

Principe du traitement des maladies systémiques

F. Arbia-Boudjelthia

Service de médecine interne du CHU Abdelkader hassani de Sidi-Bel-Abbès

Mars 2025

Plan

- Enumérer les principaux traitements utilisés au cours des maladies systémiques (corticoïdes, immunomodulateurs, immunosuppresseurs et biomédicaments).
- Décrire le mode d'action.
- Préciser les modalités de prescription.
- Préciser les modalités de surveillance.
- Dépister et gérer les principaux effets secondaires.

Introduction

Le traitement et le suivi des maladies systémiques, nécessitent une approche multidisciplinaire et individualisée. Ces maladies affectent souvent plusieurs organes et peuvent être chroniques. Les principes du traitement et du suivi des maladies systémiques incluent les éléments suivants :

- **Diagnostic précis** : Un diagnostic précis est essentiel pour identifier la maladie systémique spécifique..
- **Équipe multidisciplinaire** : Les patients atteints de maladies systémiques bénéficient souvent de la collaboration de différents spécialistes
- **Traitement pharmacologique** : Les immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sont souvent nécessaires, les corticostéroïdes peuvent être prescrits pour contrôler l'inflammation aiguë.
- **Thérapies ciblées** : Certains médicaments ciblent des composants spécifiques du système immunitaire .
- **Gestion des symptômes** ; la douleur, la fatigue, les éruptions cutanées, etc., nécessitent souvent des approches spécifiques
- **Éducation du patient** : Les patients doivent être informés de leur maladie, des traitements prescrits et des stratégies d'auto-gestion.
- **Suivi régulier** : Des examens médicaux réguliers sont nécessaires pour surveiller la progression de la maladie, ajuster le traitement en conséquence et identifier d'éventuels effets secondaires des médicaments.
- **Prise en charge globale** : implique souvent des modifications du mode de vie, telles que l'exercice régulier, une alimentation équilibrée.....etc
- **Traitement symptomatique** visant à soulager les symptômes spécifiques (physiothérapie, analgésiques, etc.) peuvent être nécessaires .
- **Surveillance des effets secondaires** : Certains médicaments peuvent avoir des effets secondaires, et leur surveillance est cruciale

Il est important de noter que chaque patient présente des caractéristiques individuelles, et le plan de traitement doit être adapté en conséquence. La gestion des maladies systémiques peut être complexe et nécessite une collaboration étroite entre les patients et leurs équipes médicales.

Les corticoïdes

- Les glucocorticoïdes sont classés dans la classe thérapeutique des anti-inflammatoires stéroïdiens.
- Les corticoïdes naturels sont composés de deux principales hormones stéroïdiennes :
 - 1) l'aldostérone, issue de la voie des minéralocorticoïdes et synthétisée au niveau de la zone glomérulée de la corticosurrénale
 - 2) le cortisol (appelé aussi hydrocortisone), issu de la voie des glucocorticoïdes et synthétisé au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale, présente des propriétés glucocorticoïdes (en particulier anti-inflammatoire) et des propriétés minéralocorticoïdes (anti-diurétique, anti-natriurétique et kaliurétique).
- La connaissance de leurs effets thérapeutiques et en premier lieu de leur action anti-inflammatoire résulte de la réussite de la synthèse du cortisol réalisée par **Kendall, Reichstein et Hench (prix Nobel 1950)**.
- Ils possèdent tous une analogie structurale autour d'un cycle pentanophénantrène et un mécanisme d'action commun faisant intervenir la stimulation d'un récepteur aux glucocorticoïdes appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. Leur fixation sur ces récepteurs entraîne la translocation du récepteur, du cytosol vers le noyau de la cellule, où il se comporte comme un facteur de transcription.
- Outre leurs effets anti-inflammatoires, les glucocorticoïdes sont aussi utilisés comme anti-allergiques, immunosuppresseurs et "adjuvants" anticancéreux.
- L'hydrocortisone est employée spécifiquement comme traitement substitutif de l'insuffisance surrénale aiguë
- Selon leur indication, les glucocorticoïdes peuvent être utilisés par voie parentérale, orale, inhalée, cutanée (dermocorticoïdes) ou sous forme de collyre.

Rappel physiopathologique

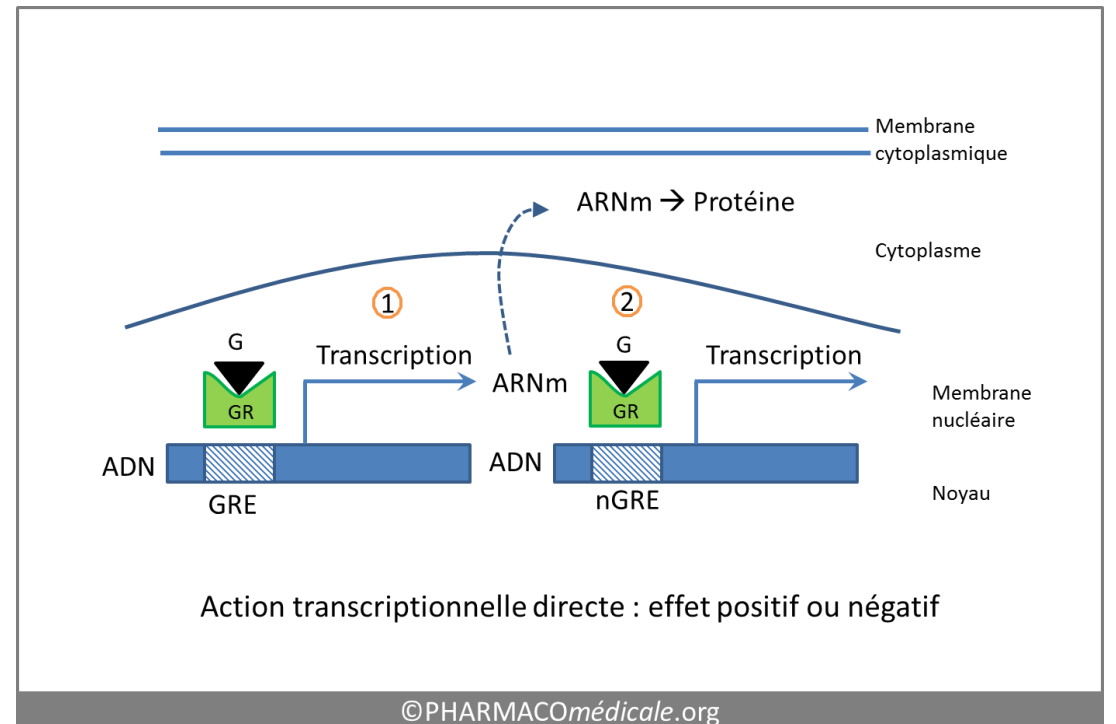
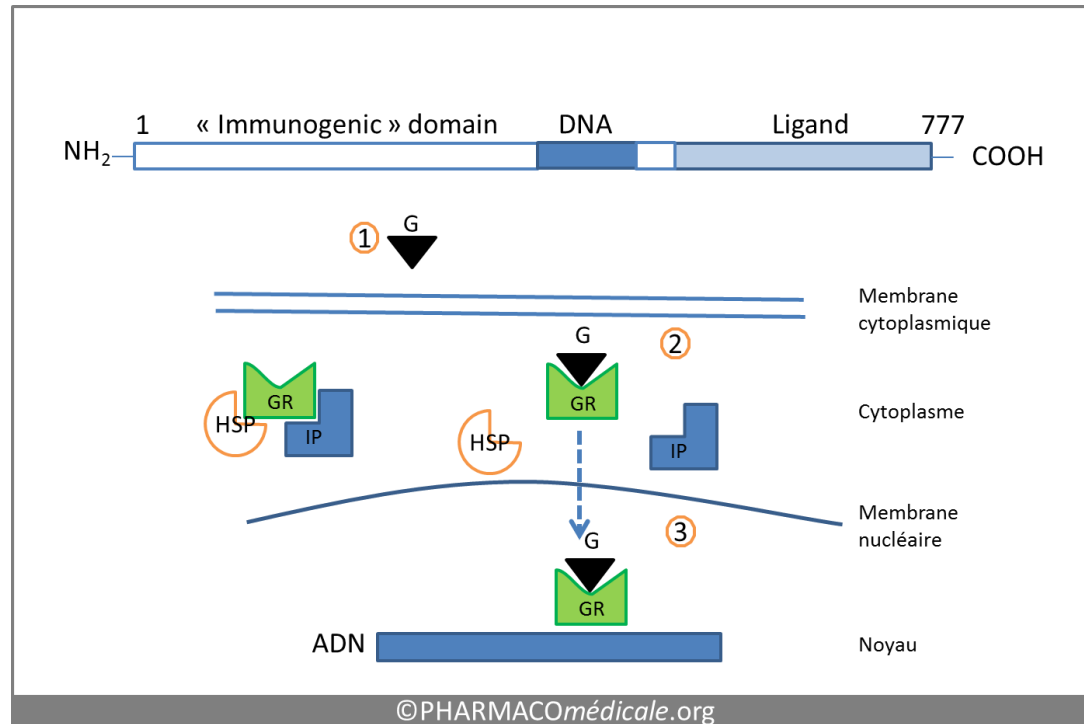
Les glucocorticoïdes agissent sur un grand nombre de métabolismes.(effets significatifs pour des durées de traitement prolongées):

- **Métabolisme glucidique** : action de type **diabétogène** avec augmentation de la production de glucose à partir des acides aminés et du glycérol au niveau hépatique (activation de la **néoglucogénèse** et de la **néoglycogénèse**). Il en résulte une augmentation de la glycémie ou un dérèglement de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques.
- **Métabolisme lipidique** : augmentation de la sensibilité du tissu adipeux aux agents lipolytiques (hormone de croissance, récepteurs bêta-adrénergiques, glucagon) ; redistribution facio-tronculaire des graisses.
- **Equilibre hydro-électrolytique** : tendance à **la rétention hydro-sodée** avec **prise de poids**, à **l'hypokaliémie**, à **l'hypertension artérielle** (dus à un effet minéralocorticoïde résiduel d'intensité variable selon les produits
- **Métabolisme protéique** : augmentation du catabolisme protéique avec bilan azoté négatif se traduisant par une **diminution de la masse musculaire** voire une **amyotrophie**, et un défaut de trophicité cutanée.
- **Métabolisme phosphocalcique et osseux** : diminution du transport intestinal du calcium et de la synthèse de collagène, augmentation de la résorption osseuse. Il en résulte une activation du catabolisme osseux pouvant induire une **ostéoporose** et **arrêt réversible de la croissance chez l'enfant**.
- **Éléments figurés du sang** : diminution de la masse de tissu lymphoïde, du nombre de lymphocytes **B et T**, **mastocytes** (effet anti-allergique), **des macrophages** (diminution de l'activité anti-infectieuse) et inversement augmentation des leucocytes et des plaquettes

Mécanismes d'action des corticoïdes

- les glucocorticoïdes ont un mécanisme d'action commun. Ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire.
- Cette action passe par la fixation à un récepteur nucléaire ubiquitaire appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes . Le récepteur aux glucocorticoïdes possède 3 domaines fonctionnels (figure 1) :
 1. domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle)
 2. domaine de liaison à l'ADN
 3. domaine de liaison au ligand
- le corticoïde traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier au récepteur, provoquant la dissociation du complexe protéique. L'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire) (figure 1)
- Les glucocorticoïdes peuvent réguler l'expression de gènes cibles selon 3 mécanismes d'action distincts : (figure2)
 1. **action transcriptionnelle directe** : liaison du récepteur aux glucocorticoïdes, sous forme d'homodimères, à une séquence nucléotidique d'ADN
 2. **action transcriptionnelle indirecte** : interaction de type protéine-protéine entre le récepteur des glucocorticoïdes et des facteurs de transcription conduisant à une inhibition de ces facteurs et donc à une transrépression des gènes cibles
 3. **action sur la structure chromosomique** : modification de la structure de la chromatine, réduisant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et inhibant l'expression des gènes concernés.

Mécanisme d'action



Effets utiles en clinique

Les 3 principaux effets recherchés des glucocorticoïdes en thérapeutique sont les suivants :

- **Effet anti-inflammatoire** : les glucocorticoïdes limitent la symptomatologie inflammatoire d'un certain nombre d'organes, appareils, tissus, sièges d'inflammation (os, articulations, rein, peau, poumons,). Cette action est **symptomatique**.
- **Effet anti-allergique** : peuvent être indiqués dans un certain nombre de réactions d'hypersensibilité (Allergie, Médicaments du choc).
- **Effet immunosuppresseur** : utilisés pour leurs propriétés immunosuppressives dans le traitement des maladies auto-immunes et pour permettre la tolérance des organes, tissus et cellules transplantés.

Les glucocorticoïdes peuvent faire partie du **protocole de traitement** de certaines formes de leucémies et lymphomes en raison de leur action sur le tissu lymphoïde. Ils font aussi classiquement partie d'un certain nombre de **protocoles thérapeutiques** de cancers d'organe.

peuvent être utilisés également dans un nombre varié d'autres situations : **hypercalcémie maligne, œdème cérébral, certaines infections, paralysie faciale a frigore, etc...**

Enfin, l'ensemble des effets des glucocorticoïdes (hydrocortisone) est recherché en cas de **thérapie substitutive** (insuffisance surrénale, hyperplasie congénitale des surrénales).

Effets indésirables des corticoïdes

sont liés à leurs propriétés. Ils augmentent de façon **dose dépendante** et **temps dépendant**. L'âge, la nature du glucocorticoïde, la voie et le mode d'administration influence la survenue des effets indésirables.

- diminution de la réponse aux infections, augmentation du risque infectieux, retard de cicatrisation, autres atteintes cutanées (atrophie épi/hypo ou dermique, vergetures, trouble de la pilosité, de la pigmentation, acné, folliculites, télangiectasie, érythrose...)
- **Métabolique** ; **hyperglycémie**, révélation d'un diabète latent, **hyperlipidémie**
- **fonte musculaire**, **amyotrophie**, rupture tendineuse, **obésité facio-tronculaire**, syndrome de Cushing
- **ostéoporose** (traitement prolongé), retard de croissance chez l'enfant (habituellement réversible à l'arrêt du traitement)
- **inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire** +++ (traitement prolongé)
- **aménorrhée**, altération des fonctions sexuelles
- **rétenion hydrosodée**, **hypertension artérielle**, **hypokaliémie**.
- **Effets psychiques** : **effets stimulants** (euphorie, insomnie, augmentation de l'appétit) exacerbation de l'humeur, agitation motrice, psychose maniaque sur terrain prédisposé
- cataracte sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert (accumulation de mucopolysaccharides dans le trabéculum, dose+++)
- **hypertension intra-cranienne**
- **ulcère gastro-duodénal** (stimulation de la sécrétion chlorhydrique gastrique., inhibition de la production de prostaglandines)
- abaissement du seuil épileptogène et risque de survenue de crises épileptiques sur terrain fragile

Contres indications des corticoïdes

- **Maladie infectieuse ! Préexistante:**
 - Tuberculose, herpes, varicelle. ! En cours de traitement
 - mise en route d'un traitement spécifique
- **Un état psychotique non encore contrôlé par un traitement.**
- **vaccins vivants.**
- **Hypersensibilité à l'un des constituants.**
- **Maladie ulcéreuse en évolution**
 - Doit être préalablement traitée.
 - Glucocorticoïdes prescrits sous couvert du traitement anti- ulcéreux
- **Femme enceinte**
 - trois premiers mois que si indispensables
- **Certaines formes de psoriasis**
 - Contre-indication absolue à la corticothérapie par voie générale

Utilisation en pratique des corticoïdes

1) cure courte: $\leq 10j$

-**But:** antalgique, anti inflammatoire.

-**Indications de la Corticothérapie brève (courte) :**

- Asthme., Décompensation aigue de BPCO. Maturation pulmonaire fœtale.
- Poussée de SEP. PTAI et HELLP syndrome.
- Pneumocystose au cours du SIDA. Péricardite, méningite, primo infection (avec adénopathies compressives)tuberculeuses. , Fièvre typhoïde avec choc endotoxinique., Tétanos. Méningite de l'enfant à Haemophilus influenzae. Laryngite sous glottique
- Traumatisme médullaire.
- Paralysie faciale à frigore. NORB.
- Hépatite alcoolique aigue grave.

-**Choix du corticoïde :** demie vie courte.

-**Posologie:** forte car recherche d'un effet rapide: 0.5-1mg/kg/j équivalent prednisone (enfant: 1-2mg/kg/j).

-**Horaire:** le matin+++

-**Arrêt:** brutal.

-**Effets secondaires:** absents ou minimes sauf si cures répétées.

Utilisation en pratique des corticoïdes 2

2) Cure prolongée: ≥ 15 j

-**Choix** : préférer les corticoïdes non fluorés car ils ont moins de répercussions sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

-**Horaire**: prise unique matinale (8h) parfois 2-3 prises/j ou traitement alterné 1j/2 (dose doublée).

-**Posologie**: variable en fonction des indications et du terrain. Ex :

- <10 mg/jour (atteintes inflammatoires articulaires)
- 3 mg/kg/jour (pathologies inflammatoires de l'enfant)
- 1 mg/kg/jour (pathologies inflammatoires de l'adulte)

Mesures adjuvantes préventives des principaux effets indésirables (traitement prolongé);

- Alimentaires: régime désodé, pauvre en « sucres rapides», Apports caloriques normaux, riches en protéines , activité physique
- Mesures médicamenteuses ;
 - Potassium par voie orale si nécessaire , Prévention de l'ostéoporose : évaluation des facteurs de risque ..
 - Complément vitamino-calcique: 1500mg/j de calcium et 800 UI/j de vitamine D, Diphosphonate pour une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à une dose ≥ 7.5 mg/j d'équivalent de prednisone.
 - Traitement antiulcéreux • Fibroscopie si suspicion d'ulcère. En cas d'ulcère confirmé, pas de contre-indication de la corticothérapie, ➔ traiter l'ulcère.

Décroissance du traitement

Quand ? Lorsque le contrôle de la maladie est obtenu (1 à 2 mois).

Comment ? 10 % tous les 10 jours

- But d'une décroissance progressive : éviter la rechute (réapparition de la maladie) et rebond (réapparition sur un mode aggravé de la maladie).

La corticodépendance est définie par la rechute en dessous d'une dose seuil.

- à 5 - 7,5 mg d'équivalent prednisone, il convient de rajouter 10-30mg d'hydrocortisone puis d'arrêter progressivement la prednisone.
- Après 24-48 h, on réalisera en fonction des écoulements un test au synacthène immédiat.
- Si test satisfaisant, le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë est faible et l'arrêt de l'hydrocortisone est possible.

Surveillance d'une corticothérapie prolongée

Interrogatoire

- Appétit.
- Observance du traitement
- Observance du régime.
- Troubles du sommeil.
- Etat psychique.
- Signes digestifs.
- Signes musculaires.
- Signes ostéo articulaires.

clinique

- Prise de pression artérielle.
- Surveillance du poids.
- Température.
- Courbe de croissance(enfants+++).
- Examen ophtalmoogique avec mesure de la tension oculaire.
- Examen cutané

Examens complémentaires

- Ionogramme sanguin.
- Glycémie à jeun.
- Protidémie.
- Cholestérolémie.
- Triglycéridémie.
- NFS.
- DMO: début et 6 mois (non obligatoire).

Utilisation en pratique des corticoïdes 3

3) Bolus:

- Choix:** la méthylprednisolone par voie IV.
- Posologie:** 7.5-15mg/kg/j durant un à 3 jours puis relais par une corticothérapie par voie orale.
- Durée de la perfusion:** une demi-heure à 3 heures.
- Indications:** phases initiales sévères ou lors des poussées d'affections dysimmunitaires **ex** poussée de SEP, poussée de lupus (organique++) .
- Précautions:**
 - vérification de l'ionogramme sanguin, créatininémie et ECG
 - Adjunction de potassium et magnésium dans le glucosé isotonique.
 - Hospitalisation 24-48 heures.
- Effets secondaires fréquents et transitoires:** céphalées, modification du goût, flush facial, insomnies, palpitations, phénomènes dépressifs...
- Complications:** infections, HTA, troubles du rythme, décès.

Rappel sur le traitement immunosuppresseur

- Les traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs sont des traitements destinés à réguler une réponse immunitaire excessive responsable de lésions inflammatoires.
- Malgré le développement de biomédicaments « ciblés », les immunomodulateurs et immunosuppresseurs gardent une place importante dans le traitement des maladies inflammatoires.
- Ce sont des molécules efficaces et bien connues, mais leur toxicité est parfois sévère.
- Les immunomodulateurs sont souvent prescrits en fonction de la nature spécifique de la maladie à traiter et des caractéristiques individuelles du patient
- La distinction entre immunomodulateurs et immunosuppresseurs est difficile mais importante;
 - Les immunomodulateurs (hydroxychloroquine et chloroquine, aprémilast et sulfasalazine) modifient la réponse immune de l'organisme sans majorer le risque infectieux ou tumoral.
 - Les immunosuppresseurs (méthotrexate, léflunomide, azathioprine, mycophénolate, cyclophosphamide, inhibiteurs de la calcineurine [ciclosporine et tacrolimus] altèrent les **capacités de l'organisme à développer une réponse immunitaire**, au point d'engendrer un surrisque infectieux et tumoral. Leur prescription doit donc être réfléchie en fonction du rapport bénéfice/risque.

Les immunomodulateurs

Un immunomodulateur est une substance qui **modifie** la réponse du système immunitaire. Contrairement aux immunosuppresseurs qui **réduisent** l'activité du système immunitaire, les immunomodulateurs agissent en régulant l'activité immunitaire de manière plus spécifique. Ces substances peuvent renforcer ou moduler la réponse immunitaire de différentes manières en fonction des besoins thérapeutiques. Ils peuvent être utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes, des cancers, des infections et d'autres troubles liés au système immunitaire. :

- **Cytokines** : ce sont des protéines qui agissent comme des messagers du système immunitaire. Certains immunomodulateurs sont des cytokines, telles que l'interféron et l'interleukine, qui peuvent stimuler ou modérer l'activité des cellules immunitaires. **Ex Interférons (IFN-alpha, IFN-beta, IFN-gamma) , Interleukines (IL-2, IL-12, IL-17))**
- **Immunoglobulines** : également appelées anticorps, sont des protéines produites par le système immunitaire pour combattre les infections. Les immunoglobulines peuvent être administrées comme immunomodulateurs pour renforcer l'immunité dans certaines situations. **Immunoglobulines intraveineuses (IVIG)**
- **Immunostimulants** : ce sont des substances qui stimulent l'activité du système immunitaire. Ils peuvent être utilisés pour renforcer la réponse immunitaire contre les infections, les tumeurs ou d'autres conditions. **Ex Levures immunostimulantes : le β -glucane,**
- **Inhibiteurs de la cytokine** : ils inhibent sélectivement des cytokines spécifiques pour moduler les réponses inflammatoires. souvent utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes. **Ex Inhibiteurs de l'interleukine-6 (IL-6) Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)**
- **Modulateurs des récepteurs** : agissent en modulant les récepteurs présents sur les cellules immunitaires. Par exemple, les modulateurs des **récepteurs des lymphocytes T** peuvent être utilisés pour influencer la réponse immunitaire (ex. fingolimod)
- **Thérapies géniques** : peut être utilisée pour modifier génétiquement les cellules immunitaires afin de renforcer ou de moduler la réponse immunitaire. Cela peut être pertinent dans le traitement de certains cancers. **CAR-T**
- **Vaccins** : Les vaccins peuvent être considérés comme des immunomodulateurs, car ils stimulent le système immunitaire à produire une réponse protectrice contre des agents pathogènes spécifiques.

Les immunomodulateurs chimiques

- modifient la réponse immune de l'organisme sans majorer le risque infectieux ou tumoral.
- **Exemple1 , l'hydroxychloroquine**, prescrite contre le paludisme , la polyarthrite rhumatoïde , le lupus ,polyarthrites indéterminées chroniques :
- est une molécule chimique immunomodulatrice qui diminue la réponse immunitaire.
- Ces médicaments sont utilisés de longue date, mais présentent souvent une toxicité importante.
- Les progrès de la chimie ont permis la synthèse de petites molécules immunomodulatrices qui agissent sur un seul acteur de la réponse immunitaire. Ils sont reconnaissables par leur nom terminant par **-inib**, comme le Tofacitinib, un inhibiteur des Janus kinase prescrit pour les maladies inflammatoires.

Hydroxychloroquine (HCQ):

- le plaquenil souvent considéré comme un traitement mineur du LES mais l'intérêt pour cette molécule va grandissant du fait de son excellent rapport bénéfice, risque et coût :
- Il absorbe les U.V.
- Il diminue l'expression par les cellules des molécules pro-inflammatoires (TNF alpha, IL-1, IL-6 ...), induites par les U.V.
- Il favorise la destruction des lymphocytes auto-réactifs
- Il diminue la présentation de l'antigène aux cellules lymphocytaires
- ⇒ Il a en plus un effet métabolique intéressant :
 - Diminution du cholestérol en cas de traitement corticoïde
 - Antiagrégant plaquettaire
 - Diminution de la glycémie

Contre indications : un antécédent de rétinopathie, une hypersensibilité connue aux antimalariques, l'allaitement. La désensibilisation pouvant être efficace en cas de réaction allergique, et le renoncement pour cause d'allaitement étant très discutable, l'antécédent de rétinopathie demeure la seule contre-indication absolue. La grossesse ne constitue plus une cause d'arrêt de ce traitement.

La dose est de 400 mg à 600mg

Effets secondaires : neuromyopathie, agranulocytose, bloc auriculoventriculaire. coloration ardoisée des ongles

Surveillance : annuelle, examen clinique + électrorétinogramme et /ou vision des couleurs et/ ou champ visuel automatisé central

Les biomédicaments immunomodulateurs

- Les biomédicaments immunomodulateurs se séparent en deux sous-groupes : les anticorps monoclonaux dont le nom fini en **-mab** et les protéines de fusion dont le nom se termine en **-cept**.
- Contrairement aux molécules obtenues par synthèse chimique, les biomédicaments sont le résultat d'un processus biologique. Les anticorps monoclonaux sont produits par des cellules animales (hybridomes), Les protéines de fusion sont créées à partir d'un brin d'ADN synthétique qui comporte la séquence codant pour la protéine désirée. Les protéines sont ensuite synthétisées par des micro-organismes eucaryote (levures) ou procaryote (bactérie) cultivées en grande quantité dans des fermenteurs.
- **l'abatacept** est une protéine de fusion qui régule la réponse immunitaire en **inhibant la prolifération des lymphocytes T** l'Abatacept est un médicament utilisé contre la PR, Rhumatisme psoriasique et l'arthrite chronique juvénile . Il fait partie des traitements dits « de fond »
- **Étanarcept** « embrel » c'est un anti TNF alpha utilisé dans le traitement de la PR , SPA , rhumatisme psoriasique

Étanercept

L'étanercept (cytokine pro-inflammatoire) est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface, inhibant ainsi l'activité biologique du TNF

- Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF, pour Tumor Necrosis Factor) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la PR . Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de SPA .
- Dans les plaques de psoriasis, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau.
- **Indications**
 - Arthrite liée à l'enthésite? Arthrite psoriasique chez l'enfant de 12 à 17 ans, traitement de 2e intention
 - Polyarthrite chronique juvénile chez l'enfant de 2 à 17 ans, traitement de 2e intention
 - PR modérée à sévère chez l'adulte, traitement de 2e intention de PR sévère, évolutive chez l'adulte non traité auparavant par le MTX
 - Psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte et de l'enfants , traitement de 2e intention
 - Rhumatisme psoriasique chez l'adulte, traitement de 2e intention
 - SPA sévère chez l'adulte, traitement de 2e intention Spondylarthrite axiale sans signe radiographique de SA chez l'adulte
- **Contre indication** Hypersensibilité aux protéines de hamster , Infection aiguë évolutive, Infection chronique, Infection locale , Septicémie

Mode d'action des immunosuppresseurs

- **Inhibition de la prolifération cellulaire** : Certains immunosuppresseurs agissent en inhibant la division cellulaire, en particulier celle des lymphocytes T et B en bloquant leur multiplication, les immunosuppresseurs réduisent l'activité immunitaire.
- **Inhibition de la synthèse des cytokines** :
- **Blocage des voies de signalisation immunitaire** : Certains immunosuppresseurs interfèrent avec les voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'activation des cellules immunitaires. Cela peut bloquer la transmission du signal nécessaire à une réponse immunitaire.
- **Inhibition de la maturation des lymphocytes** : en empêchant la maturation des lymphocytes T, B. Cela réduit la capacité du système immunitaire à générer une réponse immunitaire spécifique.
- **Inhibition de l'activation des cellules immunitaires** :
- **Modification de l'expression génique** : Certains immunosuppresseurs agissent en modifiant l'expression génique des cellules immunitaires, affectant ainsi leur fonction et leur activité.
- **Inhibition de la fonction des cellules présentatrices d'antigènes**

Quels sont les modalités de prescription des immunosuppresseurs ?

- **Évaluation diagnostique approfondie** : Avant de prescrire des immunosuppresseurs, une évaluation diagnostique approfondie est réalisée pour confirmer la maladie et déterminer le besoin d'une modulation du système immunitaire.
- **Évaluation des antécédents médicaux et médicaments** :
- **Sévérité de la maladie** : maladies inflammatoires ou de receveurs de transplantation peuvent nécessiter des approches spécifiques.
- **Choix du médicament** : dépend de la maladie sous-jacente et des caractéristiques individuelles du patient.
- **Posologie initiale** : La posologie initiale est généralement déterminée en fonction de la gravité de la maladie.
- **Ajustement de la posologie** : **La posologie des immunosuppresseurs peut être ajustée au fil du temps en fonction de la réponse au traitement, des effets secondaires et de la stabilité de la maladie.**
- **Surveillance régulière** : pour évaluer l'efficacité du traitement, détecter d'éventuels effets secondaires et ajuster le traitement
- **Examens complémentaires** : Des tests de laboratoire réguliers, tels que des FNS , surveiller la fonction rénale, hépatique et d'autres paramètres biologiques.
- **Éducation du patient** : effets attendus du traitement, des risques potentiels et des signes de complications.
- **Prévention des infections** : En raison de la suppression immunitaire, les patients peuvent être plus vulnérables aux infections. Des mesures préventives, telles que la vaccination et des précautions d'hygiène, sont souvent recommandées.

Immunosuppresseurs 1

cyclophosphamide(endoxan) :

Présentation cp 50 mg, amp 500 mg , 1 g

la posologie est selon les protocoles thérapeutiques

Effets secondaires ; A/ hémato : leucopénie, anémie ,thrombopénie

B/gastro intestinaux: nausée , vomissements , troubles du transit , stomatite

C/urogenital : cystite stérile, cystites hémorragiques , lésions rénales , un TRT par **mesna** ou une forte hydratation réduit ces effets toxiques

D/hépat : rare : des SGOT ,SGPT, GGT, BIL, PHOS ALC **D/cardio vasc** : cardiomyopathie secondaire
E/autres :alopécie , oligospermie , SIADH

Contre indications : hypersensibilité , myélocytopénie sévère , cystite hémorragique préexistante , infection urinaire aiguë , grossesse et allaitement

Azathioprine (imurel) : cp 50 , 75 , 100 mg

posologie : 2 à 4 mg /kg /j

contre indications: hypersensibilité, infections sévères , insuffisance rénale, hépatique ,Allaitement , pancréatites , , vaccin vivant(BCG)

effets indésirables : leucopénie ,thrombocytopénie, hypotension , élévation des enzymes hépatiques, insuffisance rénale

Immunosuppresseurs 2

mycophénolate mofétil (cellcept) MMF :

- inhibition sélective de la prolifération des lymph T
- inhibition de la formation des AC
- inhibition de l'adhésion des lymph T aux cellules endothéliales
- Inhibition de la prolifération des C maires de la paroi vasculaire

Présentation ; cp : 500 mg

posologie: 20 - 40 mg /kg /j

contre indication: hypersensibilité au produit

effets indésirables: diarrhée, leucopénie, infections , nausées , vomissements , Sd pseudogrippal , dépression

mycophénolate sodique (myfortic) : 1 cp 500 mg de CELLCEPT= 1 cp de 360 mg de myfortic , une formulation gastro résistante ; moins d'effets II aires

digestifs

methotréxate (7,5 à 50 mg/semaine), par voie orale ou intramusculaire,

- il a un effet positif sur les manifestations cutanées et articulaires , mais aussi sur d'autres atteintes lupiques (séríte, myosite) ,
- L'effet bénéfique du MTX est habituellement enregistré au bout de quatre à huit semaines de traitement .

Immunosuppresseurs 3

immunoglobulines :

en intraveineux , intérêt dans les érythroblastopénie , contrôle les thrombopénies auto-immunes corticodépendantes ou résistantes, par analogie avec le traitement des formes idiopathiques de purpura thrombopénique immunologique.

- effet immédiat dans les troubles hématologiques dus à des anticorps anti-VIII ou anti-VII , manifestations neuropsychiatriques, polyradiculonévrite, anémie hémolytique auto-immune,

rôle controversé dans les atteintes rénales sévères

biomédicaments

- Les biomédicaments, également appelés médicaments biologiques ou biothérapies, sont des médicaments issus de substances biologiques telles que des protéines, des acides nucléiques ou des cellules.
- Leur mode d'action diffère de celui des médicaments conventionnels, souvent produits chimiquement.

mode d'action des biomédicaments :

- **Ciblage de Protéines Spécifiques** : Ces protéines, telles que des cytokines, des récepteurs cellulaires ou d'autres protéines impliquées dans des processus biologiques spécifiques, sont souvent des cibles thérapeutiques.
- **Modulation de Réponses Biologiques** : en agissant sur des voies de signalisation ou des processus cellulaires particuliers. Par inhibition des cytokines pro-inflammatoires pour atténuer une réponse immunitaire excessive.
- **Neutralisation des Protéines Inflammatoires**
- **Inhibition de la Prolifération Cellulaire** :
- **Stimulation de la Réponse Immunitaire** :
- **Remplacement de Protéines Déficiences** :
- **Blocage de Récepteurs Cellulaires** :
- **Inhibition de l'Angiogenèse** :
- **Modification de l'Expression Génique** .

Exemple de suivi de la maladie lupique 1

Le traitement des formes cutané-articulaires repose sur:

- Protection solaire ++++
 - l'acide acétylsalicylique à la dose de 2 à 4g/j
 - les Anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'Anti-inflammatoires non stéroïdiens de référence, l'indométacine. Il faut particulièrement se méfier d'une atteinte rénale qui pourrait décompenser dans ce cas.
 - l'**hydroxychloroquine** est donné à la dose de 400mg/j
- corticothérapie** à la dose de 10 à 15mg/j est parfois nécessaire dans ces formes rhumatologiques résistantes.
- Salazopyrine (lupus discoïde)
- Im munosuppresseurs (azathioprine, méthotexate, mycophénolate mofétil)

Exemple de suivi de la maladie lupique 1

Formes graves :

Anémie hémolytique et purpura thrombopéniques auto immun :

- Prednisone 1 à 1,5 mg/kg/j pdt 6 semaines suivie d'une décroissance dégressive si échec splénectomie dans les formes idiopathiques, IG polyvalentes en cas d'urgence (hgie)

Manifestations neurologiques centrales

- fortes doses de CTC 1 à 1,5 mg/kg/j
- bolus de cyclophosphamide

Pleuropericardites : prednisone à 0,5 mg/kg/j

traitement des glomérulonéphrites prolifératives avec activité : classes III et IV A ou A/C de la classification ISN/RPS 2003

buts :

Traiter l'atteinte inflammatoire aiguë

Empêcher les rechutes

Limiter les complications aiguës (infectieuses...)

Limiter les complications à long terme : iatrogènes, liées au LES Par :

- traitement d'induction urgent
- traitement d'entretien chronique
- traitements associés

Les critères de jugement des schémas thérapeutiques sont :

- capacité à induire une rémission rapide
- capacité à prévenir les rechutes ;
- faible toxicité ;
- prévenir l'insuffisance rénale chronique selon deux critères :
 - doublement de la créatinine,
 - insuffisance rénale terminale,
- réduire la mortalité.

Conduite du Traitement de la néphropathie lupique

on peut proposer un schéma d'induction du type « **NIH court** »

- Méthylprednisolone (3×750 mg IV à j1, j2, j3), puis prednisone : 1 mg/kg/j quatre semaines, avec décroissance jusqu'à 5 mg/j .
- CYC: 750 mg/m² (à adapter en cas d'insuffisance rénale et d'intolérance hématologique) toutes les quatre semaines, six fois , suivi par un traitement d'entretien par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans,

on peut proposer un schéma d'induction du type **Euro-Lupus** :

- méthylprednisolone (3×750 mg IV à j1, j2, j3), puis prednisone : 0,5 mg/kg/j quatre semaines (si sévérité 1 mg/kg/j) avec décroissance jusqu'à 5– 7,5 mg/jour .
- CYC: 500 mg/2 semaines, six fois (3 g en 3 mois) suivi par un traitement d'entretien par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans,