

Principes des traitements médicamenteux et du suivi des maladies systémiques

Dr. S.ACHOURA

PLAN DU COURS

- I. Introduction
- II. Nomenclature
- III. Corticoïdes
- IV. Immunomodulateurs et immunosuppresseurs
- V. Biomédicaments
- VI. Conclusion
- VII. Références bibliographiques

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

1. Énumérer les principaux traitements utilisés au cours des maladies systémiques.
(Corticoïdes, immunomodulateurs, immunosuppresseurs et biomédicaments)
2. Décrire le mode d'action
3. Préciser les modalités de prescription
4. Dépister et gérer les principaux effets secondaires
5. Préciser les modalités de surveillance

I. INTRODUCTION

La prise en charge des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes doit être pluridisciplinaire, précoce, dès le diagnostic posé, et adaptée à la maladie auto-immune et aux organes qui sont atteints.

Le traitement doit permettre un bon contrôle de la maladie et comprend :

- Le traitement des symptômes qui a pour rôle de combattre rapidement la douleur et le dysfonctionnement des organes atteints, notamment par les corticoïdes ;
- Le traitement de fond qui a pour objectif de soulager et d'arrêter l'évolution de la maladie. Son efficacité est souvent tardive, et ne pourra être évaluée qu'après au moins 3 mois d'utilisation.

II. NOMENCLATURE

Dans le cadre des maladies systémiques, on distingue 4 types de traitements de fond (**Tableau 1**) :

1. Les traitements de fond chimiques conventionnels (hydroxychloroquine, méthotrexate ...)
2. Les traitements de fond biologiques (les biothérapies ou encore les biomédicaments)
3. Les traitements de fond chimiques ciblés, les JAK inhibiteurs
4. Les biosimilaires

III. CORTICOÏDE

C'est en rhumatologie que la corticothérapie fut utilisée pour la première fois : en 1948, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par R.S. Hench ce qui lui valut, avec le biochimiste de son hôpital, E.C. Kendall, ainsi que le suisse T. Reichstein, le prix Nobel de médecine

La corticothérapie repose sur l'utilisation de dérivés de synthèse de l'hormone naturelle (**Figure 1, tableau 2**), permettant d'accroître l'action anti-inflammatoire et de réduire les actions métaboliques.

Tableau 1. Liste des biothérapies

csDMARD	tsDMARD	boDMARD	bsDMARD
Hydroxychloroquine Sulfasalazine Méthotrexate Léflunomide Azathioprine Cyclophosphamide Cyclosporine Mycophénolate mofétil	Apremilast Baricitinib Tofacitinib	Adalimumab Certolizumab Golimumab Infliximab Etanercept Tocilizumab Sarilumab Anakinra Canakinumab Ustekinumab Secukinumab Rituximab Bélimumab Abatacept	Etanercept Infliximab Rituximab

Les molécules sont données uniquement en DCI et classées en accord avec la classification proposée par l'EULAR [2].

csDMARD : traitement de fond conventionnel synthétique; tsDMARD : traitement de fond ciblé synthétique; boDMARD : traitement de fond biologique référent; bsDMARD : traitement de fond biologique similaire.

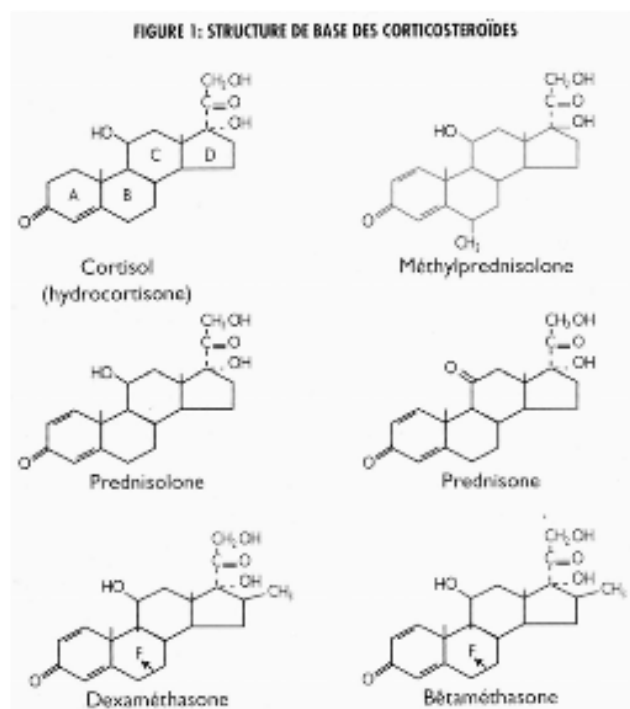


Tableau 2. Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes

Nature	Spécialités	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique
Cortisol*	Hydrocortisone®	1	1	8-12 heures
Prednisone	Cortancyl®	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	Solupred® Solumedrol®	4	0,8	18-36 heures
Méthylprednisolone	Médrol®	5	0,50	18-36 heures
Triamcinolone	Kénacort Retard®	5	0	36-54 heures
Bétaméthasone	Betnesol®	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone	Dectancyl®	25-30	0	36-54 heures

* hormone naturelle (référence)

- **Mode d'action de la cortisone**

Les glucocorticoïdes sont synthétisés sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les glucocorticoïdes étant liposolubles, ils pénètrent dans la cellule par diffusion libre à travers la membrane cellulaire. Lorsque le glucocorticoïde se fixe au GR cytoplasmique et l'active, la conformation du récepteur est modifiée avec dissociation du complexe formé par les protéines chaperonnes qui le maintenait dans un état inactif. Le complexe glucocorticoïdes-GR est ensuite transloqué vers le noyau cellulaire et se fixe à l'ADN. Les récepteurs aux glucocorticoïdes stimulent ensuite la transcription de gènes cibles (phénomène de transactivation). De nouveaux ARNm synthétisés vont coder pour des protéines déterminant l'action hormonale du glucocorticoïde. Le GR peut aussi participer à des processus de transrépression par fixation à des éléments de réponse négative sur l'ADN (nGRES) ou l'interaction avec d'autres facteurs inactivateurs

- **Modalités de prescription**

- La corticothérapie peros est donnée quotidiennement en une seule prise, le matin vers 8 heures.
- Les deux produits les plus utilisés sont la prednisone et la prednisolone.
- La posologie est très variable et dépend de la pathologie en traitement d'attaque elle peut varier de 5 mg/J à 2 mg/kg/J (thrombopénie ou anémie hémolytique auto-immune).
- La dégression doit toujours être progressive pour éviter un phénomène de rebond de la maladie.
- Une corticothérapie prolongée (> 1 mois) ne doit jamais être arrêtée brutalement car il y a un risque d'insuffisance surrénalienne aiguë
 - Le sevrage après une corticothérapie prolongée doit être progressif
 - Les Mesures adjuvantes à la corticothérapie par voie générale comporte
 - Un régime normocalorique, sans sel strict, hyperprotidique et pauvre en sucre d'absorption rapide.
 - Une supplémentation potassique par le chlorure de potassium (1-2 g de KCL/j)
 - Un traitement vitaminocalcique : calcium (1g/j) + vit D (800 UI/j)
 - Une prévention de l'ostéoporose cortisonique par bisphosphonate.

- **Principaux effets secondaires**

Le tableau 3 résume les complications de la corticothérapie et les mesures préventives à prendre

Tableau 3. Complications et mesures préventives de la corticothérapie pour chaque organe cible

Organe cible	Complications	Mesures préventives
Atteinte osseuse	Ostéoporose, ostéonécrose aseptique	Supplémentation en vitamine D et en calcium, biphosphonate Stratégies d'épargne cortisonique
Atteinte digestive	Épigastralgie	Discuter un inhibiteur de la pompe à proton
Atteinte cutanée	Fragilité cutanée, purpura, ecchymose, lipodystrophie cortisonique	Stratégies d'épargne cortisonique
Atteinte neurologique	Insomnies, Tremblements	Prise unique le matin des corticoïdes et réduction des doses
	Décompensation pathologie psychiatrique sous-jacente	Avis psychiatrique spécialisé préthérapeutique et réduction des doses
	Psychose cortico-induite	Prise en charge spécialisée (neuroleptique) et stratégies d'épargne cortisonique
Atteinte musculotendineuse	Myopathie, rupture tendineuse	Corticoïdes non fluorés, stratégies d'épargne cortisonique
Atteinte métabolique	Prise de poids	Consultation diététique, régime hyperprotidique, pauvre en graisse, en sucre (lent et rapide)
	« Diabète cortico-induit »	Antidiabétique oraux ou insuline, stratégies d'épargne cortisonique
	Hypokaliémie	Supplémentation potassique
	Rétention hydrosodée	Restriction salé adaptée au terrain
Atteinte endocrinologique	Hypertension artérielle	Restriction salé, antihypertenseurs, stratégies d'épargne cortisonique
	Insuffisance surrénale	Pas d'arrêt brutal du traitement, procédure de sevrage des corticoïdes ^a
Atteinte oculaire	Cataracte, glaucome	Prise en charge spécifique, stratégies d'épargne cortisonique
Risque infectieux	Anguillulose maligne	Traitement antiparasitaire d'épreuve ^b
	Pneumocystose	Traitement prophylactique ^c
	VHB	Prévention de la réactivation : traitement suspensif du VHB entécavir ou ténofovir ^d
Interactions médicamenteuses	Rifampicine	Majoration des doses de corticoïdes
	AVK	Risque de surdosage en AVK si forte dose de corticoïdes

IV. IMMUNOMODULATEURS ET IMMUNOSUPPRESSEURS

Les principaux immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs utilisés dans les maladies systémiques sont :

1. Hydroxychloroquine

- Il s'agit d'un antipaludéen de synthèse dérivé de l'amino-4-quinoléine qui possède des propriétés anti-inflammatoires : inhibitions d'enzymes lysosomiales par stabilisation de la membrane lysosomiale, réduction de la réponse chimiotactique des polynucléaires et de la phagocytose, interférence avec le recyclage des récepteurs membranaires, diminution de la production d'IL-1, réduction de l'agrégation plaquettaire et réduction des taux sériques du cholestérol, triglycérides et LDL...
- L'effet indésirable principal le plus fréquent est une rétinopathie dépendante de la dose et de la durée du traitement. Aux posologies recommandées, ce risque est inférieur à 1 % après 5 ans de traitement. Pour les prescriptions prolongées, il est recommandé de garder une posologie inférieure à 5 mg/kg/jour. La surveillance repose sur l'examen ophtalmologique avec fond d'œil associé à un champ visuel automatisé et, si possible, à un électrorétinogramme multifocal et un OCT-SD (tomographie de cohérence optique de type Spectral Domain). Ce bilan doit être effectué au cours de la première année (examen de référence), puis répété tous les ans, au plus tard à partir de la 5e année de traitement.
- Les autres effets indésirables sont bénins (dépôts cornéens, nausées, diarrhées, anorexie, douleurs abdominales, céphalées), rares ou exceptionnels (colorations et éruptions cutanées, aggravation d'un psoriasis, myopathie vacuolaire, troubles de conduction cardiaque, hémolyse en cas de déficit en G6PD). L'intoxication aiguë peut entraîner le décès par défaillance cardiaque.
- Les contre-indications sont l'hypersensibilité au produit, la rétinopathie préexistante ou l'impossibilité de réaliser un suivi ophtalmologique, la myasthénie.
- La posologie de l'hydroxychloroquine est de l'ordre de 5 à 6 mg/kg/j (1 à 2 cp. de 200 mg/j). L'effet est maximal au 6e mois. La posologie devra être réduite en cas d'insuffisance rénale.
- Bien que son action soit peu puissante, l'hydroxychloroquine possède un rapport bénéfice/risque intéressant avec pour principales indications : le lupus érythémateux systémique, la maladie de Gougerot-Sjögren, les arthrites inclassées bénignes en présence de signes d'auto-immunité, la polyarthrite rhumatoïde, habituellement en association avec un autre DMARD.

2. Méthotrexate

- Le méthotrexate est un médicament antifolique, à faible posologie, une action immunomodulatrice. Son action passe par une inhibition de la prolifération des lymphocytes T, en rapport avec un effet sur le métabolisme des purines et pyrimidines, par une action inhibitrice des réactions de transméthylation, et par la libération extra-cellulaire d'adénosine qui possède un effet anti-inflammatoire puissant.
- Les effets indésirables (**tableau 4**) concernent près de 50 % des patients, dominés en fréquence par les troubles digestifs souvent mineurs et transitoires. L'apport d'acide folique 24 à 48 heures après la prise du méthotrexate permet de réduire la fréquence et la sévérité des effets indésirables digestifs.
- La posologie du méthotrexate, en une prise une fois par semaine, est de 10 à 30 mg selon le poids du patient, la tolérance et l'efficacité du produit (comprimés à 2,5 ou 10 mg). La posologie maximale est atteinte après une augmentation rapidement progressive en 4 à 6 semaines. Le traitement est généralement débuté par voie orale. La voie injectable sous-cutanée est proposée en cas d'une mauvaise tolérance digestive ou d'une posologie supérieure à 15 mg par semaine.
- L'efficacité est évaluée après 3 mois de traitement à posologie maximale. Le méthotrexate est tératogène et sa prescription doit s'associer à une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.
- Le méthotrexate possède une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde. Il est également utilisé dans les maladies systémiques (lupus, syndrome de Sharp, sclérodermie...). Il est parfois proposé comme médicament d'épargne cortisonique au cours des pseudo-polyarthrites rhizoméliques ou des maladies de Horton corticodépendantes.

Tableau 4. Méthotrexate : principaux effets indésirables et contre-indications

Principaux effets indésirables	Contre-indications
<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs (les plus fréquents) : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées. • Cutanés ou muqueux : alopecie modérée, stomatite, rares lésions urticariennes, exceptionnelles vascularites cutanées • Troubles hématologiques (favorisés par l'insuffisance rénale) : leucopénie, agranulocytose (rare), macrocytose, pancytopenie. • Troubles hépatiques : cytolysse fréquente, dose dépendante, cholestase. • Complication respiratoire : pneumopathie interstitielle hypoxémiante. • Troubles neurosensoriels : céphalées, vertiges, troubles de l'humeur. • Complications infectieuses : augmentation de la fréquence des infections bactériennes, surtout ORL et pulmonaires. Augmentation de la fréquence des infections opportunistes. Réactivation virale (EBV, zona). • Oligospermie, asthénospermie réversible, troubles de la libido (rare). 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. • Troubles sévères de la fonction hépatique. • Alcoolisme. • Troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 20 mg/mL). • Dyscrasies sanguines préexistantes telles qu'hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère). • Infections graves, aiguës ou chroniques telles que tuberculose, infection par le VIH ou autres syndromes d'immunodéficience. • Ulcères de la cavité buccale ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée. • Grossesse, allaitement. • Administration concomitante de vaccins vivants.

3. Autres immunosuppresseurs conventionnels synthétiques

L'azathioprine (Imurel®), le cyclophosphamide (Endoxan®), la cyclosporine qui est un inhibiteur de calcineurine (Neoral®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®) sont des immunosuppresseurs qui sont utilisés dans le lupus systémique et dans certaines vascularites.

V. BIOMÉDICAMENTS

Les biomédicaments sont des produits biologiques, produits par des organismes vivants (organismes génétiquement modifiés obtenus par génie génétique). Ce sont des molécules complexes et de grande taille, en comparaison avec les molécules chimiques.

Les biomédicaments sont des traitements « ciblés », dirigés vers une protéine ou une cellule du soi connue pour être importante dans les mécanismes physiopathologiques de la maladie. Ils peuvent agir par différentes actions en :

- Bloquant un médiateur soluble (cytokine, chémokine, facteur de croissance) ;
- Induisant un signal par leur fixation sur une cible membranaire ;
- Bloquant un récepteur membranaire ou soluble ;
- Induisant une déplétion cellulaire par cytotoxicité.

Les biomédicaments sont souvent des anticorps monoclonaux (ce sont les « mab »), parfois des protéines de fusion (ce sont les « cept »)

Le **tableau 5** résume les principales caractéristiques des biomédicaments et thérapies ciblées dans les maladies systémiques

Tableau 5. Principales caractéristiques des biomédicaments et thérapies ciblées

Traitement	Structure	Cible	Posologie	Voie d'administration	Indications et AMM ^a
Biomédicaments					
Infliximab (Remicade®)	Ac monoclonal chimérique	Anti-TNF- α	De 3 à 7,5 mg/kg, J0, J15, J45 puis toutes les 8 semaines	Perfusion i.v.	PR ^a SA ^a Crohn et RCH ^a Rhumatisme psoriasique ^a Psoriasis ^a Maladie de Still Uvéites Maladie de Behçet Sarcoïdose Vascularites Amylose AA
Étanercept (Enbrel®)	Protéine de fusion récepteur soluble du TNF- α -IgG	Anti-TNF- α	50 mg par semaine	Injection s.c.	PR ^a SA ^a AJI ^a Rhumatisme psoriasique ^a Psoriasis ^a
Adalimumab (Humira®)	Ac monoclonal humain	Anti-TNF- α	De 40 à 80 mg toutes les 2 semaines	Injection s.c.	PR ^a SA ^a Rhumatisme psoriasique ^a Psoriasis ^a Crohn ^a AJI ^a Uvéites ^a Hidrosadénite suppurée ^a Sarcoïdose Vascularites
Certolizumab (Cimzia®)	Ac monoclonal humanisé pégylé	Anti-TNF- α	2 injections de 200 mg à S0, S2 et S4 puis 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg 1 fois par mois	Injection s.c.	PR ^a SA ^a Rhumatisme psoriasique ^a
Golimumab (Simponi®)	Ac monoclonal humain	Anti-TNF- α	50 mg par mois (possibilité de monter à 100 mg/mois si > 100 kg)	Injection s.c.	PR ^a SA ^a Rhumatisme psoriasique ^a AJI ^a RCH ^a
Rituximab (Mabthera®)	Ac monoclonal chimérique	Anti-CD20 (lymphocyte B)	De 500 mg à 1 g à 2 semaines d'intervalle puis par 6 mois	Perfusion i.v.	PR ^a Vascularites à ANCA ^a LES Syndrome de Gougerot-Sjögren Cytopénies (PTI, AHAI) Syndrome hyper IgG4 Vascularite hypocomplémentémique PTT Cryoglobulinémie Syndrome de Goodpasture Myasthénie Neuromyéélite optique de Devic Neuropathies avec anti-MAG
Abatacept (Orencia®)	Protéine de fusion CTLA-4-IgG	Inhibition de la co-stimulation des LT	10 mg/kg par mois i.v 125 mg par semaine s.c	Perfusion i.v. ou injection s.c.	PR ^a AJI ^a Rhumatisme psoriasique ^{a,b} LES
Tocilizumab (RoActemra®)	Ac monoclonal humanisé	Anti-récepteur de l'IL-6	De 4 à 8 mg/kg i.v par mois 162 mg/sem s.c	Perfusion i.v. ou injection s.c.	PR ^a AJI ^a Artérite à cellules géantes ^a Maladie de Castleman Maladie de Still Amylose AA Connectivite PPR
Sarilumab	Ac monoclonal humain	Anti-récepteur de l'IL-6	200 mg toutes les 2 semaines	Injection s.c.	PR ^a
Anakinra (Kineret®)	Antagoniste du récepteur de l'IL-1	Anti-récepteur de l'IL-1	De 100 à 200 mg/j	Injection s.c.	PR ^a Maladie de Still ^a Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) ^a AJI
Bélimumab (Benlysta®)	Ac monoclonal humain	Anti-BAFF	10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines	Perfusion i.v.	LES ^a

Les Principaux effets indésirables des biomédicaments sont :

- Réaction locale au site de l'injection ;
- Réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée ;
- Risque d'infection : Infections banales +++, risque de réactivation d'une tuberculose latente (Anti-TNF)
- Neutropénies modérées, modifications du profil lipidique, cytolyse hépatique (Anti-IL6)
- Réactions paradoxales (Psoriasis, uvéite, sarcoïdose...)
- Immunogénicité

Un bilan préthérapeutique complet doit être demandé avant l'initiation d'un biomédicament à la recherche notamment d'un syndrome infectieux. Il comprend :

- Interrogatoire :
 - Antécédents infectieux tels qu'infections récurrentes ;
 - Notion d'infection tuberculeuse ou de contact tuberculeux ;
 - Calendrier vaccinal ; on propose une vaccination antipneumococcique et antigrippale ;
 - Suivi régulier chez le dentiste ;
 - Antécédents de cancer solide ou d'hémopathies ;
- Examen clinique :
 - Recherche de foyers infectieux chroniques potentiels, fièvre ;
 - Adénopathies périphériques ;
 - Signes orientant vers une néoplasie ;
- Examens paracliniques :
 - Hémogramme ;
 - Transaminases ;
 - Sérologies des hépatites B, C et du VIH ;
 - Électrophorèse des protéines sériques
 - Bilan lipidique (cholestérol, triglycérides) pour les anti-IL-6 ;
 - Dosage pondéral des Immunoglobulines pour les anti-CD20 ;
 - Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et/ou un test sanguin IGRA (Quantiféron®) ;
 - Radiographie du thorax.

La durée prolongée du traitement impose une surveillance qui doit être clinique (identification de toute pathologie infectieuse) et biologique (NFS, le bilan hépatique et la fonction rénal), mensuelle en début de traitement puis trimestrielle.

VI. CONCLUSION

Après la découverte des corticoïdes, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques a permis une meilleure prise en charge des maladies systémiques pouvant induire une rémission. Leur principal inconvénient est de favoriser les infections d'où la nécessité d'une surveillance adaptée.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Rhumatologie pour le praticien. Bernard Mazieres, Michel Laroche, Arnaud Constantin, Alain Cantagrel. Elsevier-Masson. 2018
- 2- Biomédicaments et thérapies ciblées par de petites molécules immunosuppressives. R. Felten et al. EMC - Traité de médecine AKOS. 2019
- 3- Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER). Référentiel collège de rhumatologie - 7^e édition. Elsevier-Masson. 2020
- 4- Cours des externes Pr. I. BENCHARIF

