez un patient atteint de spondylarthropathie, (diapothèque du COFER, 2012)

- Des atteintes extra articulaires, qui précèdent parfois les manifestations rhumatologiques. Des uvéites antérieures non granulomateuses, un psoriasis ou une entérocolopathie inflammatoire sont parfois observés. La fréquence de ces manifestations est variable selon le type de pathologie (COFER, 2011a).

1.2.2 Epidémiologie

La prévalence de l'ensemble des spondylarthropathies en France est estimée à 0.35%. Elles surviennent dans la majorité des cas chez l'adulte jeune (avant 35 ans). En comparaison avec la polyarthrite rhumatoïde on peut dire que ces pathologies sont plutôt masculines le sexe ratio étant de trois hommes pour deux femmes.

1.2.3 Physiopathologie

Les spondylarthropathies, d'une manière générale, sont fortement liées au terrain génétique. Une agrégation familiale est en effet retrouvée dans 20 à 30 % des cas. C'est-à-dire que d'autres cas de spondylarthropathies, d'uvéites, d'entérocolopathies, ou de psoriasis sont retrouvés chez des parents de premier degré de ces patients. Cette agrégation semble être liée à la présence d'un allèle du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) : le HLA-B27.

Le HLA-B27 est particulièrement associé à la spondylarthrite ankylosante. En effet, le risque relatif est estimé supérieur à 200, ce qui représente l'une des plus fortes associations connues entre un antigène du système HLA et une maladie. La prévalence du HLA-B27 dans la population caucasienne est estimée entre 6 et 8 %, alors qu'elle est supérieure à 90% chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Pour d'autres spondylarthropathies comme le rhumatisme psoriasique ou les rhumatismes associés aux entérocolopathies la prévalence ne dépasse pas 50 et 70 %.

La physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante et des spondylarthropathies en général reste encore mal connue. Plusieurs hypothèses sont étudiées.

L'existence d'un mimétisme moléculaire entre le HLA-B27 et certains déterminants antigéniques bactériens est évoquée. Une rupture de tolérance pour le HLA-B27 pourrait alors s'opérer au cours d'une infection par ces bactéries.

Une autre hypothèse est que le HLA-B27 empêcherait l'élimination de certaines bactéries, les spondylarthropathies seraient donc en partie d'origine microbienne. Cette hypothèse est confortée par la découverte de constituants bactériens dans le tissu synovial ou le liquide articulaire au cours des arthrites réactionnelles et par le rôle connu de présentation antigénique de molécules HLA.

L'inflammation des enthèses est un phénomène central au cours des spondylarthropathies qui fait intervenir les mécanismes classiques de la réaction inflammatoire et dans lesquels le facteur TNF-α joue un rôle majeur. La réparation à la suite de l'inflammation conduit à une fibrose qui peut progressivement conduire à une ossification de l'enthèse (COFER, 2011a).

1.2.4 Clinique

La spondylarthrite ankylosante est la forme la plus sévère des spondylarthropathies. Ces dernières se caractérisent par un syndrome pelvi-rachidien. Il traduit l'inflammation des enthèses du rachis et des articulations sacro-iliaques.

L'atteinte du rachis se manifeste par des dorso-lombalgies chroniques aggravées par le repos et améliorées par l'activité physique. Elles peuvent être responsables de réveils nocturnes et nécessitent un dérouillage matinal, elles sont donc d'horaires inflammatoires.

La sacro-illite est responsable de pygalgies. Ces douleurs fessières, d'horaires inflammatoires là aussi, peuvent être uni- ou bilatérales voire "à bascule". Cette localisation peut être responsable de confusion avec des sciatalgies. La distinction repose sur l'absence de caractère neurogène et d'irradiation de la douleur dans le membre inférieur dans le cas des pygalgies liées aux spondylarthropathies même si la douleur peut toutefois irradier sous le pli fessier.

La particularité de la spondylarthrite ankylosante est que l'atteinte du squelette axial est tout à fait prédominante et conduit à une ankylose pouvant se révéler très invalidante. Dans certaines formes sévères la pathologie peut évoluer vers une ankylose rachidienne complète par ossification des enthèses.

Une atteinte rhumatismale périphérique n'est présente que dans 50% des cas et correspond le plus souvent à une oligoarthrite des membres inférieurs touchant plus particulièrement les grosses articulations.

L'uvéite antérieure aigüe est la manifestation extra articulaire la plus fréquente (10 à 30 % des cas) et elle évolue indépendamment de l'atteinte articulaire (COFER, 2011a).

1.2.5 Traitements

Différents moyens thérapeutiques peuvent être employés tout au long de l'évolution de la pathologie. Comme pour la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante requiert une prise en charge pluridisciplinaire. Les traitements médicamenteux sont utilisés principalement pour lutter contre l'inflammation et la douleur et tenter de prévenir les enraidissements articulaires. Dans les stades plus avancés, la chirurgie, la kinésithérapie, l'orthopédie ou encore l'ergothérapie interviennent pour limiter l'enraidissement ou pallier aux handicaps générés par la pathologie.

La stratégie médicamenteuse utilisée en première intention est purement symptomatique, il s'agit d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'antalgiques de pallier 1 et 2, l'objectif étant de traiter la douleur et de limiter l'enraidissement. La posologie minimale efficace est toujours recherchée et le traitement est modulé en fonction du ressenti du patient.

Les corticoïdes par voie générale sont très peu employés car ils s'avèrent moins efficaces que les AINS en règle générale. Leur utilisation se limite principalement à la voie locale, en injection intra articulaire pour traiter certaines arthrites ou certaines enthésopathies résistantes.

Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ne dispose d'aucun traitement de fond reconnu en dehors des biothérapies anti TNF-α. Ces médicaments représentent donc une avancée très importante dans la prise en charge de cette pathologie. En effet, avant leur apparition, seuls quelques produits tels que le méthotrexate, la sulfasalazine ou encore les sels d'or étaient utilisés en tant que traitement de fond mais en dehors de leurs AMM. De plus, leur emploi était réservé au traitement des atteintes périphériques (COFER, 2011a).

1.3 Psoriasis

Le psoriasis est une pathologie inflammatoire chronique se manifestant principalement au niveau cutané par une dermatose erythémato-squameuse. Les localisations sont diverses (coudes, genoux, jambes ou encore cuir chevelu ou ongles) et les lésions peuvent présenter différentes formes, points, gouttes ou encore plaques (Collège des Enseignants en DErmatologie de France, 2011). Selon son intensité, la maladie peut retentir au niveau systémique et avoir un impact psychologique important. Des formes graves existent, parmi lesquelles le rhumatisme psoriasique qui sera traité ultérieurement dans un point spécifique.

1.3.1 Epidémiologie

Le psoriasis est une maladie fréquente, sa prévalence dans la population générale est estimée à environ 2 %, et entre 2 et 7 % au niveau de la population européenne (Raychaudhuri *and* Farber, 2001). Aucune prédominance masculine ou féminine marquée ne semble être relevée mais des variations existent selon l'origine ethnique. Ainsi la prévalence au sein de la population noire américaine n'est que de 0,4 à 0,7 % contre environ 1,5% au sein de la population générale américaine.

Des différences encore plus marquées sont observées en considérant des populations particulières, la prévalence étant pratiquement nulle parmi les habitants indigènes des îles Samoa alors qu'elle peut atteindre 12 % dans une population indienne de la région arctique (Schon *and* Boehncke, 2005).

1.3.2 Physiopathologie

Le psoriasis résulte d'un processus inflammatoire en lien avec une activation anormale du système immunitaire, conduisant à une accélération du renouvellement de l'épiderme avec une hyper-prolifération des kératinocytes et des troubles de leur différenciation (CEDEF, 2011). Certains lymphocytes T, au niveau cellulaire, et les cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF-α, au niveau moléculaire, tiennent une place centrale dans la formation des lésions psoriasiques.

L'origine précise du processus n'est pas clairement identifiée, différents facteurs génétiques et environnementaux semblent en effet être impliqués dans le déclenchement de la pathologie (Schon *and* Boehncke, 2005).

Des agrégations de cas de psoriasis au sein des mêmes familles sont relevées, une étude estime par exemple qu'il existe une histoire familiale de la maladie chez plus de 70 % des enfants atteints (Morris, *et al.*, 2001). De plus, des travaux menés chez les jumeaux monozygotes révèlent une concordance importante au niveau de l'âge de survenue, de la sévérité et de l'évolution de la pathologie et estiment un taux de concordance d'environ 70 %. Ces éléments montrent le poids de l'hérédité dans le développement de la maladie psoriasique.

Des études génétiques plus poussées ont permis la mise en évidence de gènes de susceptibilité au psoriasis, appelé PSORS. L'un d'entre eux, PSORS1 qui est un allèle du système HLA est retrouvé chez près de 50% des personnes atteintes de psoriasis. Toutefois aucun de ces gènes ne peut être associé à 100% des cas de psoriasis. Il existerait donc plusieurs gènes de susceptibilité situés sur différents chromosomes.

Une grande partie de ces gènes joue un rôle dans les mécanismes immunitaires ce qui semble confirmer le rôle de l'immunité dans le mécanisme physiopathologique (Schon *and* Boehncke, 2005).

Cependant, il n'existe pas de concordance parfaite chez les jumeaux monozygotes et des cas isolés de psoriasis sont observés. Ils semblent donc que des facteurs extérieurs interviennent dans le développement de la maladie (Campalani *and* Barker, 2005).

Différents facteurs environnementaux ont ainsi été identifiés comme pouvant déclencher ou aggraver la maladie chez des individus prédisposés :

- Les pressions externes répétées (grattage, frottements) semblent favoriser fortement le développement des lésions (CEDEF, 2011) par un mécanisme appelé phénomène de Koebner, probablement en lien avec une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires dans ces zones.

- Le climat et la saison influent également sur la sévérité et l'évolution de la pathologie, une amélioration est souvent observée au printemps et en été alors que les poussées sont plus fréquentes en automne et en hiver (Schon *and* Boehncke, 2005).

- Des facteurs infectieux peuvent également être impliqués. En particulier les infections rhinopharyngées par des streptocoques du groupe A dont le rôle dans le développement du psoriasis en gouttes est suspecté depuis longtemps et a fait l'objet de nombreuses études.
  L'infection par le VIH semble également responsable d'une augmentation du risque de survenue et d'aggravation de psoriasis chez des individus génétiquement prédisposés (Campalani *and* Barker, 2005).

- Le rôle du stress et des chocs émotionnels dans la survenue de la pathologie et de ses poussées est également largement reconnu. Les mécanismes responsables ne sont pas clairement établis mais l'effet de la sécrétion accrue de neuromédiateurs et d'hormones au niveau cutané lors d'événements stressants et le lien entre ces derniers et une augmentation des taux circulants de lymphocytes T sont très sérieusement étudiés (Hall, *et al.*, 2012).

- Certains médicaments pourraient révéler ou aggraver la maladie. La relation est bien documentée avec les béta-bloquants, les sels de lithium, la chloroquine et l'hydroxychloroquine. Elle est largement évoquée avec les antibiotiques de la famille des tétracyclines, certains AINS, des IEC, des interférons ou encore des benzodiazépines et de nombreuses autres molécules avec une moindre importance (Kim *and* Del Rosso, 2010).

- Le mode de vie peut également influer sur la pathologie, en particulier la consommation de tabac et d'alcool. La consommation excessive d'alcool est reconnue comme un facteur aggravant et induisant des résistances thérapeutiques mais pas comme un facteur déclenchant, à la différence du tabac qui pourrait être impliqué dans la survenue de certaines formes de psoriasis.
  L'exposition aux UV qui est plutôt bénéfique dans la plupart des cas peut également aggraver la pathologie chez des personnes prédisposées ou présentant une photosensibilisation (Campalani *and* Barker, 2005).

1.3.3 Clinique

Le psoriasis, dans sa forme commune, se caractérise par une lésion cutanée prenant la forme d'une tache érythémato-squameuse plutôt arrondie ou ovalaire et bien délimitée. La couche squameuse superficielle d'aspect blanchâtre peut être relativement épaisse. Après traitement, cette couche est décapée ce qui rend visible l'érythème sous-jacent. Ces lésions sont multiples et symétriques dans la plupart des cas. Leurs tailles et leurs formes servent à caractériser la pathologie, on parle de psoriasis en points, en gouttes (Figure n°6) ou en plaques (Figure n°7).



Figure n°6 : Important psoriasis en gouttes photographie (Campalani *and* Barker, 2005)

Les localisations les plus fréquentes se situent au niveau de zones très exposées aux frottements : les coudes, les genoux, la région lombosacrée.

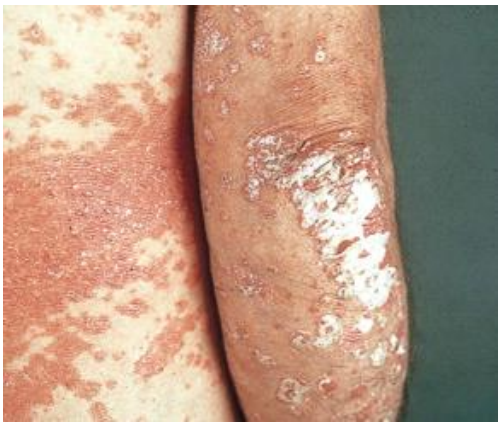


Figure n°7 : Psoriasis en plaque au niveau du coude et de la région sacro-lombaire (em-consult.com, 2012a)

D'autres formes plus rares existent comme le psoriasis inversé, principalement localisé au niveau des plis (plis inter-fessiers, axillaires, sous mammaires), des paumes des mains ou de la plante des pieds (CEDEF, 2011).

Le cuir chevelu (Figure n°8) ou encore les ongles (Figure n°9 p45) peuvent également être atteints.



Figure n°8 : Psoriasis au niveau du cuir chevelu (em-consult.com, 2012b)

Une atteinte des ongles est retrouvée chez près de la moitié des patients souffrant de psoriasis, cette atteinte apparait le plus souvent dans les formes sévères et avec le rhumatisme psoriasique (Campalani *and* Barker, 2005).

La gravité de la pathologie et la gêne occasionnée dépendent de l'intensité, de la fréquence des poussées et de la taille des lésions. Des formes particulièrement graves existent.

Le psoriasis érythrodermique, par exemple, correspond à un psoriasis généralisé affectant 90 % de la surface des téguments. Il peut se compliquer par des troubles de la thermorégulation ou encore des surinfections.

Le psoriasis pustuleux peut être une complication d'un psoriasis ou apparaitre d'emblée et se caractérise par la survenue de pustules jaunes verdâtres. C'est une autre forme grave de psoriasis responsable d'un handicap fonctionnel important lorsqu'elle est localisée au niveau palmo-plantaire et d'une altération de l'état général et de fièvre lors de poussées généralisées (CEDEF, 2011).

Le rhumatisme psoriasis (qui sera traité ultérieurement) est également considéré comme une forme grave de psoriasis ou une complication de psoriasis.

Deux grands types de psoriasis sont en général distingués :

- Le plus fréquent présente en général un début précoce, une association importante avec les gènes de susceptibilité et de nombreux cas familiaux. Son évolution est souvent plus sévère.
- Le second type survient généralement après 50 ans, l'association aux gènes de susceptibilité est moins forte et l'évolution de la pathologie est moins importante. Chez certains patients le tabagisme et la consommation excessive d'alcool peuvent être associés à ce type de psoriasis.

La pathologie selon sa sévérité peut évoluer de manière continue (formes sévères) ou par poussées avec des périodes de rémissions au cours desquelles les lésions régressent fortement. Comme cela a déjà été évoqué, les poussées peuvent être déclenchées par différents facteurs (stress, médicaments...).

Bien que les formes graves soient relativement rares, le psoriasis peut altérer considérablement la qualité de vie, en particulier lorsque les lésions sont très visibles ou invalidantes (CEDEF, 2011).

1.3.4 Traitement

Le traitement du psoriasis requiert une prise en charge pluridisciplinaire impliquant évidemment le dermatologue mais aussi une évaluation du retentissement de la pathologie au niveau psychologique et un suivi par un rhumatologue pour déceler d'éventuelles complications articulaires.

Plusieurs types de traitement peuvent être utilisés, seuls ou en association, en fonction de la gravité de la pathologie, des localisations des atteintes cutanées et du retentissement sur la qualité de vie.

Tout d'abord les traitements locaux, sous formes de crèmes, de pommades ou encore de lotions selon l'endroit où ils sont destinés à être appliqués. Il s'agit principalement de dermocorticoïdes, d'analogues de la vitamine D, voire d'associations des deux, plus rarement de rétinoïdes, d'acides salicyliques ou encore de divers bains et émollients. Ces traitements de première intention sont incontournables et pour les formes légères à modérées atteignant moins de 10 % de la surface corporelle cette voie locale est en général suffisante.

Le second type de traitement est la photothérapie dont deux formes existent.

- La PUVA-thérapie, qui est l'association de l'application d'une substance photo-sensibilisante (un psoralène) et d'une irradiation par UVA.
- La photothérapie UVB à spectre étroit, qui elle, dispense de l'utilisation préalable du psoralène.

La photothérapie est indiquée en cas d'échec des traitements locaux ou d'atteintes importantes. Elle comporte des contre indications (enfants, femmes enceintes, antécédent de cancer cutané) et implique des précautions, en particulier le respect d'une dose cumulée maximale et une surveillance cutanée prolongée.

Les autres traitements systémiques sont réservés aux formes modérées à sévères. Les rétinoïdes tel que le SORIATANE® et les immunosuppresseurs (méthotrexate, ciclosporine) sont des recours possibles.

Tous ces médicaments comportent également de nombreuses contre-indications (grossesse, allaitement, absence de contraception efficace pour les femmes en âge de procréer, anomalie de l'hémogramme…) et nécessitent une surveillance particulière (hématologique pour le méthotrexate, tensionnelle et rénale pour la ciclosporine). Leurs effets indésirables potentiels nécessitent d'être mis en balance avec les bénéfices escomptés.

Plus récemment, depuis 2005, des biothérapies, en particulier certains anti-TNF-α, ont démontré leur efficacité et peuvent être utilisées dans le traitement du psoriasis. Leur emploi reste toutefois restreint aux formes modérées à sévères de la pathologie avec un impact important sur la qualité de vie des patients et lorsqu'il existe une intolérance ou une contre indication à deux traitements systémiques (parmi lesquels le méthotrexate ou la ciclosporine et la photothérapie).

Les anti-TNF-α constituent donc une ligne de traitement supplémentaire pour des formes qui étaient jusqu'alors très difficiles à prendre en charge.

1.4 Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est défini comme une arthropathie inflammatoire, le plus souvent séronégative pour le facteur rhumatoïde, associée la plupart du temps à une atteinte cutanée caractéristique : le psoriasis, qui a été décrit dans le point précédent.

La pathologie a d'abord été considérée comme une variante de polyarthrite rhumatoïde pouvant survenir chez des patients souffrant de psoriasis.

La majorité des spécialistes s'accordent aujourd'hui pour la classer dans le groupe des spondylarthropathies et reconnaissent qu'il est parfois difficile de la différencier de pathologies voisines telles que la spondylarthrite ankylosante ou certaines arthrites réactionnelles. La controverse reste néanmoins présente et l'existence de la pathologie est d'ailleurs remise en question par certains auteurs. Ces derniers déplorent souvent le manque d'études épidémiologiques attestant de l'existence du rhumatisme psoriasique en tant que maladie particulière et démontrant qu'il n'est pas la simple association fortuite d'un rhumatisme articulaire et d'un psoriasis.

Différentes formes de la pathologie ont été décrites, mais aucune méthode de classification n'a été unanimement acceptée ni validée. Toutes permettent néanmoins de le distinguer des autres rhumatismes inflammatoires (Mease *and* Helliwell, 2009).

1.4.1 Epidémiologie

L'âge préférentiel de survenue de la pathologie est voisin de celui de la polyarthrite rhumatoïde soit entre 20 et 40 ans. D'une manière globale, le sex-ratio est équilibré mais des variations existent dans les sous-groupes de la pathologie.

Les valeurs de l'incidence et de la prévalence du rhumatisme psoriasique sont encore peu précises. Les estimations de ces valeurs sont en effet variables d'une étude à l'autre du fait notamment de l'absence de critères incontestables de classification et de diagnostic.

Néanmoins, les résultats de plusieurs études concordent et montrent une prévalence du rhumatisme psoriasique d'environ 0,2 %. En 2009 la prévalence chez les patients atteints de psoriasis a été estimée entre 11 et 13 % par une étude américaine et à 20 % par une étude allemande (Ottaviani, *et al*., 2011).

Dans la plupart des cas, le psoriasis cutané se déclare avant les manifestations articulaires. Cependant dans 15 à 20 % des cas, les manifestations articulaires se déclarent alors qu'aucun signe d'atteinte cutanée n'a encore été observé chez le patient, le diagnostic est alors plus difficile (Mease *and* Helliwell, 2009).

1.4.2 Physiopathologie

Le rhumatisme psoriasique, tout comme le psoriasis, est une maladie multifactorielle dont le déterminisme fait intervenir des facteurs de susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux.

Des facteurs génétiques sont déjà identifiés, en particulier parmi les *loci* HLA (Ottaviani, *et al.*, 2011). Certains de ces facteurs génétiques sont partagés avec le psoriasis ou même diverses pathologies, d'autres sont vraisemblablement spécifiques du rhumatisme psoriasique (Mease *and* Helliwell, 2009).

Des études montrent que, comme dans le cas du psoriasis, des facteurs traumatiques et infectieux peuvent jouer un rôle important dans la survenue du rhumatisme psoriasique. En effet dans un certain nombre de cas, la survenue de la pathologie fait suite à un traumatisme articulaire. Certains auteurs mettent ces résultats en relation avec le phénomène de Koebner qui correspond à la survenue de lésions psoriasiques sur une zone cutanée ayant été traumatisée.

Le Streptocoque du groupe A est également suspecté. Une étude a en effet mis en évidence des taux élevés d'ARN bactérien et des anticorps dirigés contre des éléments bactériens chez des adultes atteints de rhumatisme psoriasique. Ce fait peut être comparé à l'association très forte trouvée entre le psoriasis en gouttes et la survenue auparavant de pharyngo-amygdalite streptococcique.

En plus des atteintes cutanées correspondant au psoriasis, la pathologie se manifeste principalement par des atteintes articulaires. La spécificité de ces dernières, notamment par rapport à la polyarthrite rhumatoïde, réside surtout dans l'atteinte élémentaire des enthèses. Comme c'est le cas dans les autres types de spondylarthropathies, cette atteinte est de type inflammatoire mais sa physiopathogénie reste encore mal connue (Mease *and* Helliwell, 2009).

Les articulations peuvent également être touchées au niveau de la synovie comme c'est le cas dans la polyarthrite rhumatoïde, même si cette atteinte apparait vraisemblablement de manière secondaire (COFER, 2011b).

Les synovites observées dans ces deux pathologies présentent certaines similitudes : un infiltrat de lymphocytes et macrophages, une production importante du trio de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF-α) et la présence de métalloprotéinases. Ces observations permettent de comprendre le caractère érosif de cette inflammation (Ottaviani, *et al.*, 2011).

Toutefois des études poussées montrent que certaines caractéristiques histopathologiques distinguent le rhumatisme psoriasique de la polyarthrite rhumatoïde au niveau de cette synovite.

Les articulations touchées par le rhumatisme psoriasique présentent donc une perte de cartilage et des anomalies du remodelage osseux avec une résorption accrue liée à une hyperactivité des ostéoclastes (Mease and Helliwell, 2009), conduisant à des déformations articulaires.

1.4.3 Clinique

Le rhumatisme psoriasique comme son nom l'indique se traduit principalement par deux types de manifestations cliniques, une atteinte articulaire et une atteinte cutanée.

- Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée, de type psoriasique est présente chez près de 90 % des patients. Le psoriasis en plaque ou psoriasis commun est la forme la plus courante (COFER, 2011b). Comme cela a été décrit dans la partie consacrée à cette pathologie, les lésions forment des plaques bien délimitées et sont caractérisées par divers degrés d'érythème, de taille et d'épaisseur (Mease *and* Helliwell, 2009).

Lorsqu'elles siègent au niveau des coudes, des genoux ou encore du sacrum, elles sont facilement repérables. Mais dans certains cas elles peuvent être beaucoup plus discrètes : au niveau de l'ombilic, du pli inter-fessier, du cuir chevelu (Figure n°8 p39) ou encore au niveau des conduits auditifs externes.

La localisation la plus fréquente au cours du rhumatisme psoriasique se situe d'ailleurs au niveau unguéal. Elle se caractérise par une onycholyse distale accompagnée d'une hyperkératose sous-unguéale. L'ongle présente alors un aspect particulier dit en "dé à coudre" (Figure n°9).



Figure n°9 : psoriasis unguéale (em-consult.com, 2012c)

Il semble également que la présence de certaines localisations lors de la découverte du psoriasis soit un facteur de risque de développement d'un rhumatisme psoriasique. C'est le cas des localisations unguéales mais aussi des atteintes du cuir chevelu, ou encore des atteintes des plis inguinaux et inter-fessiers (COFER, 2011b).

- Atteinte articulaire

L'atteinte articulaire au cours du rhumatisme psoriasique est hétérogène et évolue par poussées. Différents tableaux cliniques ont été décrits (Mease *and* Helliwell, 2009), sans qu'ils ne correspondent réellement à des formes particulières de rhumatisme psoriasique. En effet, ces tableaux sont souvent intriqués chez les patients et ils peuvent se succéder au cours de l'évolution de la pathologie (COFER, 2011b).

Une atteinte inter-phalangienne distale concerne 8 à 16 % des patients. Elle peut siéger au niveau des doigts ou des orteils et elle est souvent très inflammatoire. L'une des caractéristiques principales de cette atteinte est son asymétrie.

La présence d'un "orteil de Bauer" correspond à une atteinte unguéale de l'orteil, doublée d'une arthrite de l'inter-phalangienne distale.

L'association d'une ténosynovite des fléchisseurs et d'une atteinte des articulations interphalangiennes distales et proximales donnent aux doigts et aux orteils une forme particulière "en saucisse" qui est très caractéristique du rhumatisme psoriasique et des spondylarthropathies en général.

Un tableau d'oligoarthrite asymétrique (touchant moins de cinq articulations) est relevé dans 15 à 40 % des cas (voire même 70 % pour une étude (Mease *and* Helliwell, 2009)).

Une atteinte axiale est présente dans 20 à 40 % des cas et peut être associée à une atteinte périphérique. L'atteinte sacro-illiaque, souvent asymétrique, est peu symptomatique. L'atteinte rachidienne, en particulier au niveau cervico-dorsal, est plus douloureuse.

Des polyarthrites séronégatives sont observées dans 20 % des cas. Elles peuvent être symétriques, il est alors très difficile de les distinguer cliniquement d'une polyarthrite rhumatoïde.

Une forme particulièrement sévère, dite mutilante est observée chez 5 % des patients et se traduit par des ostéolyses des phalanges, des articulations métatarsophalangiennes ou métacarpophalangiennes conduisant à un raccourcissement des doigts ou des orteils (Figure n°10).



Figure n°10 : Raccourcissement de l'index droit par ostéolyse distale chez un patient atteint de rhumatisme psoriasique (diapothèque du COFER, 2012).
A noter : l'asymétrie de l'atteinte, le psoriasis unguéale associé et l'aspect "en saucisse" du doigt.

Chez le sujet jeune principalement, la pathologie peut s'exprimer par des épicondylites, des tendinites achilléennes ou encore des calcanéites qui correspondent à des tableaux purement enthésiopathiques.

- Manifestations extra-articulaires

En plus de l'atteinte cutanée qui est présente dans la majorité des cas, différentes atteintes extra-articulaires peuvent être observées au cours du rhumatisme psoriasique. Ces manifestations sont communes à toutes les pathologies du groupe des spondylarthropathies.

Ce sont principalement des uvéites aigües et des entérocolopathies inflammatoires (COFER, 2011b).

Des études démontrent l'existence d'un risque cardiovasculaire chez les patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique avec un risque accru d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle, de dyslipidémie et d'athérosclérose.

.

D'une manière générale, une athéromatose accélérée avec une fréquence élevée de complications cardiovasculaires est observée chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires. Le rhumatisme psoriasique est donc considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, au même titre que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante (Ottaviani, *et al.*, 2011).

1.4.4 Traitement

Le traitement de l'atteinte articulaire liée au rhumatisme psoriasique est semblable à celui de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante et requiert donc une prise en charge pluridisciplinaire.

Cependant un point supplémentaire doit être pris en compte puisqu'il existe une atteinte cutanée concomitante qui peut être déstabilisée ou aggravée par certains traitements et, au contraire, améliorée par d'autres.

Les médicaments utilisés dans le traitement symptomatique de l'atteinte articulaire sont donc principalement les antalgiques associés à des AINS, les corticoïdes par voie générale devant être utilisés avec prudence car ils risquent de déstabiliser le psoriasis.

Les traitements de fond sont également identiques à ceux de la polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate et la ciclosporine ayant l'avantage de pouvoir traiter les atteintes articulaires et cutanées.

Les biothérapies anti TNF-α tiennent désormais une place importante dans ces traitements de fond car elles ne déstabilisent pas le psoriasis mais permettent au contraire une amélioration de ses signes cliniques.

Dans la plupart des cas, un traitement local des atteintes cutanées est associé aux différents traitements des signes articulaires.

Les autres moyens thérapeutiques sont du même type que ceux qui peuvent être employés dans la polyarthrite rhumatoïde, à savoir des orthèses de posture, des injections intra-articulaire de corticoïdes voire des actes chirurgicaux (COFER, 2011b).

1.5 Arthrite juvénile idiopathique

Le terme arthrite juvénile idiopathique regroupe diverses pathologies. Elles se déclarent avant l'âge de 16 ans et se traduisent par des atteintes articulaires d'origine inconnue et persistant plus de 6 semaines. En dehors de ces deux caractères communs, les différents types d'arthrite juvénile idiopathique possèdent des manifestations cliniques et parfois une origine génétique qui leurs sont propres (Ravelli *and* Martini, 2007).

Plusieurs classifications ont été proposées pour étudier les différentes formes cliniques d'arthrite juvénile idiopathique. L'une d'entre elles, établie par l'*International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) est actuellement reconnue par le plus grand nombre.

Cette classification distingue sept formes cliniques d'arthrite juvénile idiopathique (Petty, *et al*., 2004) :

- une forme systémique,
- une forme oligo-articulaire,
- une forme poly-articulaire sans facteur rhumatoïde
- une forme poly-articulaire avec facteur rhumatoïde
- une forme avec enthésopathies
- une forme associée au psoriasis
- enfin une forme dite indifférenciée.

1.5.1 Epidémiologie

Les arthrites juvéniles idiopathiques constituent la principale cause de rhumatisme chronique chez l'enfant.

Leur prévalence est estimée entre 16 et 150 cas pour 100 000 habitants en Europe et en Amérique du Nord. Dans la population française, la prévalence est comprise entre 2000 et 4000 (HAS-sante.fr, 2013a).

La répartition des fréquences des différentes formes varie selon les pays. Ainsi dans l'ouest de l'Europe ce sont les formes oligo-arthritiques qui prédominent, ce qui n'est pas le cas en Inde ou en Afrique du Sud où la forme poly-arthritique est plus fréquente.

Le sexe-ratio varie également avec la forme de la pathologie, une nette prédominance féminine est observée dans les formes poly et oligo-articulaires, alors que la forme avec enthésopathies est plutôt masculine. La forme systémique, quant à elle, ne présente pas de prédominance liée au sexe (Ravelli *and* Martini, 2007).

1.5.2 Physiopathologie

L'origine de ces arthrites juvéniles idiopathiques reste très mal connue, différents facteurs génétiques et environnementaux semblent jouer un rôle dans leur développement. En raison de l'hétérogénéité des formes cliniques, l'importance respective de la génétique et de l'environnement varie selon la forme considérée. De plus des facteurs différents peuvent intervenir dans le déclenchement et le mécanisme physiopathologique.

Un certain nombre de gènes de susceptibilité ont été identifiés. La forme oligo-articulaire semble associée à la présence d'antigènes du système HLA. C'est également le cas pour les formes avec enthésopathies qui semblent majoritairement associées à l'expression du gène HLA-B27, gène qui est également retrouvé dans la spondylarthrite ankylosante (Prahalad *and* Glass, 2008).

Plusieurs anomalies immunologiques semblent impliquées dans le mécanisme physiopathologique des arthrites juvéniles idiopathiques.

Certaines sont du même type que les anomalies rencontrées dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, en particulier le déséquilibre dans la sécrétion de cytokines pro- et anti-inflammatoires. De même, l'inflammation de la synovie observée au cours de ces deux types de pathologies présente les mêmes caractéristiques : une infiltration exagérée de cellules mononucléaires en particulier des lymphocytes T et des macrophages. Ce processus inflammatoire peut également conduire à la formation d'un pannus et aboutir à l'érosion cartilagineuse et osseuse via la production dérégulée de métalloprotéases.

Les deux pathologies présentent donc de nombreuses similitudes. La forme d'arthrite juvénile idiopathique avec atteinte poly-articulaire et présence de facteur rhumatoïde peut être considérée comme l'équivalent chez l'enfant d'une polyarthrite rhumatoïde positive pour le facteur rhumatoïde.

Toutefois, certaines formes d'arthrite juvénile idiopathique se distinguent de la polyarhrite rhumatoïde, comme celle avec présence d'enthésites qui semble se rapprocher par plusieurs aspects des spondylarthropathies ou la forme systémique qui semble fortement liée à la production d'IL-6.

La présence d'anticorps anti-nucléaires (ANAs), c'est-à-dire dirigés contre des cibles nucléaires est fréquemment observée, en particulier chez les enfants avec oligoarthrites. Cependant ces anticorps ne semblent pas être spécifiques des arthrites juvéniles idiopathiques (Ravelli *and* Martini, 2007).

1.5.3 Clinique

Les arthrites juvéniles idiopathiques, comme cela a été décrit, sont en général classées en sept entités cliniques présentant chacune des spécificités.

- L'oligoarthrite juvénile

Cette forme est la plus fréquente, elle représente entre 27 et 56 % des cas selon les études. Elle survient le plus souvent chez les petites filles, avant l'âge de six ans.

Elle se traduit par une atteinte articulaire en général asymétrique, se limitant à quatre articulations au cours des six premiers mois (un nombre plus important d'articulations peut être atteint par la suite en fonction de l'évolution de la pathologie). Les genoux et les chevilles sont le plus fréquemment affectés. Ces atteintes se caractérisent par une inflammation de l'articulation qui est donc gonflée, chaude, et souvent douloureuse. La douleur peut être liée à la mobilisation ou survenir au repos et la nuit.

Cette forme d'arthrite juvénile est fortement associée à une atteinte oculaire de type uvéite antérieure ou iridoclydite, en particulier lorsque des anticorps anti nucléaires (ANAs) sont retrouvés. Ce type d'uvéite n'est pas spécifique mais se développe souvent de manière insidieuse et asymptomatique. A terme, elle peut conduire à une perte importante d'acuité visuelle et même à la cécité. Un suivi ophtalmologique régulier est donc indispensable chez les enfants atteints d'oligoarthrite.

Selon la classification ILAR, l'existence de cas familiaux de psoriasis, la présence de facteur rhumatoïde ou encore l'association avec l'antigène HLA-B27 constituent des facteurs d'exclusion pour cette forme d'arthrite juvénile idiopathique.

L'oligoarthrite est une maladie chronique qui se traduit par des poussées correspondant à des phases aigües et entrecoupées de phases de rémission au cours desquelles les symptômes régressent fortement voire disparaissent.

Cette forme d'arthrite juvénile est considérée comme ayant la meilleure évolution même si les symptômes n'auront disparu à l'âge adulte que dans 23 à 47 % des cas. Dans ce cas la maladie commence à s'estomper à l'adolescence et ne laissera pas de séquelles articulaires en général.

Cependant il arrive que l'oligoarthrite persiste à l'âge adulte. On parle alors d'oligoarthrite persistante si elle reste confinée à moins de quatre articulations et d'oligoarthrite extensive si elle s'étend et que l'atteinte devient poly-articulaire. Ces cas correspondent à des formes plus agressives et sévères.

L'atteinte oculaire peut se compliquer et conduire à une kératite, une cataracte précoce, ou encore un glaucome.

- Les polyarthrites juvéniles

Les polyarthrites se caractérisent principalement par une atteinte étendue à plus de cinq articulations au cours des six mois suivant la découverte de la pathologie. Deux types de polyarthrite sont distingués selon la présence ou non de facteur rhumatoïde.

La forme de polyarthrite avec absence de facteur rhumatoïde est très hétérogène et représente entre 11 et 28 % des cas d'arthrite juvénile idiopathique selon les études.

Certains cas se rapprochent beaucoup des oligoarthrites juvéniles à début précoce, avec des atteintes asymétriques, une prédominance marquée chez la petite fille très jeune (entre 2 et 4 ans) et un fort risque d'iridocyclite (en particulier lorsque des ANAs sont retrouvés). Les deux formes ne diffèrent alors que par le nombre d'articulations touchées (≥5 dans le cas d'une polyarthrite).

D’autres cas ressemblent beaucoup aux polyarthrites rhumatoïdes RF négatives rencontrées chez l’adulte. Ils constituent un deuxième sous type avec des synovites plutôt symétriques affectant les petites et grosses articulations et se déclarant plutôt entre 6 et 12 ans. L’évolution de la pathologie dans ces deux sous types est très variable.

Enfin un troisième sous type peut être distingué. Ce dernier est beaucoup plus destructeur car il répond mal aux traitements en général. Les manifestations sont alors des synovites dites sèches. L’œdème est très peu marqué mais une raideur et une réduction des mouvements apparait très tôt.

Le second type de polyarthrites juvéniles se caractérise par la présence de facteur rhumatoïde, il est très semblable aux polyarthrites rhumatoïdes RF positives de l’adulte et survient le plus fréquemment chez de jeunes adolescentes. Il représente 2 à 7 % des cas d’arthrites juvéniles idiopathiques.

Une atteinte symétrique des articulations des mains et des pieds est présente dans la plupart des cas. Une extension à de plus grosses articulations comme les genoux ou les chevilles est également possible. Des nodules rhumatoïdes apparaissent au cours de la première année dans près d’un tiers des cas alors qu’ils sont très rares dans toutes les autres formes d’arthrites juvéniles idiopathiques.

A la différence de la forme adulte ce type de polyarthrite juvénile affecte un squelette en croissance, les conséquences sont donc différentes et des déformations très importantes sont souvent observées en particulier au niveau des doigts et des orteils.

- Arthrites juvéniles systémiques

Il s’agit de la forme la plus sévère, elle représente entre 4 et 17 % des cas selon les études. Elle peut se déclarer à tout âge et chez les deux sexes. Elle porte également le nom de maladie de Still.

La pathologie débute toujours par un épisode fiévreux persistant pendant environ deux semaines et qui accompagne les premières manifestations articulaires. Ces pics de fièvre coïncident le plus souvent avec des rashs cutanés fugaces de type maculo-érythème. Une hépatomégalie, une splénomégalie, des adénopathies ainsi que des myalgies et des douleurs abdominales sont couramment associées à cet état fébrile.

L'arthrite est le plus souvent symétrique et poly-articulaire. Il arrive également qu'elle soit absente lorsque la pathologie se déclare et qu'elle n'apparaisse que dans un second temps. Le diagnostic de la pathologie est assez difficile à établir initialement et nécessite d'écarter les différentes possibilités de causes infectieuses ou malignes.

Parmi les complications possibles de ces arthrites systémiques, certaines peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La plus sérieuse est le syndrome d'activation des macrophages. Ce dernier n'est pas spécifique de l'arthrite systémique mais survient dans 5 à 8 % des cas. Il se traduit par une fièvre brutale et durable à laquelle peuvent s'ajouter une pancytopénie, une hépatosplénomégalie, une insuffisance hépatique, des coagulopathies avec risque hémorragique et des troubles neurologiques. Le diagnostic doit alors être posé le plus rapidement possible pour améliorer le pronostic.

L'évolution de la pathologie est variable. Pour la moitié des patients, elle n'est pas continue, des rechutes avec des phases de rémission sont observées mais le pronostic à long terme reste globalement bon.

Pour la seconde moitié des patients, l'évolution de la pathologie se fait de manière continue, pratiquement sans interruption. Ceci correspond alors à la forme la plus sévère d'arthrite juvénile idiopathique qui cause rapidement de lourds dommages aux articulations.

Dans certains cas que la pathologie peut perdre son caractère systémique, une arthrite chronique persistera tout de même dans la plupart des cas.

- Arthrite juvénile associée à des enthésopathies

Cette forme d'arthrite juvénile idiopathique représente moins de 10 % des cas et affecte principalement les garçons après l'âge de six ans.

Elle se caractérise par l'association d'arthrites et d'enthésopathies. Ces enthésopathies sont le plus souvent localisées au niveau de l'insertion du tendon d'Achille ou au niveau du fascia plantaire. Les localisations des arthrites sont également particulières, les hanches étant souvent atteintes lors du diagnostic.

Une forte association avec l'antigène HLA-B27 est également observée.

Ces particularités poussent certains auteurs à la considérer comme une forme juvénile de spondylarthropathies.

L'évolution est là encore variable, des rémissions sont fréquemment observées, la pathologie peut alors être considérée comme relativement légère comparée à d'autres formes d'arthrite juvénile idiopathique. Près de la moitié des enfants atteints n'aura pas plus de quatre articulations touchées tout au long de l'évolution de la pathologie. Néanmoins dans quelques cas, la pathologie peut progresser et atteindre les articulations sacro-iliaques et intervertébrales pour donner un tableau clinique de spondylarthrite ankylosante à l'âge adulte (Ravelli *and* Martini, 2007).

- Arthrite juvénile psoriasique

Moins de 10 % des cas d'arthrite juvénile idiopathique correspondent à cette forme. L'étude de l'âge auquel elle survient présente deux pics de fréquence : un premier entre 2 et 4 ans et un second aux alentours de 10 ans. Cette forme reste plutôt féminine.

Elle est caractérisée par la présence simultanée chez ces enfants d'une arthrite et de manifestations cutanées de types psoriasiques.

En l'absence de psoriasis l'association de des critères suivants peut permettre le diagnostic :

- cas de psoriasis chez les parents de premiers degrés
- présence d'atteinte de type dactylites (gonflement des articulations interphalangiennes donnant au doigt une forme de bouchon de champagne),
- onycholyse ou traces de piquetage caractéristique au niveau des ongles.

Deux types peuvent être distingués. Le premier affecte plutôt les jeunes filles, il est associé à un risque accru d'uvéites et se rapproche donc de certaines oligoarthrites. Le second touche plus volontiers les garçons et ressemble beaucoup aux formes avec enthésopathies (Job-Deslandres, orpha.net, 2013).

Il semble donc que cette forme d'arthrite juvénile idiopathique se situe à la frontière d'autres formes de la pathologie. Ceci rend son étude difficile et explique pourquoi certains auteurs remettent en cause son existence en tant que forme particulière.

- Arthrites indifférenciées

Cet ensemble ne constitue pas une forme particulière d'arthrite juvénile idiopathique, mais regroupe les patients qui ne satisfont aux critères d'aucune des formes décrites précédemment, tout en souffrant manifestement d'arthrite juvénile. Le nombre important de cas inclus sous cette forme conduit régulièrement à des révisions des critères de classification des autres formes.

1.5.4 Traitement

Aucun médicament n'est actuellement en mesure de guérir les arthrites juvéniles idiopathiques, cependant leur prise en charge s'est considérablement améliorée.

Le but du traitement est donc le contrôle complet de la pathologie et le maintien de l'intégrité physique et psychologique de l'enfant. Il est adapté à la sévérité, aux localisations et à l'évolution de la pathologie.

Le traitement pharmacologique n'est là encore qu'un volet de la prise en charge thérapeutique globale et coordonnée. Pédiatre, rhumatologue, ophtalmologiste, psychologue, kinésithérapeute ou encore ergothérapeute peuvent intervenir.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés en première intention, dont certains en dehors de leur AMM, principalement pour traiter les atteintes articulaires et les signes systémiques (fièvre…) lorsqu'ils sont présents. Les posologies sont évidement adaptées à l'utilisation pédiatrique et un suivi des effets indésirables (en particulier gastriques et rénaux) est nécessaire.

Une corticothérapie par voie générale peut être nécessaire dans les formes systémiques, pour traiter les manifestations extra articulaires, en cas d'inefficacité des AINS. Corticoïdes et AINS peuvent être associés dans le but de réduire leur posologie. Un suivi rigoureux est indispensable lors des traitements par corticoïdes et une réduction de posologie doit être envisagée dès qu'un contrôle satisfaisant est obtenu.

Le recours à des injections locales de corticoïdes peut permettre une amélioration importante des atteintes articulaires.

Dans les formes d'arthrite juvénile idiopathique autres que systémiques, le recours aux glucocorticoïdes par voie générale est exceptionnel en raison des troubles que ce type de traitement peut occasionner sur la croissance. Ils sont réservés aux cas de réponse insuffisante aux traitements de fond.

Des antalgiques (paracétamol, codéine voire morphine) peuvent compléter la prise en charge de la douleur par les AINS et corticoïdes.

La mise en place d'un traitement de fond intervient en cas d'inefficacité des AINS, ou pour permettre une réduction de la posologie de corticoïde dans les formes systémiques. Au préalable, un recul de plusieurs mois par rapport à l'évolution de la pathologie est souhaitable.

Le méthotrexate est privilégié en première intention quelque soit la forme.

Les anti TNF-α (etanercept et adalimumab) sont indiqués en seconde intention en cas de contre-indication ou d'inefficacité du méthotrexate dans les formes poly- ou oligo-articulaires. Leur efficacité est principalement établie pour ces deux formes et elle semble meilleure lorsqu'ils sont associés au méthotrexate. Ils peuvent toutefois être utilisés seuls, si le traitement par méthotrexate ne peut être poursuivi.

Dans les formes systémiques, l'indication des anti TNF-α est réduite aux cas présentant une atteinte poly-articulaire peu inflammatoire. Cependant dans ces cas, leur efficacité, même en association avec le méthotrexate semble inférieure à celle d'autres biothérapies en particulier anti IL-1 ou anti IL-6 (HAS-santé.fr, 2013a).

En dehors de ces formes systémiques, les anti TNF-α ont tout de même considérablement amélioré la prise en charge et le pronostic des personnes atteintes de formes sévères.

1.6 Maladie de Crohn

A la différence des pathologies décrites dans les points précédents, la maladie de la Crohn est une affection de la sphère digestive. Elle fait partie des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), tout comme la rectocolite hémorragique qui sera traitée ultérieurement. Les principaux points de différences entre les deux pathologies sont résumés à la fin de cette partie (Tableau I p77).

Les points suivants sont consacrés à l'épidémiologie, la physiopathologie, la clinique et le traitement de cette pathologie.

1.6.1 Epidémiologie

La maladie de Crohn touche environ un habitant sur 1000 en France, avec un ratio homme/femme légèrement inférieur à 1 (CDUHG : Collegiale Des Universitaires en Hépato Gastro-Entérologie, 2009). Elle apparait le plus souvent chez des sujets jeunes, le pic de fréquence pour le diagnostic se situant autour de 30 ans.

Son incidence, en France, est d'environ 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. Elle est plus forte que celle de la rectocolite hémorragique dans plusieurs régions, à l'inverse de ce qui est observé dans la plupart des pays du nord de l'Europe. Plusieurs études semblent d'ailleurs indiquer que son incidence croit alors que celle de la rectocolite hémorragique reste stable (Leman, *et al.,* 2005).

1.6.2 Physiopathologie

La maladie de Crohn n'a pas de cause unique clairement identifiée. Elle semble donc multifactorielle, résultant à la fois d'un dysfonctionnement du système immunitaire, d'une susceptibilité génétique et de particularités de la flore bactérienne (CDU-HGE, 2009).

En effet, cette pathologie se caractérise par une inflammation excessive et chronique de la muqueuse intestinale avec une hyper-activation locale du système immunitaire. La cause de cette hyper-activation n'est pas clairement identifiée mais bon nombre d'hypothèses incriminent la flore intestinale.

La réaction immunitaire digestive est particulièrement complexe. Les liens étroits établis entre les cellules immunitaires et le milieu (en particulier la flore intestinale) sont en constante évolution et restent encore mal connus.

Les recherches sur des modèles expérimentaux animaux ont mis en évidence que la flore intestinale est indispensable au développement d'inflammations intestinales chroniques telles que la maladie de Crohn. En effet, dans la plupart des modèles de souris dépourvues de flore commensale, ce type de pathologie ne se développe pas (Seksik, 2010). De plus le transfert d'une partie de la flore intestinale de souris porteuse d'une déficience favorisant la survenue d'inflammation intestinale peut induire le développement de la pathologie chez des souris non déficientes (Garret, *et al.,* 2007).

Les études s'accordent toutefois sur le fait que la flore intestinale n'est qu'un des éléments de la physiopathologie de la maladie de Crohn.

La maladie présente également un caractère familial dans près de 10 % des cas et des mutations de gènes particuliers ont pu être reliées à la pathologie.

C'est le cas pour le gène NOD2 (ou CARD15) qui est très impliqué dans l'immunité innée. En effet, une partie des produits issus de ce dernier joue un rôle dans la reconnaissance de constituants bactériens, une autre partie est impliquée dans l'activation de certaines voies inflammatoires. Des mutations de ce gène sont retrouvées à l'état hétérozygote dans 30 à 40 % des cas de maladie de Crohn (contre 15 % pour la population générale) et à l'état homozygote dans 15 % des cas, ce qui est très rare dans la population générale ou même chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.

D'autres gènes dont le rôle fonctionnel reste mal connu ont été plus récemment impliqués.

Ces éléments montrent que le terrain génétique est largement impliqué dans la survenue de la pathologie (Leman, *et al.,* 2005).

Des travaux récents menés chez la souris s'intéressent au rôle joué par des Norovirus murins dans le développement de la maladie de Crohn. Une interaction de type *virus-plus-susceptibility gene* impliquant un Norovirus murin a ainsi été mise en évidence. Elle interviendrait dans le mécanisme physiopathologique au même titre que la flore bactérienne et permettrait d'expliquer pourquoi toutes les souris porteuses du gène de susceptibilité ne développent pas la pathologie (Cadwell, *et al.,* 2010).

Par ailleurs, les observations épidémiologiques montrent que l'on trouve une plus grande proportion de fumeurs parmi les malades atteints de maladie de Crohn que parmi ceux souffrant de rectocolite hémorragique. Il semble donc que le tabac soit un facteur aggravant dans la pathologie.

Le rôle que pourrait jouer le stress sur le déclenchement de la maladie ou des poussées n'est pas démontré et fait débat parmi les spécialistes (Leman, *et al*., 2005).

1.6.3 Clinique

Les manifestations cliniques de la maladie de Crohn sont diverses. Les signes qui permettent de poser le diagnostic sont différents des signes des complications. De plus des signes extra-digestifs peuvent accompagner la pathologie. C'est pourquoi ces différents signes sont traités dans des points séparés. L'évolution de la maladie, qui est variable et peut être plus ou moins sévère, est détaillée dans un point spécifique.

- Circonstances du diagnostic

La maladie de Crohn peut toucher tous les segments du tube digestif. L'iléon et le côlon sont toutefois particulièrement touchés.

Les lésions causées par la maladie sont habituellement segmentaires et asymétriques, les localisations étant séparées par des zones saines (CDU-HGE, 2009).

La traduction clinique de cette atteinte du tube digestif est variable et dépend notamment des régions inflammées. Dans la majorité des cas, les signes principaux lors de la découverte de la pathologie sont une diarrhée et des douleurs abdominales. Ils peuvent s'accompagner d'une altération de l'état général avec fièvre, asthénie, amaigrissement lors de poussées sévères ou dans des formes compliquées. Ces symptômes étant relativement peu spécifiques, plusieurs mois peuvent s'écouler avant que le diagnostic ne soit établit.

Lorsque les troubles s'installent progressivement, le clinicien s'orientera plutôt vers un diagnostic de trouble fonctionnel intestinal dans un premier temps. Lorsque l'installation est brutale, le tableau est alors assez semblable à celui d'une gastro-entérite infectieuse.

Ce sont la persistance des troubles et la répétition des épisodes qui finissent par mettre en doute ces premiers diagnostics et conduisent à pousser les investigations.

Dans les formes dites iléo-coliques droites, qui affectent à la fois l'iléon et une partie du côlon, la diarrhée est plutôt hydrique. Elle est au contraire sanglante dans les formes touchant la partie distale du côlon. Dans les formes jéjunales la diarrhée peut même être absente, les seuls symptômes sont alors les douleurs et un amaigrissement.

Une ulcération anale douloureuse ou hémorragique, un abcès ou une fistule au niveau de l'anus peuvent également révéler la maladie.

Il est beaucoup plus rare que les manifestations extra-intestinales comme les uvéites, les arthralgies ou les arthrites périphériques apparaissent en premier et conduisent à la découverte de la pathologie.

- Complications aiguës

Les lésions de la paroi intestinale peuvent conduire selon leur localisation et leur importance à différents types de complications.

Les perforations peuvent s'accompagner d'un abcès intra-abdominal ou rétro-péritonéal voire d'une fistule. Les ulcérations anales multiples sont fréquemment le point de départ de trajets fistuleux et d'abcès dans la région péri-anale. A ce niveau, des orifices secondaires peuvent s'ouvrir. Les fissures multiples peuvent être responsables d'une destruction du sphincter anal et donc d'une incontinence.

L'inflammation et la fibrose de la paroi intestinale sont responsables de rétrécissements intestinaux pouvant conduire à des occlusions aigües ou chroniques. Les sténoses les plus symptomatiques siègent en général sur l'intestin grêle.

Une dénutrition et des carences peuvent également s'installer. Les douleurs liées aux sténoses génèrent fréquemment une peur alimentaire chez le malade et une exsudation protéique s'observe en cas de colite sévère ou de lésions étendues du grêle. De plus, une anémie ferriprive fait souvent suite à l'inflammation et aux saignements chroniques.

- Manifestations extra-digestives

Des manifestations extra-digestives sont fréquemment observées chez les patients atteints de maladie de Crohn. La plupart évoluent parallèlement aux poussées intestinales. C'est le cas des polyarthrites, de l'aphtose buccale, de l'érythème noueux ou encore de l'uvéite qui sont les manifestations les plus courantes.

Il est important de noter qu'il existe une association privilégiée entre certaines formes de spondylarthrite ankylosante et la maladie de Crohn. L'évolution des pathologies se faisant dans ce cas de manière indépendante.

Enfin les MICI et donc la maladie de Crohn, dans les phases très inflammatoires, favorisent la survenue d'accidents thrombo-emboliques qui sont donc une complication assez courante.

- Evolution

Dans la maladie de Crohn, comme dans la plupart des MICI, l'évolution se fait par poussées symptomatiques entre lesquelles on observe des phases de rémission. Des lésions inflammatoires peuvent néanmoins persister entre les poussées mais elles restent alors silencieuses.

Toutefois pour environ 10 % des malades, l'évolution est continue avec des symptômes permanents.

La maladie de Crohn est aujourd'hui encore considérée comme une pathologie incurable. Il est estimé que 70 à 80 % des patients atteints devront subir une intervention chirurgicale de résection.

Une tendance à l'extinction de la pathologie peut néanmoins être observée chez certains malades. Les facteurs prédictifs de cette évolution restent encore inconnus.

Un seul facteur est à ce jour clairement identifié comme déclencheur de poussées. Il s'agit de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens qui doit donc être à tout prix évitée chez les patients.

Si le stress ou des infections intestinales intercurrentes ont pu être incriminés leur rôle n'a encore jamais été démontré, contrairement au tabagisme qui est reconnu comme défavorable. L'arrêt du tabac chez les patients fumeurs permet en effet de diminuer la fréquence des poussées.

Le risque de développement d'un cancer colorectal chez les patients atteints de maladie de Crohn existe, en particulier pour les formes coliques étendues. Dans ce cas, il est comparable à celui observé chez les patients atteints de rectocolites hémorragiques. Une surveillance, au rythme d'une coloscopie tous les deux ans voire tous les ans, est donc recommandée aux patients. Les cancers de l'intestin grêle et de l'anus sont également plus fréquents chez ces patients mais leur risque reste faible.

La maladie peut altérer considérablement la qualité de vie, en particulier au cours de ses phases aigües, suite aux interventions chirurgicales, à la pose de stomies ou encore à cause des effets secondaires des traitements. Malgré tout, la majorité des patients conserve une vie sociale, familiale et professionnelle normale. Aujourd'hui la mortalité de la maladie de Crohn est à peine supérieure à celle de la population générale et les principales causes de décès sont les complications d'interventions chirurgicales (infections, accidents thrombo-emboliques) (Leman, *et al.*, 2005).

1.6.4 Traitements

Différentes techniques chirurgicales peuvent être employées pour retirer les segments d'intestin lésés ou encore pour traiter les fistules ou les abcès.

Avant d'avoir recours à la chirurgie ou en accompagnement de celle-ci, plusieurs thérapies médicamenteuses peuvent être utilisées au cours de l'évolution de la maladie avec différents objectifs selon qu'il s'agit de traiter une poussée aigüe ou de mettre le patient en rémission.

Le traitement des poussées évolutives repose essentiellement sur l'utilisation de corticoïdes à des posologies plus ou moins fortes selon la gravité de la poussée. L'usage des dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (mésalazine par exemple) par voie générale et/ou locale est réservé aux poussées légères.

Le traitement de fond comporte plusieurs lignes. Il poursuit un double objectif : la mise en rémission avec prévention des rechutes et le sevrage en corticoïdes dont l'utilisation à long terme comporte de nombreux effets indésirables.

La première ligne de traitement correspond à l'utilisation des dérivés de l'acide 5-aminosalicylique dont l'efficacité dans la maladie de Crohn est assez limitée. La seconde ligne repose sur l'utilisation des immunosuppresseurs en particulier l'azathioprine par voie orale. Le méthotrexate peut également être utilisé. Il constitue une alternative pour les patients qui ne répondent pas ou tolèrent mal l'azathioprine.

Les effets indésirables de ces thérapeutiques et plus particulièrement les phénomènes d'intolérance sont nombreux et rendent leur utilisation délicate (Leman, *et al.*,2005).

L'apparition des biothérapies ciblant le facteur TNF-α a donc été une avancée considérable dans la prise en charge de la pathologie. Elles constituent une troisième ligne de traitement de fond et un nouveau traitement des poussées chez les patients intolérants aux corticoïdes. Cette utilisation sera détaillée de façon plus précise dans la partie qui leur est consacrée.

1.7 Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est un autre type de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Elle se distingue de la maladie de Crohn par différents points (Tableau I p71) en particulier une atteinte continue de la muqueuse intestinale qui débute toujours dans le rectum et s'étend de manière plus ou moins importante vers le caecum mais n'atteint jamais l'intestin grêle (CDU-HGE, 2009).

1.7.1 Epidémiologie

La prévalence de la rectocolite hémorragique en Europe est globalement supérieure à celle de la maladie de Crohn. Elle est estimée entre 50 et 150 cas pour 100 000 habitants.

Son incidence est plus élevée dans les pays occidentaux industrialisés que dans les pays d'Afrique ou d'Amérique du sud aux conditions de vie plus précaires.

En France elle est estimée à 3,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, elle est donc plus faible que celle de la maladie de Crohn contrairement à ce qui est observé dans les pays anglo-saxons ou scandinaves.

La pathologie est plutôt considérée comme une maladie du sujet jeune, le pic de fréquence s'observant chez les trentenaires. Elle affecte les deux sexes sans prédominance (Leman, et al., 2005).

1.7.2 Physiopathologie

Les causes précises du déclenchement de la rectocolite hémorragique ne sont pas clairement identifiées. Mais, comme pour les autres MICI, on trouve à son origine une réponse inflammatoire digestive inadaptée sur un terrain génétique prédisposé. Il faut ajouter à cela une flore digestive endogène particulière qui joue certainement un rôle dans le déclenchement ou la persistance de cette réaction.

On observe en effet au cours de la pathologie une inflammation de la muqueuse digestive d'une intensité et d'une durée anormale. Ceci semble traduire un emballement de la réponse immunitaire s'accompagnant de la sécrétion de très grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires et en particulier de TNF-α.

Plusieurs arguments indiquent l'existence d'une prédisposition génétique, même si elle semble moins importante que pour la maladie de Crohn. Tout d'abord, le risque relatif de survenue de la pathologie est augmenté d'un facteur dix chez les descendants au premier degré de sujets atteints. De plus on retrouve très souvent des antécédents familiaux chez les malades. Ensuite il existe une concordance plus importante de la pathologie chez les jumeaux homozygotes que chez les jumeaux dizygotes (15 à 20 % contre 3 %).

Contrairement à la maladie de Crohn, aucun gène particulier n'a été clairement identifié comme étant lié au développement de la pathologie. Cependant des études ont été menées au sein de familles où plusieurs patients sont atteints de MICI (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).

Elles ont démontré que ces pathologies sont pluri-géniques et que certains *loci* sont communs aux deux pathologies, d'autres étant spécifiques de l'une ou de l'autre (Leman, *et al*., 2005).

Par ailleurs, des facteurs environnementaux ont une place importante dans la survenue et l'évolution de la maladie.

L'influence du tabac est la mieux documentée. Il apparait que la rectocolite hémorragique survient de manière prédominante chez les non fumeurs et les anciens fumeurs par rapport aux fumeurs actifs. De plus il semblerait que les fumeurs actifs développent des formes moins agressives de la maladie (Bastida *and* Beltran, 2011). L'influence du tabac qui est délétère dans la maladie de Crohn serait donc au contraire bénéfique dans la rectocolite hémorragique. Les mécanismes permettant d'expliquer ces observations ne sont toutefois pas clairement établis.

Une autre particularité de la pathologie est que l'ablation de l'appendice protégerait de la survenue de rectocolite hémorragique à l'âge adulte.

Le rôle du stress dans la survenue de poussées de la maladie est discuté et l'importance de la flore endogène dans le mécanisme déclencheur de la pathologie est fortement soupçonnée sans être parfaitement démontrée (Leman, *et al.,* 2005).

1.7.3 Clinique

Les principaux symptômes de la rectocolite hémorragique se manifestent au niveau digestif, mais près d'un tiers des patients présentent également des manifestations extra-digestives. Ces dernières ne doivent donc pas être négligées. La pathologie peut connaitre plusieurs évolutions et différentes complications peuvent apparaître.

- Signes digestifs

Les symptômes digestifs traduisent l'atteinte de la muqueuse intestinale qui se limite au côlon. Il s'agit dans la plupart des cas d'une diarrhée glairo-sanglante d'évolution progressive sur plusieurs semaines. Les selles apparaissent aussi bien dans la journée que la nuit et sont parfois impérieuses. La présence de sang dans ces dernières est quasi constante.

Les selles sont accompagnées de douleurs abdominales qui sont en général des coliques précédant les émissions. Un syndrome rectal associant ténesme, épreintes et faux besoins peut s'y ajouter. L'intensité de ce dernier dépend de la gravité de l'atteinte rectale.

Dans les formes limitées au rectum, ce syndrome peut être prédominant et une constipation peut même être observée.

Les poussées sévères se caractérisent par la fréquence élevée des émissions glairo-sanglantes et l'intensité des douleurs abdominales qui sont alors diffuses. A cela s'ajoute des signes généraux importants avec une nette dégradation de l'état général, des signes de déshydratation et de dénutrition, une fièvre, une pâleur cutanée voire même une tachycardie et une hypotension.

- Signes extra digestifs

Diverses manifestations peuvent apparaître. Elles sont comparables à celles décrites pour la maladie de Crohn et peuvent survenir isolément ou parallèlement aux poussées digestives.

L'atteinte rhumatologique est la plus fréquente. Elle peut être périphérique ou localisé au niveau du rachis axial.

Les arthralgies périphériques sont les plus symptomatiques. En général, elles évoluent parallèlement aux poussées digestives et guérissent sans séquelles.

Une spondylarthrite ankylosante peut être associée à la pathologie mais de façon beaucoup plus rare puisque cela concerne moins de 1 % des patients. La plupart du temps ces derniers expriment l'antigène HLA-B27. L'évolution des deux pathologies se fait dans ce cas de façon indépendante.

Des lésions cutanées peuvent apparaître en lien avec la rectocolite hémorragique.

L'érythème noueux est la plus fréquente. Il s'agit de nodules douloureux et inflammatoires, mobiles, situés sur les jambes et survenant le plus souvent au cours d'une poussée digestive.

L'aphtose buccale est également fréquente et évolue parallèlement aux poussées digestives.

Parmi ces affections cutanées, la plus grave est le *Pyoderma gangrenosum*. Il correspond à la formation de lésions uniques ou multiples s'étendant rapidement en formant des ulcérations peu profondes mais pouvant laisser des cicatrices. Il apparait en général au cours d'une poussée mais peut récidiver de manière indépendante.

Les manifestations oculaires touchent un peu moins de 5 % des patients. Elles sont du type uvéite, iritis ou encore épisclérite et évoluent parallèlement aux poussées digestives.

Des lésions hépato-biliaires peuvent également être associées, en particulier la cholangite sclérosante primitive qui correspond à une fibrose des canaux biliaires, secondaire à une inflammation péricanalaire. Cette pathologie est associée dans 80 % des cas à une MICI mais elle évolue de façon indépendante et persiste après les traitements chirurgicaux. Elle peut être responsable d'asthénie, prurit, ictère voire même dans les cas extrêmes d'hypertension portale et d'insuffisance hépato-biliaire. De plus elle expose les patients au risque de cholangio-carcinome et augmente de façon indépendante le risque d'adénocarcinome colique (Leman, *et al.*, 2005).

- Evolution et complications

Dans la majorité des cas, la rectocolite hémorragique évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission. Toutefois, pour 10 % des patients, l'évolution est chronique, active, avec des symptômes permanents. L'atteinte au moment du diagnostic est en général limitée et va s'étendre au fur et à mesure de l'évolution.

Après une première poussée, 50 à 70 % des patients ont une rechute clinique dans l'année. Globalement la fréquence des rechutes est plus élevée chez les sujets jeunes et elle diminue avec l'évolution de la maladie.

Au cours de la grossesse, le risque de récidive est de 20 à 25 % lorsque la maladie était inactive initialement et de 50 % lorsque la grossesse débute en phase active.

L'espérance de vie des patients est tout à fait comparable à celle de la population générale. Néanmoins près de 20 % des patients seront opérés au cours de l'évolution de la pathologie. De plus les poussées altèrent considérablement la qualité de vie, même si près de 90 % des patients conservent une activité professionnelle normale.

Les complications aigües de la rectocolite hémorragique sont de plusieurs types :

- Les hémorragies digestives aigües pouvant être extrêmement graves.
- Le saignement digestif chronique qui peut être responsable d'une anémie ferriprive sévère.
- Le mégacolon toxique qui est une complication rare mais très grave des poussées sévères de la maladie. Il se traduit par une importante dilatation du côlon avec un risque élevé de perforation et donc de péritonite généralisée. Cette complication est une urgence chirurgicale.

  Il est important de noter que la distension colique est favorisée par tous les ralentisseurs du transit en particulier les médicaments opiacés et par les troubles hydro-électrolytiques.

Le risque accru de développer un cancer colorectal est la principale complication à long terme. La prévalence des cancers colorectaux chez les patients atteints de rectocolite hémorragique est en effet estimée à près de 4 % et l'âge moyen de survenue chez ces patients est inférieur à l'âge moyen de survenue dans la population générale.

La durée d'évolution et l'extension de la pathologie font partie des facteurs de risque principaux et quelque soit l'activité de la maladie, le risque augmente avec le temps. L'association d'une cholangite sclérosante primitive à la pathologie est un facteur de risque indépendant.

La symptomatologie du cancer étant souvent confondue avec celle de la pathologie inflammatoire initiale, le dépistage est en général tardif. C'est pourquoi une surveillance systématique est recommandée après 10 à 15 ans d'évolution. Cette surveillance est assurée par des coloscopies avec pour objectif de dépister des lésions dysplasiques qui précèdent les lésions cancéreuses. Les recommandations sont une coloscopie annuelle voire biannuelle.

1.7.4 Traitements

Les stratégies thérapeutiques comportent des traitements pour les poussées et pour la mise en rémission.

Les traitements chirurgicaux sont indiqués en cas d'échec du traitement médical ou de complications graves, ils ont une place complémentaire aux traitements médicaux notamment pour les poussées sévères qui requièrent une prise en charge médico-chirurgicale. Différentes techniques de colectomie totale ou partielle peuvent être employées.

A la différence de la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique répond très bien aux dérivés 5-aminosalicylés en général. Ces derniers constituent donc le traitement de choix des poussées minimes à modérées mais aussi le traitement de fond de première intention. Ce traitement permet d'obtenir une rémission chez deux tiers des patients.

Les corticoïdes ne sont utilisés que pour le traitement des poussées, en seconde intention dans les poussées minimes à modérées et en première intention dans les poussées sévères, lorsque la chirurgie n'est pas indiquée.

Le traitement d'entretien de seconde intention repose sur les immunosuppresseurs, en particulier l'azathioprine. Ces derniers sont également utilisés pour permettre le sevrage en corticoïde tout en limitant le risque de récidive ou lorsque la réponse à ces derniers n'est pas complète. Dans ce cas le traitement immunosuppresseur sera débuté avec la ciclosporine et un relais par azathioprine sera mis en place si la réponse est satisfaisante.

Les nombreuses interactions et effets indésirables de ces traitements limitent leur utilisation qui est mise en balance au cas par cas avec la chirurgie (Leman, *et al.*, 2005).

Les biothérapies anti TNF-α constituent là encore une ligne supplémentaire tant pour le traitement des poussées que pour le traitement de fond. Leur rôle exact sera décrit plus en détail dans la partie qui leur est dédiée.

Le tableau I reprend des caractéristiques de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn afin de mettre en évidence les principales différences entre les deux pathologies.

Tableau I : Caractères distinctifs entre la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn **(CDU-HGE, 2009)**

	Rectocolite hémorragique	**Maladie de Crohn**
Siège des lésions	**Rectum toujours atteint** extension possible jusqu'au caecum **Iléon et anus non touchés** Tractus digestif supérieur épargné	Tout le tube digestif peut être atteint en particulier **l'iléon, le côlon et l'anus** Le tractus supérieur peut être atteint
Profondeur des lésions	Muqueuse et sous muqueuse Pas de fistule Sténose rare	Transmurales Fissures et fistules fréquentes Sténoses fréquentes
Distribution des lésions	**Continue et homogène**	**Segmentaire et hétérogène**
Proportion de fumeurs parmi les malades	**Moins de 10 %**	Plus de 50 %
Antécédent d'appendicectomie	Rare	Peu différent de la population générale
Mutations du gène NOD2 (homozygote ou non)	Non	Présent dans environ 15 % des cas.

2. Le mécanisme inflammatoire et les différentes cytokines pro-inflammatoires

La réaction inflammatoire est un phénomène complexe faisant intervenir de nombreux systèmes de réactions à différents niveaux de l'organisme.

L'inflammation peut revêtir deux aspects : elle peut se limiter à une forme aigüe ou devenir chronique. Ces deux aspects seront détaillés séparément dans ce chapitre. De nombreux médiateurs interviennent pour orchestrer ces phénomènes. Parmi eux, les cytokines dites pro-inflammatoires et le facteur TNF-α en particulier tiennent une place essentielle qui sera approfondie à la fin de cette partie.

2.1 Généralités sur l'inflammation

L'inflammation constitue une réponse physiologique de l'organisme qui se défend contre une agression entrainant une altération tissulaire.

Les facteurs susceptibles de déclencher le processus sont très divers :

- Facteurs physiques (chaleur, froid, rayonnements ionisants…) entrainant des lésions tissulaires (brûlure, gelure…) et la libération de produits de dégradation (collagène…)
- Eléments solides exogènes (dard d'insecte, pathogènes microbiens)
- Eléments solides endogènes (cristaux d'urates…)
- Produits chimiques (acide, base…)
- Produits biologiques (toxines, produits de dégradation tissulaire…)
- Produits issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxiques, cytokines)

Quelle que soit la nature du stimulus, la réponse inflammatoire présentera les mêmes manifestations, mais leur intensité et leur durée dans le temps peuvent changer.

La fonction principale de la réaction inflammatoire est de maintenir l'intégrité du soi en éliminant ou en isolant l'agent agresseur (bactéries, virus, parasites ou tissu lésé) du reste de l'organisme et en permettant la réparation des tissus le plus rapidement possible (Weill *and* Batteux, 2003).

L'inflammation sur le plan clinique est classiquement décrite par 4 grands phénomènes plus ou moins localisés : une tuméfaction (*tumor*), une douleur (*dolor*), de la chaleur (*calor*) et un érythème (*color*). Ce sont les 4 signes cardinaux que décrivait déjà Celsus il y a près de 2000 ans.

La réaction inflammatoire permet la mise en place d'une défense à large spectre et constitue donc un élément primordial de l'immunité non spécifique. Mais c'est également un élément initiateur et régulateur de la réponse immunitaire spécifique qui agit sur l'activation des lymphocytes, permet la présentation de l'antigène et joue un rôle d'amplification ou d'arrêt des réponses spécifiques grâce aux cytokines (Gangloff, 2002).

Elle constitue donc avant tout un phénomène bénéfique pour l'organisme dans le sens où elle permet de restaurer l'intégrité physiologique. C'est ce que l'on dénomme l'inflammation aigüe. Cette réaction sera étudiée dans un premier point.

Lorsque le phénomène s'entretient et perdure dans le temps il devient défavorable pour l'organisme et peut laisser des séquelles anatomiques et fonctionnelles. On parle alors de pathologies particulières (réactions de types allergiques ou auto-immunes) ou plus généralement d'inflammation chronique. Ce phénomène sera détaillé dans un deuxième point.

2.2 Inflammation aigüe

La réaction inflammatoire aigüe débute immédiatement après l'agression. On peut distinguer 3 phases différentes au cours de l'évolution de la réaction au niveau local. Une phase vasculaire, une phase cellulaire et enfin une phase effectrice seront détaillées dans les points suivants. Le retentissement du phénomène à différents niveaux de l'organisme sera ensuite évoqué et enfin la résolution.

2.2.1 Phase vasculaire

Elle intervient de manière immédiate et se caractérise par des modifications importantes de la microcirculation locale.

Dans le cas d'une effraction de la barrière cutanée avec pénétration de micro-organisme, elle débute par une vasoconstriction artériolaire extrêmement brève (quelques secondes) de type réflexe, sous l'action du système nerveux sympathique.

Cette vasoconstriction va perturber le mouvement de la lignée thrombocytaire dans la circulation sanguine et entrainer l'activation des plaquettes (Gangloff, 2002). Cette activation permet de colmater les brèches vasculaires par formation du clou hémostatique et conduit à la production d'acide arachidonique et de ses métabolites (prostaglandines, thromboxane A2…).

L'activation du facteur XII de la coagulation (facteur de Hageman) par des éléments générés par la lésion tissulaire (cristaux, collagène…) va déclencher la cascade de la coagulation aboutissant à la formation de fibrine. Cette dernière va permettre de consolider le clou hémostatique (Weill *and* Batteux, 2003).

La coagulation conduit également à une vasodilatation locale (principalement par production de bradykinine) et à une augmentation de la perméabilité des capillaires (par action de la bradykinine et d'autres médiateurs sur les cellules endothéliales et par modification des jonctions intercellulaires).

Dans le cas d'un stress cellulaire causé par des agents physiques ou chimiques en l'absence d'effraction de la barrière cutanée, le système nerveux tient une place primordiale dans l'initiation de l'inflammation. En effet les cellules lésées ou détruites vont libérer le contenu de leur cytoplasme dans le milieu extra cellulaire. Ceci constitue une situation pro-inflammatoire.

La libération de protons, d'ions potassium et d'ATP va stimuler les terminaisons nerveuses des tissus qui vont en retour libérer des médiateurs tels que la substance P ou le CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*). Ces derniers vont agir au niveau vasculaire en favorisant la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité des capillaires.

Ces différents phénomènes sont globalement responsables :

- A une augmentation du volume sanguin dans les capillaires qui se traduit par une chaleur locale et un érythème (*calor* et *color*).
- A une limitation de la vitesse d'écoulement du sang et donc à une sortie importante de plasma vers les espaces extravasculaires, ce qui se traduit par un œdème local et va générer une hyperpression sur les terminaisons nerveuses et donc une douleur (*tumor* et *dolor*) (Gangloff, 2002).

2.2.2 Phase cellulaire

Cette phase intervient dans les 30 à 60 minutes suivant l'agression (Gangloff, 2002). Elle se caractérise par un afflux extravasculaire de leucocytes qui évolue en 3 temps.

Dans un premier temps (4 premières heures environ), les cellules de l'immunité innée interviennent (polynucléaires neutrophiles puis monocytes/macrophages) pour éliminer les tissus lésés ou les micro-organismes pathogènes.

Dans un deuxième temps (4 premiers jours), si la première étape n'a pas suffi à résoudre le problème, une réponse dite non adaptative précoce va se mettre en place. Des lymphocytes dirigés contre des antigènes peu variables vont alors intervenir.

Enfin dans un troisième temps (au delà de 4 jours après l'agression), si les 2 autres types de réponses n'ont pas permis de contrôler le phénomène, une réponse immunitaire adaptative impliquant des lymphocytes T et B spécifiques va se développer (Weill *and* Batteux, 2003).

Le recrutement de leucocytes de la circulation sanguine vers le site de l'agression est donc le point central de cette phase cellulaire. Le phénomène est favorisé par la faible vitesse d'écoulement du sang au niveau des capillaires de ce site. Des interactions entre l'endothélium et les leucocytes sont nécessaires. Ces interactions s'opèrent entre des motifs spécifiques des glycoprotéines membranaires des leucocytes et des protéines particulières, de la famille des lectines, exprimées par les cellules endothéliales (les selectines E ou P). A l'inverse, elles peuvent également s'établir entre des selectines des leucocytes (selectines L) et des motifs de glycoprotéines membranaires des cellules endothéliales (CD34).

Les selectines sont des molécules d'adhérence de la famille des lectines qui se lient à des motifs osidiques particuliers contenant des acides sialiques ou des fucoses. Elles peuvent être exprimées par des cellules endothéliales (selectines E ou P), des leucocytes (selectines L) ou des plaquettes (selectines P).

Les selectines E et les CD34 sont exprimées à la surface des cellules endothéliales sous l'influence de différents signaux (en particulier des cytokines comme le TNF-α ou l'IL-1β) qui indiquent l'existence d'un problème au niveau du tissu sous-jacent (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

Ces premières interactions sont de type faible et permettent le *rolling* (déplacement par roulement) des leucocytes le long de la paroi endothéliale.

Le recrutement passe par la margination des leucocytes, c'est à dire leur fixation pendant plus de trente secondes contre la paroi endothéliale. La stase sanguine et le rolling des leucocytes facilitent la fixation. Mais cela implique également des interactions de forte affinité permises par la surexpression de molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales activées.

Ces molécules de la famille des intégrines permettent aux cellules d'adhérer à de multiples substrats présents à la surface d'autres cellules ou de la matrice extracellulaire. L'une des particularités des intégrines réside dans le fait que leur conformation peut être modifiée par la cellule et que leur affinité pour leur ligand est plus ou moins importante selon leur conformation.

Ainsi la fixation de chimiokines sur leurs récepteurs endothéliaux va induire un changement de conformation des intégrines qui augmentent leur affinité pour leur ligand situé à la surface des leucocytes. Une interaction de forte affinité peut donc s'établir et permet au leucocyte d'adhérer fermement à la paroi endothéliale.

Les leucocytes ont alors la possibilité de traverser la paroi vasculaire (Figure n°11). Ce phénomène est appelé diapédèse et va permettre leur recrutement. La traversée de la paroi est induite et guidée par des substances chimiotactiques (un gradient de concentration en chimiokines s'établit depuis le site inflammatoire) et fait intervenir une nouvelle fois les molécules d'adhérence.

La figure n°11 permet de visualiser les différentes étapes permettant le recrutement des leucocytes.

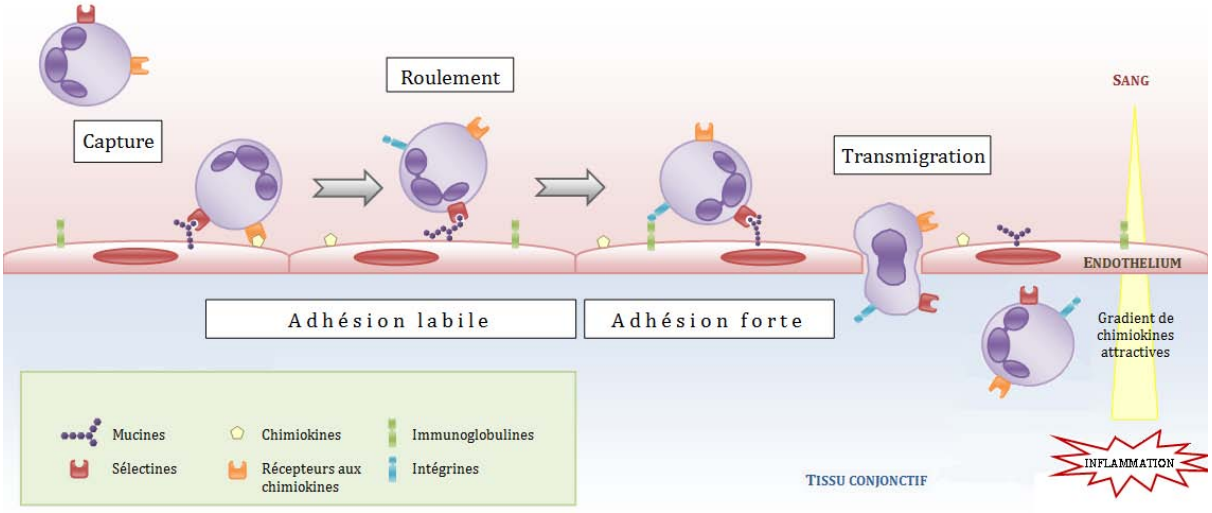


Figure n°11 : Schéma des différents mécanismes permettant la diapédèse (cours-pharmacie.com, 2012)

C'est la nature des agents chimiotactiques libérés et les différentes molécules d'adhérence exprimées par l'endothélium qui vont déterminer le type de cellules recrutées. Ainsi, les polynucléaires neutrophiles qui sont les leucocytes les plus nombreux dans le sang, sont également les premiers à être recrutés. Ce recrutement précoce se fait en particulier grâce à l'interleukine 8 (IL-8) qui est une chimiokine produite par les cellules endothéliales et les macrophages tissulaires durant les premières 24 heures de la réaction inflammatoire.

Les monocytes ne sont recrutés que dans un second temps (après 24 à 48 heures) car leur adhérence à l'endothélium est permise par des molécules non présentes au repos. En effet ces dernières doivent être bio-synthétisées et leur expression par les cellules endothéliales est induite principalement par deux cytokines : l'IL-1 et le TNFα. De plus les monocytes sont attirés par des chimiokines produites de manière retardée mais prolongée par rapport à l'IL-8.

D'autres chimiokines et d'autres molécules d'adhérence produites en cas d'inflammation persistante permettent le recrutement de lymphocytes Th1. La présence de ces derniers est souvent un signe du caractère chronique de l'inflammation (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

2.2.3 Phase effectrice

C'est au cours de cette phase que les systèmes de défense vont se mettre en place grâce aux leucocytes qui sont arrivés sur le site d'inflammation.

Le premier mécanisme de défense mis en place est la phagocytose en particulier par les granulocytes (polynucléaires neutrophiles) dont c'est la fonction principale.

Les macrophages tissulaires, peu nombreux mais présents dès le départ, exercent principalement un rôle sécrétoire (de cytokines et chimiokines) ce qui permet d'organiser la réponse. Ceux issus des monocytes, recrutés par la suite, vont épauler les granulocytes dans leur fonction de phagocytose et participer au nettoyage du site inflammatoire en éliminant les cellules détruites.

En cas d'infection, les autres systèmes de défense immunitaire vont renforcer l'action des granulocytes. En particulier le système du complément dont la cascade est déclenchée dès la phase vasculaire.

Un grand nombre de médiateurs locaux sont secrétés, notamment par les macrophages et mastocytes, et jouent un rôle important en coordonnant l'action des différentes cellules.

On trouve parmi ces médiateurs :

- Des chimiokines qui entretiennent le recrutement des leucocytes.
- Des cytokines, en particulier le TNF-α et l'IL-1 qui sont les premières à être sécrétées, et qui potentialisent et entretiennent l'activation des effecteurs et ont donc une action pro-inflammatoire.

  D'autres cytokines, produites par les macrophages dans un second temps (48h après le début) peuvent avoir un effet inhibiteur, c'est le cas du TGF-β.
- Des dérivés de l'acide arachidonique qui contribuent dans un premier temps à créer un micro-environnement favorable à la réaction inflammatoire, en agissant sur les cellules endothéliales et les cellules des tissus, en particulier les fibroblastes.

  Là encore dans un deuxième temps (48h après le début) d'autres molécules dérivées de l'acide arachidonique vont avoir un effet globalement inhibiteur sur la réaction inflammatoire.

Les granulocytes activés sécrètent également des serines protéases (élastase, cathepsine G, protéinase 3) qui jouent de nombreux rôles lors de cette phase effectrice :

- une activité anti microbienne permettant d'assurer une protection vis-à-vis de certains champignons et de certaines bactéries (élastase, cathepsine G)
- la régulation de l'activité de certains récepteurs par clivage (protéinase, élastase, cathepsine G)
- le remodelage de la matrice extracellulaire (élastase)
- la maturation post traductionnelle de procytokines et de chimiokines (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

Un autre système protéolytique peut interagir avec la matrice extra-cellulaire, il s'agit d'un groupe de protéases particulières, les métalloprotéases (MMP), sécrétées en réponse aux stimulations des cytokines pro-inflammatoires. Ces enzymes vont détruire l'architecture de la matrice extra cellulaire ce qui facilite les migrations cellulaires.

Dans le même temps des inhibiteurs de ces métalloprotéases sont secrétés pour contrer leur action. Un équilibre s'établit donc entre les deux activités. Si celui ci est rompu cela peut causer des dommages tissulaires par une trop forte activité protéasique.

Deux temps peuvent donc être distingués dans la phase effectrice. Au cours du premier temps, de nombreuses boucles d'amplification permettent une mise en œuvre rapide et massive des défenses cellulaires. Le second temps démarre avec le recrutement des macrophages qui exercent un rétrocontrôle négatif sur la réponse et préparent la phase de réparation.

Des mécanismes permettent ainsi d'éviter l'emballement de la réponse inflammatoire et de limiter les dommages causés aux tissus :

- La sécrétion de cytokines anti-inflammatoires. Certaines s'opposent à l'action et à la production des cytokines inflammatoires. D'autres bloquent l'action des protéases dégradant la matrice extracellulaire tout en induisant la réparation et la régénération tissulaire.
- La production d'hormones anti-inflammatoires tel le cortisol.
- La production d'anti-protéases, par exemple les inhibiteurs de métalloprotéases (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

2.2.4 Réponse systémique

Une partie de la réaction inflammatoire se joue au niveau local dans le but de contenir une éventuelle infection et résoudre le problème "à la source". Mais, selon son importance, elle peut également avoir un retentissement sur tout l'organisme avec la mise en place d'une réponse systémique. Cette dernière est essentiellement déclenchée par les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-α) qui sont libérées au niveau du site inflammatoire puis véhiculées par le sang. Leurs cibles sont alors principalement des composantes du système nerveux et le foie.

Le système nerveux et le système immunitaire sont en étroite relation. En effet, des cellules du système immunitaire (en particulier les mastocytes) peuvent agir sur les terminaisons sensorielles et sur certaines voies du système nerveux végétatif.

De plus les cytokines permettent de relier les deux systèmes et agissent à plusieurs niveaux :

- Au niveau des terminaisons nerveuses : les cytokines inflammatoires, tout comme d'autres messagers produits par le tissu lésé (histamine, bradykinine, prostaglandines…) modifient les terminaisons sensorielles libres des fibres nerveuses de la douleur. Cette modification conduit à une hypersensibilité au niveau du site inflammatoire et à la sensation de douleur.

- Au niveau des voies nerveuses afférentes : les cytokines induisent des influx nerveux qui sont relayés jusqu'aux centres végétatifs du système nerveux central. La stimulation de ces derniers est à l'origine des sensations de malaise, des nausées et de la somnolence que l'on peut observer lors de fortes réactions inflammatoires.

- Au niveau de la moelle épinière : les cytokines favorisent la transmission de l'influx nerveux passant par les voies de la douleur.

- Au niveau de l'hypothalamus : l'IL-1, si elle est en grande quantité, va agir sur les neurones qui contrôlent la température de l'organisme. Tout comme certaines prostaglandines, elle peut déplacer le point de régulation vers un niveau plus élevé et être à l'origine de la fièvre présente lors d'inflammations très importantes.

  L'IL-1 et le TNF-α induisent alors la libération de corticolibérine (CRH), ce qui constitue un rétro-contrôle négatif puisque cela aboutit à la libération de glucocorticoïdes qui vont limiter la réaction inflammatoire.

En ce qui concerne le foie, les cytokines pro-inflammatoires (et plus particulièrement l'IL-6), induisent la production d'un grand nombre de protéines par les hépatocytes.

Les protéines dites de la phase aigüe, dont certaines peuvent être dosées, servent de marqueur de l'inflammation en biologie clinique.

D'autres protéines produites en dehors de la phase aigüe jouent différents rôles dans le déroulement de la réponse inflammatoire. Certaines favorisent la mise en place des systèmes de défense (augmentation de l'activité phagocytaire et du complément), d'autres limitent les dommages tissulaires par un rétro-contrôle négatif ou favorisent l'élimination des cellules mourantes et préparent la cicatrisation (Espinosa and Chillet, 2010a).

Selon la cause et la gravité du problème déclenchant l'inflammation, l'intensité de cette dernière et donc son retentissement systémique peuvent être plus ou moins importants. Cela va également influer sur l'issue et la durée de cette inflammation.

2.2.5 Phase de résolution

La phase de résolution ou réparation peut être plus ou moins rapide et complète selon le degré d'atteinte et la capacité de régénération du tissu enflammé.

Lorsque les mécanismes de défense ont permis de corriger le problème à l'origine de l'inflammation, les signaux d'alarme cessent et les rétro-contrôles qui évitent un emballement de la réaction inflammatoire vont prendre une importance croissante. Une bascule vers l'activité anti-inflammatoire s'opère donc progressivement.

En effet, les polynucléaires neutrophiles qui n'ont plus rien à phagocyter meurent par apoptose et les macrophages vont alors nettoyer le site des corps apoptiques, des produits de dégradation et des débris cellulaires. On peut parler de détersion.

Les neutrophiles et les monocytes vont alors induire des enzymes assurant la synthèse d'autres dérivés de l'acide arachidonique. Ces derniers ont une activité globalement anti-inflammatoire, ils inhibent notamment la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et favorisent les activités de réparation tissulaire des macrophages. Ces macrophages à activités homéostasiques sécrètent des facteurs de croissance.

Certains de ces facteurs (EGF, FGF, TGF-β1) aident à la reconstruction des tissus épithéliaux et matriciels. D'autres (VEGF, FGF) favorisent l'angiogénèse en attirant des cellules endothéliales des vaisseaux voisins et en induisant leur division (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

La réparation de l'endothélium peut être assurée par les cellules endothéliales elles-mêmes car elles sont capables de produire et remodeler les éléments de leur stroma et de leur lame basale. Si l'atteinte est importante, la réparation nécessitera l'intervention des fibrocytes et surtout des fibroblastes (Gangloff, 2002).

Les fibroblastes vont permettre la formation d'un tissu transitoire qui facilite la migration cellulaire. Au niveau de ce tissu, l'angiogénèse joue un rôle important en assurant la nutrition des cellules. Cette matrice produite par les fibroblastes sera ensuite remodelée.

La durée de la régénération tissulaire est très variable (quelques jours à plus d'un an), tout dépend des dégâts que le tissu a subi.

L'inflammation peut également aboutir à la formation d'une fibrose. En effet, la régénération du tissu lésé n'est pas toujours possible, en particulier si la vascularisation n'est pas suffisante, ou si des cellules très spécialisées et difficilement renouvelables, (comme des neurones ou des myocytes cardiaques) ont été détruites. Dans ce cas on observe une accumulation de matrice extra-cellulaire pour combler le vide tissulaire. Le remodelage de cet excès de matrice sera insuffisant et le tissu ne pourra pas être renouvelé à l'identique. Il se forme alors une cicatrice.

Le retentissement fonctionnel de cette fibrose peut être plus ou moins important selon son étendue (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

La figure n°12 montre les différents mécanismes qui s'établissent conjointement lors de la réaction inflammatoire aigüe pour aboutir localement à la réparation du tissu.

Dans tous les cas, on peut considérer qu'à l'issue de la phase de réparation l'inflammation est terminée. Mais il arrive que le phénomène inflammatoire persiste dans le temps, on parle alors d'inflammation chronique.

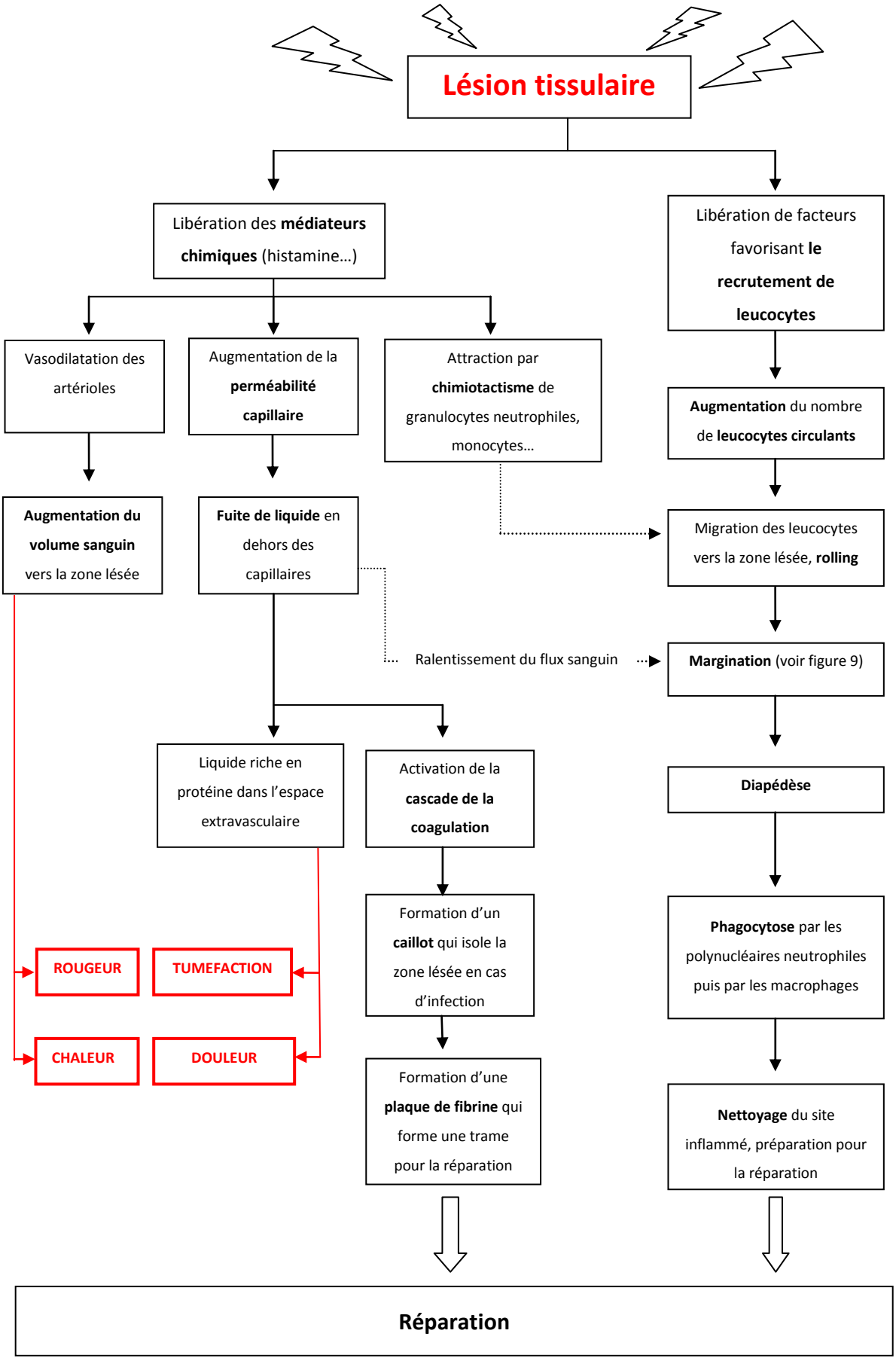


Figure n°12 : Schéma regroupant les principaux mécanismes de l'inflammation aigüe au niveau local

2.3 Inflammation chronique

Une inflammation chronique débute avec les mêmes signes que l'inflammation aigüe mais va se traduire par des destructions tissulaires plus graves ayant des conséquences fonctionnelles plus importantes (Gangloff, 2002).

Cette inflammation se caractérise en partie par sa durée, supérieure à 6 semaines.

Dans certains cas, elle s'explique par la persistance d'un élément déclencheur que l'organisme ne parvient pas à éliminer. Dans d'autres cas, elle est auto-entretenue. Les mécanismes continuent à agir alors que la cause a été éliminée.

L'inflammation chronique se distingue de l'inflammation aigüe par plusieurs points essentiels :

- Il n'y a pas réellement de phases vasculaire et cellulaire distinctes, les deux phénomènes coexistent tout au long de l'évolution de la réaction inflammatoire.
- Les modifications vasculaires fonctionnelles ne se limitent pas aux phénomènes vasomoteurs et à l'augmentation de la perméabilité. Elles se traduisent par des altérations durables de la structure des vaisseaux, en particulier une hypertrophie des cellules endothéliales et des fibres musculaires lisses.
- Les polynucléaires ne jouent pas un rôle central. Ce sont les cellules mononuclées qui occupent ce rôle. L'accumulation et l'activation importante des macrophages caractérisent l'inflammation chronique. Des formes modifiées de ces macrophages sont d'ailleurs spécifiques de certaines inflammations chroniques, telles que les cellules épithélioïdes (gros macrophages modifiés ressemblant à des cellules épithéliales) dans les granulomes infectieux à mycoboctéries et la sarcoïdose.
- D'autres cellules immunitaires sont recrutées en particulier des lymphocytes T et B qui permettent la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative tardive (Weill *and* Batteux, 2003). Les lymphocytes Th1 ou lymphocytes inflammatoires et les cellules NK contribuent à l'activation importante des macrophages en sécrétant une cytokine particulière : l'interféron γ (IFN-γ) (Goldsby, *et al.*, 2003).

- Le TNF-α et l'IFN-γ agissent en synergie et sont particulièrement impliqués dans le développement de l'inflammation chronique. L'IFN-γ a une grande capacité d'activation des macrophages, ce qui conduit à une production accrue de TNF-α. Ce dernier contribue à une grande partie des destructions cellulaires propres à l'inflammation chronique. Ensemble, les deux cytokines induisent une augmentation plus importante de l'expression des molécules d'adhésion (Goldsby, et al., 2003). Elles permettent donc de renforcer le recrutement leucocytaire et entretiennent ainsi le phénomène inflammatoire.
- Une rupture d'équilibre s'opère entre la production importante et autoentretenue de cytokines pro-inflammatoires et les moyens de contrôle anti inflammatoires, ce qui pérennise la réaction inflammatoire (Figure n°13).
- Le remodelage précoce du tissu conjonctif aboutit à la formation d'un tissu fibro-inflammatoire riche en collagène pour remplacer localement le tissu conjonctif détruit.
- Les tentatives de réparation conduisent à la formation d'un tissu cicatriciel fibreux dépourvu des propriétés fonctionnelles du tissu initial.

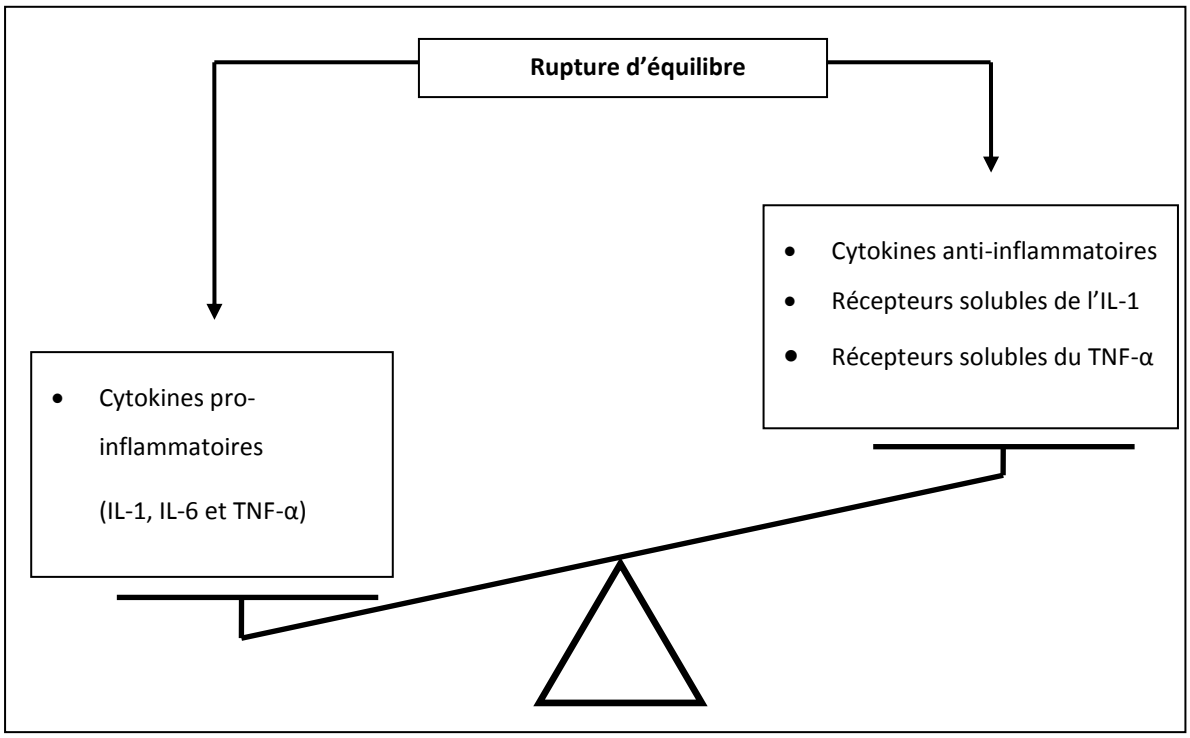


Figure n°13 : Déséquilibre entre la production de cytokine pro-inflammatoires et les moyens de contrôle anti-inflammatoires, inspiré de (Sany, 2003)

2.4 Cytokines pro-inflammatoires

Le terme de cytokine regroupe une grande variété de molécules qui jouent un rôle dans la communication entre les cellules. Ces molécules ont porté et portent encore différentes appellations : lymphokines, monokines, interleukines, chémokines, ou encore interférons. La plupart de ces dénominations correspondent aujourd'hui à un type particulier de cytokines.

Malgré leur diversité, toutes les cytokines partagent certaines caractéristiques que nous présenterons dans un premier point. Un second point sera consacré à un groupe particulier de cytokines appelées cytokines pro-inflammatoires.

2.4.1 Caractéristiques communes

Les cytokines sont des glycoprotéines de masse moléculaire supérieure à 10000 Da (Chatenoud *and* Bach, 2008). Elles sont sécrétées de façon transitoire par les cellules en réponse à un signal d'activation (Goldsby, *et al*., 2003). En général, elles ne sont donc pas présentes dans les cellules au repos (Chatenoud *and* Bach, 2008). Elles servent principalement à la communication entre les cellules de l'immunité et permettent ainsi l'activation de certains systèmes de réactions immunitaires (Weill *and* Batteux, 2003).

Pour agir, les cytokines doivent tout d'abord se lier à des récepteurs spécifiques qui sont exprimés à la surface des cellules cibles sensibles. De nombreux types de cellules sont susceptibles d'exprimer ces récepteurs et peuvent donc être affectés par l'action des cytokines (Goldsby, *et al*., 2003). La plupart de ces cellules sont capables de moduler cette expression, ce qui leur permet de modifier leur sensibilité aux différentes cytokines du milieu. Ainsi les leucocytes, selon leur état d'activation et de différenciation, ont la capacité de moduler leur réactivité au réseau de cytokines (Espinosa *and* Chillet, 2010c).

Les récepteurs sont composés schématiquement :

- d'une partie extracellulaire qui permet la fixation de la cytokine
- d'une partie transmembranaire hydrophobe
- d'une partie intercellulaire qui permet la transduction du signal

Il existe diverses structures de récepteurs (Figure n° 14) mais tous peuvent être classés dans une des cinq familles de récepteurs protéiques (Goldsby, *et al.*, 2003).

Ce classement définit également de grands groupes de cytokines, en fonction du type de récepteur auquel elles se lient (récepteurs des hématopoïétines, des interférons, des immunoglobulines, des chémokines, des TNF).

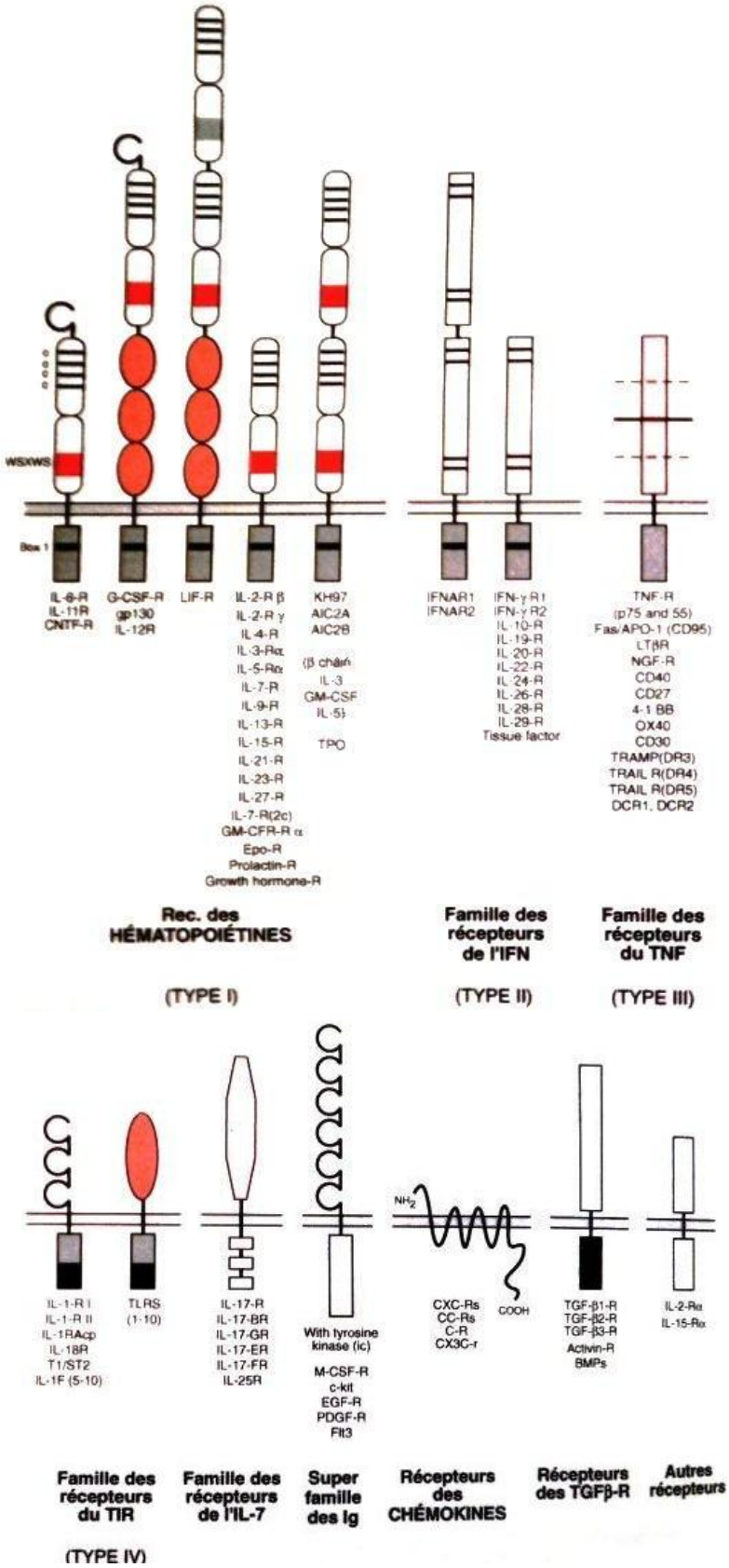


Figure n° 14 : Les différentes familles de récepteurs des cytokines (Chatenoud and Bach, 2008)

L'affinité des récepteurs pour leur cytokine est très forte ce qui permet à ces dernières d'agir à de très faibles concentrations (pico à nanomolaire) (Espinosa *and* Chillet, 2010c).

Parmi les caractéristiques communes à la plupart des cytokines, on trouve leur double ubiquité. C'est à dire qu'un type de cytokine peut être produit par différentes cellules, et une cellule donnée peut produire différents types de cytokines.

La pléiotropie et la redondance sont deux autres caractéristiques de l'action des cytokines. La pléiotropie traduit le fait qu'une même cytokine peut induire des activités biologiques différentes au niveau des cellules cibles. La redondance correspond au fait qu'une activité biologique donnée peut résulter de l'effet de cytokines différentes (Chatenoud *and* Bach, 2008).

Les cytokines peuvent également agir en synergie ou présenter un antagonisme (Goldsby, *et al*., 2003). Elles sont le plus souvent produites en cascade, une cytokine, libérée par une cellule, peut donc activer d'autres cellules qui produiront à leur tour une ou plusieurs autres cytokines. Les cytokines fonctionnent donc en réseau et agissent souvent en boucles. Soit en boucles d'amplification de leur propre synthèse, soit au contraire en boucles rétroactives d'inhibition de leur production (Piquet-Pellorce *and* Genetet, 2002).

Toutes ces caractéristiques leurs permettent de réguler l'activité cellulaire de façon coordonnée et interactive (Goldsby, *et al.*, 2003).

Il est difficile d'affecter une activité biologique précise à une cytokine donnée. *In vitro*, les conditions expérimentales et notamment les concentrations non physiologiques peuvent mettre en évidence des actions particulières que l'on ne retrouve pas forcément *in vivo*. En effet les cytokines n'agissent jamais seules et forment un véritable réseau. Les cellules cibles sont donc exposées à un milieu contenant un mélange de cytokines dont les effets synergiques ou antagonistes peuvent avoir des conséquences très différentes de ce qu'une cytokine particulière induit *in vitro* (Goldsby, *et al*., 2003).

De plus l'action en boucles implique que l'effet résultant de la synthèse d'une cytokine donnée peut être au final bien différent de l'action particulière d'une cytokine, observée *in vitro* sur une cellule donnée.

Les cytokines, ont une action principalement locale. En effet elles agissent le plus souvent sur des cellules environnantes du tissu (action paracrine) ou sur la cellule qui les produit (action autocrine). Mais elles peuvent également avoir une action de type endocrine. Elles ont la capacité de franchir la barrière sanguine pour agir sur des cibles situées à différents niveaux de l'organisme (Espinosa *and* Chillet, 2010c). C'est l'une de leurs particularités et cette action s'observe surtout lorsqu'elles sont produites en fortes concentrations (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

Certaines cytokines, jouant un rôle prépondérant lors de l'inflammation, sont regroupées sous le terme de cytokines pro-inflammatoires. Elles vont orchestrer l'action des différentes cellules pour conduire à l'inflammation.

Elles interviennent aussi bien dans les phénomènes d'adhérence à l'endothélium, que dans le déplacement orienté vers le site d'agression, la phagocytose ou encore l'activation des systèmes lytiques (Gangloff, 2002).

Trois molécules sont en général désignées par ce terme de cytokine pro-inflammatoire. Deux d'entre elles sont des interleukines, il s'agit de l'IL-1 et l'IL-6. La troisième est un Facteur de Nécrose des Tumeurs : le TNF-α. Elles sont le plus souvent sécrétées en cascade, l'IL-1 et le TNF-α induisant la production d'IL-6. Par ailleurs, le TNF-α et l'IL-1 partagent une grande partie de leurs activités (Piquet-Pellorce *and* Genetet, 2002).

D'autres cytokines peuvent intervenir dans les phénomènes inflammatoires mais leurs actions sont plus restreintes.

2.4.2 Principales cytokines pro-inflammatoires

Il existe principalement trois cytokines dites pro-inflammatoires à savoir, l'interleukine 1, l'interleukine 6 et le Facteur de Nécrose des Tumeurs α. Elles vont être étudiées successivement.

- L'interleukine 1

On parle plutôt de famille de l'interleukine 1. En effet cette cytokine existe sous deux formes moléculaires (α et β) qui agissent sur les mêmes récepteurs et ont les mêmes activités biologiques (Chatenoud *and* Bach, 2008).

De plus d'autres molécules, découvertes plus récemment ont des structures qui lui sont proches, et lui sont donc apparentées (Espinosa *and* Chillet, 2010c). Il s'agit de l'IL-18, des IL-1F de sous type 5 à 10 et de l'IL-33. Elles possèdent cependant des activités biologiques plus spécifiques et restreintes que l'IL-1 (Chatenoud *and* Bach, 2008).

Cette famille de l'IL-1 comprend également une cytokine antagoniste de l'IL-1 qui se fixe sur les mêmes récepteurs mais sans induire de signal. Elle permet ainsi d'exercer un retro-contrôle négatif sur l'action de l'IL-1 et est dénommée IL-1ra (Espinosa *and* Chillet, 2010c).

L'IL-1 illustre parfaitement les caractéristiques de pléiotropie et de redondance des cytokines. Elle est majoritairement produite par les cellules de la lignée monocytaire (monocytes, macrophages, lymphocytes) mais elle peut également être synthétisée par les cellules endothéliales, les fibroblastes ou encore les polynucléaires (Chatenoud *and* Bach, 2008). A l'inverse de la majorité des cytokines, elle peut être stockée dans certaines cellules et peut donc avoir une action immédiate (Weill *and* Batteux, 2003).

L'IL-1 est également un inducteur puissant de la synthèse d'autres cytokines par différentes cellules. C'est pourquoi une partie des activités biologiques qui lui sont imputables, se font de manière indirecte et résultent en réalité de l'action d'autres cytokines qu'elle a induites, en particulier les autres cytokines pro-inflammatoires (Chatenoud *and* Bach., 2008)

Néanmoins, cette molécule joue un rôle central dans le phénomène inflammatoire et intervient à différents niveaux selon la quantité à laquelle elle est produite.

Lorsqu'elle est en faible concentration, elle agit principalement comme médiateur de l'inflammation locale :

- Elle participe à l'activation des cellules endothéliales ce qui se traduit par une augmentation de l'expression des molécules d'adhérence pour les leucocytes à leur surface (Espinosa *and* Chillet, 2010a).
- Elle favorise l'activation des monocytes et macrophages.
- Elle stimule la prolifération de différents types cellulaires notamment des fibroblastes.

A des concentrations plus importantes, elle va agir à différents niveaux de l'organisme :

- Sur les hépatocytes, elle favorise la production des protéines de la phase aigüe (Chatenoud *and* Bach, 2008)
- Sur les ostéoclastes, elle augmente la résorption osseuse (Weill *and* Batteux, 2003)
- Sur le système nerveux central, au niveau de l'hypothalamus, elle joue le rôle de facteur pyrogène en induisant l'élévation de la température corporelle (Goldsby, *et al.*, 2003).

- Interleukine 6 (IL-6)

Contrairement à l'IL-1, ce facteur a été découvert suite à l'observation d'activités biologiques variées qui se sont révélées résulter d'une seule et même molécule et non d'un ensemble de molécules de structures proches (Chatenoud *and* Bach, 2008).

L'IL-6 peut être produite par de nombreux types de cellules après activation : les granulocytes neutrophiles, les cellules de la lignée monocytaire, mais aussi les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales, les mastocytes ou encore les neurones (Espinosa *and* Chillet, 2010c).

Elle possède de nombreuses actions favorisant l'inflammation au niveau local :

- Stimulation de la phagocytose.
- Augmentation de l'expression des molécules d'adhérence pour les monocytes. au niveau des cellules endothéliales.
- Synthèse de la matrice extracellulaire.
- Sécrétion de chimiokines (CCL2) favorisant le recrutement des monocytes (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

L'IL-6 peut également agir au niveau systémique si elle est produite en grande quantité. C'est notamment le principal inducteur de la synthèse des protéines de la phase aigüe par les hépatocytes, bien qu'elle agisse en synergie avec le TNF-α et l'IL-1.

Par ailleurs, elle agit comme un pyrogène endogène (Gangloff, 2002) et peut également avoir une action sur la moelle osseuse, en favorisant la production des cellules de la lignée myéloïde (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

- Facteur de Nécrose des Tumeurs alpha (TNF-α)

Tout comme pour l'IL-1, on peut parler de famille des facteurs TNF, mais cette dernière ne regroupe que deux molécules. Le TNF-α qui nous intéresse ici et le TNF-β également appelé lymphotoxine α. Les TNF-α et β présentent une forte homologie, ont des activités biologiques similaires et peuvent agir sur les mêmes récepteurs. Cependant le TNF-β est produit exclusivement par les lymphocytes T alors que le TNF-α peut être produit par de nombreux types cellulaires (Chatenoud *and* Bach, 2008).

Au cours de la réaction inflammatoire, le TNF-α est la première cytokine libérée (Gangloff, 2002). Ce sont principalement les monocytes et les macrophages qui le synthétisent dans un premier temps. D'autres cellules, en particulier les lymphocytes Th1 et les Tc, peuvent également le synthétiser dans un second temps, lorsqu'ils auront infiltré le tissu inflammé (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

Le TNF-α existe sous forme soluble et sous forme membranaire à la surface des cellules productrices. De plus il possède deux types de récepteurs :

- Le type TNF-R1 exprimé à la surface de nombreuses cellules et pouvant être stimulé par les deux formes soluble et membranaire.
- Le type TNF-R2 exprimé par les leucocytes uniquement et ne pouvant être stimulé que par la forme membranaire.

Ces deux types de récepteurs existent également sous forme soluble, produite par un clivage protéolytique à proximité de la partie transmembranaire du récepteur.

Les récepteurs solubles et membranaires se trouvent donc en compétition pour fixer la cytokine et on observe une diminution du signal proportionnelle à la quantité de récepteurs solubles produits. La libération de récepteurs solubles est donc une voie de contrôle de l'activité de la cytokine.

Le TNF-α présente également deux grands types de fonctions. Celle qui a été mise en évidence en premier est sa capacité à induire la mort de nombreuses cellules tumorales. C'est elle qui lui a valu sa dénomination de facteur de nécrose tumorale (Espinosa *and* Chillet, 2010c). Son rôle dans l'inflammation tissulaire a été découvert par la suite, ses actions à ce niveau sont multiples (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

2.5 Rôles spécifiques du facteur TNF-α

Le TNF-α possède de très nombreuses activités en lien ou non avec la réaction inflammatoire et que nous allons préciser.

2.5.1 Rôles du TNF-α en dehors de l'inflammation

Comme son nom l'indique, le TNF-α a la capacité de provoquer la lyse de cellules tumorales par nécrose ou par apoptose (Chatenoud *and* Bach, 2008). Cette activité a été observée pour la première fois au début du XXème siècle par un chirurgien du nom de William Coley. Ce dernier avait remarqué que les tumeurs de patients développant certaines affections bactériennes devenaient nécrotiques, et que des surnageants dérivés de diverses cultures bactériennes induisaient une nécrose des tumeurs.

Par la suite, un facteur dont la production était stimulée par certaines endotoxines présentes dans les surnageants a été identifié. Il s'agissait du TNF qui possède un effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales, mais pas sur les cellules normales (Goldsby, *et al.*, 2003).

En effet, l'une des voies de signalisation de l'apoptose par les lymphocytes T cytotoxiques fait intervenir le TNF-α et le TNF-R1. Cette voie est appelée voie des récepteurs de mort. La fixation du TNF-α exprimé à la surface des LTc sur son récepteur présent au niveau de la cellule cible induit une cascade de réactions intra-cellulaires conduisant à la mort de la cellule (Espinosa *and* Chillet, 2010b).

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

Il semble en revanche que la présence de cette cytokine en excès ait une action délétère (Gardam, *et al.,* 2003). En effet, des taux élevés de TNF-α retrouvés, chez l'homme, dans des échantillons de liquide de lavage broncho-alvéloaire semblent être associés à la présence de nécrose tissulaire et à la formation de cavité au niveau pulmonaire (Tsao, *et al*., 2000).

Aucune relation de cause à effet entre ces deux observations n'a cependant été prouvée. Les mécanismes des interactions entre *Mycobacterium tuberculosis* et le TNF-α ne sont donc pas parfaitement élucidés.

Il semble toutefois que la production de TNF-α soit indispensable à la mise en place des mécanismes de défense anti tuberculeuse, mais qu'à l'inverse, un excès de production favorise la survenue de dommages tissulaires.

Enfin, le TNF-α est en grande partie responsable du choc septique observé lors d'infections importantes, donc lorsqu'il est produit en forte quantité. Un effondrement de la pression artérielle, une faiblesse cardiaque, une coagulation intra-vasculaire disséminée (due à une perte des propriétés anticoagulantes de l'endothélium) et des perturbations métaboliques du type hypoglycémie caractérisent cet état (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

2.5.2 Rôles du TNF-α dans l'inflammation

Comme pour les autres cytokines pro-inflammatoires, les effets biologiques du TNF-α dépendent de l'importance de sa production par les cellules.

A faible dose, son action sera principalement locale. Il va augmenter l'expression des molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales. Il va également stimuler la synthèse de chimiokines par les macrophages et les cellules endothéliales (Espinosa *and* Chillet, 2010a). Ces deux actions facilitent le recrutement sélectif des différents leucocytes : initialement celui des polynucléaires neutrophiles, puis celui des macrophages et lymphocytes (Abbas *and* Lichtman, 2003). De plus, la production des autres cytokines pro-inflammatoires, IL-1 et IL-6, est induite par le TNF-α (Weill *and* Batteux, 2003). Cette production de cytokines en cascade implique que la plupart des activités biologiques ne peuvent pas être reliées à une molécule en particulier.

A dose modérée, les effets deviennent systémiques et peuvent s'étendre à différents niveaux de l'organisme comme le montre la Figure n°15. Le TNF agit alors de concert avec IL-1 et 6, en particulier sur le foie et le système nerveux central. Ceci favorise la synthèse de certaines protéines par les hépatocytes et l'apparition de la fièvre par action sur l'hypothalamus (Espinosa *and* Chillet, 2010a).

Le TNF-α porte également le nom de cachectine (Piquet-Pellorce *and* Genetet, 2002). En effet il possède une action directe sur les adipocytes au niveau desquels il inhibe la lipoprotéine lipase. Cette enzyme permet l'assimilation des acides gras par l'organisme. En cas de synthèse prolongée de TNF, cette action va conduire à une diminution de la masse graisseuse et donc à un amaigrissement (Abbas *and* Lichtman, 2003).

De plus, le TNF agit en synergie avec l'IL-1 pour favoriser la fonte musculaire, une augmentation de la résorption osseuse par action sur les ostéoclastes et une baisse de l'appétit ce qui renforce le risque de cachexie et de lésion tissulaire en cas de synthèse prolongée dans le temps de ces cytokines (Piquet-Pellorce *and* Genetet, 2002).

Le TNF-α contribue donc à une grande partie de la destruction tissulaire caractérisant l'inflammation chronique, en particulier dans les rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique envisagés dans la première partie de ce travail.

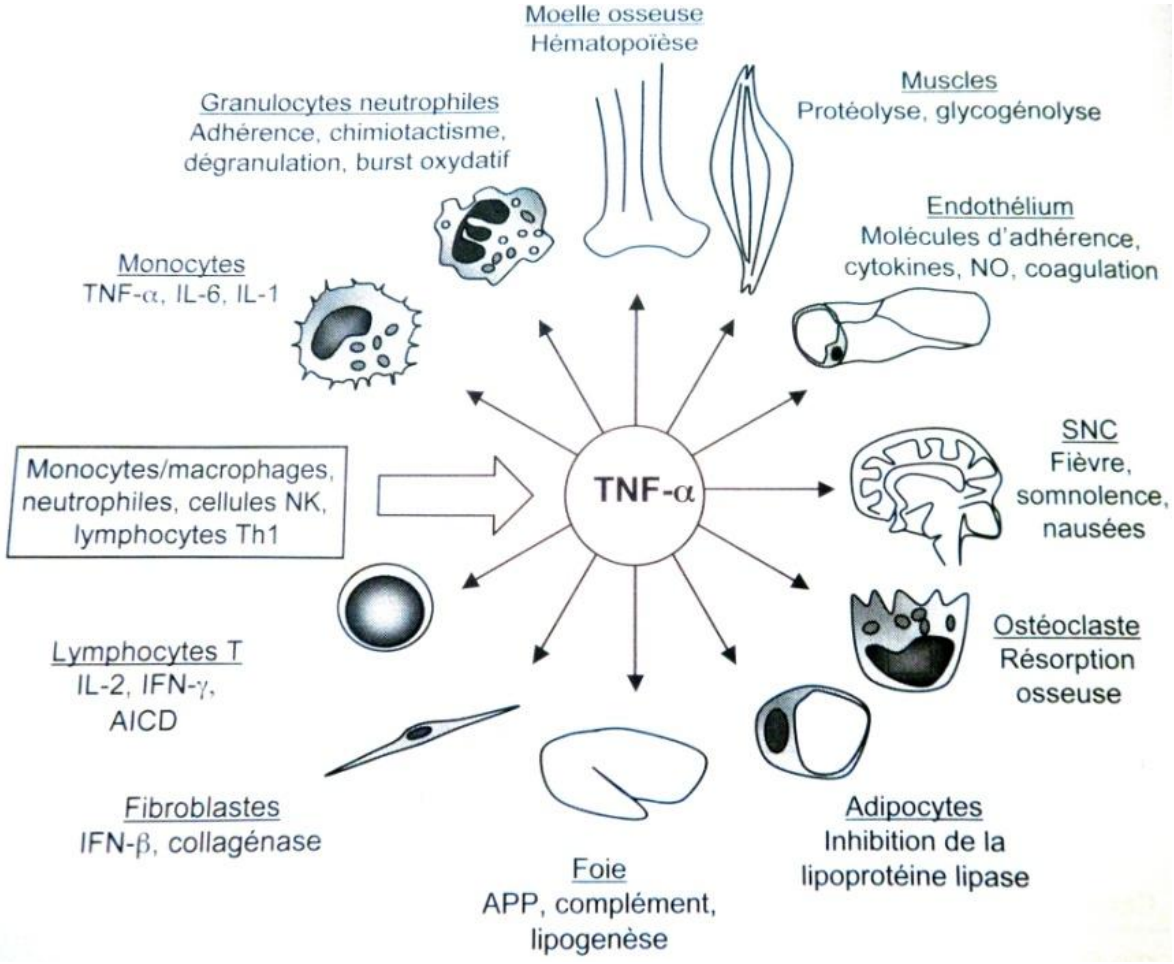


Figure n°15 : Les Principales activités biologiques du TNF-α (Espinosa *and* Chillet, 2010a)

De part, sa position centrale dans le phénomène inflammatoire et plus particulièrement dans le passage à la chronicité, le TNF-α est une cible de choix pour lutter contre l'inflammation chronique. Grâce à la relative homogénéité de sa structure, le développement de nouvelles thérapeutiques anti-inflammatoires a pu se faire et les biothérapies issues de ces travaux ont constitué une avancée majeure dans la prise en charge de plusieurs pathologies lourdes comme cela a été montré dans la première partie de ce travail.

Les biothérapies anti TNF-α

Sous le terme "biothérapies" sont regroupées différents traitements découlant des avancées considérables réalisées dans les domaines de la biologie cellulaire et moléculaire. C'est la meilleure compréhension du mécanisme inflammatoire en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde qui est à l'origine de l'élaboration des anti-TNF. Ces derniers ne constituent que l'une des nombreuses voies de recherche de biothérapies pour le traitement des pathologies inflammatoires qui ont été décrites dans la première partie, mais il s'agit très certainement de la voie la plus développée et la plus aboutie à l'heure actuelle. En effet la famille des anti-TNF compte aujourd'hui cinq représentants sur le marché dont quatre peuvent être dispensés en officine de ville.

Cette partie décrit dans un premier point les différentes techniques élaborées pour s'opposer à l'action du TNF-α. Un deuxième point détaille les différentes spécialités disponibles sur le marché en insistant sur les indications et les particularités de chacune. Les points suivants sont consacrés aux caractéristiques communes des anti-TNF et portent sur leur cinétique, leurs précautions d'emploi, leurs effets indésirables, leurs risques à long terme.

1. Techniques d'obtention des molécules anti TNF-α

L'étude approfondie de la réaction inflammatoire au niveau cellulaire, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde, a permis de mettre en évidence que le TNF-α pouvait être une cible thérapeutique. Des moyens pour s'opposer à ses actions ont donc été recherchés et deux grandes techniques ont pu être élaborées.

La première qui sera traitée dans le point suivant consiste à bloquer l'action du facteur TNF-α grâce à des anticorps monoclonaux dirigés contre ce dernier. Cette technique est à la fois la plus ancienne et la plus récente puisque les premiers et les derniers anti-TNF qui ont été mis sur le marché sont des anticorps monoclonaux.

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

1.1 Anticorps monoclonaux anti-TNF

Les recherches en immunologie et génétique ont permis très tôt l'obtention d'anticorps monoclonaux comme cela sera développé dans le premier point. Toutefois les applications thérapeutiques ne sont apparues que plusieurs années après en raison notamment de problèmes de tolérance. Les points qui suivent tentent d'expliquer ce décalage. Tout d'abord en rappelant la structure complexe des immunoglobulines ensuite en détaillant les techniques mises au point pour améliorer la tolérance à ces anticorps monoclonaux.

1.1.1 Mise au point d'un anticorps monoclonal

Georges KHOLER et César MILSTEIN au milieu des années 1970 ont ouvert la voie à l'élaboration d'anticorps monoclonaux utilisables à des fins thérapeutiques.

Leurs travaux qui ont été récompensés par le prix Nobel de médecine en 1984 portaient d'une part sur une technique permettant d'obtenir des cellules hybrides à partir de cellules de myélomes et de lymphocytes B de souris. Un milieu particulier permet de sélectionner les cellules ayant fusionné. Ces hybridomes possèdent alors la capacité de se multiplier indéfiniment, comme les cellules de myélome. Les clones obtenus produisent tous un type particulier d'anticorps, on parle alors d'anticorps monoclonal.

Par ailleurs, ces travaux portaient sur la sélection d'un type particulier d'hybridomes, produisant l'anticorps monoclonal d'intérêt. Le préalable étant d'avoir exposé à l'antigène cible la souris dont on va utiliser les lymphocytes (Köhler *and* Milstein, 1975). Cette technique étant automatisable, elle rendait possible la production à grande échelle d'anticorps monoclonaux dirigés contre une cible sélectionnée et les perspectives que cela dégageait étaient innombrables. Tous les anticorps développés selon ce modèle sont désignés par le suffixe « mab » (*monoclonal antibody)*.

1.1.2 Rappels sur la structure des anticorps

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

Il existe cinq isotypes d'immunoglobulines humaines qui se différencient principalement par leurs chaines lourdes (IgA, IgD, IgE, IgG et IgM possédant respectivement une chaine lourde de type α, δ, ε, γ et μ).

Chaque chaine légère possède un domaine constant (CL) et un domaine variable (VL). Tandis que chaque chaine lourde possède trois ou quatre domaines constants (CH) selon l'isotype et un domaine variable (VH) (Figure n°16).

La partie constante de l'immunoglobuline peut interagir avec différentes cellules du système immunitaire (macrophages, neutrophiles, cellules NK…) pour induire des fonctions effectrices et permettre, entre autre, d'éliminer les complexes immuns formés. Ce recrutement est également responsable du phénomène de cyto-toxicité induite par les anticorps (ADCC). Cette partie constante présente une certaine spécificité d'espèce.

La partie variable, quant à elle, permet de reconnaitre l'antigène de manière spécifique principalement grâce à ses régions dites hyper-variables ou CDRs (*Complementary Determining Regions*) qui se trouvent englobées dans une trame appelée *framework* (FR) (Desgranges, 2004).

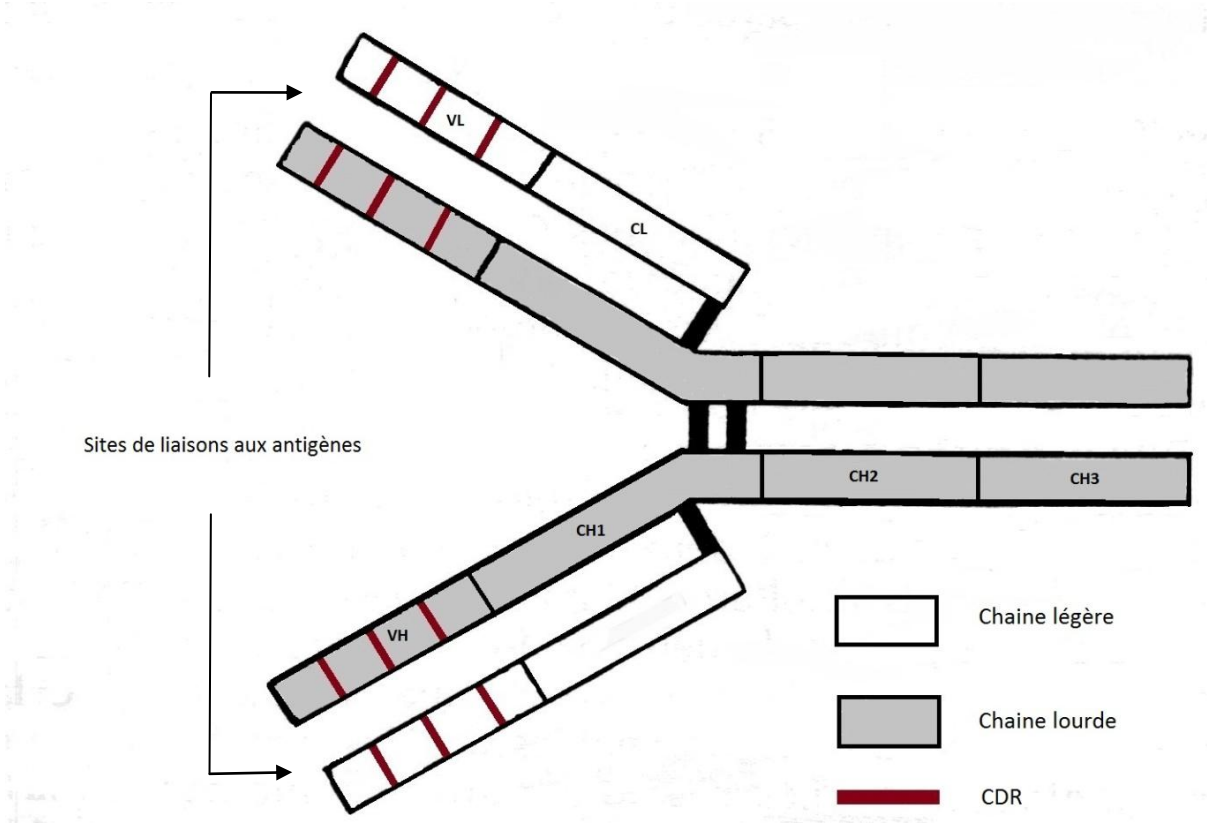


Figure n°16 : Schéma simplifié de la structure d'un anticorps

1.1.3 Développement d'anticorps thérapeutiques

Les applications thérapeutiques des anticorps monoclonaux n'ont pas été immédiates. En effet les anticorps produits étaient toujours d'origine murine ce qui posait plusieurs difficultés en vue de leur utilisation par injection chez l'Homme.

Comme cela a été décrit dans le point précédent, la partie constante présente une certaine spécificité et même si il n'y a pas de réelle barrière d'espèces, les anticorps de souris ne peuvent pas induire les fonctions effectrices de manière très efficace chez l'Homme.

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

De nombreux travaux ont alors été menés pour obtenir des anticorps monoclonaux plus humains et donc mieux tolérés. Les tentatives de manipulation cellulaire, par exemple l'utilisation de lymphocytes humains immortalisés par le virus Epstein Barr, ont connu quelques succès mais ne permettaient pas une production industrielle.

La, ou plutôt les, solutions sont venues du domaine de la biologie moléculaire et des immenses progrès faits dans ce domaine au cours des années 1980. On parlera alors de construction d'anticorps, tout d'abord chimériques dans le milieu des années 1980, puis humanisés et enfin humains dans les années 1990.

- Anticorps chimériques

Les anticorps chimériques possèdent une partie constante d'origine humaine et une partie variable d'origine murine, ils peuvent donc être considérés comme humains à environ 75% (Figure n°17). Pour les obtenir il a fallu isoler les séquences d'ADN codant les domaines VL et VH de l'immunoglobuline murine d'intérêt et les recombiner avec des séquences codant des domaines constants d'immunoglobuline humaine, l'expression de ces deux séquences recombinées perm*et al*ors d'obtenir un anticorps hybride humain-murin (Morrison, *et al.*, 1984).

Un tel anticorps conserve la spécificité et l'affinité pour l'antigène cible de l'anticorps murin de départ. Ceci tout en permettant une action effectrice optimale sur les cellules de l'immunité et en présentant une moindre immunogénicité chez le receveur grâce à la partie constante humaine (Bouliane, *et* al., 1984).

Le premier traitement anti TNF-α mis sur le marché, l'infliximab qui est toujours utilisé, est un anticorps chimérique. Toutefois, une partie de cette molécule étant d'origine animale, le système immunitaire des receveurs humains peut développer des anticorps contre les domaines variables d'origine murine (Lobuglio, *et al.*, 1989). C'est pourquoi des anticorps "plus humains" ont dû être développés.

- Anticorps humanisés

Les premiers anticorps dits humanisés ont été obtenus par greffage de CDRs d'anticorps murins (possédant la spécificité recherchée) sur un anticorps humain, en remplacement de ses propres CDRs (Figure n°17). Cette technique est appelée *CDR grafting* (Jones, *et al.*, 1986). Le choix de l'anticorps humain est fondamental car il faut que la trame des domaines variables des chaines lourdes et légères ait une structure permettant la greffe des CDRs murins. De plus la greffe peut se traduire par une perte de spécificité et d'affinité vis-à-vis de l'antigène, cette technique est donc particulièrement délicate.

Un autre moyen d'humanisation a été développé parallèlement et consiste à substituer certains acides aminés dans la séquence des domaines variables murins pour rendre la surface de ces derniers plus proches de celle de domaines humains et donc moins immunogènes. Cette technique porte le nom de *resurfacing* (Roguska, *et al.,* 1994). Elle a été utilisée pour humaniser un certain nombre d'anticorps monoclonaux.

De nombreux travaux ont été menés concernant des techniques d'expression et de sélection de fragments d'anticorps à la surface de phage ou de levures. Ces fragments sont le plus souvent de type scFv (*single chain variable Fragment*) et correspondent à l'association des domaines VL et VH. Il peut également s'agir de fragments recombinants de type Fab correspondant à l'association d'une chaine légère avec un segment peptidique constituant les domaines VH et CH1.

Ces techniques ont permis de constituer des banques de fragments d'anticorps qui peuvent être criblées pour sélectionner le fragment présentant la meilleure affinité pour une cible donnée. Ce dernier peut alors être utilisé pour reconstituer un anticorps monoclonal chimérique, humanisé ou humain (cas de l'adalimumab). Certains fragments sont utilisés en thérapeutique, après quelques modifications (cas du certolizumab).

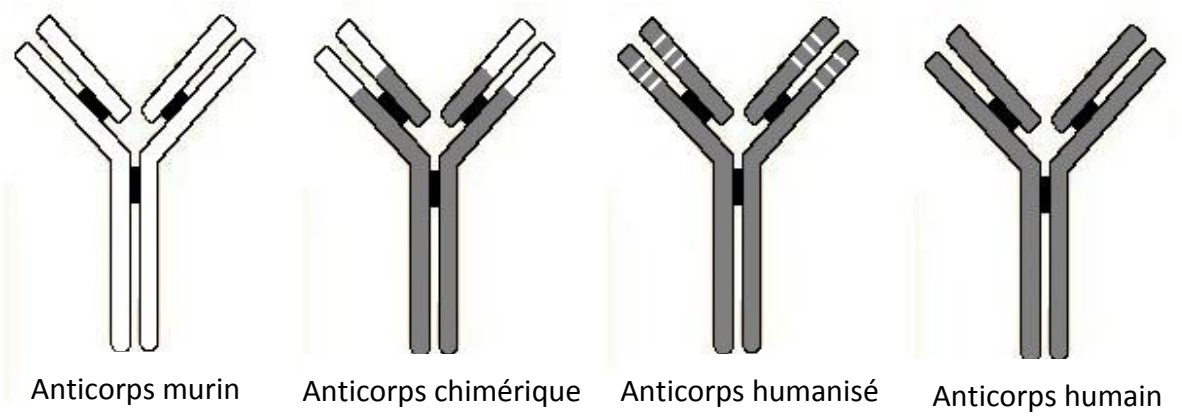
- Anticorps humains

Les avancées dans le domaine de la transgénèse ont permis par la suite d'obtenir des anticorps totalement humains. En effet, des souris modifiées génétiquement et produisant des anticorps humains ont pu être créées.

Pour ce faire, différentes techniques permettent de remplacer les *loci* codant les immunoglobulines murines par les *loci* humains équivalents. Des souris produisant des anticorps humains sont ensuite obtenues par croisement entre une lignée dans laquelle les *loci* d'immunoglobulines ont été inactivés et une autre possédant en partie les *loci* d'immunoglobuline humaine (Lonberg, *et al.*, 1994).

Ces souris génétiquement modifiées, comme n'importe quelles autres souris de laboratoire, peuvent être immunisées contre un antigène d'intérêt et peuvent servir à l'élaboration d'hybridomes et donc d'anticorps monoclonaux humains.

Les anticorps monoclonaux sont dénommés selon une nomenclature particulière, leur nom comporte toujours le suffixe « mab » précédé d'un radical qui diffère en fonction de leur nature (voir Figure n°17).



Anticorps murin

Anticorps chimérique
Suffixe « **xi**mab »
Exemple infliximab
(REMICADE®)

Anticorps humanisé
Suffixe « **zu**mab »

Anticorps humain
Suffixe « **mu**mab »
Ex : adalimumab
(HUMIRA®)
golimumab
(SIMPONI®)

Figure n°17 : Représentation de différents types d'anticorps monoclonaux anti-TNFα

Comme cela vient d'être décrit, la plupart des avancées concernant les anticorps monoclonaux ont porté sur la partie variable, qui reconnait l'antigène et qu'il a fallu rendre moins immunogène pour améliorer la tolérance à ces thérapeutiques.

La partie constante de l'anticorps monoclonal ne doit cependant pas être négligée car elle joue également un rôle dans l'efficacité du produit. Dans la grande majorité des cas, ces domaines constants proviennent d'une immunoglobuline humaine du type IgG1.

Cette sous classe d'immunoglobuline possède des caractéristiques intrinsèques (demi-vie plasmatique…) et une capacité d'induction de fonctions effectrices (ADCC, phagocytose…) qui sont intéressantes pour l'immunothérapie.

Cependant dans certaines situations thérapeutiques il peut être nécessaire d'éviter la fixation non spécifique aux tissus normaux ou d'éviter l'induction des mécanismes effecteurs. Pour cela, des parties constantes d'immunoglobulines de sous classe IgG2 ou IgG4 peuvent également être utilisées dans la construction d'anticorps monoclonaux (Siberil, *et al.*, 2005).

1.2 Protéines de fusion mimant le récepteur du facteur TNF

Parallèlement au développement des anticorps monoclonaux, des moyens thérapeutiques utilisant des protéines recombinantes copiant l'action de protéines endogènes ont été découverts. En effet, la régulation naturelle de l'action de la cytokine se fait par la production de récepteurs solubles qui inhibent de manière compétitive la fixation du TNF sur ses récepteurs membranaires et donc son activité. Plusieurs laboratoires de grandes firmes ont donc mené des projets visant à obtenir de telles molécules.

Les meilleurs résultats ont été obtenus en copiant une partie de l'un des récepteurs endogènes du TNF-α (le récepteur de type 2, TNFR2). Cette partie est un dimère de la protéine p75 correspondant au domaine de liaison extracellulaire du récepteur de type 2. Elle est donc susceptible de piéger le TNF-α. Ce projet sera le seul qui aboutira à une mise sur le marché, sous le nom d'étanercept (ENBREL®). Dans ce produit, le dimère de protéine p75 a été couplé à un fragment d'immunoglobuline humaine de la sous classe IgG1, fragment qui est restreint aux domaines CH2 et CH3 (voir figure n°18 p118). L'ensemble forme une protéine de fusion de 934 acides aminés, produite par génie génétique dans des cellules ovariennes de hamster chinois (Médicaments.pfizer.fr, 2012).

Cette protéine possède une très forte affinité pour le TNF-α qui lui permet d'inhiber très efficacement son activité.

2. Anti TNF utilisés actuellement en thérapeutique

Les points qui suivent présentent les caractéristiques des différents anti TNF-α du marché. Ces derniers sont présentés successivement par ordre chronologique d'AMM.

2.1 Infliximab (REMICADE®)

Infliximab, la molécule développée par le laboratoire Schering and Plough est la première biothérapie anti TNF-α. Son AMM européenne a été obtenue en août 1999. Elle ne comportait alors qu'une seule indication, dans le traitement des formes actives sévères ou fistulisées de maladie de Crohn de l'adulte.

Ce médicament est aujourd'hui encore réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est restreinte à certains spécialistes (en gastro-entérologie, médecine interne, chirurgie digestive, rhumatologie ou encore dermatologie) (HAS-santé.fr, 2013b).

2.1.1 Particularités

Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain-murin, produit par ADN recombinant dans des hybridomes de souris. L'immunoglobuline sur laquelle la molécule est construite est du type IgG1. Cet anticorps possède la capacité de se fixer de manière spécifique sur les différentes formes libres et membranaires de TNF-α mais pas le TNF-β (medicines.org, 2013). Sa demi-vie d'élimination est estimée entre 8 et 10 jours (theriaque.org, 2013a)

La molécule, de part sa structure chimérique présente une immunogénicité non négligeable. L'apparition d'anticorps anti-infliximab est une cause importante d'interruptions de traitement. Ces anticorps peuvent être responsables de réactions d'hypersensibilité immédiate lors de la perfusion et d'une baisse d'efficacité du traitement (Wolbink, *et al*., 2006). Le risque de développement d'anticorps anti infliximab est connu depuis longtemps, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde. Leurs effets ont été confirmés par plusieurs études récentes (Pascual-Salcedo, *et al.,* 2011). Il semblerait que dans la polyarthrite rhumatoïde, l'initiation du traitement par infliximab avec une dose faible, favoriserait la formation de ces anticorps (Ducourau, *et al.*, 2011).

Par ailleurs, dans le traitement de la maladie de Crohn, l'administration concomitante d'un immunosuppresseur réduirait le risque de développement de ces anticorps, à condition qu'il soit introduit avant l'infliximab (Baert, *et al.*, 2003). De plus une étude semble indiquer qu'un protocole d'accoutumance médicamenteuse pourrait prévenir les réactions indésirables immédiates liées à la perfusion d'infliximab dans la maladie de Crohn (Lelong, *et al.*, 2005). Toutefois le mécanisme qui permettrait une telle tolérance n'est pas connu et l'étude a été conduite chez un nombre réduit de patient.

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

2.1.2 Présentation et mode d'administration

Infliximab s'administre par voie intra-veineuse, en perfusion lente, le plus souvent sur une durée de deux heures. Le médicament se présente sous forme de flacons de poudre lyophilisée dosé à 100mg d'infliximab. La solution doit être reconstituée par ajout de 10 mL d'eau pour préparation injectable. La quantité de produit nécessaire pour le traitement sera ensuite diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. La perfusion doit débuter dans les trois heures suivant la reconstitution et la dilution du produit.

Le schéma d'administration varie selon l'indication et est adapté à l'efficacité. Il comporte en général deux premières injections à deux semaines d'intervalle puis une injection toutes les 6 à 8 semaines en traitement d'entretien (Thériaque.org, 2013a).

2.1.3 Indications actuelles

De nombreuses rectifications concernant les indications de REMICADE® ont été apportées à l'AMM du produit. Cette dernière comporte désormais neuf grandes indications dans différents domaines.

Dans le domaine de gastro-entérologie, dans lequel le produit était initialement indiqué, on dénombre aujourd'hui cinq indications principales :

- La maladie de Crohn active, modérée à sévère de l'adulte ainsi que la maladie de Crohn sévère et active de l'enfant de plus de 6 ans.

  En seconde intention (en cas de non réponse au traitement de fond conventionnel ou de mauvaise tolérance, et le plus souvent en association avec un traitement immunosuppresseur chez l'enfant).
- La maladie de Crohn fistulisée de l'adulte. Toujours en deuxième intention, chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement de fond conventionnel.
- La rectocolite hémorragique modérée à sévère de l'adulte et la rectocolite sévère et active de l'enfant de plus de 6 ans (lorsque les patients ne répondent pas, répondent mal ou présentent une mauvaise tolérance au traitement de fond conventionnel).

Dans le domaine de la rhumatologie, infliximab possède 3 indications principales :

- La polyarthrite rhumatoïde. Il est employé en association avec le méthotrexate. L'objectif est alors de réduire les symptômes mais surtout d'améliorer les capacités fonctionnelles. Cette association peut être mise en place, dans les polyarthrites rhumatoïdes actives, en cas de réponse inappropriée aux traitements de fond conventionnels, dont le méthotrexate (efficacité insuffisante ou mauvaise tolérance).

  Dans les cas de maladie active, sévère et évolutive, l'Infliximab peut être introduit en première intention toujours en association avec le méthotrexate.
- La spondylarthrite ankylosante active, sévère de l'adulte (en cas de réponse inappropriée aux traitements de fond conventionnels).
- Les formes actives et évolutives de rhumatisme psoriasique de l'adulte, toujours en cas de réponse inadéquate aux traitements conventionnels. Il doit être administré en association avec le méthotrexate, mais peut être utilisé seul en cas de contre-indication à ce dernier.

Enfin dans le domaine de la dermatologie, REMICADE® peut être un recours pour traiter certaines formes modérées à sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, en cas d'échecs, d'intolérances ou de contre-indications avec les autres traitements systémiques.

La commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) est chargée d'évaluer le Service Médical Rendu (SMR) de tous les médicaments utilisés en France. Concernant REMICADE®, le SMR a été jugé important pour toutes les indications décrites ci-dessus. L'amélioration du SMR quant à elle est jugée importante (niveau 2) pour l'utilisation en association avec le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.

Dans l'indication concernant le psoriasis, elle est jugée modérée (niveau 3). Ces niveaux d'ASMR sont partagés avec les autres anti TNF-α possédant ces indications en raison de l'absence d'étude comparative de l'effet des anti TNF-α entre eux (HAS-santé.fr, 2013b).

2.1.4 Voies de recherche

L'infliximab, comme les autres anti TNF-α, fait l'objet d'un nombre considérable de travaux de recherches dans le but notamment d'améliorer son utilisation et de découvrir de nouvelles indications.

Le schéma posologique pour chaque indication nécessite d'être affiné, des différences sont constatées entre les pays européens. Un consensus est donc recherché dans le but d'optimiser le traitement (de Vries, *et al.*, 2011).

La synergie d'action entre le méthotrexate et l'infliximab est également le sujet de nombreuses recherches. Elle semble bien établie dans la polyarthite rhumatoïde mais pas dans la spondylarthrite ankylosante (Ternant, *et al.*, 2012). Ce qui peut remettre en cause l'intérêt d'associer systématiquement les deux traitements en l'absence de contre-indication.

Des traitements par infliximab ont été expérimentés dans plusieurs maladies rares pour lesquelles il n'existe pas de traitement conventionnel ou dans des cas ne répondant pas aux traitements conventionnels. Ces expériences sont initiées sur la base des connaissances de la physiopathologie des maladies en question qui peuvent laisser penser que l'infliximab pourrait être efficace.

La molécule est donc utilisée en dehors de son AMM, sous la responsabilité du médecin prescripteur, dans des Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT).

Sans être des indications officielles, un certain nombre de ces PTT sont tout de même considérées comme temporairement acceptables par les instances de contrôle (ANSM, EMA, HAS).

C'est le cas pour l'utilisation dans :

- La maladie de Still (forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique), lorsque l'association méthotrexate et corticoïdes ne permet pas une réponse satisfaisante.
- La maladie de Takayasu réfractaire à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs (Theriaque.org, 2013b). Cette pathologie se traduit par une atteinte inflammatoire de la paroi des artères de gros calibre, en particulier l'aorte (Hachulla *and* Quemeneur, orpha.net, 2013).
- Certaines polyangéites microscopiques et certaines maladies de Wegener n'ayant pas répondu au traitement conventionnel par immunosuppresseurs (Theriaque.org, 2013b). Ces deux pathologies sont également des vascularites mais elles affectent plutôt les vaisseaux de petits calibres (Guillevin *and* Pagnoux, orpha.net, 2013).
- Certaines uvéites graves dont l'origine infectieuse a été écartée et dans lesquelles l'efficacité des corticoïdes et du méthotrexate est insuffisante.
- Certains cas de *Pyoderma gangrenosum* réfractaires au traitement conventionnel (Theriaque.org, 2013b). Il s'agit d'une atteinte dermatologique rare, d'origine inflammatoire et qui se traduit par des ulcérations cutanées récurrentes (Wollina, orpha.net, 2013).

D'autres utilisations, connues des instances de contrôle restent en attente d'évaluation par manque de données, c'est le cas pour certaines vascularites (maladie de Behcet, maladie de Horton, périartérite noueuse), pour la sarcoïdose qui est une granulomatose affectant principalement les poumons, ou encore pour la maladie du greffon contre l'hôte. L'infliximab a également été utilisé dans les formes systémiques graves de syndrome de Gougerot Sjrögen. Toutefois, depuis 2007 son efficacité dans cette indication est jugée insuffisante par les instances de contrôles (Theriaque.org, 2013b).

L'emploi de l'infliximab dans des cas d'amylose associée à une maladie inflammatoire chronique pourrait permettre de normaliser le syndrome inflammatoire et de bloquer la formation des dépôts amyloïdes (Fernandez-Nebro, *et al.,* 2010). Des données encourageantes concernent son utilisation dans des cas particuliers de polychondrites atrophiantes sévères et récidivantes avec une atteinte pulmonaire (Mpofu, *et al.*, 2003).

Une étude portant sur un cas de psoriasis pustuleux généralisé induit par un médicament, en l'occurrence l'hydroxychloroquine, évoque une efficacité spectaculaire de l'infliximab avec une amélioration dès le lendemain de la perfusion. La molécule avait été introduite suite à l'absence de résultat après deux semaines de traitement à base de dermocorticoïdes et de méthotrexate (Laresche, *et al.*, 2011).

Ces utilisations concernent des cas très particuliers et doivent encore être validées.

2.2 Etanercept (ENBREL®)

ENBREL® est le second anti TNF-α à avoir obtenu une AMM, en 2000. La molécule a été développée par les laboratoires Wyeth-Lederle d'après un concept qui le distingue de l'autre anti TNF-α de l'époque, l'infliximab. En 2002, la commission de transparence de l'AFSSAPS valide deux indications ; la première dans le traitement de certaines polyarthrites rhumatoïdes actives et la seconde comme traitement de certaines arthrites juvéniles chroniques polyarticulaires. Dans les deux cas il s'agit d'un traitement de seconde intention après échec des traitements de fond en particulier le méthotrexate. Mais l'étanercept constitue une avancée très importante dans la prise en charge de ces formes d'arthrites juvéniles idiopathiques pour lesquelles les alternatives thérapeutiques sont restreintes (HAS-santé.fr, 2013c).

2.2.1 Particularités

A la différence du REMICADE® et des autres anti-TNF-α qui seront traités ultérieurement, ENBREL® n'est pas un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur TNF-α.

Son mode d'action est inspiré de l'un des moyens de régulation naturelle de l'activité du TNF-α. A l'état physiologique, des récepteurs solubles inhibent de manière compétitive la fixation de la cytokine à ses récepteurs cellulaires. Certains de ces récepteurs, de type dimérique possèdent une capacité d'inhibition particulièrement puissante, ce sont donc eux qui ont servi à la construction de l'étanercept. La structure de la molécule a été décrite précédemment dans le point consacré aux récepteurs de fusion, elle est représentée sur la Figure n°18.

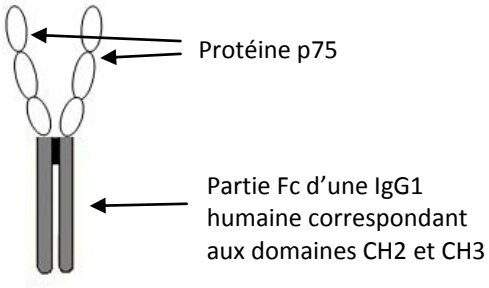


Figure n°18 : Représentation schématique de la molécule d'étanercept

La présence d'une partie de domaine constant d'immunoglobuline ne confère pas à la protéine la capacité d'induire des fonctions effectrices mais permet de prolonger sa demi-vie plasmatique qui est estimée à environ 70 heures (Thériaque.org, 2013c).

La structure entièrement humaine de la molécule la rend très peu immunogène, la production d'anticorps anti-étanercept est donc beaucoup plus rare que pour l'infliximab. De plus ces anticorps ne sont en général pas neutralisants car ils sont dirigés contre des épitopes de la région de fusion (médicaments.pfizer.fr, 2013).

Une étude japonaise a récemment comparé infliximab et étanercept concernant la relation entre la réponse au traitement et la concentration plasmatique du produit. Elle montre une importante corrélation entre la non-réponse au traitement et de faibles concentrations d'infliximab, en lien notamment avec la production d'anticorps anti-infliximab mais ne retrouve pas de liens entre de faibles concentrations d'étanercept et une absence de réponse. De plus aucune production d'anticorps anti-étanercept n'a été observée lors de cette étude (Hoshino, *et al*., 2012).

Par ailleurs, une autre étude a montré un lien entre la réponse au traitement et la concentration plasmatique d'étanercept mais ne mentionne pas la production d'anticorps anti-étanercept.

Les auteurs reconnaissent cependant que le mode de détection utilisé ne leur permettait pas de détecter de faibles quantités de ces anticorps. Ces dernières ne seraient toutefois pas susceptibles d'influer notablement sur l'efficacité du produit (Jamnitski, *et al.,* 2011).

L'absence d'indication en gastro-entérologie est une autre particularité de cette molécule. En effet, les essais réalisés chez les patients atteints de maladie de Crohn se sont révélés infructueux. Ces résultats peuvent s'expliquer par la différence dans le mode d'action de l'étanercept par rapport aux anticorps monoclonaux, en particulier l'infliximab.

Comme cela a déjà été précisé, l'étanercept n'induit pas de fonction effectrice malgré la présence d'un fragment Fc dans sa structure. Sa fixation sur les TNF-α exprimés à la surface des cellules ne conduit pas à la destruction de ces dernières, contrairement à la fixation d'anticorps monoclonaux comme l'infliximab.

L'action de la molécule repose donc uniquement sur sa capacité à neutraliser l'excès de cytokine pro-inflammatoire ce qui semble être efficace dans le traitement des rhumatismes inflammatoires tels que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante mais insuffisant dans le traitement des colites inflammatoires comme la maladie de Crohn (Sandborn, *et al.*, 2001).

Une étude réalisée chez des patients présentant des signes de spondylarthrites associés à une maladie de Crohn montre bien qu'ENBREL® améliore de façon spectaculaire les manifestations articulaires, mais ne permet pas de faire régresser les troubles gastro-intestinaux (Marzo-Ortega, *et al*., 2003).

2.2.2 Présentation et mode d'administration

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

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

- Seringue pré-remplie de 0,5 mL (soit 25 mg d'étanercept) ou 1 mL (soit 50 mg d'étanercept). Les deux formats sont présentés sous forme de coffret de 4 seringues avec 8 tampons alcoolisés permettant de réaliser 4 injections.
- Flacon de poudre et solvant destiné à la reconstitution d'une solution renfermant 25 ou 50 mg de produit. Un dosage de 25 mg/mL est venu compléter l'offre thérapeutique sous ce format. Il est destiné à l'utilisation en pédiatrie qui nécessite d'administrer une dose précise de produit, adaptée au poids de l'enfant et à l'indication.

  La présentation se fait toujours sous forme de coffret avec le nécessaire pour la reconstitution et l'administration (flacons de poudre, seringues pré-remplies pour la reconstitution, seringues vides pour l'administration, aiguilles et tampons alcoolisés). Les coffrets permettent 4 administrations de 25 ou 50 mg ou 8 au maximum pour le dosage à 25 mg/mL.
- Stylo pré-rempli équipé du système MYCLIC®, renfermant 1 mL soit 50 mg d'étanercept (HAS-santé.fr, 2013b). Cette forme est appropriée pour une auto administration par le patient. Le système MYCLIC® permet de faciliter et de sécuriser l'auto injection (voir annexe 2). Le stylo pré-rempli ne nécessite pas de préparation. Il est donc parfaitement adapté à une utilisation par des personnes qui ne sont pas des professionnels de santé (theriaque.org, 2013c).

Actuellement le solvant de la forme pédiatrique dosée à 25 mg/mL renferme de l'alcool benzylique. Le comité pédiatrique de l'agence européenne du médicament a récemment émis des réserves concernant cet excipient suite à la survenue d'effets indésirables graves, chez des nouveaux nés prématurés, après administration par voie intra- veineuse de produit renfermant cette substance. Bien que la spécialité ne soit pas destinée à la voie intra veineuse, ni à l'administration chez les prématurés, une nouvelle forme dosée à 10 mg d'étanercept et se reconstituant uniquement avec de l'eau pour préparation injectable a été développée. Elle sera destinée aux enfants de faibles poids et est en attente d'évaluation.

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

Le schéma d'administration est d'une à deux injections par semaine selon l'indication (HAS-santé.fr, 2013c).

2.2.3 Indication actuelles

ENBREL® possède aujourd'hui cinq grandes indications reconnues et validées par les instances de contrôle.

En rhumatologie, l'étanercept n'est indiqué en première intention que dans la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive de l'adulte.

Pour toutes les autres indications, il s'agit d'un traitement de seconde intention, après échec ou réponse inadéquate des traitements de fond conventionnels.

Les autres indications d'ENBREL® en rhumatologie concernent :

- Les formes modérément à sévèrement actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, en association avec le méthotrexate ou en monothérapie lorsqu'une poursuite du traitement par méthotrexate n'est pas adaptée.
- Le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte.
- Le traitement de la spondylarthrite ankylosante active et sévère de l'adulte.
- Différentes formes d'arthrites juvéniles idiopathiques actives de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent, formes polyarticulaires chroniques, formes avec oligoarthrites extensives, avec enthésopathies (12 ans dans ce cas) ou encore avec arthrites psoriasiques (12 ans dans ce cas), le plus souvent en monothérapie.

En dermatologie, ENBREL® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques en cas de contrôle inadéquat, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques. Cet emploi est restreint aux formes modérées à sévères chez l'adulte et aux formes sévères et chroniques chez l'enfant à partir de 6 ans.

La commission de transparence de la HAS a évalué le Service Médical Rendu (SMR) par ENBREL® dans ses différentes indications.

Il est jugé important pour toutes les indications en rhumatologie et pour l'indication dans le psoriasis de l'adulte. Pour l'indication dans le psoriasis chez l'enfant, le SMR n'est que modéré en raison de l'efficacité assez moyenne et de l'incertitude concernant les effets indésirables à long terme.

L'ASMR est partagée avec les autres anti TNF-α possédant les mêmes indications. Elle est donc importante en rhumatologie (niveau 2) et modérée dans le traitement du psoriasis de l'adulte (niveau 3).

Concernant les indications spécifiques d'ENBREL®, l'ASMR est jugée importante (niveau 2) dans les formes particulières d'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant à partir de 2 ans et mineure (niveau 4) dans les formes décrites de psoriasis chez l'enfant à partir de 6 ans (HAS-santé.fr, 2013c).

2.2.4 Voies de recherche

De nombreuses études sont actuellement menées dans le but de déterminer si la molécule peut présenter un intérêt dans le traitement de diverses pathologies inflammatoires. Il s'agit souvent de maladies peu fréquentes et pour lesquelles il n'existe que très peu d'alternatives thérapeutiques. ENBREL® est donc utilisé hors AMM, dans l'attente de données suffisantes pour évaluer son rapport bénéfice/risque.

C'est le cas actuellement dans la maladie de Horton, la maladie de Still réfractaire au traitement de fond conventionnel par corticoïdes et méthotrexate, et dans le syndrome TRAPS (*TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome*). Ce syndrome, qui se traduit par une fièvre périodique, semble lié à la présence de gènes particuliers codant le récepteur au TNF de type 1 (les gènes TNFR1 ou TNFRs1). Chez les individus porteurs de ces gènes, les récepteurs solubles au TNF qui régulent l'activité de la cytokine sont en nombre anormalement réduit lors des poussées inflammatoires ce qui pourrait expliquer les poussées de fièvre.

Il s'agit donc d'une forme particulière de fièvre périodique héréditaire dans laquelle les traitements habituels de ces affections n'ont pas d'efficacité (colchicine) ou ont une efficacité réduite (corticoïdes par voie générale) et nécessitent des doses importantes.

L'emploi de la molécule dans des cas de maladie du greffon contre l'hôte cortico-résistante est également en cours d'évaluation (ANSM, 2013a).

Un avis défavorable a été rendu suite à l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'autres utilisations hors AMM d'étanercept. L'utilisation est jugée non acceptable dans la sarcoïdose, le syndrome de Gougerot Sjörgen, et la maladie de Wegener (theriaque.org, 2013d).

Des études ont récemment été menées dans le but d'évaluer l'intérêt que pourrait représenter la molécule dans le traitement de certaines douleurs neurologiques secondaires à des problèmes de hernie discale. Une étude, menée chez un nombre réduit de patients et concernant l'administration par voie locale de faible dose d'étanercept, a présenté des résultats prometteurs avec une amélioration clinique importante (Tobinick *and* Davoodifar, 2004), mais nécessitant d'être confirmés par des études plus poussées. Ces résultats ont été contredits par une étude de plus grande ampleur réalisée en double aveugle contre placebo (Cohen, *et al.,* 2007). Cette étude a elle-même fait l'objet de critique de la part des premiers auteurs car l'administration d'étanercept a été réalisée par voie intra-discale et non péri-discale (Tobinick, 2008).

Une autre étude a été réalisée cette fois en triple aveugle, avec une administration par voie sous cutanée et bien que son étendue réduite ne permette pas une exploitation statistique, cette étude ne montre pas de bénéfices dans l'utilisation d'étanercept par rapport à un placebo dans le traitement de la sciatique (Okoro, *et al.*, 2010).

Plusieurs essais cliniques français impliquent actuellement l'étanercept.

L'un d'entre eux a pour but d'évaluer le bénéfice clinique et la sécurité à long terme du traitement par ENBREL® chez des enfants et adolescents souffrant de formes oligoarticulaires étendues d'arthrites juvéniles idiopathiques, de formes d'arthrites associées à des enthésites ou de formes d'arthrites psoriasiques.

Un autre essai porte sur le traitement par étanercept de formes axiales de spondylarthrites sans signes radiographiques, dans le but d'étendre ses indications.

Un troisième essai clinique a pour but d'évaluer l'effet du traitement par ENBREL® sur la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des patients atteints de spondylarthrites ankylosantes (ANSM, 2013b).

2.3 Adalimumab (HUMIRA®)

HUMIRA® a obtenu sa première AMM européenne en 2003, et était alors porteur de nombreux espoirs. En effet, sa structure totalement humaine permettait d'espérer une moindre immunogénicité, ce qui était le principal inconvénient de son prédécesseur, REMICADE®. La molécule a été développée et commercialisée par le laboratoire Abbott. Sa première indication, validée en France en 2004, concerne le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate ou en monothérapie lorsque cela est impossible, et toujours en deuxième intention après échecs des traitements conventionnels. Comme cela sera détaillé dans un point spécifique, l'adalimumab obtiendra ensuite régulièrement de nouvelles indications pour devenir la biothérapie anti-TNF-α qui en compte le plus (HAS-santé.fr, 2013d).

2.3.1 Particularités

Adalimumab est le premier anticorps monoclonal recombinant humain à avoir obtenu une AMM en France. La molécule est exprimée dans des cellules ovariennes de hamster chinois (Siberil, *et al.*, 2005). Cette immunoglobuline est du type IgG1, les séquences qui la composent ont été sélectionnées à partir d'une banque de séquences obtenue par *phage display*. Cette sélection a permis d'obtenir une molécule de très haute sélectivité et de très haute affinité pour le TNF-α, tout en étant parfaitement similaire à une IgG humaine (Mease, 2007). La demi-vie d'élimination du produit est d'environ 14 jours (thériaque.org, 2013e).

Tout comme l'infliximab, adalimumab possède la capacité de se fixer aux TNF-α circulants et membranaires, il empêche donc ces derniers de se coupler à leurs récepteurs pour exercer leur action pro-inflammatoire. De plus une étude *in vitro* a montré que la molécule est capable d'induire l'apoptose de monocytes humains activés *(Shen, et al.*, 2005). Cette propriété semble être spécifique aux anticorps monoclonaux. Elle pourrait permettre d'expliquer l'absence d'efficacité d'ENBREL® dans le traitement de la maladie de Crohn à la différence de REMICADE® et HUMIRA® (Wong, *et al.*, 2008).

La structure entièrement humaine de l'adalimumab a été développée dans le but de réduire son pouvoir immunogène, ce qui semble efficace.

Une étude relève cependant la formation d'anticorps anti-adalimumab dont la présence semble corrélée avec une diminution de l'efficacité du traitement. Les résultats de cette étude et de celles menées avec infliximab ne peuvent pas être directement comparés car les méthodes de détection des anticorps ne sont pas les mêmes, il semble toutefois que la formation de tels anticorps est moins fréquente avec HUMIRA® qu'avec REMICADE® (Bartelds, *et al.,* 2007).

Des études poussées ont permis de mettre en évidence la formation d'anticorps anti-adalimumab qui semble plus fréquente au cours des monothérapies que lorsque le produit est associé au méthotrexate (Taylor, *et al* ., 2004).

2.3.2 Présentations et mode d'administration

Le médicament s'administre par voie sous-cutanée et comme pour l'étanercept, différentes formes ont été développées dans le but de permettre une utilisation ambulatoire.

Trois formes sont aujourd'hui disponibles en France.

Pour l'usage pédiatrique, une présentation en flacon renfermant une solution dosée à 40 mg/ 0.8 mL d'adalimumab a été développée. Cette présentation nécessite de prélever une quantité de produit réduite, adaptée à la surface corporelle de l'enfant et à l'indication.

Deux autres présentations sous formes de seringue et stylo pré-rempli existent et sont destinées à l'administration chez l'adulte. La quantité de produit dans chacune d'elle est de 40 mg pour 0.8mL de solution. La posologie peut atteindre 160 mg par administration dans certaines indications, en particulier en gastro-entérologie. L'administration doit donc être réalisée en 4 injections qui peuvent néanmoins être réparties sur deux jours (theriaque.org, 2013e).

Chaque présentation est disponible sous forme de coffrets renfermant les éléments nécessaires pour réaliser une à six injections selon le format (flacons avec adaptateurs, seringues et aiguilles, seringues pré-remplies, stylos pré-remplis et tampons imbibés d'alcool) (ema.europa.eu, 2013a). Le stylo pré-rempli est équipé d'un système d'injection spécifique, différent de celui de l'ENBREL® (annexe 3).

Le schéma d'administration varie selon les indications, il comporte en général une injection toutes les deux semaines. Des schémas avec une fréquence d'une injection par semaine sur de courtes durées peuvent être utilisés pour certaines initiations de traitement (theriaque.org, 2013e).

2.3.3 Indications actuelles

HUMIRA® est actuellement remboursé par la sécurité sociale française dans six indications chez l'adulte et dans une indication en pédiatrie, il s'agit donc de l'anti TNF-α qui possède le plus grand nombre d'indications.

Les indications d'adalimumab chez l'adulte sont :

- La polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement évolutive, en l'absence de réponse aux traitements de fond conventionnels, en particulier au méthotrexate, donc en seconde intention. Mais également en première intention dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive. Il est toujours recommandé d'utiliser adalimumab en association avec le méthotrexate, la monothérapie est réservée aux cas d'intolérance ou aux cas dans lesquels la poursuite du traitement par méthotrexate n'est pas envisageable.
- Le rhumatisme psoriasique actif et évolutif, en seconde intention lorsque le traitement de fond ne permet pas une réponse satisfaisante.
- La spondylarthrite ankylosante sévère et active en cas de réponse inadéquate aux autres traitements de fond.
- La maladie de Crohn active et sévère chez les patients pour qui un traitement de fond approprié par corticoïde et immunosuppresseur n'apporte pas de réponse suffisante ou chez qui un tel traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- La rectocolite hémorragique active modérée à sévère en cas de réponse inadéquate, de contre-indication ou de mauvaise tolérance avec le traitement de fond conventionnel par corticoïde et azathioprine ou 6-mercato-purine.
- Les cas graves de psoriasis en plaque chronique après échec de deux traitements systémiques au moins parmi la photothérapie, le méthotrexate, la ciclosporine.

En pédiatrie, adalimumab est indiqué dans le traitement des formes poly-articulaires évolutives d'arthrite juvénile idiopathique chez les enfants de plus de 4 ans.

La commission de transparence de la HAS a évalué le Service Médical Rendu (SMR) d'adalimumab et considère qu'il est important dans toutes ses indications (niveau 2). Toutefois, l'avis de la commission est que la molécule n'apporte pas d'amélioration du SMR par rapport aux autres anti TNF-α, REMICADE® et/ou ENBREL® (theriaque.org, 2013f).

2.3.4 Voies de recherche

Adalimumab peut être utilisé en dehors de son AMM dans le traitement de pathologies graves pour lesquelles les alternatives thérapeutiques sont restreintes.

Ces utilisations marginales restent le plus souvent de l'ordre de l'expérimentation et doivent encore faire l'objet d'évaluation pour devenir des indications officielles. Il semble que dans la grande majorité des cas, lorsqu'un recours aux anti TNF-α est envisagé pour ce type de traitement expérimental, le choix se porte en priorité sur l'infliximab et sur l'étanercept. Néanmoins quelques cas pour lesquels l'adalimubab est employé peuvent être relevés.

Dans certaines périartérites noueuses, et dans l'onycho-pachydérmo périostose psoriasique (qui est un sous type de rhumatisme psoriasique), les données sont trop faibles pour évaluer l'intérêt de la molécule.

Des résultats encourageants ont été observés dans la maladie de Behçet (Perra, *et al.,* 2012), en particulier après échec d'un traitement par infliximab (Olivieri, *et al.*, 2011).

Par ailleurs, adalimumab posséderait une efficacité intéressante dans le traitement de certaines polychondrites atrophiantes, (Lahmer, *et al*., 2010).

HUMIRA® pourrait également présenter un intérêt dans le traitement d'attaque de la maladie de Horton, une vascularite affectant des vaisseaux de gros et moyens calibres. En effet l'emploi d'un anti TNF-α pourrait permettre de réduire les doses de corticoïdes, c'est du moins l'hypothèse testée dans l'étude HECTHOR (ANSM, 2013c).

Les essais cliniques en cours actuellement en France impliquant l'adalimumab concernent le traitement d'enfants de 2 à 4 ans souffrant d'arthrite juvénile idiopathique, le traitement de certaines formes d'uvéites non infectieuses ainsi que le traitement d'uvéites associées à une arthrite juvénile idiopathique ou encore le traitement de formes périphériques de spondylarthrite (ANSM, 2013b).

2.4 Certolizumab pegol (CIMZIA®)

Le certolizumab marque l'arrivée d'une nouvelle génération d'anti TNF-α lorsqu'une première AMM lui est accordée en 2009, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Malgré une structure particulière lui permettant de se démarquer des autres biothérapies anti TNF-α, il ne représente aujourd'hui encore qu'une alternative à ces dernières.

2.4.1 Particularités

La molécule a été construite à partir d'un fragment Fab' provenant d'un anticorps monoclonal humain de type IgG4 (Winter, *et al,.* 2004). Les CDRs d'un anticorps murin, le HTNF40, ont été greffés sur la molécule afin de lui conférer son affinité et sa spécificité pour le TNF-α (Dinesen *and* Travis, 2007). Le choix de la trame sur laquelle les CDRs d'intérêts seront greffés est déterminant afin de conserver les propriétés de l'anticorps d'origine vis-à-vis de sa cible. La molécule est donc beaucoup plus légère qu'un anticorps puisqu'elle est réduite à ses domaines VL-CL + VH-CH1 (voir Figure n°19). De plus ce fragment est beaucoup plus simple à produire qu'un anticorps complet et peut être exprimé dans *E.coli* dans des fermenteurs, contrairement aux autres anti TNF qui ne peuvent être synthétisés que par des cellules de mammifères (Weir, *et al.,* 2002).

Une chaîne de polyéthylène glycol a été conjuguée à ce fragment Fab' dans le but d'allonger la demi-vie plasmatique du produit. Ce procédé a permis d'obtenir une demi-vie d'élimination équivalente à celle d'un anticorps complet soit environ 14 jours contre 70h pour ENBREL® (theriaque.org, 2013g). Cette pégylation permettrait également de réduire l'immunogénicité de la molécule (Dinesen *and* Travis, 2007).

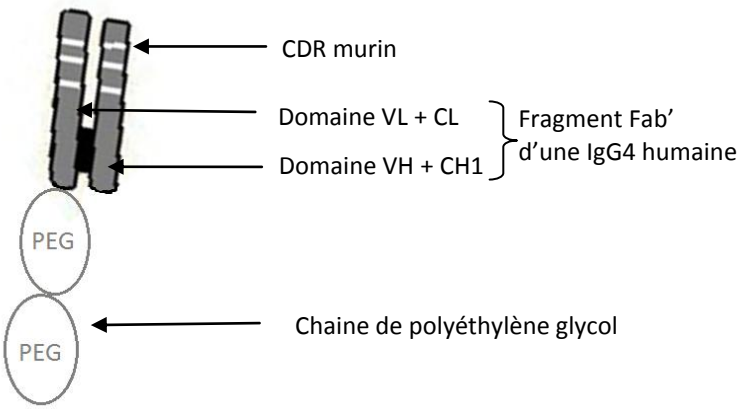


Figure n°19 : Représentation schématique de la molécule de certolizumab pegol

Le ralentissement de la vitesse d'élimination et la structure de la molécule semble permettre une meilleure pénétration du produit au niveau de la zone d'inflammation comparée à l'infliximab ou à l'adalimumab (Palframan, *et al*., 2009).

Le fragment Fab' confère au certolizumab la capacité de fixer et de neutraliser les deux formes de TNF-α, libres et membranaires. La molécule inhibe également la production d'IL-1 induite par le lipopolysaccharide tout comme l'adalimumab et l'infliximab mais pas l'etanercept.

La structure univalente de la molécule est une autre différence majeure par rapport aux autres anti TNF-α qui possèdent deux bras et forment donc des complexes immuns en se fixant sur les TNF-α trimériques. Ces complexes immuns sont associés *in vitro* à une action pro-inflammatoire sur les neutrophiles (Henry, *et al.*, 2007). Cette univalence ne semble pas diminuer l'action de la molécule qui a montré *in vitro* une affinité supérieure à celle de l'adalimumab et de l'infliximab et une plus grande capacité pour inhiber la libération de TNF par les monocytes.

Par ailleurs, la molécule est dépourvue de fragment Fc. Cette particularité permettrait de minimiser les effets de cytotoxicité dépendante du complément et de lyse cellulaire médiée par les anticorps (ADCC). Ces deux propriétés des autres anti TNF-α, en particulier l'adalimumab et l'infliximab, pourraient être responsables de certains problèmes d'intolérance (Nesbitt, *et al.*, 2007).

De plus l'absence de fragment Fc dans la structure de la molécule semble réduire très fortement le passage de la barrière placentaire, ce qui pourrait permettre une utilisation chez la femme enceinte (Mahadevan, *et a*l., 2013).

La molécule présente une certaine immunogénicité malgré sa structure humanisée. D'après les résultats des essais de phase III, des anticorps anti-certolizumab seraient retrouvés chez plus de 7 % des patients, et se révèleraient être neutralisants dans près d'un tiers des cas. L'apparition de ces anticorps abaisse la concentration plasmatique du produit et peut même diminuer l'efficacité du médicament chez certains patients. Une estimation prévoit un taux de patients présentant de tels anticorps de 15 % après 6 mois de traitement à la posologie usuelle. Toutefois, il semblerait qu'un traitement concomitant par méthotrexate réduise considérablement la fréquence de cette immunisation.

Les études de phase III montrent également un taux faible de réaction au site d'injection, qui devra cependant être confirmé avec une utilisation en auto injections (theriaque.org, 2013g).

2.4.2 Présentation et mode d'administration

Le produit est destiné à une administration par voie sous-cutanée. Il est disponible sous forme de seringue pré-remplie renfermant 1 mL soit 200 mg de certolizumab. Ces dernières sont présentées sous forme de coffret renfermant 2 seringues et 2 tampons alcoolisés. Après une formation sur la manipulation, le patient peut pratiquer lui-même les injections. Le schéma d'administration comporte un traitement d'initiation avec 4 injections de 400 mg espacées chacune de deux semaines puis un traitement d'entretien avec une injection de 200 mg toutes les deux semaines (theriaque.org, 2013g).

2.4.3 Indications actuelles

Les indications de CIMZIA® concernent les formes modérées à sévères de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, en l'absence de réponse aux traitements de fonds conventionnels, en particulier le méthotrexate. Il est recommandé que le produit soit utilisé en association avec ce dernier mais le certolizumab peut être employé en monothérapie en cas de contre indication ou d'impossibilité de poursuivre un traitement par méthotrexate.

Dans cette indication, le service médical rendu de CIMZIA® a été évalué comme important, mais l'amélioration de SMR en particulier par rapport aux autres anti TNF-α est jugé insuffisant. La molécule constitue donc une alternative thérapeutique, après échec de l'un des trois autres anti TNF-α (HAS-santé.fr, 2013e).

2.4.4 Voies de recherche

CIMZIA® est un médicament récent, de nombreuses études sont donc menées dans le but d'approfondir les connaissances sur sa tolérance et d'élargir ses indications. En France, deux essais cliniques de phase III ont pour but d'évaluer l'efficacité de la molécule dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante et dans celui du rhumatisme psoriasique (ANSM, 2013b).

Par ailleurs, dans certains pays comme les Etats-Unis ou la Suisse, le certolizumab possède déjà une indication dans le traitement de la maladie de Crohn. En France la molécule a été utilisée par certains services hospitaliers dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Toutefois, les résultats des études cliniques menées jusqu'à présent sont jugés inférieurs à ceux des autres anti TNF-α disponibles dans cette indication par les autorités européennes qui ont émis un avis négatif concernant l'utilisation du certolizumab dans la maladie de Crohn (Prescrire, 2009).

2.5 Golimumab (SIMPONI®)

SIMPONI® est le cinquième et dernier anti TNF-α apparu dans l'arsenal thérapeutique des pathologies rhumatismales de l'adulte. Sa première AMM date de 2009, mais il n'est sorti de la réserve hospitalière que depuis le premier août 2012. Il s'agit d'un anticorps monoclonal totalement humain qui se distingue des autres anti TNF-α par son schéma d'administration qui consiste en une seule injection mensuelle (contre 2 injections par mois avec HUMIRA®). Il ne représente qu'une alternative aux autres anti TNF-α disponibles dans les mêmes indications mais pourrait prendre une place plus importante grâce à ce schéma d'administration particulier.

2.5.1 Particularités

Golimumab a été développé sur des souris génétiquement modifiée pour produire des immunoglobulines humaines. Après immunisation de ces dernières contre le TNF-α humain, le clone produisant golimumab a été sélectionné pour ses caractéristiques, en particulier la quantité et la stabilité de la molécule produite ainsi que son affinité pour les différentes formes de TNF-α. La molécule est aujourd'hui produite à l'échelle industrielle sur des cultures cellulaires à l'aide de perfuseurs (Mazumdar *and* Greenwald, 2009).

Golimumab est donc un anticorps monoclonal humain de type IgG1 qui peut être considéré comme une version entièrement humaine de l'infliximab. En effet les régions constantes des deux molécules sont identiques. Seule la partie variable diffère puisque ces domaines sont d'origine murine dans l'infliximab alors qu'ils sont totalement humains pour le golimumab (Zhou, *et al.*, 2007).

Cette structure entièrement humaine permet de réduire l'immunogénicité de la molécule. Toutefois, des anticorps anti-golimumab ont été détectés chez près de 5 % des personnes traitées. Le faible nombre de cas ne permet pas de déterminer clairement l'effet de ces anticorps sur la tolérance et l'efficacité du produit, mais les anticorps testés se sont révélés être neutralisants dans la grande majorité des cas. Ce qui laisse supposer qu'ils pourraient réduire l'efficacité du médicament. Comme cela a déjà été observé avec les autres anti TNF-α, l'association d'un traitement par méthotrexate permet de réduire la fréquence de survenue de ces anticorps. La demi vie d'élimination du produit est estimée à 12 +/- 3 jours (theriaque.org, 2013h).

In vitro, le golimumab semble présenter une affinité pour le TNF-α circulant et une capacité d'inhibition de ce dernier, comparables à celles de l'etanercept et donc supérieures à celles de l'infliximab ou de l'adalimumab.

Il semble également capable d'induire les fonctions effectrices médiées par le fragment Fc telles que la lyse cellulaire dépendante des anticorps et la cytolyse médiée par le complément (Shealy, *et al.*, 2010). Ce qui ne parait pas surprenant puisque cette partie Fc est identique à celle de l'infliximab.

De nombreuses études *in vivo* ont été menées à travers le monde. Leurs résultats montrent que l'efficacité et la tolérance de SIMPONI® semblent comparables à celles des autres anti TNF-α, les données concernant la tolérance à long terme restent toutefois très limitées (theriaque.org, 2013h).

La formulation de la solution de SIMPONI® a été établie dans le but de minimiser le volume à injecter afin de réduire la douleur liée à l'injection (Kay *and* Rahman, 2009). Si le suivi post-commercialisation confirme ces résultats, le golimumab pourrait permettre d'améliorer le retentissement du traitement sur la qualité de vie des patients grâce à son schéma d'administration d'une injection par mois.

2.5.2 Présentation et mode d'administration

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

Le stylo pré rempli SMARTJECT® est un système d'injection différent des stylos d'ENBREL® ou HUMIRA® (annexe 4).

L'administration se fait par voie sous-cutanée avec une fréquence d'une injection par mois (theriaque.org, 2013h).

2.5.3 Indications actuelles

SIMPONI® est indiqué dans le traitement des trois principaux rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte :

- La polyarthrite rhumatoïde (toujours en association avec le méthotrexate) dans les formes actives, modérées à sévères, après échec d'un traitement conventionnel comprenant le méthotrexate.
- La spondylarthrite ankylosante active et sévère de l'adulte en cas d'absence de réponse avec les traitements conventionnels.
- Le rhumatisme psoriasique actif et évolutif, en monothérapie ou en association avec le méthotrexate et toujours en seconde intention lorsque la réponse aux traitements conventionnels s'avère inadéquate.

La commission de transparence de la HAS estime que le SMR de golimumab dans ces trois indications est important, mais conclut à l'absence d'ASMR par rapport aux autres anti TNF-α disponibles dans ces indications.

En ce qui concerne une indication chez les patients naïfs de traitement par le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde, la commission juge le SMR de golimumab insuffisant en raison de l'absence d'équivalence démontrée par rapport au traitement par méthotrexate.

La place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique de ces trois pathologies se situe donc en seconde intention comme une alternative aux autres anti TNF-α, toujours en association avec le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde et seul ou en association dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique (HAS-santé.fr, 2013f).

2.5.4 Voies de recherche

Un essai clinique français s'est terminé en février 2012 et avait deux objectifs. Dans un premier temps, étudier l'emploi de golimumab en association avec d'autres traitements de fond classiques des rhumatismes inflammatoires chroniques chez des patients n'ayant jamais reçu de biothérapies. Dans un second temps, évaluer l'intérêt d'une administration du produit par voie intra-veineuse chez les patients ayant obtenu une réponse partielle avec l'administration classique par voie sous-cutanée. Les résultats de cet essai ne sont pas encore publiés.

Un autre essai clinique français est en cours. Il s'agit d'une étude de phase II ayant pour but d'évaluer l'intérêt de golimumab dans le traitement de sarcoïdoses chroniques (ANSM, 2013b).

Au niveau mondial, d'autres essais sont actuellement en cours. Certains ont pour but de préciser les indications actuelles. D'autres doivent évaluer l'efficacité de la molécule dans d'autres indications, en particulier celles des autres anti TNF-α, les maladies inflammatoires chroniques des intestins, le psoriasis, et les arthrites juvéniles idiopathiques, mais également des sarcoïdoses ou encore certaines uvéites (clinicaltrials.gouv, 2013).

Le nombre d'essai en cours actuellement laisse supposer que de nouvelles indications de cette molécule sont à venir.

Le tableau II est une synthèse qui présente les principales caractéristiques des quatre molécules anti TNF-α actuellement sorties de la réserve hospitalière.

Tableau II : Caractéristiques différentielles des anti TNF-α disponibles en ville

	ENBREL® (etanercept)	HUMIRA® (adalimumab)	CIMZIA® (certolizumab pegol)	SIMPONI® (golimumab)
Généralités				
Première AMM en France	2000	2003	2009	2009
Structure chimique	Protéine recombinante mimant un récepteur naturel, couplée à un fragment Fc d'anticorps	Anticorps monoclonal humain	Fragment Fab d'anticorps chimérique couplé à une chaine de polyéthylène glycol	Anticorps monoclonal humain
Voie d'administration	SC	SC	SC	SC (IV)
Demi-vie d'élimination	70 heures	14 j environ	14 j environ	12 +/- 3 j
Propriétés pharmacodynamiques				
Neutralisation des formes circulantes et membranaires de TNF-α	Oui	Oui	Oui	Oui
Affinité pour la lymphotoxine-α (TNF-β)	Oui	Non observée	Nulle	Non observée
Propriétés effectrices *in vitro* (CDC ou ADCC)	Faibles	Oui	Nulles	Oui
Immunogénicité				
Détection d'anticorps dirigés contre la molécule au cours de monothérapie	Oui Ac non neutralisants	Oui Associés à une augmentation de la clairance	Oui	Oui Ac neutralisants *in vitro*
Incidence sur l'efficacité du traitement	Non observée	Diminution de l'efficacité Pas de corrélation observée avec la survenue d'effets indésirables	Diminution de l'efficacité	Population étudiée trop restreinte pour conclure à un effet sur l'efficacité ou la tolérance
Détection d'anticorps dirigés contre la molécule lors d'association avec le méthotrexate	Non documentée	Oui Très réduite comparée aux monothérapies	Oui Réduite comparée aux monothérapies	Oui Réduite comparée au golimumab seul

	ENBREL® (etanercept)	HUMIRA® (adalimumab)	CIMZIA® (certolizumab pegol)	SIMPONI® (golimumab)
Indications validées en rhumatologie				
Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, forme active, modérée à sévère En première intention	Oui Associé au méthotrexate ou monothérapie	Oui Associé au méthotrexate ou monothérapie	Non	Non
Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, forme sévère active et évolutive En seconde intention	Oui Associé au méthotrexate ou monothérapie	Oui Associé au méthotrexate ou monothérapie	Oui Associé au méthotrexate ou monothérapie	Oui Associé au méthotrexate
Rhumatisme psoriasique de l'adulte, forme active et évolutive	Oui En seconde intention	Oui En seconde intention	Non	Oui En seconde intention
Spondylarthrite ankylosante de l'adulte, forme sévère, active et évolutive	Oui En seconde intention	Oui En seconde intention	Non	Oui En seconde intention
Indications validées en gastro-entérologie				
Maladie de Crohn active, modérée à sévère de l'adulte	Non	Oui En seconde intention	Non	Non
Rectocolite Hémorragique active, modérée à sévère de l'adulte	Non	Oui En seconde intention	Non	Non
Indications validées en dermatologie				
Psoriasis en plaques chronique de l'adulte En deuxième intention	Oui Pour les formes sévères en échec pour au moins deux traitements systémiques	Oui Pour les formes modérées à sévères	Non	Non
Indications validées chez l'enfant				
Polyarthrite juvénile chronique En deuxième intention	Oui A partir de l'âge de 2 ans	Oui A partir de l'âge de 4 ans	Non	Non
Psoriasis en plaque juvénile, formes chroniques et évolutives	Oui A partir de 6 ans	Non	Non	Non

	ENBREL® (etanercept)	HUMIRA® (adalimumab)	CIMZIA® (certolizumab pegol)	SIMPONI® (golimumab)
Autres indications figurant dans les AMM				
Spondylarthrite ankylosante, formes axiales sévères sans signes radiologiques	Non	Oui (Pas de prise en charge)	Non	Non
Maladie de Crohn, formes actives et sévères chez l'enfant En deuxième intention	Non	Oui A partir de 6 ans (Pas de prise en charge)	Non	Non
Oligoarthrite juvénile, formes extensives En deuxième intention	Oui A partir de 2 ans (En cours d'évaluation)	Non	Non	Non
Arthrite juvénile psoriasique En deuxième intention	Oui A partir de 12 ans (En cours d'évaluation)	Non	Non	Non
Arthrite juvénile avec enthésite En deuxième intention	Oui A partir de 12 ans (En cours d'évaluation)	Non	Non	Non

2.6 Molécules en développement

Les biothérapies ciblant le facteur TNF-α actuellement disponibles présentent toutes des inconvénients, des défauts, des failles. Cependant l'efficacité de ces thérapeutiques a confirmé que le TNF-α est une cible de choix pour permettre de traiter de nombreuses pathologies. Les recherches se poursuivent donc pour trouver de nouvelles molécules mieux tolérées. Plusieurs pistes ont déjà été explorées avec toutefois assez peu de résultats.

2.6.1 CDP-571

Le CDP-571 est un anticorps monoclonal anti TNF-α humanisé. L'une de ces particularités est qu'il s'agit d'une immunoglobuline de type IgG4, ce qui suffit à le différencier de l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab qui sont des IgG1.

Plusieurs essais ont été menés pour évaluer son efficacité dans la maladie de Crohn. Malgré une bonne tolérance, l'efficacité de la molécule est insuffisante pour envisager de poursuivre son développement clinique dans cette indication (Sandborn, *et al.*, 2004).

2.6.2 Onercept

L'onercept n'est pas un anticorps monoclonal, il s'agit d'une protéine recombinante qui est une copie de l'un des récepteurs naturel au TNF-α. L'approche est donc similaire à celle de l'etanercept, piéger le facteur TNF-α, inhibant ainsi de manière compétitive sa fixation sur les récepteurs naturels et donc ses actions pro-inflammatoires. La différence majeure est le récepteur copié puisqu'il s'agit de la forme soluble du récepteur p55 dans ce cas.

Les résultats d'une étude clinique menée dans la maladie de Crohn montraient une bonne tolérance mais une efficacité insuffisante (Rutgeerts, *et al.*, 2006). D'autres études menées dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique ont dû être arrêtées avant leur terme. En effet la survenue de plusieurs cas de syndrome d'inflammation systémique rendait la balance bénéfice/risque très défavorable (Papp, 2010).

2.6.3 Pegsunercept

Le pegsunercept copie également le récepteur p55 dans le but de piéger le TNF-α. L'une des particularités est que la protéine recombinante produite sur *E. Coli* a ensuite été couplée à une chaîne de polyéthylène glycol pour allonger sa demi-vie plasmatique (Edwards, *et al.*, 2003).

Les résultats des essais de phase II chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde semblent encourageants. Bien qu'ils doivent encore être confirmés par des études à plus grande échelle, ils montrent une bonne tolérance et une efficacité qui pourrait être comparée à celle des autres anti TNF du marché (Furst, *et al.*, 2005).

2.6.4 Nouvelles voies de recherches

Une molécule de très faible poids moléculaire possédant la capacité d'induire la dissociation du trimère qui constitue le TNF-α a été découverte. Elle pourrait constituer un nouveau moyen pour s'opposer à l'action du TNF-α (He, *et al.*, 2005).

De nombreux travaux de recherche se concentrent actuellement sur des cibles qui permettraient de bloquer la transmission du signal pro-inflammatoire au niveau intracellulaire.

C'est ainsi que de nouvelles molécules capables d'inhiber la MAP kinase p38 ont été mises au point. La MAP kinase p38 est une enzyme impliquée dans la transmission, au niveau intracellulaire, de signaux induits par les cytokines pro-inflammatoires. L'inhibition de cette enzyme est étudiée depuis plus de dix ans car elle permettrait de réduire la libération de TNF-α par différentes cellules, en particulier des monocytes et des macrophages (Wadsworth, *et al.*, 1999).

Les premiers inhibiteurs qui ont été mis au point ont aujourd'hui des applications en cancérologie (Antoon, *et al*., 2012) et de nouveaux inhibiteurs ont été recherchés dans le but de trouver de nouveaux anti TNF-α (Miwataschi, *et al.*, 2005).

Parmi eux, la molécule DBM1285 semble particulièrement prometteuse, des études *i*n *vitro* ont démontré son action sur la libération de TNF-α par des macrophages. Une étude menée *in vivo* chez la souris a confirmé sa capacité à réduire le taux de TNF-α circulant. Cette molécule semble d'autant plus intéressante qu'elle pourrait être administrée par voie orale (Kang, *et al.*, 2010).

Une autre molécule avec des propriétés similaires et présentant une efficacité chez la souris après administration *per os* est en cours d'étude. Il s'agit de la molécule dénommée KR-003048 (Montalban, *et al.*, 2010).

Les points qui suivent vont détailler les spécificités des anti TNF-α qui sont partagées par la plupart des molécules. Toutes requièrent en effet les mêmes précautions d'emploi, présentent les mêmes interactions médicamenteuses et des effets indésirables comparables. Les conséquences à long terme de ces traitements, observées avec les spécialités les plus anciennes semblent également pouvoir être élargies aux produits les plus récents car elles relèvent principalement du type de molécule et de leur mode d'action.

3. Pré-requis à l'instauration d'un traitement anti TNF-α

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

Les points suivants présentent le contenu du bilan préalable à l'instauration du traitement ainsi que les principales contre-indications et interactions concernant ces médicaments. Un point particulier est consacré à la relation entre les traitements par anti TNF-α et la tuberculose, la survenue de tuberculose étant l'une des complications majeures mise en lumière par les différents essais cliniques.

3.1 Bilan médical pré-thérapeutique

Les biothérapies anti TNF-α, de part leur composante immunosuppressive notamment, requièrent des précautions d'emploi particulières et nécessitent la réalisation d'un bilan médical avant leur instauration. Ce bilan doit permettre de s'assurer de l'absence de contre-indications relatives ou absolues.

Tout d'abord, un examen clinique doit permettre de vérifier l'absence de signes d'infections (fièvre, adénopathies) et de risques d'infections (plaies, caries, infection chronique contrôlée). Cet examen doit également rechercher des signes de néoplasies, d'hémopathie ou encore de pathologie démyélinisante. Une insuffisance cardiaque décompensée ou une insuffisance broncho-pulmonaire doivent être détectées lors de cet examen clinique.

Des analyses biologiques doivent compléter ou confirmer les observations cliniques. Elles comportent un hémogramme, un bilan hépatique, une électrophorèse des protéines sériques. La recherche d'anticorps antinucléaires est également demandée ainsi que celle d'anticorps anti ADN natifs si la première est positive. La sérologie des hépatites B et C doit également être réalisée ainsi que celle du VIH avec l'accord du patient.

Par ailleurs, un test de grossesse est réalisé pour toutes les femmes en âge de procréer. Ces dernières devant ensuite maintenir une contraception pendant toute la durée du traitement.

Le statut vaccinal du patient doit être parfaitement connu et une mise à jour des vaccinations est réalisée (dans l'idéal au moins un mois avant le début du traitement pour les vaccins vivants). Les vaccins contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque sont systématiquement proposés (ci-net.com, 2013). Une attention particulière est portée au statut immunitaire vis à vis de la tuberculose (voir point spécifique anti TNF-α et tuberculose).

3.2 Contre-indications

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

Les points suivants détaillent successivement les principales contre-indications absolues et relatives apparaissant dans les monographies des différentes spécialités.

3.2.1 Hypersensibilités

L'hypersensibilité à la molécule active ou à l'un des excipients de la formule est toujours une contre indication absolue à l'emploi du produit. Les hypersensibilités aux anti TNF sont surtout fréquentes avec l'infliximab qui est toujours administré en perfusion lente et en milieu hospitalier (theriaque.org, 2013a).

Ces réactions restent fréquentes avec l'étanercept (theriaque.org, 2013c). Pour les autres molécules, une hypersensibilité à la molécule avec risque de choc anaphylactique ne peut pas être exclue mais les problèmes qui se posent le plus fréquemment concernent certains composants annexes.

Les protège-aiguilles des seringues pré-remplies d'ENBREL®, HUMIRA®, SIMPONI®, sont composés de latex naturel. Ces spécialités présentent donc un risque de réaction anaphylactique chez les personnes sensibles au latex (theriaque.org, 2013c, e, h).

Par ailleurs certaines formules renferment des excipients à effets notoire, le sorbitol dans la solution de golimumab. L'emploi du médicament doit donc être évité chez les patients présentant une intolérance génétique au fructose (theriaque.org, 2013h).

3.2.2 Anti TNF et infections

La principale contre-indication absolue à ces traitements est l'existence d'une infection active, qu'elle soit aigüe ou chronique, d'origine bactérienne, virale ou fongique. La tuberculose (voir partie spécifique) et les infections virales graves par le VIH, le VHB ou le VHC sont particulièrement recherchés. Cependant tout foyer infectieux, dentaire, ORL, urinaire, digestif, peut présenter un risque vital s'il n'est pas écarté avant le début du traitement.

Par ailleurs, de nombreuses situations présentant un risque d'infection ou de réinfection doivent être prises en considération avant d'instaurer le traitement. Par exemple en cas de fistule digestive chez un patient atteint de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec risque important de surinfection ou de diabète non contrôlé, en cas de plaie chronique du type ulcère cutanée, en cas d'antécédents d'herpès génital ou d'infection grave comme un sepsis sur une prothèse dans l'année précédente ou encore chez les patients possédant une sonde urinaire à demeure (cri-net.com, 2013). L'avis d'un spécialiste est alors indispensable pour évaluer le plus précisément possible le risque infectieux et les différentes situations doivent être traitées au cas par cas.

3.2.3 Anti TNF et risque néoplasique

Le risque néoplasique constitue un autre grand type de contre-indication aux anti TNF-α. Comme cela a été montré dans la première partie de ce travail, le facteur TNF-α intervient dans différents mécanismes qui permettent de bloquer les processus de cancérisation.

S'il n'est pas avéré que le fait de s'opposer à cette action accroit la fréquence de survenue des cancers (voir partie spécifique), la situation est différente lorsqu'une néoplasie est déjà présente à l'initiation du traitement ou lorsqu'un risque oncogène très important existe. Les contres-indications absolues concernent les néoplasies et les hémopathies datant de moins de cinq ans et présentant un potentiel évolutif.

Un antécédent personnel de cancer de plus de 5 ans, traité et en rémission, des antécédents familiaux de cancers ou la présence de lésions pré cancéreuses (polypes coliques ou vésicaux, mélanome, dysplasie utérine, tumeur mammaire, myélodysplasie) constituent des contre-indications relatives à l'instauration d'un traitement anti TNF-α. L'avis d'un oncologue spécialisé est alors indispensable pour évaluer précisément le risque que représentent ces comorbidités (cri-net.com, 2013).

3.2.4 Autres contre-indications

La grossesse et le désir de grossesse constituent une contre-indication absolue à l'utilisation de ces médicaments. Une contraception efficace doit donc être maintenue pendant toute la durée du traitement et jusque 5 mois après la dernière administration pour HUMIRA® et CIMZIA® (theriaque.org, 2013e, g) et 6 mois pour SIMPONI® (theriaque.org, 2013h). Cette contre-indication et ces recommandations sont liées au principe de précaution qui s'applique en raison du manque de données concernant l'exposition à ces produits au cours de la grossesse.

Toutefois les études menées chez le rat et le lapin n'ont pas montré d'effet malformatif sur le développement des fœtus malgré l'administration de fortes doses d'anti TNF-α (Berthelot, *et al.*, 2009). Une étude conduite avec le golimumab sur des macaques au cours de la gestation et de l'allaitement ne semble pas non plus mettre en évidence d'effet sur le développement et la maturation du système immunitaire des nouveaux-nés (Martin, *et al.*, 2007).

Les données de la littérature concernant la survenue de grossesse chez des femmes traitées par anti TNF-α sont plutôt rassurantes. Toutefois le nombre de cas reste restreint et le recul concernant le développement de ces enfants est insuffisant pour permettre de tirer des conclusions. De plus certains auteurs mettent en garde vis-à-vis de la survenue de syndrome malformatif qui pourrait être associé au traitement par anti TNF-α (en particulier par ENBREL®) de la mère pendant la totalité de la grossesse (Carter, *et al.,* 2006).

Le passage de la barrière placentaire par les IgG est avéré et semble particulièrement important lors du troisième trimestre de grossesse, une exposition pendant la totalité de la gestation pourrait donc être plus à risque.

Une étude concernant le certolizumab pegol montre que la pégylation empêche la molécule de passer la barrière placentaire. Ce qui laisse penser que cette molécule pourrait être la plus appropriée pour une utilisation pendant la grossesse (Mahadevan, *et a*l., 2013).

Il semble que l'interruption de grossesse ne soit pas systématique en pratique courante mais que le traitement par anti TNF-α n'est maintenu que dans les cas où il constitue la seule alternative thérapeutique (Berthelot, *et al.*, 2009).

L'allaitement est également une contre-indication absolue, il doit donc être interrompu lors de l'initiation du traitement, bien que dans ce cas aussi les données sont plutôt rassurantes (Le Jeunne, 2011).

La dernière contre-indication absolue est l'insuffisance cardiaque congestive de grade modérée à sévère. Elle concerne plus particulièrement HUMIRA®, CIMZIA® et SIMPONI®. Toutefois le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque doit être pris en compte chez tous les patients présentant ce type de troubles avec des grades inférieurs.

L'existence d'antécédents de sclérose en plaque, névrite optique ou autre neuropathie démyélinisante constitue une contre-indication relative. Le risque de réactivation ou d'aggravation de ces troubles doit donc être parfaitement évalué et pris en compte (theriaque.org, 2013c, e, g, h).

3.3 Interactions médicamenteuses avec les anti TNF-α

Le recul concernant l'utilisation des anti TNF-α et les interactions est limité. Toutefois certaines interactions bénéfiques avec d'autres molécules sont parfois recherchées. C'est le cas lors de l'association avec le méthotrexate qui permet à la fois de diminuer la dose de méthotrexate et de limiter la formation d'anticorps neutralisant l'anti TNF-α.

Cette interaction a été particulièrement observée dans la polyarthrite rhumatoïde avec l'infliximab (Taylor, *et al*., 2004). Une interaction du même type, entre infliximab et les corticoïdes, a également été observée dans la maladie de Crohn (Farrel, *et al*., 2003).

Les seules interactions négatives relevées à ce jour concernent l'association des anti TNF-α entre eux et avec les immunosuppresseurs anti IL-1 (anakinra) et anti lymphocytaire (abatacept). En effet ces associations exposeraient à un risque important d'infection et de neutropénie.

L'administration de vaccins vivants doit également être évitée au cours de ces traitements en raison du risque infectieux qu'ils représentent (theriaque.org, 2013c, e, g, h).

Une relation particulière entre les anti TNF-α et la tuberculose semble avoir été mise en évidence dès le stade des études cliniques d'évaluation de ces médicaments. Des mesures doivent donc être prises avant, pendant et après le traitement afin de limiter le risque de tuberculose. La partie suivante est spécifiquement consacrée à cette relation et aux mesures qu'elle implique.

3.4 Anti TNF-α et tuberculose

Le TNF-α joue un rôle essentiel dans la réaction de défense anti tuberculeuse de l'organisme. Il est également impliqué dans le mécanisme immunopathologique permettant le développement de la tuberculose, en particulier lorsqu'il est produit de façon excessive. Au début de l'utilisation des biothérapies anti TNF-α, une recrudescence des cas de tuberculose a très rapidement été observée chez les patients traités.

Parmi les personnes traitées pour une polyarthrite rhumatoïde, la survenue de tuberculose serait 4 fois plus fréquente en cas de traitement par anti TNF-α qu'avec les traitements de fond classiques (Keane, *et al*., 2001).

Les anticorps monoclonaux présentent un risque de survenue de tuberculose beaucoup plus important que les récepteurs solubles. En effet, une étude française a évalué les taux d'incidence annuelle de tuberculose pour les 3 plus anciennes molécules.

Ce taux est de 9,3 cas pour 100 000 patients sous ENBREL®, 187,5 cas pour 100 000 patients sous REMICADE® et 215 cas pour 100 000 patients sous HUMIRA®. Pour comparaison, cette incidence au sein de la population générale est estimée à 6,7 cas pour 100 000 habitants. Les tuberculoses sous anticorps monoclonaux et en particulier sous infliximab seraient également plus précoces (ce qui suggère qu'il s'agit plutôt de réactivation) mais aussi plus graves avec un nombre plus importants de formes extra-pulmonaires disséminées et fatales (Tubach, *et al*., 2009).

L'approfondissement des connaissances concernant les mécanismes d'action exacts des différents anti TNF-α permettra certainement d'expliquer cette différence. La principale hypothèse avancée à ce jour est le fait que les anticorps monoclonaux ont la capacité de neutraliser à la fois le TNF-α sous forme libre et sous forme transmenbranaire, alors que l'étanercept ne neutralise que la forme libre (Wallis, 2008). De ce fait, ce dernier ne bloquerait pas toutes les étapes de l'immunité anti tuberculeuse.

Cette explication laisse donc penser que le risque de réactivation de tuberculose avec les deux nouvelles molécules (certolizumab et golimumab) sera semblable à celui qui est observé avec infliximab et adalimumab. Malgré cette différence, les précautions requises vis-à-vis de ce risque sont les même pour tous les anti TNF-α. L'évaluation au cours de l'interrogatoire pré-thérapeutique du risque de tuberculose latente ou évolutive est donc systématique.

Différents éléments sont pris en compte :

- l'historique des vaccinations par le BCG ainsi que le résultat des différents IDR à la tuberculine réalisés
- la possibilité d'une exposition selon l'origine du patient, l'existence de séjour prolongé dans des pays de fortes endémies
- la possibilité d'un contage y compris dans l'enfance
- l'existence d'antécédents personnels de tuberculose active ou latente et les traitements mis en œuvre le cas échéant (molécule, dosage et durée).

Une recherche de signes cliniques pulmonaires ou extra-pulmonaires de la tuberculose est également mise en œuvre. Elle est complétée par la réalisation d'un IDR à la tuberculine et d'un cliché pulmonaire voire d'un scanner thoracique en cas d'images évocatrices, un avis spécialisé est alors demandé.

Ces précautions possèdent toutefois leur limite et ne permettent pas de se prémunir totalement du risque de réactivation d'une tuberculose latente. C'est pourquoi de nouveau moyen de dépistage sont recherchés.

En cas de présence d'une tuberculose latente, d'une primo-infection de tuberculose ou d'une tuberculose ancienne avec un risque fort de réactivation, une chimioprohylaxie est débutée au minimum 3 semaines avant le traitement par anti TNF-α. Elle sera maintenue pendant deux, trois voire neuf mois selon l'association utilisée.

La surveillance du risque de tuberculose est bien entendu maintenue pendant toute la durée du traitement. Un traitement curatif par quadrithérapie devra être mis en place en cas de survenue de tuberculose pendant le traitement par anti TNF-α et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Le traitement anti TNF-α est bien sûr immédiatement arrêté. Il ne sera repris qu'en cas d'intérêt clinique majeur après normalisation complète des signes de tuberculose. Le traitement anti tuberculeux, lui, est maintenu entre 6 et 12 mois selon les localisations et doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement anti TNF-α si celui-ci est repris (ansm.sante.fr, 2013d).

4. Suivi des traitements par anti TNF-α

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

4.1 Suivi de la tolérance au traitement

Les traitements anti TNF-α peuvent entrainer un grand nombre d'effets indésirables de gravité variable. Le patient doit en connaitre les principaux signes et doit signaler tout effet anormal afin de permettre une prise en charge la plus précoce possible.

La fréquence, le type et la gravité de ces effets indésirables est très variable en fonction des molécules employées. De plus, le recul concernant l'utilisation à grande échelle de CIMZIA® et SIMPONI® est très réduit et les fréquences de certains de leurs effets peuvent encore être mal estimées.

Les effets indésirables sont considérés comme très fréquents lorsqu'ils sont relevés dans au moins 10 % des cas, fréquents lorsqu'ils sont rencontrés dans 1 à 10 % des cas et peu fréquents lorsqu'ils touchent 0,1 à 1 % des cas.

Les points suivant distingueront les troubles liés à l'injection, les troubles généraux, les troubles nécessitant un suivi des paramètres physiologiques et les troubles de l'immunité.

4.1.1 Troubles liés à l'injection

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

Les réactions liées à la perfusion de REMICADE® sont à la fois les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de son utilisation mais aussi les plus graves potentiellement. En effet, ces réactions qui apparaissent pendant la perfusion ou dans l'heure suivant son retrait, peuvent être de simples fièvres transitoires, des frissons, une fatigue, ou encore une douleur. Il peut également s'agir, dans de rares cas, d'une réaction de type anaphylactique avec œdème laryngé, bronchospasme ou encore des convulsions. Ces réactions semblent être plus souvent observées lors des monothérapies (theriaque.org, 2013a). Elles justifient que l'emploi de ce médicament soit restreint au milieu hospitalier.

Concernant les autres molécules que les patients peuvent s'auto-administrer, les réactions au point d'injection sont considérées comme très fréquentes avec HUMIRA® et ENBREL® et fréquentes avec SIMPONI®.

Ces réactions sont de type douleur, érythème, prurit, induration ou encore saignement (theriaque.org, 2013c, e, h). La Figure n°20 montre une réaction au site d'injection après administration d'HUMIRA®.



Figure n°20 : Erythème et induration au site d'injection chez une patiente traitée par HUMIRA® pour une maladie de Crohn (Mocci, *et al.,* sciencedirect.com, 2013).

Il semblerait que ces réactions soient très réduites avec CIMZIA®. En effet, dans une étude clinique *versus* placebo menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la fréquence de survenue des réactions au point d'injection a été similaire avec CIMZIA® et le placebo (theriaque.org, 2013g)

Afin de réduire la survenue de ces réactions, il est essentiel que le patient connaisse parfaitement le système permettant l'injection ainsi que le mode opératoire de l'auto-administration (nécessité de ne pas retirer trop rapidement la seringue ou le stylo dans certains cas, de changer de site d'injection à chaque administration…).

4.1.2 Effets indésirables généraux

Une partie des effets indésirables généraux sont des douleurs plus ou moins bien caractérisées. Il peut s'agir de céphalées très fréquentes sous HUMIRA® et REMICADE®, fréquentes sous CIMZIA® et SIMPONI® ou de douleurs musculo-squelettiques qui sont très fréquentes avec HUMIRA® et fréquentes avec REMICADE®.

Des troubles gastro-intestinaux de types nausées, vomissements, douleurs abdominales sont très fréquents chez les patients traités par HUMIRA® et fréquents chez ceux traités par REMICADE®, CIMZIA® et SIMPONI®.

Une fièvre transitoire est rencontrée de manière fréquente avec ENBREL®, CIMZIA® et SIMPONI®. Cet effet indésirable ne doit pas être négligé chez ces patients qui présentent une susceptibilité accrue aux infections, toute fièvre doit impliquer la recherche d'un éventuel foyer infectieux.

Des troubles de la perception de type vertige, étourdissement, troubles visuels ont été signalés de manière fréquente avec REMICADE®, HUMIRA®, CIMZIA® et SIMPONI® (theriaque.org, 2013a, c, e, g, h).

Des troubles mentaux et de l'humeur comme l'anxiété, un état dépressif ou encore des insomnies peuvent être fréquemment observés avec REMICADE®, HUMIRA® et SIMPONI®. Ces troubles peuvent retentir de manière importante sur la qualité de vie des patients traités et doivent être pris en charge précocement (theriaque.org, 2013a, e, g).

Il semble que ces traitements puissent également retentir au niveau cutané. Ces troubles se limitent fréquemment à des éruptions cutanées de type rash avec CIMZIA®. Avec SIMPONI®, une alopécie est également fréquemment observée. Chez les patients traités par REMICADE®, urticaire, eczéma, sécheresse cutanée, ou encore hypersudation sont fréquemment relevés.

HUMIRA® est la molécule susceptible d'occasionner le plus d'effets indésirables cutanés, les rashs sont très fréquents, eczémas, urticaires, ecchymoses problèmes de cicatrisation sont fréquents (theriaque.org, 2013a, c, e, g, h).

Les études concernant la tolérance d'HUMIRA® ont également mis en évidence la survenue fréquente de troubles cardiovasculaires, comme des tachycardies, et de troubles respiratoires tels que de l'asthme, une toux ou encore des dyspnées (theriaque.org, 2013e).

Les données issues des études de suivi des traitements par ENBREL® semblent mettre en évidence une meilleure tolérance, avec une fréquence réduite d'effets indésirables généraux. Toutefois ces traitements n'en sont pas dénués et doivent faire l'objet du même suivi que les autres traitements anti TNF-α (theriaque.org, 2013c).

4.1.3 Suivi des paramètres physiologiques

Le suivi des patients traités par anti TNF-α implique la réalisation d'examens biologiques réguliers. Ces médicaments sont en effet susceptibles de modifier certains paramètres physiologiques.

Au niveau de la formule sanguine, des anémies ainsi que des neutropénies et des lymphopénies peuvent être observées, de manière très fréquente avec les traitements par HUMIRA® et de manière fréquente avec les traitements par REMICADE®, CIMZIA® et SIMPONI®.

Les marqueurs de la fonction hépatique peuvent également être affectés par ces traitements. Une augmentation des enzymes hépatiques ASAT (ASpartate Amino-Transférase) et ALAT (ALanine Amino-Transférase) est fréquemment rencontrée avec REMICADE®, CIMZIA® et SIMPONI® et très fréquemment avec HUMIRA®.

Une augmentation du taux sanguin de lipides est très fréquemment relevée au cours des traitements par HUMIRA®.

La tension artérielle peut également subir des modifications, une hypertension est fréquemment observée avec CIMZIA®, SIMPONI® et REMICADE® (theriaque.org, 2013a, c, e, g, h).

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

4.1.4 Troubles de l'immunité

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

Les infections respiratoires hautes (rhinopharyngites, sinusites) sont les plus fréquentes avec REMICADE®, HUMIRA®, ENBREL® et SIMPONI®. Les infections respiratoires basses (bronchites, pneumonies) sont également très fréquentes avec HUMIRA® et fréquentes avec REMICADE®, ENBREL®, SIMPONI®.

D'une manière générale les patients traités par anti TNF-α présentent une sensibilité accrue aux infections bactériennes (abcès, infections urinaires) et virales (par *Herpesvirus*, *Papillomavirus*, *Influenzavirus*) qui sont fréquemment retrouvées avec tous les types de traitement. Sous HUMIRA®, des infections systémiques (candidoses, sepsis) sont même fréquemment observées (theriaque.org, 2013a, c, e, g, h).

Toutes ces manifestations infectieuses qui présentent un caractère bénin dans la population générale peuvent avoir des conséquences très graves chez ces patients. Ces derniers doivent être sensibilisés et les signaler le plus tôt possible afin que le traitement adéquat puisse être mis en place.

Les traitements par ENBREL® et REMICADE® semblent également favoriser de manière fréquente des réactions de type allergique, en particulier au niveau des voies respiratoires et au niveau cutané (theriaque.org, 2013a, c).

D'autres types de troubles immunologiques, spécifiques et plus difficiles à détecter comme le développement de processus néoplasique, des troubles lympho-prolifératifs ou myélo-prolifératifs sont l'objet du point suivant.

L'apparition d'anticorps anti-médicaments est un autre type de trouble immunitaire qui sera détaillée dans le point consacré à l'échappement au traitement.

4.2 Risque de cancer

Le TNF-α comme son nom l'indique est impliqué dans des mécanismes de défense anti-tumorale. Cette capacité à induire la nécrose de cellules tumorales a d'ailleurs été découverte alors que son rôle dans les mécanismes inflammatoires n'était pas encore connu. Il n'est donc pas surprenant que l'utilisation de médicaments s'opposant à son action suscite une inquiétude quant à l'augmentation du risque de cancer.

Toutefois, des études récentes montrent que son rôle dans le mécanisme tumoral est plus complexe et qu'il pourrait paradoxalement avoir une action promotrice (Balkwill, 2009). Ainsi il semble difficile de prédire aujourd'hui si les anti TNF-α protègent des tumeurs ou favorisent leur développement.

En pratique, les études concernant le suivi à long terme des traitements anti TNF-α, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde ne montrent pas de sur risque global imputable au médicament, la pathologie elle-même entraînant une augmentation du risque de certains cancers. En effet, plusieurs études concernant le suivi de ces traitements, en particulier vis-à-vis du risque de cancer, ont été menées en Suède. Leurs conclusions varient selon le type de cancer considéré mais ne semblent pas indiquer l'existence d'un risque important.

Concernant les lymphomes, le risque semble être globalement augmenté chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale. Les études les plus récentes reconnaissent que certains critères de sélection peuvent influer sur le risque, mais ne révèlent pas d'association importante entre les traitements anti TNF-α et une élévation du risque de lymphome chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (Askling, *et al*., 2009).

Une étude française montre un risque de lymphome globalement augmenté avec les traitements anti TNF-α par rapport à la population générale. Cette observation ne tient toutefois pas compte du risque induit par la pathologie elle même. Les auteurs précisent qu'en limitant les observations aux cas de lymphome survenant chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, pathologie qui n'augmente pas intrinsèquement le risque, il ne semble pas exister d'augmentation du risque. Le nombre de cas étant très restreint, ces résultats ne sont toutefois pas significatifs.

Cette étude observe également un risque de lymphomes plus important avec les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) qu'avec les récepteurs solubles (etanercept). Cette observation pourrait s'expliquer par l'association de certains types de lymphomes avec le virus Epstein Barr, et le fait que le contrôle de l'infection par ce virus ferait intervenir de manière importante les TNF-α membranaires. Or les anticorps monoclonaux ciblent de manière importante ces facteurs, contrairement à l'étanercept qui agit essentiellement sur le TNF-α libre (Mariette, *et al*., 2010). Par ailleurs, une méta-analyse a été réalisée chez des patients souffrant de maladie de Crohn afin d'évaluer l'importance jouée par les traitements anti TNF-α dans le risque de survenue de lymphome non Hodgkinien.

Les conclusions montrent une très légère augmentation du risque de survenue de ce type de lymphome chez les patients traités par anti TNF-α, en comparaison des malades traités avec d'autres immunosuppresseurs (Siegel, *et al*., 2009).

Concernant les cancers cutanés, les résultats des études sont variables mais il semblerait que les traitements anti TNF-α soient associés à un risque accru, en particulier chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. C'est du moins la conclusion d'une importante méta-analyse incluant plus de 2000 publications et autant de compte-rendus de conférences de différentes sociétés savantes de rhumatologie européennes et américaines. Cette étude met en évidence une augmentation du risque de survenue de cancer cutané, de type mélanome ou non, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par anti TNF-α (Marriette, *et al*., 2011).

Il n'est toutefois pas clairement établi si ces traitements favorisent le développement de nouveaux cancers cutanés, ou s'ils facilitent le développement de lésions préexistantes chez des individus prédisposés. La part du risque réellement imputable aux médicaments est donc très difficile à évaluer, les données disponibles restent peu nombreuses et concernent principalement les patients traités pour des polyarthrites rhumatoïdes.

Il semble néanmoins indispensable de renforcer le dépistage de ces lésions avant de débuter le traitement, de mettre en place de façon systématique un suivi dermatologique dès le début du traitement et de le poursuivre après l'arrêt.

Concernant les autres types de cancers solides, les données peuvent là encore apparaître insuffisantes, mais les résultats des études ne semblent pas mettre en évidence de sur risque imputable aux traitements par anti TNF-α. En particulier si ces traitements sont comparés à d'autres thérapeutiques possédant des indications similaires comme le méthotrexate (Setoguchi, *et al*., 2006).

Le manque de recul, en particulier à long terme, concernant les biothérapies anti TNF-α incite à rester prudent concernant le risque de survenue de cancer. Toutefois les données actuelles se veulent plutôt rassurantes, et les craintes initiales ne semblent pas se vérifier. Une récente analyse comparée des données de différents registres suédois, américains et canadiens ne montre pas d'élévation du risque global de cancer avec les anti TNF-α.

Les données de certains registres semblent montrer un risque plus important de survenue d'hémopathies, en particulier de lymphomes et de leucémies lymphoïdes chroniques, et de cancers cutanés (Sibilia *and* Solignac, 2010). Ces observations ne sont pas de nature à remettre en cause l'intérêt de ces traitements, mais cela doit inciter à maintenir une surveillance accrue des patients.

4.3 Echappement au traitement

Le problème de résistance acquise au traitement et d'échappement progressif est observé avec la plupart des traitements de fond conventionnels. Ces phénomènes sont également susceptibles de survenir au cours des traitements anti TNF-α. Ils semblent particulièrement fréquents avec l'infliximab mais peuvent aussi concerner les autres anti TNF-α (Finckh, *et al*., 2006). Les mécanismes conduisant à l'apparition de ces résistances ne sont pas clairement établis. Le point suivant décrit les hypothèses avancées pour expliquer ces mécanismes. Un second point sera consacré aux moyens permettant de limiter les phénomènes d'échappement.

4.3.1 Hypothèses concernant le mécanisme d'échappement au traitement

L'apparition d'anticorps dirigés contre l'anti TNF-α est la principale hypothèse avancée pour expliquer les phénomènes d'échappement au traitement.

Elle est particulièrement importante avec l'infliximab. Ces anticorps peuvent être associés à une diminution de l'efficacité du traitement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il semble également que l'apparition d'anticorps peut être associée à une moins bonne tolérance à l'infliximab (Wolbink, *et al*., 2006).

Comme cela a déjà été décrit auparavant, l'apparition d'anticorps dirigés contre la molécule a pu être relevée avec tous les autres anti TNF-α mais ces anticorps ne semblent pas toujours neutralisants. Les techniques de dosages utilisées pour les détecter varient d'une étude à l'autre, les résultats ne peuvent donc pas être directement comparés. Il semble néanmoins que la formation de ces anticorps se rencontre plus fréquemment avec infliximab.

Toutefois une corrélation entre la formation d'anticorps anti-adalimumab et une baisse d'efficacité du traitement est également citée chez des patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde (Bartelds, *et al.,* 2007). On peut raisonnablement penser que le même type de relation pourrait être retrouvée avec les autres molécules.

L'immunisation contre l'anti TNF-α pourrait donc permettre d'expliquer au moins une partie du phénomène d'échappement au traitement et de comprendre pourquoi ce phénomène est plus fréquent avec infliximab.

D'autres éléments, cités par certains auteurs, pourraient completer l'explication, comme des facteurs métaboliques influençant la clairance des immunoglobulines, des facteurs génétiques ou encore des changements dans les voies pathogéniques impliquant de manière plus importante d'autres cytokines pro inflammatoires (Finckh, *et al*., 2006). Une étude a d'ailleurs montré le rôle probable joué par le TNF-β dans certains cas de perte d'efficacité du traitement par infliximab. L'utilisation d'etanercept est alors particulièrement indiquée puisque c'est la seule molécule qui inhibe les deux formes de TNF (Buch, *et al.*, 2004).

4.3.2 Techniques permettant de limiter les phénomènes d'échappement

Des études ont montré que la survenue d'anticorps dirigés contre l'anti TNF est réduite en cas d'association avec un traitement immunosuppresseur comme le méthotrexate ou l'azathioprine, en particulier avec infliximab (Baert, *et al.*, 2003) et avec adalimumab (Taylor, *et al*., 2004).

Cependant aucune donnée ne semble attester que l'association systématique d'un immunosuppresseur permette de prolonger la durée de traitement efficace. Des études montrent au contraire que le risque d'infection est augmenté lorsque plusieurs immunosuppresseurs sont associés, en particulier chez le sujet âgé (Toruner, *et al.,* 2008). De plus une dizaine de cas de lymphomes T hépatospléniques, la plupart mortels sont survenus chez des patients jeunes traités par l'association infliximab-azathioprine, l'incidence de ce type de lymphomes étant de l'ordre d'une centaine par an dans le monde, cette association semble fortement à risque (Mackey, *et al*,. 2007).

Plusieurs études portant sur l'efficacité des anti TNF-α en monothérapie par rapport aux associations avec des traitements de fond conventionnels montrent une équivalence entre les deux approches. C'est le cas, en gastroentérologie, pour REMICADE® dans certains types de maladies de Crohn et de rectocolites hémorragiques (Lichtenstein, *et al,.* 2009) et pour HUMIRA® dans certains types de maladie de Crohn (Colombel, *et al,.* 2007). En rhumatologie, et plus particulièrement dans la spondylarthrite ankylosante, l'association d'un immunosuppresseur conventionnel comme le méthotrexate à l'anti TNF-α, en particulier l'infliximab ne semble pas apporter d'amélioration en termes d'efficacité (Breban, *et al*., 2008).

Une étude espagnole montre même que le taux de maintien à 5 ans des anti TNF-α est significativement meilleur dans la spondylarthrite ankylosante, pathologie dans laquelle ils sont employés en monothérapie, que dans la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique, pathologies dans lesquelles ils sont le plus souvent associés à d'autres traitements de fond (Cremona, *et al.,* 2006). La survenue plus fréquente d'effets indésirables en cas d'associations, conduisant à un plus grand nombre d'interruptions de traitement, pourrait permettre d'expliquer cette différence.

En définitive, bien que l'association d'un immunosuppresseur puisse théoriquement jouer un rôle bénéfique dans le phénomène d'échappement au traitement en réduisant le développement d'anticorps neutralisants l'anti TNF-α, il semble que le risque d'interruption de traitement pour cause d'effet indésirable grave induit par ce type d'association ne permette pas une utilisation systématique. Ces dernières doivent donc être réservées à certaines indications.

En pratique, les situations d'échappement thérapeutique sont gérées au cas par cas. L'optimisation du traitement est la première recommandation en cas de perte d'efficacité d'un traitement chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique. Selon le profil et la tolérance du patient, le praticien choisira entre l'augmentation de la dose ou la réduction de l'intervalle entre les administrations. Lorsque les anti TNF-α sont employés en association, comme c'est le cas chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde, avec le méthotrexate. L'optimisation du traitement portera en priorité sur le traitement associé. Dans tous les cas, une intensification du traitement accroit le risque d'effet indésirable et un suivi rapproché du patient doit être mis en place.

La rotation (*switch)* des anti TNF-α consiste à arrêter le traitement en cours pour changer de molécule. C'est la solution préconisée lorsque l'optimisation du traitement ne permet pas un contrôle satisfaisant de la pathologie ou lorsque le patient présente des signes d'intolérance. En effet, comme cela a été décrit précédemment, chacun des anti TNF-α possède des spécificités au niveau de son mode d'action (affinité, cible, fonctions effectrices), de sa cinétique ou encore de son immunogénicité. Ces caractéristiques, propres à chaque molécule, peuvent se traduire par des différences d'efficacité chez un patient donné. Si une molécule n'est pas ou plus efficace, ou si elle est mal tolérée, il est possible qu'une autre apporte un résultat satisfaisant. L'efficacité générale du *switch* des anti TNF-α a été démontrée par de nombreuses études, en particulier avec les trois médicaments les plus anciens, REMICADE®, ENBREL® et HUMIRA®.

C'est le cas par exemple pour la rotation infliximab-étanercept ou étanercept-infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde (Cohen, *et al*., 2005), pour la rotation infliximab-adalimumab ou étanercept-adalimumab dans la spondylarthrite ankylosante (Spadaro, *et al*., 2009) ou encore pour le *switch* infliximab-adalimumab dans la maladie de Crohn (Peyrin-Biroulet, *et al*., 2007).

Concernant les nouvelles molécules, un essai de phase III a évalué l'efficacité de SIMPONI® chez des patients ayant déjà été traités par au moins un anti TNF-α et semble montrer l'efficacité de ce dernier (Smolen, *et al*., 2009). Un essai de phase III impliquant CIMZIA® a été mené au sein de différents groupes de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dont certains précédemment traités par d'autres anti TNF-α et semble également montrer une efficacité de cette molécule (Weinblatt, *et al*., 2012). Ces résultats restent toutefois à confirmer dans la pratique courante.

Par ailleurs, une méta-analyse semble montrer que le *switch* s'avère plus efficace en cas de mauvaise tolérance au premier anti TNF-α que dans les cas de perte d'efficacité (Remy, *et al.*, 2011). L'importance de cette différence ne semble pas suffisante pour remettre en cause l'intérêt de la rotation en cas de perte d'efficacité d'un premier anti TNF-α. Toutefois, il semble qu'après les échecs de deux anti TNF-α, les chances d'obtenir une efficacité avec une troisième molécule sont très réduites (Gomez-Reino, *et al.,* 2006). Une partie des patients pourrait donc être réfractaire aux anti TNF-α en général et non pas seulement à un anti TNF-α.

La rotation des anti TNF possède donc certaines limites et l'attitude à adopter en cas d'échec fait actuellement débat parmi les spécialistes. De nouvelles molécules et de nouvelles approches thérapeutiques sont apparues récemment, comme le rituximab, un anticorps monoclonal anti CD20, l'abatacept qui bloque la prolifération de lymphocytes T, ou encore le toclizumab, un anticorps monoclonal ciblant le récepteur à l'IL-6. Par ailleurs l'ustekinumab (STELARA®), un anticorps monoclonal anti IL-12 et anti IL-23 est déjà prescrit en seconde intention pour le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques et une étude de phase III vient de mettre en évidence son intérêt dans le traitement du rhumatisme psoriasique (Mcinnes I, *et al*., 2013). Le développement de ces nouvelles molécules pourrait remettre en question l'intérêt de maintenir un traitement ciblant le TNF-α après un premier échec. Les résultats des études comparant ces différentes approches devraient permettre de déterminer l'intérêt réel de la rotation des anti TNF-α alors que d'autres approches peuvent être utilisées (Buch, *et al*., 2012). D'autres études doivent être menées pour tenter d'établir le profil génétique de ces patients résistants aux anti TNF-α afin de ne pas administrer inutilement ces traitements et de pouvoir leur proposer d'emblée le traitement le plus efficace.

Les anti TNF-α dans la pratique quotidienne du pharmacien d'officine

Les biothérapies anti TNF-α ont constitué une véritable révolution thérapeutique pour les patients et leurs médecins mais également pour les pharmaciens. Ces traitements d'un genre nouveau se distinguent des médicaments traditionnels par leurs modes d'administration, de conservation, leurs effets indésirables potentiels, leur coût.

Leur dispensation doit donc faire appel à toute l'expertise du pharmacien alors que celui-ci n'est pas encore familier de ce genre de traitements en raison notamment de leur sortie assez récente de la réserve hospitalière et du faible nombre de patients auxquels ils s'adressent. Ces thérapeutiques illustrent parfaitement le caractère indispensable de la formation continue pour le pharmacien d'officine.

Afin d'appréhender la place des traitements anti TNF-α dans la pratique officinale quotidienne, j'ai réalisé une enquête auprès de pharmaciens d'officine. Elle sera présentée dans la partie qui suit. Une seconde partie sera consacrée au rôle que doit jouer le pharmacien dans la prise en charge des patients recevant ces traitements. La dernière partie présente des fiches pratiques sur l'utilisation des stylos pour auto-injection. Ces dernières constituent un outil permettant d'améliorer la dispensation.

1. Enquête réalisée auprès de pharmaciens sur leurs connaissances et leur expérience des anti TNF-α

L'enquête a été réalisée auprès de pharmaciens d'âges variés, exerçant dans des officines de différents milieux et de différentes tailles. L'échantillon restreint ne permet pas d'exploiter statistiquement les données, mais la variété des profils des pharmaciens interrogés doit apporter une certaine représentativité. Cette enquête montre comment les traitements anti TNF-α sont perçus et appréhendés par ces pharmaciens. Le questionnaire est détaillé dans le point suivant. Un second point présente les résultats de l'enquête et les conclusions qui peuvent en être tirées.

1.1 Présentation du questionnaire

Le questionnaire complet est consultable en annexe 1.

Le questionnaire se compose de trois parties principales qui vont être détaillées et explicitées successivement.

1.1.1 Première partie : le profil du pharmacien

L'objectif de cette partie est de recueillir quelques éléments permettant de distinguer les différents répondants et montrer une certaine représentativité dans les profils des pharmaciens interrogés. Les différences observées dans les réponses suivantes pourraient être attribuables à certains de ces critères de distinction.

Le but de la première question qui détermine trois types de pharmaciens selon leur durée d'exercice est de distinguer les pharmaciens ayant certainement reçu des cours sur les anti TNF-α pendant leur cursus et les pharmaciens qui exerçaient déjà lorsque ces médicaments sont apparus. Parmi les pharmaciens diplômés depuis moins de douze ans (ce qui correspond à la date de sortie de l'ENBREL®), on peut encore distinguer ceux dont les cours ont pu traiter tous les anti TNF-α (y compris CIMZIA® et SIMPONI®) et ceux, diplômés depuis plus de trois ans dont les cours n'ont certainement traité que les trois plus anciens médicaments (REMICADE®, ENBREL® et HUMIRA®).

La seconde question permet de faire la distinction entre les pharmaciens titulaires et les pharmaciens assistants.

Les deux dernières questions doivent permettre de distinguer différents profils de pharmacie, en fonction de la situation, en ville ou en milieu rural et de la taille représentée ici par la fréquentation moyenne.

1.1.2 Deuxième partie : les connaissances du pharmacien sur les anti TNF-α

Le but de cet ensemble de questions était de déterminer ce que le pharmacien pouvait, spontanément, dire sur les anti TNF-α.

Il ne s'agit pas de juger le pharmacien sur ses connaissances mais plutôt de déterminer si certains produits sont plus connus, si certaines informations sont mieux relayées que d'autres au niveau des officines et de trouver les facteurs pouvant expliquer d'éventuelles différences dans les résultats. Les points essentiels concernant les anti TNF-α sont abordés.

Tout d'abord le nombre de molécules disponibles afin de savoir si les deux nouvelles molécules sont déjà connues du plus grand nombre. Demander le nom des molécules permet de limiter les bonnes réponses à la première question dues au hasard et de déterminer les produits les plus connus.

Ensuite, les indications des différents médicaments, afin de vérifier que les nouvelles indications sont bien connues et que les pharmaciens sont conscients que tous ne partagent pas les même indications.

Les dernières questions concernent les précautions d'emplois et les conseils à délivrer au patient, l'objectif étant de s'assurer que les principales particularités de ces traitements sont claires pour les pharmaciens.

1.1.3 Troisième partie : l'expérience personnelle avec les anti TNF-α

L'objectif de cette partie est de recueillir l'expérience des différents pharmaciens concernant ces médicaments, et d'observer l'utilisation de ces derniers dans leur pratique quotidienne. Mon expérience personnelle étant encore réduite, cette partie devait me permettre de la compléter à travers l'expérience d'autres pharmaciens.

La première question porte sur les molécules que les pharmaciens ont pu être amenés à délivrer et dans quelles indications. Elle doit permettre de montrer les produits les plus prescrits, et les indications les plus courantes.

La seconde question a pour but de déterminer les problèmes qui ont pu être posés par la délivrance de ces traitements, les questions que ces traitements ont pu susciter chez les patients et les réponses que les pharmaciens ont apportées.

La troisième question porte sur le ressenti des pharmaciens lorsqu'ils dispensent ces médicaments. En effet ces traitements récents, coûteux, administrés le plus souvent en auto-injection et comportant de nombreuses précautions d'emplois et des effets indésirables potentiellement graves peuvent paraître impressionnants d'autant que le pharmacien ne les rencontre pas tous les jours.

Le but est donc également de savoir pourquoi le pharmacien ne se sent pas à l'aise ou au contraire ce qui lui permet de l'être.

Enfin, la dernière question doit déterminer si les pharmaciens se sentent bien informés sur ces nouvelles thérapeutiques et quels sont les moyens d'information les plus utilisés.

1.2 Résultats

Les résultats de l'enquête sont présentés de manière globale et non statistique compte tenu du nombre restreint de répondants.

1.2.1 Profils des pharmaciens interrogés

Onze pharmaciens ont accepté de répondre au questionnaire, cinq étaient diplômés depuis moins de trois ans, trois autres depuis trois à douze ans et les trois derniers depuis plus de douze ans (Tableau III).

Tableau III : Répartition des pharmaciens répondants en fonction de la date d'obtention de leur diplôme.

Date de diplôme	Moins de 3 ans	3 à 12 ans	Plus de 3 ans
Nombre de pharmaciens (n=11)	5	3	3

Quatre d'entre eux sont titulaires de l'officine dans laquelle ils travaillent.

Les officines se situent en milieu urbain, au centre de Nancy pour cinq d'entre elles et les six autres se situent plutôt en milieu rural dans des villages ou des petites villes des Vosges.

La majorité des pharmaciens interrogés, sept pour être exact, travaille dans des officines de taille moyenne, fréquentées par cent à deux cents patients chaque jour. Deux des pharmaciens travaillent dans des petites officines recevant moins de cent patients par jour, et deux autres dans de grosses pharmacies avec une fréquentation moyenne de plus de deux cents patients par jour (Tableau IV).

Tableau IV : Répartition des pharmaciens interrogés selon la fréquentation de leur officine.

Fréquentation moyenne (en nombre de patients / jour)	Moins de 100	100 à 200	Plus de 200
Nombre de pharmacies (n=11)	7	2	2

1.2.2 Connaissances des pharmaciens sur les anti TNF-α

Tout d'abord, il est important de signaler que cette classe de médicaments semble bien connue. En effet les répondants n'ont pas été déroutés par le terme "anti TNF-α", tous semblaient savoir de quels types de traitements il s'agissait.

On peut néanmoins supposer que certains refus de répondre au questionnaire ont été en lien avec une méconnaissance de cette classe thérapeutique.

- Connaissances des molécules

Aucun des répondants n'a pu réellement donner le nombre exact de biothérapies anti TNF-α pouvant être dispensées en officine. En effet la majorité des répondants estimait que trois spécialités différentes existaient et parmi les deux personnes estimant le nombre à quatre, aucune n'a pu toutes les citer.

Seule une pharmacienne, récemment diplômée et n'ayant jamais délivré ce type de médicaments, n'a pu restituer aucun nom d'anti TNF-α. Cette personne savait toutefois de quel type de traitements il s'agit et avait déjà entendu certains noms que je lui ai cités.

Toutes les autres personnes interrogées ont spontanément cité ENBREL® et neuf répondants sur les onze ont également cité HUMIRA®. Il est important de souligner que dans la très grande majorité des cas il s'agit de traitements qui avaient déjà été délivrés par les personnes interrogées. Seules deux personnes ont pu citer les deux noms alors qu'elles n'avaient délivré que l'une des deux spécialités.

Aucun pharmacien ne semblait connaître CIMZIA® et trois personnes seulement ont pu citer SIMPONI®. Dans ce cas encore il s'agit de personnes exerçant dans des pharmacies où SIMPONI® a déjà été délivré.

Concernant le type de molécules, seuls cinq pharmaciens savaient qu'il s'agit d'anticorps monoclonaux et trois d'entre elles savaient que deux types différents de molécules existent. Il faut souligner que la question n'était peut-être pas assez explicite ce qui a pu réduire le nombre de bonnes réponses. Par ailleurs, aucun des pharmaciens diplômés depuis plus de douze ans ne connaissait le type de molécules. Ce qui peut s'expliquer par le fait qu'ils n'ont certainement pas eu de cours spécifique sur les anticorps monoclonaux et leurs indications thérapeutiques dans leur cursus.

- Connaissances des indications

Tous les pharmaciens connaissant au moins un des médicaments ont cité la polyarthrite rhumatoïde. Trois pharmaciens ont pu citer en plus la spondylarthrite ankylosante, deux d'entre eux ont également évoqué le psoriasis.

Par ailleurs, trois personnes ont pu citer les trois grands types de pathologies : polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, maladie de Crohn et parmi elles, deux personnes ont cité en plus la rectocolite hémorragique. Une seule personne savait que l'ENBREL ne possède pas d'indication en gastro-entérologie.

Bien que les pharmaciens citant plusieurs indications n'aient pas toujours délivré les traitements pour toutes ces indications, il semble que les pharmaciens qui possèdent le plus d'expérience ont une meilleure connaissance des indications de ces traitements. La polyarthrite rhumatoïde semble être l'indication la plus connue. Le rhumatisme psoriasique et les arthrites juvéniles idiopathiques semblent, elles, être très méconnues.

- Connaissance des conditions de dispensation

Concernant les précautions d'emplois, toutes les personnes ont évoqué la conservation au réfrigérateur des produits et l'importance du respect de la chaîne du froid. Quatre pharmaciens ont parlé du risque de réactions au site d'injection et de l'importance de changer de site d'injection à chaque administration. Deux pharmaciens ont insisté sur la nécessité de mettre à jour les vaccinations avant de débuter le traitement, mais un seul a évoqué le cas particulier de la tuberculose.

Six personnes au total ont souligné le risque infectieux accru chez les personnes traitées par anti TNF-α, il s'agit des pharmaciens les plus expérimentés. Les deux personnes qui avaient pu citer le plus d'indications ont également cité le plus de précautions d'emplois.

Il faut noter qu'aucune personne n'a évoqué le risque de cancer et les précautions à prendre à ce sujet avant d'instaurer le traitement.

Les conseils à donner au patient que les pharmaciens ont évoqué étaient en général en rapport avec les précautions d'emplois qu'ils ont pu citer :

- respect de la chaîne du froid
- nécessité de changer de site d'injection
- contre indication des vaccins vivants
- nécessité de signaler le traitement à tous les professionnels de santé
- importance de prendre contact avec le prescripteur en cas de fièvre, ou de tout autre risque infectieux, en vue de décaler l'injection.

Deux personnes seulement ont rappelé l'importance de sortir le produit une dizaine de minutes avant l'injection pour qu'il revienne à la température ambiante. Encore une fois ce sont les pharmaciens les plus expérimentés qui ont cité le plus de conseils à donner au patient.

Aucun des pharmaciens interrogés lors de cette enquête n'a pu citer tous les produits, toutes les indications, toutes les précautions d'emplois. Mais une grande majorité déclare spontanément regarder la monographie du produit avant de le délivrer afin d'avoir à l'esprit les points importants au moment de la dispensation.

1.2.3 Les anti TNF-α dans leur pratique quotidienne

Un seul des onze pharmaciens n'a jamais eu l'occasion de délivrer d'anti TNF-α, il faut souligner qu'il est diplômé depuis moins de trois ans et qu'il a toujours travaillé dans de petites officines. Tous les autres pharmaciens ont déclaré avoir déjà délivré au moins un de ces traitements.

- Molécules délivrées

Neuf pharmaciens sur les dix ont déjà délivré ENBREL®, tous pour des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Sept d'entre eux ont eu également l'occasion de délivrer HUMIRA®, quatre pour le traitement de polyarthrites rhumatoïdes, un pour le traitement d'une spondylarthrite ankylosante et un pour le traitement d'un psoriasis.

Deux personnes ont déclaré avoir dispensé des ordonnances d'HUMIRA® pour des patients atteints de maladie de Crohn.

Deux pharmaciens suivent des patients traités par SIMPONI® pour des polyarthrites rhumatoïdes, il est important de relever que ces pharmaciens exercent dans des officines de deux villages voisins dans les Vosges.

L'anti TNF le plus courant semble donc être ENBREL® et la polyarthrite rhumatoïde semble être l'indication la plus fréquente.

Plusieurs pharmaciens ont été amenés à délivrer différents traitements pour un même patient dans le cadre d'une rotation des anti TNF-α.

Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde a par exemple été traité par ENBREL® pendant environ 3 ans, puis par HUMIRA® pendant environ 2 ans suite à une perte d'efficacité d'ENBREL® et commence un traitement par SIMPONI® en raison de la perte d'efficacité d'HUMIRA®.

Un autre pharmacien suit un patient traité initialement par HUMIRA® pour une spondylarthrite ankylosante, et dont le traitement a été interrompu au profit d'ENBREL® en raison d'effets indésirables. Ce second traitement se révélant inefficace, un traitement par SIMPONI® vient d'être instauré. Le *switch* entre les différentes molécules semble donc largement appliqué en pratique.

- Questions des patients

Il semble que les questions des patients soient assez rares, seule la moitié des pharmaciens déclare en avoir déjà eu.

On peut cependant penser que les pharmaciens qui connaissent le moins bien ces traitements ne provoquent pas les questions et ne cherchent pas à approfondir les connaissances du patient sur son traitement.

Les quelques questions concernent essentiellement les effets indésirables et les retours des autres patients à ce sujet. Les patients ayant changé plusieurs fois de molécules semblent plutôt inquiets quand à l'efficacité de leur nouveau traitement.

Un pharmacien suit des patients jeunes, semblant inquiets concernant les risques à long terme en particulier sur la fertilité.

La plupart des pharmaciens ont déclaré que les patients semblent bien informés sur leur traitement.

- La dispensation

Certains pharmaciens ont rencontré des difficultés lors de la dispensation. L'un d'entre eux a été confronté à une patiente peu investie et se sentant peu concernée par le risque infectieux. Il a donc fallu lui expliquer la nécessité de décaler l'injection alors qu'elle souffrait d'un abcès dentaire.

Deux pharmaciens ont suggéré le passage au stylo à des patients utilisant les seringues pré-remplies afin de permettre une auto-administration et donc de rendre le traitement moins lourd pour le patient.

Des difficultés pour se procurer les pochettes de transport isothermes auprès de certains laboratoires alors qu'elles sont fournies systématiquement par d'autres ont été signalées par un pharmacien.

Un pharmacien a également rapporté un problème de support de prescription, cette dernière n'ayant pas été établie sur une ordonnance d'exception.

Des problèmes plus graves, liés à l'utilisation des stylos ont également été rapportés, en particulier le cas d'une patiente qui n'a pas réussi à pratiquer l'auto-injection au niveau abdominal. Le laboratoire a procédé au remplacement du stylo bien que celui se soit avéré fonctionnel lors du test pratiqué. Le laboratoire a indiqué que l'administration à ce niveau peut être plus délicate en raison de la faible résistance du tissu abdominal en cas d'excès de graisse. En effet, le stylo s'enfonce dans le ventre sans que la sécurité ne soit déclenchée.

Par ailleurs, neuf pharmaciens sur les onze interrogés déclarent se sentir à l'aise avec la dispensation de ces traitements dès lors que ce sont des produits qu'ils connaissent. L'explication principale est que les patients sont eux même à l'aise avec leur traitement le plus souvent. Certains déplorent le fait de n'être que le "fournisseur", les patients étant déjà bien informés lorsqu'ils se présentent avec leur ordonnance, ils ne sont pas en attente de conseils. Ces pharmaciens souhaiteraient être plus impliqués dans le parcours de soin.

- Formation et l'information

Sept pharmaciens ont déclaré se sentir globalement bien informés. Mais tous reconnaissent un manque d'information et de formation concernant CIMZIA® et SIMPONI®.

Les sources d'informations sont bien entendu les études pour tous les pharmaciens diplômés depuis moins de douze ans, complétées par la lecture de la presse spécialisée. Les pharmaciens diplômés depuis plus de douze ans se sont informés avec les bases de données type Vidal ou Theriaque qu'ils ont consultées lors de leurs premières délivrances, certains ont également le souvenir de brochures fournies par les laboratoires.

Tous les pharmaciens interrogés souhaiteraient plus d'information en particulier sur les nouvelles molécules et seraient intéressés pour participer à une soirée de formation sur ce thème ou à des formation en *e-learning*.

La plupart des pharmaciens pensent également qu'ils seraient intéressant de disposer d'outils, de type fiche ou plaquette à remettre au patient, afin de faciliter l'échange avec ce dernier et de permettre le rappel des points essentiels concernant ces traitements.

1.2.4 Conclusion de l'enquête et expérience personnelle

Cette enquête met en évidence qu'ENBREL® est le produit le plus fréquemment rencontré à l'officine, il est donc connu du plus grand nombre. De même, la polyarthrite rhumatoïde est l'indication la plus fréquente et donc la plus connue. A l'inverse les pharmaciens sont très peu informés sur les nouvelles molécules qui sont très peu prescrites. CIMZIA® semble pour l'heure inconnu de la plupart des pharmaciens.

Les pharmaciens qui connaissent le mieux ces traitements sont ceux qui ont la plus grande expérience et donc ceux qui exercent depuis le plus longtemps même s'ils n'ont pas eu l'occasion d'étudier ces médicaments lors de leur cursus. Le fait de rechercher des informations dans les bases de données à chaque fois que le pharmacien est amené à délivrer un produit qu'il ne connait pas, est la base de la formation continue qui permet de maitriser les nouveaux médicaments.

Tous les pharmaciens interrogés semblent par ailleurs demandeurs d'informations et de formations pour compléter leurs connaissances sur ces médicaments, en particulier les plus récents.

La majorité des pharmaciens semble partager mon sentiment, à savoir que les patients sont très bien informés par le médecin prescripteur sur leur traitement et les précautions d'emplois. Leurs questions portent souvent sur l'efficacité, la tolérance, l'intérêt de changer de molécules et sont plus du ressort du prescripteur que du pharmacien.

Je partage également le regret de certains répondants qui déplorent que le pharmacien soit un peu tenu à l'écart du parcours de soin et que son rôle se cantonne souvent à fournir le produit. Un support de type plaquettes à remettre au patient pourrait être un bon moyen pour ouvrir le dialogue et permettre de rappeler les principales précautions d'emplois et les conseils d'utilisation.

L'utilisation des stylos auto-injecteurs semble parfois poser problème. J'ai personnellement été confronté à un retour d'une patiente, se plaignant du dysfonctionnement de ses deux stylos d'HUMIRA®. En approfondissant la manière dont l'injection avait été réalisée, j'ai pu me rendre compte que la cause était une mauvaise manipulation, certainement due à une mauvaise lecture de la notice. Le coût du produit gâché inquiétait autant la patiente que le fait de ne pas avoir eu son traitement et cette dernière a du subir une poussée de son psoriasis.

Il me semble déplorable qu'une mauvaise lecture de la notice ait de telles conséquences. Je pense que le pharmacien devrait parfaitement maîtriser l'utilisation des auto-injecteurs afin de pouvoir en expliquer le fonctionnement au patient.

Pour ces différentes raisons, il semble très intéressant de réaliser des fiches récapitulatives sur la manipulation des auto-injecteurs. Le fait de remettre la fiche au patient serait une bonne occasion pour lui rappeler les principaux conseils et revoir avec lui les étapes de l'injection. Ces fiches pratiques sont présentées à la fin de ce travail.

2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients traités par anti TNF-α

L'enquête a permis de mettre en évidence différentes raisons pour lesquelles le pharmacien ne trouve pas toujours sa place dans le parcours de soin. Les points suivants montrent quels devraient être les rôles du pharmacien dans ce parcours de soin.

2.1 Contrôler la prescription

Le pharmacien doit en premier lieu s'assurer de la validité de la prescription.

Comme toute prescription, elle doit comporter la date, le nom, prénom, l'âge, le sexe, la taille et le poids du patient, le nom, la qualité, l'adresse, l'identifiant et la signature du prescripteur.

Cette prescription doit être établie sur une ordonnance de produit d'exception qui comporte quatre volets.

Tous les anti TNF-α requièrent une prescription initiale hospitalière annuelle qui doit être présentée pour chaque dispensation. Les renouvellements de prescription sont réservés à certains spécialistes en fonction des indications du médicament.

Les prescriptions des quatre spécialités peuvent être renouvelées par des spécialistes en rhumatologie et médecine interne. Les renouvellements de prescription d'ENBREL® et HUMIRA® peuvent également être établis par des spécialistes en dermatologie et en pédiatrie. Les spécialistes en gastro-entérologie (hépato-gastroentérologues et chirurgiens digestifs) ne peuvent renouveler que les prescriptions d'HUMIRA®.

Si la prescription est valide, le pharmacien doit contrôler la posologie, et s'assurer que le patient suit le schéma thérapeutique prescrit lorsqu'il réalise lui-même les injections. Le prescripteur doit être contacté en cas de doute sur la posologie, ou sur le respect du schéma d'administration.

2.2 Procurer le produit

La plupart des pharmacies ne détiennent pas ces produits en stock en raison de la faible fréquence des prescriptions, de la nécessité de les conserver entre 2 et 8°C, de la durée de conservation réduite et du coût de ces médicaments.

Il est important de rappeler au patient que quelques jours peuvent être nécessaires afin de permettre la commande du produit. La plupart sont disponibles chez tous les grossistes et peuvent donc être livrés à l'officine dans un délai très court, un jour au maximum en général. Seuls les stylos d'HUMIRA® doivent être commandés directement auprès du laboratoire qui distribue le produit, ce qui peut allonger le délai de livraison à quelques jours.

En plus du produit, le pharmacien doit pouvoir délivrer un emballage isotherme pour éviter de rompre la chaîne du froid lors du transport. Ces emballages peuvent être commandés gratuitement auprès des laboratoires qui commercialisent le produit, certains les fournissent même spontanément.

Il est également essentiel de sensibiliser le patient sur la gestion des déchets générés par l'injection, en particulier les stylos et seringues usagés. Ces derniers ne doivent en aucun cas être jetés avec les ordures ménagères mais doivent faire l'objet d'un recyclage spécifique. En effet ils constituent un risque d'accidents d'exposition au sang et la quantité résiduelle de produit qu'ils renferment peut représenter un risque pour l'environnement. Un collecteur spécifique doit donc être remis au patient afin de sécuriser l'élimination de ces déchets. Le pharmacien doit également lui indiquer les points de récupération où il devra rapporter ses collecteurs remplis. Les laboratoires qui commercialisent des produits générant de tels déchets ont l'obligation de pouvoir fournir ces collecteurs, ils peuvent les expédier aux pharmacies sur simple demande.

2.3 Dispenser les conseils

Certaines informations concernant le produit, les précautions d'emploi et l'administration semblent essentielles et doivent être parfaitement connues du pharmacien qui doit pouvoir les transmettre au patient lors de la dispensation. Elles vont être détaillées successivement.

2.3.1 Concernant le produit

Tous les produits doivent être conservés entre 2 et 8°C, et à l'abri de la lumière. Il est donc recommandé de les placer au réfrigérateur en prenant garde de ne pas les congeler (theriaque.org, 2013c, e, g, h).

Le patient doit être sensibilisé au respect de la chaîne du froid. Il devra venir chercher le produit muni de la pochette de transport isotherme qui lui a été remise lors de la première délivrance. De retour chez lui, il sortira le produit de la pochette et le conservera dans son propre réfrigérateur, en évitant de le placer dans la porte de ce dernier où la température varie trop rapidement.

Le produit devra être sorti du réfrigérateur une dizaine de minutes avant l'injection afin qu'il soit à la température ambiante au moment de l'injection. Cela permet de limiter la douleur lors de l'injection. Le produit ne doit pas être réchauffé par quelques moyens que ce soit.

Les dates de péremption doivent être contrôlées lors de chaque délivrance, elles peuvent être consignées par le pharmacien sur une copie de l'ordonnance d'exception (volet 4), avec les numéros de lots des produits correspondants. Ces copies d'ordonnance doivent être conservées à la pharmacie pendant une durée minimale de 3 ans.

Le pharmacien peut conseiller au patient de vérifier la date de péremption du produit avant de pratiquer l'injection.

Par ailleurs, tous les dispositifs d'injections sont munis d'une fenêtre permettant de contrôler l'aspect du produit qui doit être conforme à l'aspect décrit dans la notice.

En cas de doute sur les conditions de conservation (panne de réfrigérateur, coupure de courant…) ou sur l'aspect du produit, il est important de contacter le service d'information médicale du laboratoire qui pourra indiquer au cas par cas si le produit peut encore être utilisé ou non. Par exemple, toutes les spécialités d'ENBREL® peuvent se conserver à une température ambiante n'excédant pas 25°C et pendant une seule période de 4 semaines. Après cette période le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur (theriaque.org, 2013e). Dans les même conditions les stylos et seringues pré-remplies d'HUMIRA® ne se conservent que 14 jours (theriaque.org, 2013c).

Il est prévu que le patient puisse directement contacter le service d'information médicale du laboratoire, mais je pense que c'est le rôle du pharmacien d'être l'intermédiaire entre le patient et le laboratoire. En tant que professionnel du médicament, le pharmacien est le mieux placé pour délivrer les informations adéquates au patient comme au laboratoire.

2.3.2 Concernant les précautions d'emplois

Il est du devoir du pharmacien de rappeler les précautions d'emplois des anti TNF-α au patient et de s'assurer que ce dernier les connait.

Lorsqu'un patient vient chercher son traitement anti TNF-α pour la première fois, le pharmacien peut vérifier avec quelques questions que toutes les précautions ont été prises avant d'instaurer le traitement. Le patient est-il à jour dans ses vaccinations ? A-t-il réalisé un contrôle de son statut immunitaire vis-à-vis de la tuberculose ? A-t-il consulté un dermatologue afin de prévenir le risque de cancer cutané ?

La principale précaution à dispenser au patient à chaque délivrance d'anti TNF-α concerne le risque d'infection. En cas de fièvre, l'injection devra absolument être reportée. Dès l'apparition de signes pouvant traduire un état infectieux (infection des voies respiratoires, premiers signes d'infection urinaire, plaie cutanée…). Le patient doit prendre l'avis du médecin ou du pharmacien. Lorsque il s'injecte le produit il ne doit pas avoir de doute sur son état de forme.

Le fait d'aborder ce risque à chaque délivrance montre au patient à quel point il doit le prendre au sérieux.

Si un patient traité par anti TNF se présente à l'officine avec des signes pouvant traduire une infection, le pharmacien doit bien évidemment lui recommander de consulter son médecin, voire informer lui-même le médecin s'il le juge nécessaire.

Le pharmacien doit également inciter le patient à se faire vacciner contre la grippe saisonnière et le pneumocoque. De même il peut être intéressant de vérifier que le patient réalise bien les examens de suivis requis et l'inciter à les réaliser si cela n'est pas le cas.

Concernant le suivi des patients sous anti TNF-α, le pharmacien devrait systématiquement rappeler la nécessité de signaler le traitement à tous les professionnels de santé qui peuvent être amenés à leurs dispenser des soins, en particulier si ceux-ci n'ont pas de rapport avec la pathologie pour laquelle le traitement anti TNF-α est prescrit (soins dentaires, soins infirmiers divers). Les professionnels pourront alors éventuellement adapter les soins en fonction du risque infectieux qu'ils représentent.

2.3.3 Concernant le mode d'administration

L'administration de ces médicaments se fait par voie injectable, les premières administrations sont réalisées par un professionnel de santé, le plus souvent un infirmier. Certains patients ne souhaitent pas s'administrer eux même le médicament, l'injection sera donc toujours réalisée par un infirmier. Il sera alors plus aisé pour ce dernier d'utiliser une seringue pré-remplie.

Si le patient souhaite par la suite s'administrer lui-même le produit l'utilisation d'un dispositif d'auto-injection (stylo) est alors à privilégier. Dans tous les cas, l'infirmier aura la charge de montrer au patient le mode opératoire à suivre pour réaliser l'injection.

Le pharmacien, au moment de la dispensation doit s'assurer que le patient connait ce mode opératoire et peut lui rappeler quelques éléments clés, permettant de sécuriser l'administration.

- Le lavage des mains est une étape obligatoire avant de débuter l'administration.
- Le nettoyage et la désinfection de la surface sur laquelle sera posée le matériel permettent de réaliser l'injection dans de bonnes conditions d'hygiène.

- Sortir le stylo ou la seringue environ 30 minutes avant l'injection permet au produit de revenir à la température ambiante et réduit le risque de douleur au point d'injection.
- Il est important de relire la partie de la notice expliquant l'utilisation du dispositif d'injection pour éviter les hésitations lors de la mise en pratique.
- Changer de site d'injection à chaque administration (en les espaçant de 3 cm au minimum) réduit le risque de réaction au site d'injection. Le choix peut se faire entre l'avant des cuisses, l'abdomen en respectant une distance de 5 cm environ autour de l'ombilic ou encore l'arrière des bras si une tierce personne réalise l'injection.
- Placer une poche de glace pendant quelques minutes sur le site d'injection permet de réduire la sensibilité à ce niveau et donc la douleur au moment de l'injection. Cette étape doit être réalisée avant de nettoyer le site d'injection.
- Le nettoyage du site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool ou de désinfectant est indispensable pour limiter le risque infectieux.
- Ne pas agiter le dispositif d'injection, effectuer les contrôles requis sur ce dernier (date de péremption, aspect du produit) permet de garantir la qualité du produit.
- Appuyer une compresse pendant quelques minutes sur le site d'injection si une goutte de sang se forme après l'injection mais éviter de frotter le site d'injection afin de limiter les réactions au point d'injection.
- Placer une poche de glace sur le site d'injection pendant quelques instants permet de limiter la douleur si celle-ci persiste après le retrait de l'aiguille.
- Noter dans le carnet de suivi la date et le site d'injection permet de faciliter le suivi et la réalisation de l'injection suivante.
- Surveiller les sites des dernières injections permet de consulter le médecin dès les premiers signes de réactions indésirables.

Ces conseils sont valables pour tous les systèmes d'injection. La manipulation pratique des auto-injecteurs est détaillée dans le point suivant.

2.3.4 Concernant la manipulation des stylos pour auto-injection

La manipulation de ces dispositifs peut poser des problèmes au patient comme au professionnel de santé qui ne sont pas toujours habitués à les utiliser. Le pharmacien doit donc pouvoir en expliquer le fonctionnement et la manipulation pratique. Les notices des différentes spécialités consacrent une partie spécifique à la manipulation des stylos mais cette partie se trouve englobée dans la masse d'information que contient la notice.

Le mode opératoire est sensiblement le même avec tous les stylos, mais l'aspect de ces derniers est différent. Le stylo Myclic® pour ENBREL® possède un seul capuchon de protection et bouton déclencheur vertical situé à son extrémité. Le stylo pour HUMIRA® dispose également d'un déclencheur vertical mais possède deux capuchons de protection, un pour l'aiguille et un pour le bouton déclencheur. Le stylo Smartject® pour SIMPONI® ne possède qu'un seul capuchon qui protège l'aiguille mais dispose d'un bouton déclencheur latéral.

La principale différence concernant la manipulation réside dans la nécessité de rester appuyé sur le bouton déclencheur pendant toute la durée de l'injection d'HUMIRA® alors qu'il faut relâcher le bouton déclencheur après avoir entendu le "Click" lors de l'injection d'ENBREL® et de SIMPONI®.

Le pharmacien ne peut évidement pas connaître le fonctionnement de tous les dispositifs existants. Son rôle est donc de se renseigner sur la manipulation du dispositif lorsqu'il commande un produit qu'il ne connait pas afin de pouvoir en expliquer le fonctionnement au patient lors de la dispensation. De la même façon en cas de doute sur les précautions d'emplois ou les indications d'un médicament, il est du devoir du pharmacien de rechercher la bonne information afin de pouvoir la délivrer au patient avec le produit.

3. Fiches pratiques destinées au patient concernant la manipulation des différents stylos injecteurs

Mon expérience personnelle montre que l'utilisation des dispositifs d'auto-injection peut poser des problèmes malgré les explications de la notice. Cette partie présente un des moyens qui pourraient permettre de limiter ces problèmes à savoir la délivrance avec le produit de fiches pratiques pour expliquer la manipulation au patient. Le premier point explique le choix du contenu de ces fiches. Le second point explique l'intérêt de cette solution.

3.1 Présentation des fiches

Les fiches sont présentées en annexe 2 (stylo Myclic® pour ENBREL®), annexe 3 (stylo pour HUMIRA®) et annexe 4 (stylo Smartject® pour SIMPONI®).

La réalisation de ces fiches devait répondre à deux contraintes principales. Elles devaient être simples et claires afin de pouvoir être consultées pendant la manipulation. Elles devaient également contenir toutes les informations permettant de garantir une parfaite utilisation et une sécurité optimale.

Le choix de les présenter sur deux faces permet d'isoler la partie consacrée à la manipulation, de façon à ce que l'utilisateur n'ait que cette partie devant lui lorsqu'il utilise le stylo. Seules les informations utiles au moment de la manipulation sont visibles, la lecture est donc facilitée. De plus cela laissait une surface plus importante pour traiter cette partie et donc de travailler avec une taille de schémas et de police d'écriture assez importante, ce qui facilite la lecture.

La manipulation est divisée en trois grandes étapes qui seront successivement détaillées dans les points suivants.

3.1.1 Etape 1 : le matériel

Le but de cette première partie est de permettre au manipulateur de vérifier qu'il dispose de tout le matériel nécessaire à la réalisation de l'injection.

Cette partie sert également à présenter la structure du stylo afin d'appréhender son fonctionnement. Le manipulateur peut vérifier où se situe le bouton déclencheur, le cache de l'aiguille… Cela permet de préparer la manipulation puisque l'utilisateur a pu mémoriser les différents éléments.

Cette partie est l'occasion de rappeler quelques conseils essentiels, en particulier l'intérêt de laisser le stylo à température ambiante pendante environ trente minutes. Ce qui laissera le temps au manipulateur de lire l'ensemble de la fiche afin de se remémorer les différentes étapes.

3.1.2 Etape 2 : les contrôles

Cette étape rappelle les contrôles qui doivent être effectués sur le produit avant de réaliser l'injection.

Il est également indiqué de contacter le pharmacien en cas de doute. Ce dernier se chargera de contacter le laboratoire en cas de problèmes.

3.1.3 Etape 3 : l'injection

Cette étape est constituée d'une dizaine de points qui correspondent aux différentes manipulations à réaliser avec le stylo afin de permettre une injection correcte.

Les différents points sont assez semblables dans chacune des fiches ce qui montre que la manipulation des différents stylos est similaire sur le principe. Il existe cependant des différences qui pourraient perturber des personnes qui viennent de changer de produits et qui étaient habituées à utiliser un autre type de stylos, d'où l'intérêt de rappeler l'utilisation des stylos à tous les patients

3.2 Pourquoi des fiches ?

La manipulation des différents auto-injecteurs peut s'avérer complexe pour le patient mais également pour les infirmiers qui ne les utilisent pas de façon courante. Bien que toutes les informations permettant une utilisation optimale de ces dispositifs se trouvent dans la notice du produit, les problèmes liés à une mauvaise utilisation ou à une mauvaise compréhension de la notice ne sont pas rares, comme le montre l'enquête ainsi que ma propre expérience.

De plus, le switch entre les anti TNF-α oblige les patients à utiliser différents dispositifs d'injection. Si ces derniers présentent certains points communs, des différences importantes existent au niveau de leur manipulation.

Il paraissait intéressant que le patient ou la personne pratiquant l'injection puisse avoir sous les yeux, un récapitulatif des différentes étapes de la manipulation du dispositif au moment de son utilisation. D'où l'idée de réaliser des fiches pratiques constituant une synthèse des parties de la notice consacrées à la manipulation des stylos.

Le fait de remettre ces fiches au patient lors de la dispensation présente un autre intérêt. Cela peut être l'occasion d'ouvrir le dialogue avec le patient et de lui rappeler quelques précautions essentielles concernant son traitement tout en lui présentant le contenu de la fiche. L'une des conclusions de l'enquête était en effet que les pharmaciens ne se sentent pas toujours impliqués dans le parcours de soins notamment parce que les patients, qui semblent bien informés, ne posent pas de questions sur les traitements. Le fait de leur remettre un document montre que le pharmacien s'intéresse à leur traitement et leur donne la possibilité de poser des questions.

Ces fiches présentent donc un double intérêt, éviter les problèmes liés à la manipulation des stylos auto-injecteurs et servir de support pour délivrer au patient les principaux conseils concernant son traitement anti TNF-α. Elles s'inscrivent parfaitement dans le rôle que devrait jouer le pharmacien dans le parcours de soin des patients traités par biothérapies anti TNF-α.

Conclusion

Les biothérapies ciblant le facteur TNF-α ont révolutionné la prise en charge de pathologies aussi différentes sur le plan clinique que la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde ou encore le psoriasis.

Nous avons vu que la physiopathologie de ces maladies n'est pas clairement établie mais que des points communs existent. Il semble qu'elles soient liées à un déséquilibre de l'inflammation et de la production de cytokines pro-inflammatoires. L'étude de la réaction inflammatoire a ensuite montré que le TNF-α tient une place centrale dans le processus d'inflammation.

Le développement de médicaments s'opposant à l'action de cette cytokine a donc suscité de nombreux espoirs et quelques craintes. Les multiples indications dans lesquelles ces traitements se sont montrés efficaces semblent confirmer ces espoirs. Les quelques craintes ne peuvent pas être totalement écartées même si les données concernant la sécurité de ces traitements semblent bonnes avec le recul actuel.

Plusieurs spécialités ont été développées, chacune possédant ses propres spécificités. Ceci explique qu'elles ne partagent pas les mêmes indications. La pluralité des molécules possédant les mêmes indications permet de passer de l'une à l'autre en cas de perte d'efficacité ou de mauvaise tolérance mais certains patients semblent résister à l'ensemble des anti TNF-α. La mise au point de tests pour dépister ces patients permettra certainement à l'avenir d'éviter les traitements inutiles.

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

L'enquête réalisée auprès de pharmaciens montre que ces derniers souhaitent tenir une place plus importante dans le suivi des patients traités par anti TNF-α. Il apparait toutefois qu'ils ont besoin d'outils leur permettant d'ouvrir le dialogue avec les patients et de délivrer les conseils appropriés.

Les fiches pratiques concernant l'utilisation des stylos injecteurs présentées dans ce travail permettraient de limiter les problèmes liés à la manipulation des dispositifs d'injection et pourraient constituer un moyen d'ouvrir le dialogue avec le patient.

L'enquête réalisée auprès des pharmaciens met également en évidence l'importance de la formation continue pour les pharmaciens qui ont du se former et s'adapter pour pouvoir dispenser ces nouveaux médicaments en toute sécurité.

Les nouvelles molécules de demain seront certainement à l'image des anti TNF-α, des traitements très spécifiques, destinés à un nombre restreint de patients et utilisant des modes d'administration particulier. Ils nécessitent donc toute l'expertise du pharmacien qui a le devoir de se former afin de rester le spécialiste de tous les médicaments. Le développement personnel continu devrait faciliter la mise en pratique de ce devoir de formation permanente.

Références bibliographiques

Abbas A, *and* Lichtman A. (2003). Cellular and molecular immunology (5th edition). Elsevier science. 562 p.

Antoon J, Bratton M, Guillot L, Wadsworth S, Salvo V, Eliott S, *et al*. (2012). Pharmacology and anti-tumor activity of RWJ67657, a novel inhibitor of p38 mitogen activated protein kinase. Am j cancer res. 2(4). 446-458.

Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C, *et al.* (2009). Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. Ann Rheum Dis. 68(5). 648-655.

Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Asche G, D'Haens G, Carbonez A, *et al*. (2003). Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. N Engl J Med. 348(7). 601-608.

Balkwill F. (2009). Tumour necrosis factor and cancer. Nat rev cancer. 9. 361-371.

Bartelds G, Wijbrandts C, Nurmohamed M, Stapel S, Lems W, Aarden L, *et al.* (2007). Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 66(7). 921-926.

Bastida G, *and* Beltran B. (2011). Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex smokers. World J Gastroenterol. 17(22). 2740-2747.

Berthelot J, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F, Geob V, *et al*. (2009). Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy. Outcome of 15 cases and review of the literature. Joint Bone Spine. 76(1). 28-34.

Bouliane G, Hozumi N, *and* Schulman M. (1984). Production of functional chimaeric mouse/human antibody. Nature. 312(5995). 643-646.

Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry Y, Hudry C, *et al*. (2008). French ankylosing spondylitis infliximab network. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis : results of aone-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. Arthritis Rheum. 58(1). 88-97.

Buch M, Conaghan P, Quinn M, Bingham S, Veale D, *and* Emery P. (2004). True infliximab resistance in rheumatoid arthritis: a role for lymphotoxin α ?. Ann Rheum Dis. 63(10). 1344-1346.

Buch M, Rubbert-Roth A, *and* Ferraccioli G. (2012). To switch or not to switch after a poor response to a TNFα blocker? It is not only a matter of ACR20 OR ACR50. Autoimmun Rev. 11(8). 558-562.

Cadwell K, Patel K, Maloney N, Liu T, Storter C, Head R, *et al*. (2010). Virus-Plus-Susceptibility Gene Interaction Determines Crohn's Disease Gene Atg16L1 Phenotypes in Intestine. Cell. 141(7). 1135-1145.

Campalani E, *and* Barker J. (2005). The Clinical Genetics of Psoriasis. Current genomics. 6(1). 51-60.

Carter J, Valeriano J, *and* Vasey F. (2006). Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship?. J Rheumatol. 33(5). 1014-1017.

Chatenoud L, *and* Bach J-F. (2008). Immunologie (5ème édition). De la biologie à la clinique. Flammarion Médecine-sciences. 416p.

Cohen G, Courvoisier N, Cohen J, Zaltni S, Sany J, *and* Combe B. (2005). The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 23(6). 795-800.

Collégiale Des Universitaires en Hepato-Gastro-Entérologie, CDU-HGE. (2009). Item 118 maladie de Crohn et recocolite hémorragique. Hepato-Gastro-Entérologie. Elsevier Masson. p.71-87.

Collège des Enseignants en DErmatologie de France, CEDEF. (2011). Psoriasis. CEDEF, Dermatologie (5ème édition). Elsevier Masson. p.203-216.

COllège Français des Enseignants en Rhumatologie, COFER. (2011). Psoriasis. Rhumatologie (4ème édition). Elsevier-Masson. p.191-198.

COllège Français des Enseignants en Rhumatologie, COFER. (2011). Spondylarthrite ankylosante. Rhumatologie (4ème édition). Elsevier-Masson. p.332-348.

Colombel J, Sandborn W, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer S, Panaccione R, *et al.* (2007). Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastoenterology. 132(1). 52-65.

Cohen S, Wenzell D, Hurley S, Kurihara C, Buckenmaier C, Griffith S, *et al*. (2007). A double-blind, placebo-controlled, dose-response pilot study evaluating intradiscal etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy. Anesthesiology. 107(1). 99-105.

Cornélis F. (2010). Génétique de la polyarthrite rhumatoïde : un tournant décisif. Revue du Rhumatisme. 77(4). 279-282.

Cremona L, Gomez-Reino J, *and the* BIOBADASER *group*. (2006). Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. Arthrits Res Ther. 8(3). R72.

De Vries H, Van Oijen M, Driessen R, De Jong E, Creemers M, Kievit W, *et al*. (2011). Appropriate infliximab infusion dosage and monitoring: results of a panel meeting of rheumatologists, dermatologists and gastroenterologists. Br J Clin Pharmacol. 71(1). 7-19.

Desgranges C. (2004). Anticorps monoclonaux et thérapeutique. Pathologie Biologie. 52(6). 351-364.

Dinesen L, *and* Travis S (2007). Targeting nanomedicines in the treatment of Crohn's disease: focus on certolizumab pegol (CDP870). Int J Nanomedicine. 2(1). 39-47.

Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Chu Miow Lin D, Lauféron F, Watier H, *et al.* (2011). Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 13(3). 7p.

Edwards C, Martin S, Seely J, Kinstler O, Burckel S, Bendele A, *et al*. (2003). Design of PEGylated soluble tumor necrosis factor receptor type I (PEG sTNF-RI) for chronic inflammatory diseases. Adv Durg Deliv Rev. 55(10). 1315-1336.

Espinosa E, *and* Chillet P. (2010a). immunologie. Ellipse. p.123-153.

Espinosa E, *and* Chillet P. (2010b). immunologie. Ellipse. p.323-345.

Espinosa E, *and* Chillet P. (2010c). immunologie. Ellipse. p.347-365.

Farrel R, Alsahli M, Jeen Y, Falchuk K, Pepperkorn M *and* Micheti P. (2003). Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 124. 917-924.

Fernandez-Nebro A, Olivé A, Castro M, Herranz Varela A, Riera E, Irigoyen M, *et al*. (2010). Long-term TNF-α Blockade in Patients with Amyloid A Amyloidosis Complicating Rheumatic Diseases. Am J Med. 123(5). 454-461.

Finckh A, Simard J, Gabay C, *and* Guerne P. (2006). Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 65(6). 746-752.

Furst D, Fleischmann R, Kopp E, Schiff M, Edwards C, Solinger A, *et al*. (2005). A phase 2 dose-finding study of PEGylated recombinant methionyl human soluble tumor necrosis factor type I in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 32(12). 2303-2310.

Gangloff S. (2002). Réaction inflammatoire. Immunologie 4ème édition. Genetet N. LAVOISIER. p.273-288.

Gardam M, Keystone E, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, *et al*. (2003). Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. Lancet Inf dis. 3(3). 148-155.

Garret W, Lord G, Punit S, Lugo-Villarino G, Mazmanian S, Ito S, *et al*. (2007). Communicable Ulcerative Colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. Cell. 131(1). 33-45.

Goldsby R, Kindt T, *and* Osborne B. (2003). IMMUNOLOGIE, le cours de janis Kuby. Dunod. p.371-393.

Gomez-Reino J, Cremona C*, and the* BIOBADASER *group*. (2006). BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. Arthritis Res Ther. 8(1). R29.

Hall J, Cruser A, Podawiltz A, Mummert D, Jones H, a*nd* Mummert M. (2012). Psychological Stress and the Cutaneous Immune Response: Roles of the HPA Axis and the Sympathetic Nervous System in Atopic Dermatitis and Psoriasis. Dermatol Res Pract. 2012(403908). 11p.

He M, Smith A, Oslob J, Flanagan W, Braisted A, Whitty H, *et al*. (2005). Small-molecule inhibition of TNF-alpha. Science. 310(5750). 1022-1025.

Henry A, Kennedy J, Fossati G, *and* Nesbitt, A. (2007). TNF Binding by Certolizumab Pegol, Adalimumab, and Infliximab-Stoichiometry, Complex Formation, and the Biologic Effects of Complexes. Clinical Immunology. 123(supplement). S169-S170.

Hoshino M, Yoshio T, Onishi S, *and* Minota S. (2012). Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod rheumatol. 22(4). 532-540.

Jamnitski A, Krieckaert C, Nurmohamed M, Hart M, Dijkmans N, Aarden L, *et al.* (2011). Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. Ann Rheum Dis. 71(1). 88-91.

Jones P, Dear P, Foote J, Neuberger M, *and* Winter G. (1986). Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. Nature. 321(6069). 522-525.

Kang J, Kim H, Choi Y, Han S, Yoon Y, Lee H, *et al*. (2010). DBM1285 suppresses tumor necrosis factor alpha production by blocking p38 mitogen-activated protein kinase/mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 signaling pathway. J Pharmacol Exp Ther. 334(2). 657-664.

Kay J, *and* Rahman M. (2009). Golimumab: A novel human anti-TNF-α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Core Evid. 4. 159-170.

Keane J, Gershon S, Wise R, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman W, *et al.*(2001). Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 345(11). 1098-1104.

Kim J, *and* Del Rosso J. (2010). Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated? : understanding pathophysiology and clinical relevance. J Clin Aesthet Dermatol. 3(1). 32-38.

Köhler G, *and* Milstein C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreted antibody of predefined specificity. Nature. 256(5517). 495-497.

Lahmer T, Knopf A, Treiber M, Heeman U, *and* Thuermel K. (2010). Treatment of relapsing polychondritis with the TNF-alpha antagonist adalimumab. Clin Rheumatol. 29(11). 1331-1334.

Laresche C, Penz S, Pelletier F, Locatelli F, Aubin F, *and* Humbert P. (2011). Efficacité de l'infliximab dans le traitement d'un psoriasis pustuleux généralisé induit par l'hydroxychloroquine. Annales de dermatologie et de vénérologie. 138(12). A206-A207.

Lawrence, J. (1970). Rheumatoid arthritis-Nature or Nurture ?. Ann Rheum Dis. 29(1970). 357-379.

Le Jeunne C. (2011). Risques des médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs au cours de la grossesse. La Revue de médecine interne. 32(supplément 1). S31-S35.

Lelong J, Duburque C, Fournier C, Colombel J, Desreumaux P, Tonnel A, *et al*. (2005). Accoutumance médicamenteuse à l'infliximab dans la maladie de Crohn. Revue des Maladies Respiratoires. 22(2). 239-246.

Leman M, Allez M, Nachury M, *and* Gornet J-M. (2005). Maladie de Crohn. Gastro-entérologie nouvelle édition. Ellipse. 522-533.

Lichtenstein G, Diamond R, Wagner C, Fasanmade A, Olson A, Marano C, *et al.* (2009). Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. Aliment Pharmacol Ther. 30(3). 210-226.

Lobuglio A, Wheeler R, Trang J, Hanes A, Rogers K, Harvey E, *et al*. (1989). Mouse/human chimeric monoclonal antibody in man: Kinetics and immune response. Proc Natl Acad Sci USA. 86(11). 4220-4224.

Lonberg N, Taylor L, Harding F, Trounstine M, Higgins K, Schramm S, *et al*. (1994). Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications. Nature. 368(6474). 856-859.

Mackey A, Green L, Liang L, Dinndorf P, *and* Avigan M. (2007). Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 44(2). 265-267.

Mahadevan U, Wolf D, Dubinsky M, Cortot A, Lee S, Siegel C, *et al.* (2013). Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 11(3). 286-292.

Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, *et al.* (2010). Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. Ann Rheum Dis. 69(2). 400-408.

Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, *et al*. (2011). Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 70(11). 1895-1904.

Martin P, Oneda S, *and* Treacy G. (2007). Effects of an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, administered throughout pregnancy and lactation, on the development of the macaque immune system. Am J Reprod Immunol. 58(2). 138-149.

Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, *and* Emery P. (2003). Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. Ann Rheum Dis. 62(1). 74-76.

Mazumdar S, *and* Greenwald D. (2009). Golimumab. MAbs. 1(5). 422-431.

Mcinnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, Puig L, Rahman P, RitchlinC, *et al.* (2013). Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. The Lancet. 381(9882). 10p

Mease P. (2007). Adalimumab in the treatment of arthritis. Ther Clin Risk Manag. 3(1). 133-148.

Mease P, *and* Helliwell P. (2009). atlas du rhumatisme psoriasique. Elsevier. 122p.

Menkes C-J, Allanore Y, Giraudet-Le Quintrec J-S, Hilliquin P, Judet H, Kahan A, *et al*. (2004). La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Elsevier Masson. 149p.

Miwataschi S, Arikawa Y, Kotani E, Miyamoto M, Naruo K, Kimura H, *et al.* (2005). Novel inhibitor of p38 MAP kinase as an anti-TNF-alpha drug: discovery of N-[4-[2-ethyl-4-(3-methylphenyl)-1,3-thiazol-5-yl]-2-pyridyl]benzamide (TAK-715) as a potent and orally active anti-rheumatoid arthritis agent. J Med Chem. 48(19). 5966-5979.

Montalban A, Boman E, Chang C, Ceide S, Dahl R, Dalesandro D, *et al*. (2010). KR-003048, a potent, orally active inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase. Eur J Pharmacol. 632(1-3) 93-102.

Morris A, Fischer G, Rogers M, *and* Williams K. (2001). Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. Pediatr Dermatol. 18(3) 188-198.

Morrison S, Johnson M, Herzenberg L, *and* Vernon T. (1984). Chimeric human antibody molecules: Mouse antigen-binding with human constant region domains. Proc Natl Acad Sci USA. 81(21). 6851-6855.

Mpofu S, Estrach C, Curtis J, *and* Moots R. (2003). Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab. Rheumatology (oxford). 42(9). 1117-1118.

Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, *et al*. (2007). Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. Inflamm Bowel Dis. 13(11). 1323-1332.

Okoro T, Tafazal S, Longworth S, *and* Sell P. (2010). Tumor necrosis alpha-blocking agent (etanercept): a triple blind randomized controlled trial of its use in treatment of sciatica. J Spinal Disord Tech. 23(1) 74-77.

Olivieri I, Leccese P, Padula A, D'Angelo S, Nigro A, Palazzi C, *et al*. (2011). Efficacy of adalimumab in patients with Behçet's disease unsuccessfully treated with infliximab. Clin Exp Rheumatol. 29(4 supplement 67). S54-S57.

Ottaviani S, Richette P, *and* Dieudé P. (2011). Actualités du rhumatisme psoriasique. L'actualité rhumatologique 2011. Elsevier-Masson. 3-18.

Palframan R, Airey M, Moore A, Vugler A, *and* Nesbit A. (2009). Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. J Immunol Methods. 348(1-2). 36-41.

Papp K. (2010). Clinical development of onercept, a tumor necrosis factor binding protein, in psoriasis. Cur Med Res Opin. 26(10). 2287-2300.

Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno L, Bonilia G, Nagore D, *et al.* (2011). Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology (oxford). 50(8). 1445-1452.

Perra D, Alba M, Callejas J, Mesquida M, Rios-Fernadez R, Adan A, *et al.* (2012). Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. Rheumatology (oxford). 51(10) 1825-1831.

Petty S, Southwood T, Manners P, Baum J, Glass D, Goldenberg J, *et al*. (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 31(2). 390-392.

Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, *and* Bigard M. (2007) Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. Aliment Pharmacol Med. 25(6). 675-680.

Piquet-Pellorce C, *and* Genetet N. (2002). Cytokines. Immunologie 4ème édition. Genetet N. LAVOISIER. 217-247.

Prahalad S, *and* Glass D. (2008). A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 6(11). 16p.

Prescrire. (2009). Certolizumab pegol: new drug. As a last resort in Crohn's disease: continue to use other TNF alpha inhibitors. Prescrire Int. 18(101). 108-110.

Ravelli A, *and* Martini A. (2007). Juvenile idiopathic arthritis. The Lancet. 369(9563). 767-778.

Raychaudhuri S, *and* Farber E. (2001). The prevalence of psoriasis in the world. J Eur Acad Dermatol Venerol. 15. 16-17.

Remy A, Avouac J, Gossec L, *and* Combe B. (2011). Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and metaanalysis. Clin Exp Rheumatol. 29(1). 96-103.

Roguska M, Pedersen J, Keddy C, Henry A, Searle S, Lambert J, *et al*. (1994). Humanization of murine monoclonal antibodies through variable domain resurfacing. Proc Natl Acad Sci USA. 91(3). 969-973.

Rutgeerts P, Sandborn S, Fedorak R, Rachmilewitz D, Tarabar D, Gibson P, *et al*. (2006). Onercept for moderate-to-severe Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 4(7). 888-893.

Sandborn W, Hanauer S, Seymour K, Safdi M, Wolf D, Baerg R, *et al.* (2001). Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 121(5). 1088-1094.

Sandborn W, Feagan B, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A, et al. (2004). CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor α, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Gut. 53(10). 1485-1493.

Sany J. (2003). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, conception actuelle. John Libbey Eurotext. 298p.

Schon M, *and* Boehncke W. (2005). Psoriasis. New Engl J Med. 352(19). 1899-1912.

Seksik P. (2010). Microbiote intestinal et MICI. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 34(4 supplément 1). 48-55.

Setoguchi S, Solomon D, Weinblatt M, Katz J, Avorn J, Glynn R, *et al.* (2006). Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 54(10). 2757-2764.

Shealy D, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy E, Johns L, *et al*. (2010). Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α. MAbs. 2(4). 428-439.

Shen C, Assche G, Colpaert S, Maerten P, Geboes K, Rutgeerts P, *et al*. (2005). Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. Aliment Pharmacol Ther. 21(3). 251-258.

Siberil S, Dutertre C-A, Boix C, *and* Teillaud J-L. (2005). Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : un peu d'histoire, beaucoup d'ingénierie, et ... quelques succès cliniques. Transfusion Clinique et Biologique. 12(2). 114-122.

Sibilia J, *and* Solignac M. (2010). L'expérience des registres et des observatoires anti-TNF-α. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 137(4 supplément 1). H18-H21.

Siegel C, Marden S, Persing S, Larson R, *and* Sands B. (2009). Risk of Lymphoma Associated With Combination Anti–Tumor Necrosis Factor and Immunomodulator Therapy for the Treatment of Crohn's Disease: A Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 7(8). 874-881.

Smolen J, Kay J, Doyle L, Landewe R, Matteson E, Wollenhaupt J, *et al.* (2009). Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. The Lancet. 374(9685). 210-221.

Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, Lubrano E, Mathieu A, Cantini F, *et al.* (2009). Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. Rheumatology (oxford). 49(6). 1107-1111.

Stastny P. (1978). Association of the B-Cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 298(16). 869-871.

Taylor P, Williams R, *and* Feldman M. (2004). Tumour necrosis factor a as a therapeutic target for immune-mediated inflammatory diseases. Curr Opin Biotechnol. 15(6). 557-563.

Ternant D, Mulleman D, Lauféron F, Vignault C, Ducourau E, Wendling D, *et al*. (2012). Influence of methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis. Br J Clin Pharmacol. 73(1). 55-65.

Tobinick E. (2008). A critique of intradiscal administration for treatment of radiculopathy. Anesthesiology. 108(2). 334.

Tobinick E, *and* Davoodifar S. (2004). Efficacy of etanercept delivered by perispinal administration for chronic back and/or neck disc-related pain: a study of clinical observations in 143 patients. Curr Med Res Opin. 20(7). 1075-1085.

Tsao T, Hong J, Li L, Hsieh M, Liao S, Chang K. (2000). Imbalances between tumor necrosis factor-alpha and its soluble receptor forms, and interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist in BAL fluid of cavitary pulmonary tuberculosis. Chest. 117(1). 103-109.

Toruner M, Loftus E, Harmsen W, Zinsmeister A, Orenstein R, Sandborn W, *et al.* (2008). Risk Factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 134(4). 929-936.

Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, *et al*. (2009)**.** Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum. 60(7). 1884-1894.

Wadsworth S, Cavender D, Beers S, Lalan P, Schaefer P, Malloy S, *et al*. (1999). RWJ-67657, a potent, orally active inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase. J Pharmacol Exp Ther. 291(2). 680-687.

Wallis R. (2008). Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. Lancet Infect Dis. 8(10). 601-611.

Weill B, *and* Batteux F. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck. 310p.

Weinblatt M, Fleischmann R, Huizinga T, Emery P, Pope J, Massarotti E, *et al*. (2012). Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. Rheumatology (oxford). 51(12). 2204-2214.

Weir A, Nesbitt A, Chapman A, Popplewell A, Antoniw P, *and* Lawson A. (2002). Formatting antibody fragments to mediate specific therapeutic functions. Biochem Soc Trans. 30(4). 512-516.

Winter T, Wright J, Ghosh S, Jahnsen J, Innes A, *and* Round P. (2004). Intravenous CDP870, a PEGylated Fab' fragment of a humanized antitumour necrosis factor antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease: an exploratory study. Aliment Pharmacol Ther. 20(11-12). 1337-1346.

Wolbink G, Vis M, Lems W, Voskuyl A, de Groot E, Nurmohmmed N, *et al.* (2006). Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 54(3). 711-715.

Wong M, Ziring D, Korin Y, Sheetal D, Sungjin K, Jan L, et al. (2008). TNFα blockade in human diseases: Mechanisms and future directions. Clin immunol. 126(2). 121-136.

Zhou H, Jang H, Fleishmann R, Bouman-Thio E, Xu Z, Marini J, et al. (2007). Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol. 47(3). 383-396.

Webographie

- **ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)** (page consultée en février 2013a). ENBREL, hors AMM avec données insuffisantes. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f9c2d125a592d28d7b32295a94e2528.pdf>
- **ANSM** (page consultée en février 2013b). Répertoire publique des essais cliniques. Disponible sur <https://icrepec.ansm.sante.fr/Public/listEssai.php>
- **ANSM** (page consultée en février 2013c). HUMIRA, insuffisance de données. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/69199255839537e78266676755e3a736.pdf>

  ANSM (page consultée en avril 2013d). Recommandations nationales. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF. 2009. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0d7318ac8b672f9dbac0a7690a213eac.pdf>
- **Clinicaltrials.gov** (page consultée en mars 2013). Disponible sur <http://www.clinicaltrials.gov>
- **Cours-pharmacie/immunologie** (page consultée en juin 2012). Disponible sur <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunite-innee.html>
- **cri-net.com** (page consultée en mars 2013). Fiche du Club Rhumatismes et Inflammation. Disponible sur <http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/recommandations.asp>
- **Diapothèque du COllège Français des Enseignants en Rhumatologie** (page consultée en septembre 2012). Disponible sur <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>
- **em-consult.com** (page consultée en septembre 2012a). Disponible sur <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/187843/gr2>
- **em-consult.com** (page consultée en septembre 2012b). Disponible sur <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/187843/gr3>

- **em-consult.com** (page consultée en septembre 2012c). Disponible sur <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/187843/gr4>
- **ema.europa.eu** (page consultée en février 2013a). Présentation HUMIRA®. Disponible sur <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000481/WC500050866.pdf>
- **ema.europa.eu** (page consultée en février 2013b). Notice HUMIRA®. Disponible sur <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf>
- **ema.europa.eu** (page consultée en mars 2013c). Notice SIMPONI®. Disponible sur <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf>
- **Guillevin *and* Pagnoux, orpha.net** (page consultée en février 2013). Disponible sur <http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=759&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Wegener>
- **Hachulla *and* Quemeneur, orpha.net** (page consultée en février 2013). Disponible sur <www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=806&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Takayasu>
- **HAS-santé.fr** (page consultée en janvier 2013a). Arthrite juvénile idiopathique. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_31_pnds_arthrite_juvenile_web.pdf>
- **HAS-santé.fr** (page consultée en février 2013b) Avis de la commission de transparence du 3 octobre 2012 concernant REMICADE®. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/remicade_03102012_avis_ct12225.pdf>

- **HAS-santé.fr** (page consultée en février 2013c). Avis de la commission de transparence du 11 avril 2012 concernant ENBREL®. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/enbrel_11042012_avis_ct12025.pdf>
- **HAS-santé.fr** (page consultée en février 2013d). Avis de la commission de transparence du 03 octobre 2012 concernant HUMIRA®. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/humira_03102012_avis_ct12238.pdf>

  HAS-santé.fr (page consultée en mars 2013e). Avis de la commission de transparence du 10 mars 2010 concernant CIMZIA®. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/cimzia_-_ct-7358.pdf>
- **HAS-santé.fr** (page consultée en mars 2013f). Avis de la commission de transparence du 01/02/2012 concernant SIMPONI®. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/simponi_01022012_avis_ct11419.pdf>
- **Job Deslandre.C, Orpha.net** (page consultée en janvier 2013). Disponible sur <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=85436&lng=FR>
- **Médicaments.pfizer.fr** (page consultée en novembre 2012). RCP ENBREL®. Disponible sur <https://medicaments.pfizer.fr/medicaments/documents/enbrel/rcp/RCP%20emea-combined-h262frenbrel.pdf>
- **Medicines.org** (page consultée en février 2013). REMICADE®, SPC. Disponible sur <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/3236/SPC/Remicade+100mg+powder+for+concentrate+for+solution+for+infusion/#PHARMACOLOGICAL_PROPS
- **Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, *and* Guidi L, sciencedirect.com** (page consultée en mai 2013). Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. JCC. Disponible sur <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873994613000299>
- **theriaque.org** (page consultée en février 2013a). Monographie de REMICADE®. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=12097>

- **theriaque.org** (page consultée en février 2013b). Recommandations pour REMICADE®. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/view/choix.php?type=SP&id=12097&info=CHOIX>
- **theriaque.org** (page consultée en février 2013c). Monographie d'ENBREL®. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=21444&popup>
- **theriaque.org** (page consultée en février 2013d). Hors AMM défavorable pour ENBREL®. Disponible sur http://www.theriaque.org/apps/monographie/view/fiche_choix.php?type=SP&id=21444&fiche=592&date=01/03/2007&titre=4
- **theriaque.org** (page consultée en février 2013e). Monographie d'HUMIRA®. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=16097>
- **theriaque.org** (page consultée en février 2013f). Fiche d'information JO du 11/01/2013 concernant HUMIRA®. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/view/fiche_choix.php?type=SP&id=16097&fiche=143&date=11/01/2013&titre=3>
- **theriaque.org** (page consultée en mars 2013g). Monographie de CIMZIA®. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=25216>
- **theriaque.org** (page consultée en mars 2013h). Monographie de SIMPONI®. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=28281>
- **Wollina, orpha.net** (page consultée en février 2013) disponible sur <http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10613&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Pyoderma-gangrenosum>

Annexe 1 : Questionnaire utilisé pour réaliser l'enquête auprès des pharmaciens

Questionnaire sur les biothérapies anti TNF-α en officine en 2013

Partie 1 : Profil de la pharmacie

1) **Depuis combien de temps êtes-vous diplômé(e) ?**

☐ Moins de 5 ans ☐ 5 à 12 ans ☐ Plus de 12 ans

2) **Etes- vous pharmacien titulaire ?**

☐ Oui ☐ Non

3) **Votre pharmacie se situe plutôt :**

☐ En milieu urbain ☐ En milieu rural

4) **La fréquentation moyenne de votre officine (en nombre de patients par jour) est :**

☐ Inférieure à 100 ☐ Entre 100 et 200 ☐ Supérieure à 200

Partie 2 : les médicaments anti TNF-α en général

1) **Selon vous combien de médicaments anti TNF peuvent être dispensés en officine ?**

☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

   a. **Pouvez-vous donner leurs noms ?**

---

   b. **Savez-vous de quels types de molécules il s'agit ?**

Selon vous :

2) **quelles sont actuellement les principales indications de ces traitements ? (Pathologies ou types de pathologies)**

3) **Quelles sont les principales précautions d'emploi de ces traitements ?**

4) **Quels sont les conseils à donner aux patients ?**

Partie 3 : les médicaments anti TNF dans votre officine

1) **Avez-vous déjà délivré un/des traitements anti TNF-α ?**

☐ Oui ☐ Non

   a. **De quel(s) produit(s) s'agissait-il ?**

   b. **Pour quelles pathologies ?**

1) **Avez-vous eu des questions de la part des patients ? Des difficultés lors de la dispensation ?**

☐ Oui ☐ Non

a. **Si oui lesquelles ? Et qu'avez-vous fait ?**

2) **Vous sentez-vous à l'aise avec la dispensation de ces médicaments ?**

☐ Oui ☐ Non

a. **Comment l'expliquez-vous ?**

4) Avez-vous le sentiment d'être bien formés/informés sur ces médicaments et les pathologies concernées ?

☐ Oui ☐ Non

a. Si oui par quels biais êtes vous formés/informés ?

☐ Vos études

☐ Sessions de formation continue

☐ Presse spécialisée

☐ Brochures des laboratoires

☐ Visites médicales

☐ Autres (précisez)

---

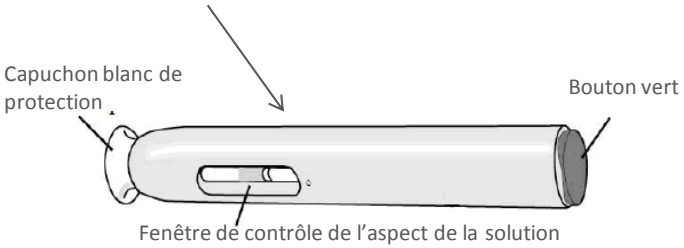
b. Si non pourquoi et comment améliorer la situation ?

Annexe 2 : Fiche pratique d'utilisation du stylo pour ENBREL® (Myclic®), recto

Fiche d'utilisation du stylo pour ENBREL® (Myclic®)

Etape 1 : Préparation du matériel

- **Le stylo pré-rempli**



  - Sortez le stylo du réfrigérateur 15-30 minutes avant l'injection
    (L'injection est moins douloureuse si le produit est à température ambiante)
  - Ne tentez pas de le réchauffer de quelques façons que ce soit

- Compresse imprégnée d'antiseptique



- Compresses stériles



- **Collecteur à déchets sanguins**



Etape 2 : Contrôle

Vérifiez la date de péremption sur le stylo

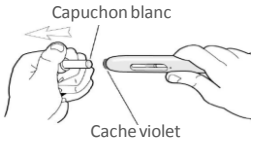
Vérifiez l'aspect du produit par la fenêtre de contrôle
- **Limpide** (pas de particules visibles)
- **Incolore** ou jaune pâle

En cas de doute, contactez votre pharmacien

Fiche pratique d'utilisation du stylo pour ENBREL® (Myclic®), verso

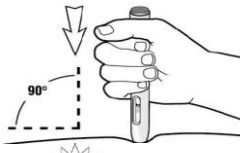
Etape 3 : Injection

Pensez à changer de site d'injection à chaque administration



1) **Nettoyez** la peau de **la zone d'injection** à l'aide de la compresse imprégnée d'antiseptique.

2) **Retirez** le **capuchon blanc** de sécurité (un morceau du cache violet est alors visible, il sert de cran de sécurité). Jetez le dans le collecteur à déchet.



3) Placez le **stylo perpendiculaire** à la zone d'injection.

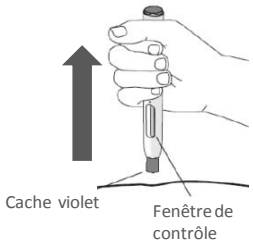
4) **Appuyez fermement le stylo** sur la peau de manière à faire rentrer le cache violet à l'intérieur du stylo.



5) Tout en maintenant bien le stylo, **appuyez sur le bouton vert**. Vous devez entendre un "**click"** et sentir la **piqûre**.
Ne **restez pas appuyé** sur le bouton mais **maintenez le stylo**.



6) **Attendez 10 secondes** , en maintenant fermement le stylo (un second "click" doit retentir)



7) **Retirez** alors le **stylo** verticalement (le cache de protection violet doit venir recouvrir l'aiguille).

8) **Vérifiez que le stylo est vide** par la fenêtre de contrôle.

9) A l'aide d'une compresse, appuyez sur le point d'injection pendant une dizaine de secondes.

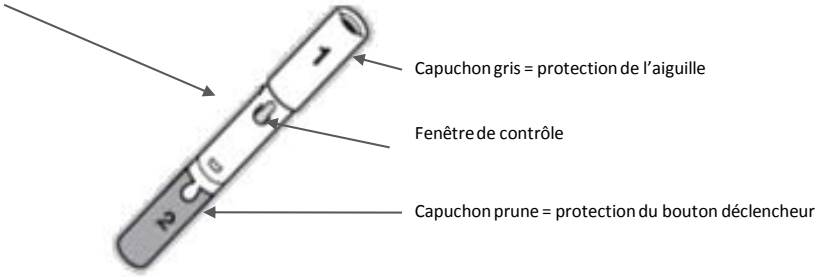
10) **Jetez** le **stylo** dans votre **collecteur spécifique**.

Annexe 3 : Fiche d'utilisation du stylo pour HUMIRA®, recto

Fiche d'utilisation du stylo pour HUMIRA®

Etape 1 : Préparation du matériel

- **Le stylo pré-rempli** (Tenez toujours le stylo avec capuchon gris dirigé vers le haut).



  - Sortez le stylo de votre réfrigérateur 15-30 minutes avant l'injection (L'injection est moins douloureuse si le produit est à température ambiante)
  - Ne tentez pas de le réchauffer de quelques façons que ce soit

- Compresse imprégnée d'antiseptique



- Compresses stériles



- **Collecteur à déchets sanguins**



Etape 2 : Contrôle

Vérifiez la date de péremption sur le stylo

Vérifiez l'aspect du produit par la fenêtre de contrôle
  - **Limpide** (pas de particules visibles)
  - **Incolore**

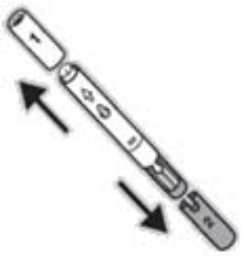
En cas de doute, contactez votre pharmacien

Fiche d'utilisation du stylo pour HUMIRA®, verso

Etape 3 : Injection

Pensez à changer de site d'injection à chaque administration

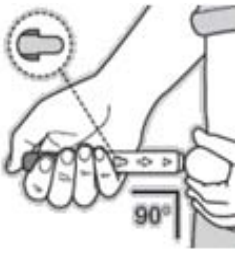
1) **Nettoyez** la peau de **la zone d'injection** à l'aide de la compresse imprégnée d'antiseptique.



2) **Tenez** le stylo d'une main par sa **partie centrale**, **capuchon gris vers le haut** sans toucher les deux capuchons.

3) **Retirez d'un coup le capuchon gris** et jetez le dans le collecteur à déchêts.
L'aiguille et le manchon blanc qui l'entoure sont alors apparents. Ne les touchez pas.

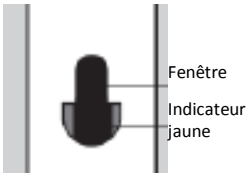
4) **Retirez d'un coup le capuchon prune** et jetez le dans le collecteur à déchêts.
Le bouton déclencheur de couleur prune est alors découvert. Le stylo est prêt à l'emploi.



5) **Pincez** légèrement un large **morceau de peau** au niveau de la zone d'injection.

6) Appuyez fermement le stylo sur la peau en plaçant l'**embout blanc perpendiculaire** à la peau.
Vous devez **voir** la **fenêtre de contrôle**.

7) En maintenant fermement le stylo en position, **appuyez** sur le **bouton déclencheur** avec l'index ou le pouce.
Vous devez entendre un **click** et sentir la **piqûre** de l'aiguille.



8) Ne relâchez pas le bouton **et maintenez** le stylo pendant une **dizaine de seconde**.
Regardez **l'indicateur jaune** se déplacer pendant l'injection, lorsqu'il ne **bouge plus** l'**injection** est **terminée.**



9) **Retirez d'un coup le stylo**, le manchon blanc recouvre et protège l'aiguille.

10) Comprimez le site d'injection avec une compresse pendant une dizaine de secondes.

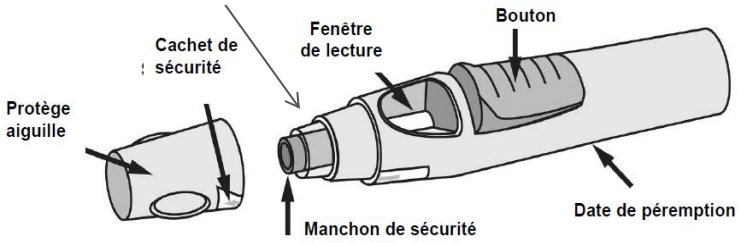
11) Jetez le stylo dans le collecteur à déchets.

Annexe 4 : Fiche sur l'utilisation du stylo pour SIMPONI® (Smartject®), recto

Fiche d'utilisation du stylo pour SIMPONI® (SMARTJECT®)

Etape 1 : Préparation du matériel

- **Le stylo pré-rempli**



  - Sortez le stylo de votre réfrigérateur 15-30 minutes avant l'injection (L'injection est moins douloureuse si le produit est à température ambiante)
  - Ne tentez pas de le réchauffer de quelques façons que ce soit

- Compresse imprégnée d'antiseptique 
- Compresses stériles 
- **Collecteur à déchets sanguins** 

Etape 2 : Contrôle

Vérifiez la date de péremption sur le stylo

Vérifiez l'aspect du produit par la fenêtre de contrôle
  - **Limpide** ou légèrement opalescent
  - **Incolore** ou jaune pâle

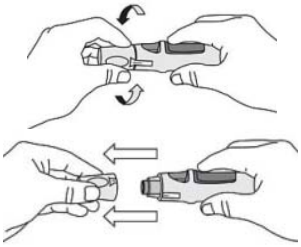
Vérifiez l'intégrité du cachet de sécurité

En cas de doute, contactez votre pharmacien

Fiche sur l'utilisation du stylo pour SIMPONI® (Smartject®), verso

Etape 3 : Injection

Pensez à changer de site d'injection à chaque administration



1) **Nettoyez** la peau de **la zone d'injection** à l'aide de la compresse imprégnée d'antiseptique.

2) **Rompez** le **cachet de sécurité** en faisant tourner le protège aiguille.

3) **Retirez le protège aiguille** (le stylo doit alors être utilisé dans les 5 minutes).

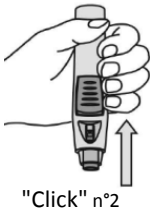


4) Placez le **stylo perpendiculaire** à la zone d'injection.

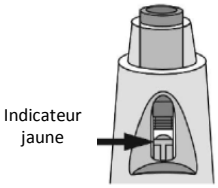
5) Sans presser sur le bouton, **appuyez fermement le stylo** sur la peau de manière à faire rentrer le manchon de sécurité dans le stylo.


"Click"

6) Tout en maintenant bien le stylo **appuyez sur le bouton.** (vous devez entendre un **"click"** et sentir la **piqûre** de l'aiguille)
Le bouton reste enfoncé tout seul, **maintenez** simplement **le stylo**.


"Click" n°2

7) Attendez le **second "click"** (6 à 15 secondes) et **retirez** le **stylo**.



8) **Vérifiez que le stylo est vide** par la fenêtre de contrôle (indicateur jaune visible).

9) Comprimez le site d'injection avec une compresse pendant une dizaine de secondes.

10) Jetez le stylo dans votre collecteur jaune.

N° d'identification :

TITRE

Points d'actualité sur les biothérapies ciblant le facteur TNF-α en 2013.

Conseils du pharmacien d'officine aux patients

Thèse soutenue le 3 septembre 2013

Par Henri MATHIEU

RESUME :

Polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis, spondylarthrite ankylosante ou encore rectocolite hémorragique sont des pathologies aux signes cliniques très différents. Pourtant elles sont toutes la conséquence de réactions inflammatoires dérégulées dont les causes restent encore aujourd'hui à confirmer. Les cytokines pro inflammatoires, et plus particulièrement le facteur de nécrose des tumeurs de type alpha (TNF-α), tiennent une place un centrale dans ces phénomènes inflammatoires chroniques.

Des médicaments s'opposant à leur action ont donc été mis au point. Les plus aboutis sont les biothérapies ciblant le TNF-α. Apparues au début des années 2000, elles ont révolutionné la prise en charge de plusieurs pathologies et redonné de l'espoir à de nombreux patients. REMICADE®, ENBREL®, HUMIRA®, CIMZIA® et SIMPONI®, les anti TNF-α sont aujourd'hui au nombre de cinq et sont devenus une classe thérapeutique incontournable. Certains présentent des spécificités et possèdent des indications particulières mais tous nécessitent les mêmes précautions d'emploi.

Quatre anti TNF-α peuvent être dispensés dans les officines, ce qui requière toute l'expertise du pharmacien. Afin de montrer la place de ces traitements dans la pratique quotidienne, une enquête a été réalisée auprès de différents profils de pharmacien d'officine sous formes d'entretiens avec ces derniers. Elle révèle la volonté de la majorité d'entre eux de tenir une place centrale dans le parcours de soin et montre que ces traitements particuliers illustrent parfaitement le devoir de formation continue qui incombe à l'ensemble de la profession.

MOTS CLES : Biothérapies, anti TNF, inflammation, cytokines

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Chantal FINANCE	Laboratoire de Microbiologie Moléculaire et d'immunologie	**Expérimentale** ■ **Bibliographique** ■ **Thème** **6**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement** **3 – Médicament** **4 – Alimentation – Nutrition** **5 - Biologie** **(6) – Pratique professionnelle**