



Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

N° 91 SEPT - OCT 2000

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772



THERAPEUTIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : de l'ancien au moderne.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune qui résulte d'un processus inflammatoire au niveau de la membrane synoviale. La mise en place d'un traitement à la fois pharmacologique, chirurgical et rééducatif se révèle essentielle pour le maintien d'une bonne qualité de vie, pour limiter la progression et la généralisation de la maladie. En effet, l'acquisition de déficiences physiques et d'incapacités motrices place rapidement les patients en situation de handicap, ce qui a des conséquences sur les plans personnel et social.

En l'absence de traitement, la PR se manifeste par des douleurs articulaires souvent nocturnes. Au fur et à mesure de la dégénérescence articulaire, les douleurs deviennent permanentes. Le dérouillage matinal est de plus en plus lent et l'évolution de l'affection conduit le patient vers une impotence croissante.

Parmi les traitements pharmacologiques de la PR, on distingue :

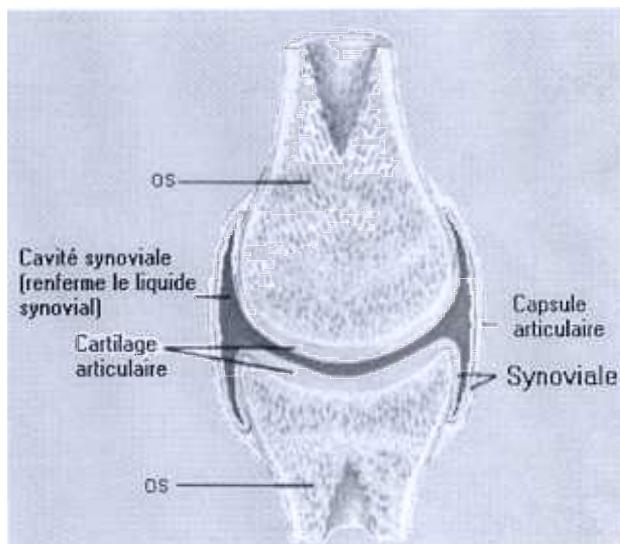
- des thérapeutiques de fond qui permettent de lutter quotidiennement contre le processus inflammatoire ;
- des traitements antalgiques dans l'attente de l'efficacité d'une thérapeutique de fond ou en complément de celle-ci.

Eléments d'épidémiologie de la PR¹

- Incidence allant de 0.17 à 0.5 % de la population
- 4 / 5 de femmes
- Prévalence maximale entre 35 et 55 ans
- Etiologie inconnue
- Facteurs de risque hormonaux, génétiques et environnementaux.

Eléments de clinique de la PR²

- L'inflammation de la membrane synoviale entraîne douleur, raideur, rougeur, chaleur et œdème des articulations des mains, pieds, épaules, cou, genoux, hanches et chevilles.
- L'inflammation de la synoviale se propage au cartilage, aux ligaments, aux muscles et à l'os, provoquant à la longue une déformation des articulations.
- La PR est également une maladie systémique qui entraîne une atteinte viscérale (cardiovasculaire, neurologique, ophtalmologique, musculaire, rénale)
- L'impotence progressive conduisant au handicap fonctionnel constitue l'évolution habituelle de l'affection.
- La gravité de la maladie résulte de l'inflammation chronique de la membrane synoviale qui, secondairement, entraîne la lyse progressive des structures cartilagineuses et osseuses. Le schéma ci-contre montre, pour le genou, la localisation anatomique des divers éléments.



Diagnostic et suivi biologique de la PR

- Le diagnostic basé sur la clinique et l'interrogatoire est difficile au début de la maladie, ce qui est dommageable à une prise en charge rapide. Il faut en effet attendre des signes radiologiques d'érosion articulaire pour confirmer un diagnostic initial fait par élimination.
- Les signes biologiques de l'inflammation sont rapidement présents. Au départ non spécifiques, ils consistent ensuite en des éléments « rhumatoïdes » qui sont des auto-anticorps anti Ig E.

1. UNE THERAPEUTIQUE DE FOND DE 1^{ERE} INTENTION : PAS DE CONSENSUS

Même s'il n'existe pas de règles bien codifiées pour la prescription des thérapeutiques de la PR, on pourra retenir quelques principes généraux.

Les objectifs à atteindre consistent à obtenir une prise en charge satisfaisante de la douleur et à contrôler au mieux l'extension de l'inflammation et l'aggravation de l'affection. Le choix d'une thérapeutique repose sur divers critères :

- le stade de la maladie,
- la résistance de l'affection à des traitements préalablement prescrits,
- l'aggravation importante des destructions articulaires,
- l'âge du patient,
- le désir de procréation,
- les habitudes du prescripteur,
- les paramètres de co-morbidité lors des associations.

Spécialités classiques pour le traitement de fond de la PR

Spécialités	Principes actifs	Posologies usuelles /j
Plaquenil®	Hydroxychloroquine	400 mg/j en moyenne
Novatrex®	Méthotrexate	7,5 à 15 mg/semaine
Trolovol®	D penicillamine	300 à 900 mg/j
Acadione®	Thiopronine	750 à 1000 mg/j
Salazopyrine®	Sulfasalazine	2 g/j
Ridauran®	Auranofine	6 mg/j
Allochrysine®	Aurothiopropansulfonate	50 mg tous les 15 à 21 j
Minocyne®	Minocycline	100 mg/2 fois par jour

Le **Plaquenil®** est un traitement peu toxique mais dont l'efficacité est inconstante. Il est surtout prescrit dans l'attente d'un diagnostic certain, pour des formes débutantes de PR ainsi que chez la femme souhaitant procréer. On l'utilise en association avec d'autres thérapeutiques de fond.

Le **Méthotrexate** reste le médicament le plus utilisé. Son rapport bénéfice/risque est en effet favorable car il donne des rémissions de bonne qualité. Il supplante l'Allochrysine® et la Salazopyrine® autrefois prescrites en première intention dans les PR débutantes. (La Salazopyrine a l'avantage comme le Méthotrexate d'avoir une longue durée d'action). Aujourd'hui, de façon générale, on n'attend plus l'échec des autres thérapeutiques pour prescrire du Méthotrexate.

L'**Allochrysine®** induit des effets secondaires hématologiques, rénaux et cutanés qui limitent son utilisation bien que son efficacité soit bonne.

Le **Trolovol®** et l'**Acadione®** sont des médicaments de seconde intention.

Le **Ridauran®** tombe en désuétude.

Les tétracyclines, en particulier la **Minocycline**³, constituent enfin un traitement à ne pas négliger. Outre ses propriétés antibiotiques bien connues, la minocycline aurait une action anti-inflammatoire et immunomodulatrice via une inhibition de la multiplication cellulaire des lymphocytes T. Son utilisation reste cependant marginale.

2. QUAND LA DOULEUR REAPPARAÎT...

Outre les traitements préalablement évoqués, des thérapeutiques antalgiques complémentaires se révèlent indispensables pour contrer la douleur. Ce sont :

- des antalgiques de palier 2,
- des glucocorticoïdes
- des AINS

Des antalgiques purs

L'usage des antalgiques purs n'a rien de spécifique à la PR. Ils sont choisis dans les divers paliers en fonction de l'intensité de la douleur et des effets secondaires observés.

Des glucocorticoïdes

On les choisit habituellement à courte demi-vie, en administration unique par voie orale le matin (ex : prednisone 0.1 mg/kg/j pour une action anti-inflammatoire, 1 mg/kg/j pour une action immunosuppressive).

La voie IV bolus n'est utilisée que pour des atteintes viscérales mettant en jeu le pronostic vital.

Les synoviorthèses consistent en l'injection intra-articulaire d'un corticoïde retard, d'acide osmique ou d'un radioisotope. Ces interventions locales sont essentielles car, même si la maladie générale est bien contenue par le traitement de fond, l'inflammation localisée dans une articulation – genou, coude, hanche – peut rester importante.

Des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS restent de prescription très courante, administrés souvent au long cours et à doses élevées⁴. Tous les AINS sont utilisables dans la PR.

Quelques notions peuvent être rappelées cependant :

Certaines spécialités plus faiblement dosées sont plus antalgiques qu'anti-inflammatoires (ibuprofène 200 mg, kétoprofène 25 mg, acide méfénamique 250 mg).

Les libellés d'indications varient selon les classes chimiques des produits de «traitement symptomatique des affections douloureuses et invalidantes» pour les AINS arylcarboxyliques à «traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques et de certaines arthroses douloureuses et invalidantes» pour les anthraniliques, fénamates, oxicams, indoliques et pyrazolés.

Jusqu'à présent, il n'a été utilisé en thérapeutique que des produits non sélectifs inhibant à la fois Cox-1 et Cox-2, d'intensité variable, certes, selon les familles⁵.

Les oxicams et indoliques sont réputés plus puissants.

⇒ *Les AINS spécifiques de la cyclooxygénase 2 (Cox-2) trouvent-ils leur place dans le traitement de la PR ?*

Les bases physiologiques sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Propriétés	COX 1	COX2	
Localisation du gène	Chromosome 9	Chromosome 1	
Localisation cellulaire	RE	RE et membrane plasmique	
Régulation	Constitutive	Inductible (contexte inflammatoire)	Constitutive
Effet des Cox	Cytoprotection gastro-intestinale, Hémostase plaquettaire, Maintien de la fonction rénale	Inflammation	Rôles physiologiques à déterminer
Expression tissulaire	Ubiquitaire	Monocytes, cellules synoviales, cellules tumorales, fibroblastes	Rein Cerveau

RE = Réticulum endoplasmique

Globalement, on peut noter que les deux isoenzymes n'ont pas les mêmes activités biologiques. La cox-1 intervient dans la protection gastro-intestinale, dans l'hémostase plaquettaire et dans le maintien d'une fonction rénale normale. La cox-2 agit sur des phénomènes pathologiques, dont l'inflammation, mais s'exprime également de façon constitutive dans le rein. Inhiber l'une ou l'autre des isoenzymes aura donc a priori des conséquences différentes qu'il faut savoir évaluer.

Comment positionner les inhibiteurs de Cox-2 dans ce contexte ?

Les études cliniques indiquent une efficacité comparable entre AINS classiques et inhibiteurs spécifiques de Cox-2.

La comparaison de tolérance, très étudiée, porte sur l'appréciation du risque gastro-duodéal (ulcérogène). La FDA a fourni le bilan des incidences d'effets secondaires digestifs signalés avec le célécoxib, seul AINS spécifique indiqué dans la PR. D'une part, ces fréquences rapportées sont inférieures à celles observées lors d'un traitement par AINS classique, d'autre part, les fréquences d'ulcères gastro-duodéaux ne seraient pas plus élevées que lors des traitements sous placebo⁶.

Le célécoxib (Célébrex®) est indiqué dans l'arthrose à raison de 200 mg (voire 400 mg) par jour en 1 ou 2 prises, et dans la PR à raison de 200 à 400 mg par jour, en 2 prises. Le rofécoxib, commercialisé sous le nom de Vioxx® n'est indiqué que dans l'arthrose.

Si l'absence d'action érosive sur la paroi de l'estomac lors de l'utilisation d'inhibiteurs de Cox-2 est démontrée, des troubles digestifs (dyspepsie) restent signalés. De même, l'éventualité d'un effet néfaste sur les reins est à considérer⁷.

En définitive, c'est donc surtout le spectre des effets secondaires, notamment digestifs, qui est susceptible de justifier l'usage de cette nouvelle classe⁸. Des questions restent cependant en suspens :

Sur le plan de l'activité, comment positionner les AINS spécifiques de Cox-2 par rapport aux AINS réputés très actifs type oxicams, indoliques ?

Peut-on être assuré que les inhibiteurs de Cox-2 ne donneront pas, in vivo, lorsqu'ils seront utilisés au long cours, les mêmes effets secondaires (en particulier rénaux) ?⁹

Seront-ils efficaces chez tous les patients ?

Seul l'usage permettra d'apporter des réponses.

3. LA CONNAISSANCE DE L'IMMUNOPATHOLOGIE OUVRE DES PERSPECTIVES (ET FOURNIT DES TRAITEMENTS DE DEUXIEME INTENTION)

La composante auto-immune de la maladie a logiquement généré l'idée d'utiliser des immunosuppresseurs tels le cyclophosphamide (Endoxan®) dans la PR maligne, la ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®) pour la PR viscérale grave et l'azathioprine (Imurel®) dont l'efficacité est faible. Cependant, les risques infectieux, hématologiques, carcinogènes à long terme de ces produits restreignent leur utilisation à des atteintes générales graves.

Thérapeutique immunologique classique

Médicaments	Posologies
Ciclosporine (Néoral®)	2 mg/kg/j en 2 prises
Ciclosporine (Sandimmun®)	2,5 à 5 mg/kg/j en 2 prises
Azathioprine (Imurel®)	100 mg/j
Cyclophosphamide (Endoxan®)	0,7 à 1 g/m ² 1 fois par mois

La meilleure connaissance de la physiopathologie de l'inflammation permet de cibler la thérapeutique¹⁰.

En situation normale, il existe un équilibre immunitaire entre des facteurs pro-inflammatoires (Il1, Il6 et TNF) et des facteurs anti-inflammatoires (Il10, Il11). (Il = Interleukine, TNF = Tumor Necrosis Factor) Voir Schéma récapitulatif p. 4.

Schématiquement, lorsque le lymphocyte T est mis au contact d'un antigène, il sécrète de l'Il2 (et diverses cytokines) qui stimule les macrophages. Ces derniers produisent des facteurs pro-inflammatoires : Il1, Il6, TNF qui, entre autres actions, perméabilisent la paroi vasculaire, favorisent la migration de cellules immunitaires vers la synoviale. La réaction est auto-entretenu par la production amplifiée de cytokines proinflammatoires à différents niveaux cellulaires exerçant des rétrocontrôles positifs sur le système.

Les nouvelles thérapeutiques de la PR découlent des événements immunologiques décrits ci-dessus et visent à bloquer la production de cytokines proinflammatoires pour enrayer le processus inflammatoire¹¹.

Molécules ayant pour cible le lymphocyte T

Le leflunomide (Arava®) bloque, au sein des lymphocytes T, la production des pyrimidines, ce qui inhibe leur prolifération¹².

Il est actif à n'importe quel stade de la maladie et a été comparé à deux molécules de référence : le Méthotrexate et la Salazopyrine. Il aurait une efficacité similaire à la Salazopyrine et serait bien toléré¹³. Il peut également être utilisé à la place du Méthotrexate en cas d'intolérance à celui-ci. La posologie recommandée est de 100 mg par jour pendant trois jours puis 20 mg par jour en une prise orale. Il provoque des effets secondaires globalement moins graves que ceux induits par le Méthotrexate.

Sa très longue demi-vie d'élimination ne constitue pas un obstacle à son utilisation, mais en cas d'intolérance, de désir de procréation aussi bien chez l'homme que chez la femme, il existe une procédure d'élimination rapide du produit : la cholestyramine (Questran®) à raison de 8 g trois fois par jour pendant 11 jours permet une élimination accélérée du produit.

La nécessité d'une intervention chirurgicale n'est pas un motif d'arrêt du traitement, seule l'infection post-chirurgicale en constitue un. Il n'a pas été mis en évidence d'interactions médicamenteuses particulières. Ce médicament vient d'obtenir son AMM.

Sur le plan conceptuel, on pourrait penser que les anticorps anti-Il2, (Zénapax®, Simulect®), en bloquant les récepteurs à l'Il2 du lymphocyte T, en empêchant leur activation, pourraient constituer une thérapeutique intéressante.

En fait, ces produits ne se sont pas révélés efficaces. En revanche, les antagonistes des récepteurs à l'interleukine 1 sont une piste de recherche.

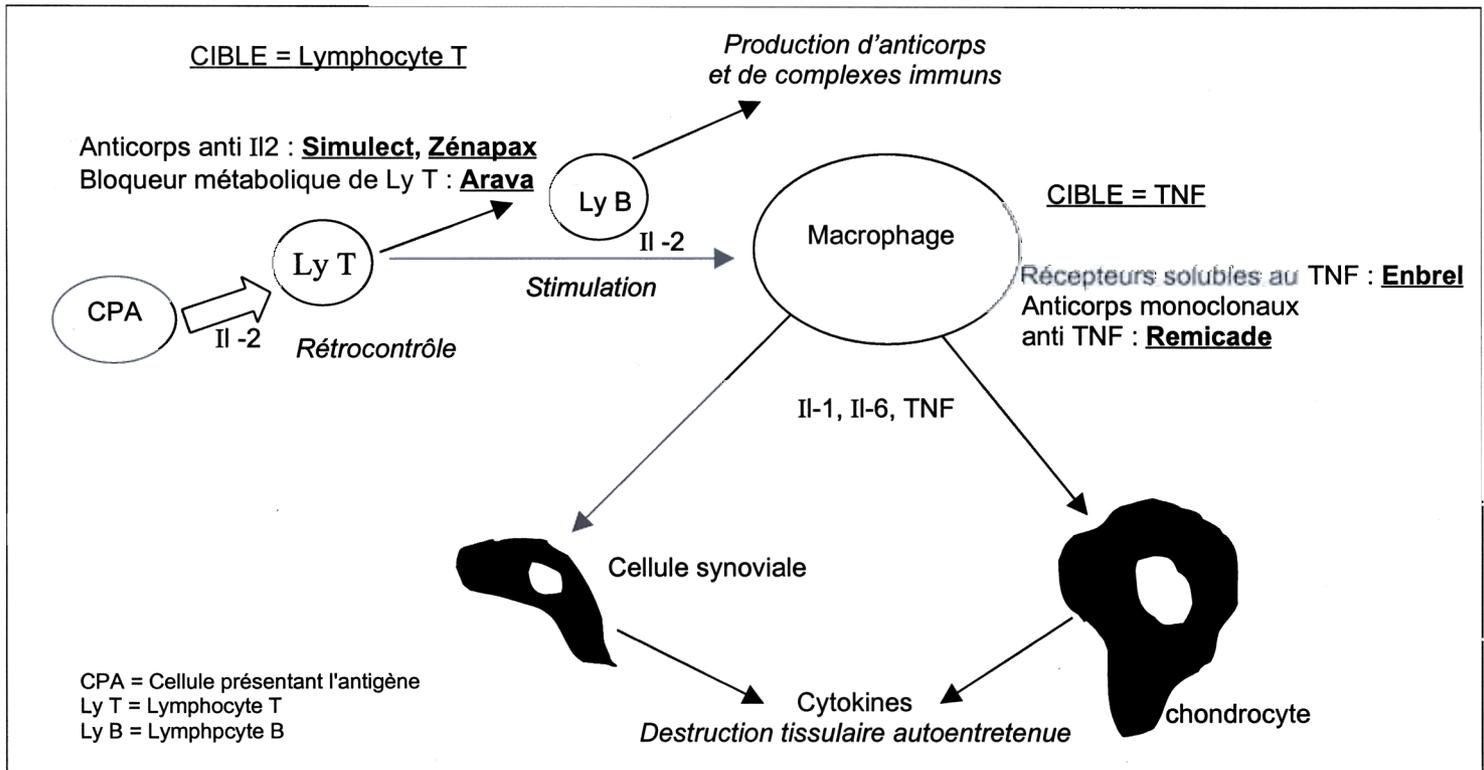
Molécules ayant pour cible le TNF¹⁴

L'**étanercept**, préparation de récepteurs solubles au TNF, (Enbrel®), est sous ATU nominative. Son mécanisme d'action repose sur le piégeage du TNF, ces récepteurs agissant comme des leurres empêchant l'interaction physiologique entre le TNF et ses récepteurs naturels. A raison de 25 mg injectés deux fois par semaine, chez des patients souffrant de PR réfractaire, l'Enbrel® 25 mg a une bonne tolérance et une bonne efficacité.

L'**infiximab**, préparation d'anticorps solubles au TNF (Rémicade®), agit par blocage compétitif des récepteurs au TNF¹⁵. Son indication officielle concerne la PR «réfractaire», c'est-à-dire dans le cas où le traitement au Méthotrexate n'aurait pas donné de réponse appropriée. La posologie usuelle est de 3 mg/kg administrée en une perfusion d'une durée de 2 H, répétée aux semaines 2 et 6, puis ensuite toutes les 8 semaines.

La différence entre ces deux produits réside aussi dans leurs modalités d'administration. L'Enbrel® est donné par voie injectable en ambulatoire. En revanche, les perfusions de Rémicade® doivent être faites en milieu hospitalier.

TRAITEMENT IMMUNOLOGIQUE DE LA P. R.



4. UN TRAITEMENT CHIRURGICAL QUI RESTE D'ACTUALITE

Il peut être précoce et vise alors à prévenir les ruptures tendineuses, à libérer les compressions nerveuses (canal carpien), à diminuer la douleur occasionnée par l'inflammation des articulations.

Il peut être tardif et a alors pour objet de parer aux conséquences de l'inflammation et de la lyse articulaire (arthroplastie de la hanche, du genou, de l'épaule, du coude... par exemple). Les soins orthopédiques de la main sont très importants pour autoriser la relaxation et conserver un bon état fonctionnel.

5. LA REEDUCATION DEMEURE IMPORTANTE

Elle consiste en la prescription d'attelles de repos afin d'éviter au mieux les déformations, ou d'appareillages dynamiques qui évitent l'enraidissement. La compensation de la perte progressive d'autonomie motrice peut être obtenue grâce à de la kinésithérapie et de l'ergothérapie.

CONCLUSION

Le traitement de la PR passe par un juste équilibre entre des thérapeutiques de fond choisies selon la gravité de l'atteinte et les habitudes des prescripteurs, et des traitements symptomatiques au coup par coup. L'omniprésence de thérapeutiques antalgiques, de gestes chirurgicaux préventifs ou curatifs, de kinésithérapie et la nécessité de faire appel à des partenaires du milieu social atteste la prise en charge difficile de l'affection.

Les thérapeutiques immunologiques spécifiques qui apparaissent aujourd'hui sont efficaces, mais leur coût engendre des dépenses d'une toute autre dimension. Le tableau ci-dessous donne un ordre d'idées des coûts pour un mois de traitement avec diverses thérapeutiques, sur la base des posologies d'entretien minimales.

Molécules	Posologie	Coûts par mois (FF)
Allochrysine®	50 mg/mois	24
Novatrex®	7,5 mg/sem	27
Plaquenil®	200 mg/j	35
Salazopyrine®	2 g/j	114
AINS classiques	Profenid® 200 LP 1/j	109
	Artotec® 2/j	166
Imurel®	100 mg/j	155
Célébrex®	200mg/j	365
Arava®	20 mg/j**	500
Néoral®	175 mg/j	1622
Enbrel®	25 mg 2 fois/semaine	5 800*
Rémicade®	3 mg/kg 1 fois/8 semaines**	4 800-9 600*

* prix se basant sur le tarif hospitalier

** traitement d'entretien

Line LEGRAND
Pharmacien Attaché - CRIM

Références

- CORNELIS F. Le Concours Médical. 2000 ; 122-01 : 21-24.
- SANY J. Rev. Prat. 1993 ; 43, 19 : 2569-79.
- LANGEVITS P. and al. Drug Safety. 2000 ; 22 (5) : 405-14.
- WOLFE F. and al. Arthritis and Rheumatism. 2000 ; 43 (2) : 378-85.
- SCHUNA A.A. Am. J. Health-Syst. Pharm. 2000 ; 57 : 225-37.
- GOLDENBERG M. Clinical Therapeutics. 1999 ; 21 (9) : 1497-1513.
- BERENBAUM F. Le Concours Médical. 2000 ; 122 (20) : 1336-40.
- PAIRET M. and al. Thérapie. 1999 ; 54 : 433-45.
- Drugs and Therapy Perspectives. 2000 ; 15 (2) : 1-5.
- SANY J. Rev. Rhum. [Ed° Fr]. 1999 ; 66 (11) : 625-37.
- LUONG B.T. and al. The Annals of Pharmacotherapy. 2000 ; 34 : 743-60.
- COMBE B. La Lettre du Rhumatologue. 2000 ; 260 : 1-8.
- Drug and Therapeutics Bulletin. 2000 ; 38 (7) : 52-54.
- LUONG B.T. and al. The Annals of Pharmacotherapy. 2000 ; 34 : 743-820.
- MARKHAM A. and al. Drugs. 2000 ; 59 (6) : 1341-57.

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, I. NICOLLE, L. AUGEREAU, L. LEGRAND Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES

H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES ☎ 02.99.28.43.63

A aussi participé à la rédaction de ce numéro : Mme le Pr. Aleth PERDRIGER, Service de Rhumatologie - C. H. U. Hôpital Sud Rennes.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU CS 26419

2 rue de l'Hôtel-Dieu 35064 RENNES CEDEX ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08

Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10