

Abréviations (1/2)

ACPA	Anticorps anti-peptides citrullinés
ABA	Abatacept
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Adalimumab
ALAT	Alanine Amino Transférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANA	Anakinra
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
ASAT	Aspartate Amino Transférase
CASPAR	<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i>
CHM	Centre Hospitalier du Mans
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CRI	Club Rhumatismes et Inflammation
CRP	Protéine C-Réactive
DMARD	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ETA	Etanercept
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIV	Fécondation <i>In Vitro</i>
FR	Facteur rhumatoïde
g	Gramme
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IDE	Infirmier(e) diplômé(e) d'État
Ig	Immunoglobuline
INF	Infliximab

Abréviations (2/2)

IPD	InterPhalangiennne Distales
IV	Intraveineux
MCP	Articulation Méta Carpo Phalangiennne
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MRA	<i>humanized anti- IL-6 Monoclonal Receptor Antibody</i>
MTX	Méthotrexate
OMEDIT	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PTT	Protocoles Thérapeutiques Temporaires
RANK L	<i>Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand</i>
RIC	Rhumatismes inflammatoires chroniques
RPs	Rhumatisme psoriasique
RTX	Rituximab
SA	Spondylarthropathie
SALZ	Salazopyrine
SC	Sous cutané
SFR	Société Française de Rhumatologie
SMJ	Situations Médicales à Justifier
SpA	Spondylarthrite ankylosante
T2A	Tarifcation À l'Activité
TCZ	Tocilizumab
TCZ	Tocilizumab
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VS	Vitesse de sédimentation

Table des matières

Remerciements.....	5
Liste des figures	7
Liste des tableaux.....	8
Abréviations (1/2).....	10
Abréviations (2/2).....	11
Table des matières.....	12
Préambule.....	14
Introduction.....	15
1. Les rhumatismes inflammatoires chroniques et leur prise en charge	16
1.1. Rhumatismes inflammatoires chroniques.....	17
1.1.1. La polyarthrite rhumatoïde.....	17
1.1.2. La spondylarthrite ankylosante	20
1.1.3. Le rhumatisme psoriasique.....	23
1.2. Stratégie thérapeutique dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques	26
1.2.1. Traitements de crise	26
1.2.2. Traitements de fond de première intention : DMARDs.....	30
1.2.3. Place de l'immunothérapie dans le traitement de fond	34
1.3. Traitements par immunothérapie.....	38
1.3.1. Anti-TNF alpha	38
1.3.2. Anti-IL-1	43
1.3.3. Anti-lymphocyte CD ₂₀	45
1.3.4. Modulateurs de la co-stimulation des LT CD28+	47
1.3.5. Anti-IL-6	49
2. Étude : Contrat de bon usage et arrêts des traitements par immunothérapie dans le service de rhumatologie du Centre Hospitalier du Mans	51
2.1. Objectifs.....	52
2.1.1. Justificatif de l'étude	52
2.1.2. Modalités pratiques	52

2.2. Résultats.....	55
2.2.1. Epidémiologie générale.....	55
2.2.2. Incidence et prévalence des différents traitements par immunothérapie.....	57
2.2.3. Causes des arrêts de traitements par immunothérapie.....	63
2.2.4. Contrat de bon usage des traitements par immunothérapie.....	67
2.2.5. Stratégie thérapeutique lors du switch d'immunothérapie.....	70
2.3. Discussion.....	74
2.3.1. Modalités pratiques.....	74
2.3.2. Épidémiologie générale.....	75
2.3.3. Incidence et prévalence des différents traitements par immunothérapie.....	76
2.3.4. Causes d'arrêt de traitement.....	79
2.3.5. Contrat de bon usage des traitements par immunothérapies.....	83
2.3.6. Stratégie thérapeutique lors du changement d'immunothérapie.....	86
Conclusion.....	88
Sommaire des Annexes.....	89
Bibliographie.....	107

Préambule

Dans le cadre de la 5^{ème} année hospitalo-universitaire, j'ai effectué une rotation de trois mois au sein du service de rhumatologie du Centre Hospitalier du Mans (CHM). Au cours de ce stage, j'ai eu l'opportunité de réaliser, avec l'aide de rhumatologues et de pharmaciens hospitaliers du CHM, une étude concernant les traitements par immunothérapie des rhumatismes inflammatoires chroniques. L'objectif était d'observer sur la période de Janvier 2012 à Mars 2012, le nombre de patients traités par immunothérapie au sein du service, de répertorier leurs traitements antérieurs et de déterminer la cause de leur arrêt. Le bon usage des traitements par immunothérapie a également été examiné. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une plaquette et d'un poster, travail court permettant de présenter l'étude de façon synthétique, et de valider la 5^{ème} année hospitalo-universitaire.

La présente thèse se veut donc un approfondissement du travail effectué, replaçant cette étude dans son contexte thérapeutique et bibliographique et la comparant avec les données de la littérature.

Introduction

Les rhumatismes inflammatoires chroniques appartiennent au groupe des maladies systémiques et auto-immunes. Elles sont caractérisées par des douleurs articulaires d'horaires inflammatoires et sont classées dans le groupe des maladies systémiques et auto-immunes. Parmi ces rhumatismes inflammatoires chroniques, trois d'entre eux seront étudiés dans cette thèse : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. Chacune de ces trois pathologies touche au moins une personne sur 2000, elles sont donc dites fréquentes.

Avant la découverte des traitements par immunothérapie, les traitements dits conventionnels ou DMARDs (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) étaient les seuls utilisés comme traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques. Leur efficacité et leur tolérance ne permettaient pas d'obtenir une stabilisation ou une rémission chez tous les patients.

A partir des années 2000, l'innovation thérapeutique apportée par l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques, améliorant considérablement la qualité de vie de nombreux patients. Cependant, ces traitements sont très coûteux. En 2008, une étude a montré que le coût de la prise en charge annuelle d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde sous immunothérapie varie entre 11 576 et 21 128 € dans la prise en charge théorique et entre 6451 et 19 618 € dans la pratique médicale courante [1]. D'où la nécessité pour les établissements de santé de contractualiser avec leur agence régionale d'hospitalisation un contrat dit « de bon usage ».

L'objectif de cette thèse est de fournir les résultats de l'étude effectuée dans le service de rhumatologie du CHM entre Janvier 2012 et Mars 2012 portant sur le contrat de bon usage et les arrêts de traitements par immunothérapie. Auparavant, la première partie présentera les rhumatismes inflammatoires chroniques et la stratégie thérapeutique mise en place dans ces pathologies. La seconde partie s'attachera à présenter les objectifs de l'étude, ses résultats ainsi que sa confrontation avec les données de la littérature.

1. Les rhumatismes inflammatoires chroniques et leur prise en charge

1.1. Rhumatismes inflammatoires chroniques

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) étudiés dans ce travail sont ceux majoritairement retrouvés dans l'échantillon de patient obtenu dans la présente étude : polyarthrite rhumatoïde (PR), spondylarthrite ankylosante (SpA), et rhumatisme psoriasique (RPs).

1.1.1. La polyarthrite rhumatoïde

Étymologiquement, le terme de polyarthrite rhumatoïde signifie « plusieurs (poly-) articulations touchées par une inflammation (-arthrite) et liée au facteur rhumatoïde ».

1.1.1.1. Épidémiologie

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est difficile à évaluer et de nombreuses disparités existent entre les études épidémiologiques car elles sont difficiles à réaliser notamment en raison de l'hétérogénéité de la maladie. Cette pathologie est de façon certaine le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent : il atteint 0,3 à 1% de la population adulte, selon les études [2].

L'âge moyen d'apparition des premiers signes de la pathologie se situe autour de 50 ans. Le sex-ratio est de 3 femmes atteintes pour 1 homme atteint, mais cette différence diminue progressivement au-delà de 70 ans [2].

1.1.1.2. Physiopathologie

La lésion élémentaire de la polyarthrite rhumatoïde est l'atteinte inflammatoire de la membrane synoviale, donnant naissance au pannus, tissu synovial inflammatoire et prolifératif, qui recouvre le cartilage articulaire et produit des enzymes responsables de la destruction osseuse et cartilagineuse.



Figure 1 : Déformation du pouce dite en Z – Synovite des MCP avec subluxation et déviation en coup de vent cubital des doigts [3]

Le déclenchement d'une polyarthrite rhumatoïde semble lié à plusieurs facteurs : terrain génétique prédisposant intervenant à hauteur de 30 %, facteurs environnementaux, agents infectieux, reconnaissance anormale d'auto-antigène par le système immunitaire, facteurs hormonaux et psychologiques [4].

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde est clinique, radiologique et biologique. Cette pathologie inflammatoire et chronique touche les articulations des membres, préférentiellement les extrémités, de façon bilatérale et symétrique [5]. Le syndrome inflammatoire est démontré par une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la Protéine C-Réactive (CRP).

Cette pathologie ayant une composante auto-immune, la recherche d'auto anticorps est importante pour poser le diagnostic, le plus caractéristique étant le facteur rhumatoïde (FR), immunoglobuline de type IgM le plus souvent. En début de PR, il est présent dans 50 à 60 % des cas environ. En revanche, sa présence n'est pas systématiquement synonyme de polyarthrite rhumatoïde. On recherche également la présence des anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), prédictive d'une maladie persistante et érosive. Leur spécificité pour la PR est supérieure à 95%, mais peut cependant être retrouvé positif dans d'autres maladies inflammatoires comme les syndromes de Gougerot-Sjögren [2].

Tableau I : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR [2]

Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1à3 x normale) ou ACPA faiblement positif (1à3 x normale)	2
FR fortement positif (>3 x normale) ou ACPA fortement positif (>3 x normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
> 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1

Un score supérieur à 6 permet de classer le patient comme atteint de PR.

A long terme, la polyarthrite rhumatoïde provoque des déformations articulaires sévères chez 25% des patients, entraînant un handicap fonctionnel plus ou moins important avec des retentissements sur la vie familiale et professionnelle [4]. Des atteintes extra articulaires sont également possibles (nodule rhumatoïde, vascularite, atteinte parenchymateuse pulmonaire...)

La surveillance d'un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde s'effectue grâce à de nombreux indices, comme l'indice composite DAS28 (*Disease Activity Score 28*) qui apprécie l'efficacité des thérapeutiques et l'indice fonctionnel HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) qui mesure le handicap fonctionnel (cf annexes 1 et 2).

1.1.2. La spondylarthrite ankylosante

Etymologiquement, spondylarthrite ankylosante signifie « inflammation d'une ou plusieurs articulations (-arthrite) vertébrales (spondyl-) diminuant la capacité de mouvement d'une articulation mobile à l'état non pathologique (ankylosante) ».

1.1.2.1. Spondyloarthrite et spondylarthrite ankylosante

La notion de spondylarthropathie (SA) regroupe un ensemble de pathologies qui partagent certaines manifestations cliniques, ainsi qu'un terrain génétique commun. En font partie la spondylarthrite ankylosante (SpA), le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires et les spondylarthrites indifférenciées.

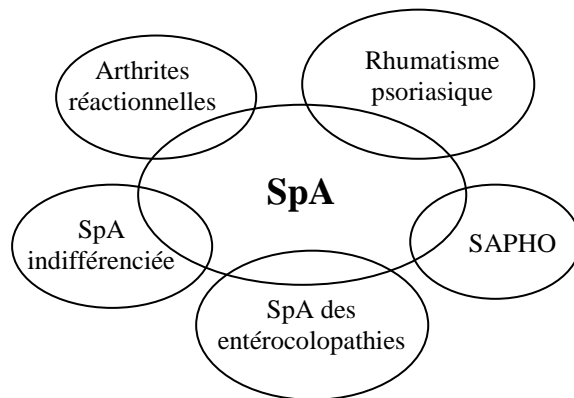


Figure 2 : Le groupe des spondylarthropathies [2]

1.1.2.2. Épidémiologie

La prévalence de la spondylarthrite ankylosante est variable selon les populations. En effet, la fréquence de la maladie est liée à la présence du gène HLA_{B27} (*Human Leukocyte Antigen*), allèle normal du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le gène HLA_{B27} porterait des motifs analogues à certains déterminants antigéniques bactériens, ce qui faciliterait, lors d'une infection bactérienne, la rupture de tolérance vis-à-vis du HLA_{B27}.

Le sexe ratio est défavorable aux hommes, avec deux à trois hommes pour une femme atteinte. Cette pathologie peut survenir à tout âge mais débute principalement chez l'adulte jeune, autour de 26-27 ans.

1.1.2.3. Physiopathologie [2]

Les spondylarthropathies touchent les enthèses et non pas la membrane synoviale comme dans la polyarthrite rhumatoïde. Une enthèse est définie comme la zone d'insertion osseuse des tendons, des ligaments, des capsules et des fascias.

La spondylarthrite ankylosante regroupe un ensemble de manifestations cliniques articulaires :

- un syndrome pelvirachidien ou axial, qui traduit l'inflammation des enthèses du rachis et des sacro-iliaques. Il en résulte une raideur axiale évoluant vers une ankylose rachidienne.



Figure 3 : Radiographie standard de face du rachis lombaire d'un patient SA [6]

Description de la figure 3 : syndesmophytes (ossification sous ligamentaire à l'angle des corps vertébraux) d'aspect différent, caractéristique de l'atteinte axiale des spondylarthropathies.

- un syndrome enthésopathique : les enthèses des membres inférieurs sont le plus souvent touchées.
- un syndrome articulaire périphérique avec une oligoarthritis asymétrique des membres inférieurs, une atteinte coxo-fémorale et une dactylite (doigt « en saucisse »).

Différents signes extra-articulaires ou systémiques sont également retrouvés comme [7] :

- des signes généraux caractérisés par un amaigrissement et une fatigue, présents en même temps qu'une poussée inflammatoire de la maladie.
- une atteinte ophtalmique, qui est l'atteinte systémique la plus fréquente de la spondylarthrite ankylosante. Il s'agit d'une uvéite aiguë qui atteint environ 25% des patients et qui peut engager le pronostic visuel.
- une atteinte cardiaque qui peut engager le pronostic vital et qui est surtout retrouvée dans les formes anciennes et évoluées de la maladie. Elle comprend une insuffisance aortique, des troubles du rythme et de la conduction, ainsi que des atteintes myocardiques et vasculaires.
- un syndrome restrictif pulmonaire.
- une atteinte rénale, à distinguer de la toxicité rénale des médicaments anti-inflammatoires et antalgiques pris au long cours.

Les examens biologiques et radiologiques à effectuer sont les suivants : détection de l'antigène HLA_{B27} même si son intérêt diagnostique est discuté, mesure de la VS et de la CRP qui objectivent une inflammation, radiographies conventionnelles permettant de connaître le stade évolutif de l'enthésopathie, explorations fonctionnelles respiratoires, et électrocardiogramme.

Les signes cliniques et biologiques sont utilisés pour établir des critères de classification des spondylarthropathies. Ceux utilisés historiquement pour caractériser la spondylarthrite ankylosante sont les critères de New-York modifiés, qui ne permettent toutefois pas de diagnostiquer les formes récentes de la maladie. Des jeux de critères plus récents pour établir des diagnostics précoces ont été validés (critères ASAS).

Tableau II : Critères de New-York modifiés pour la spondylarthrite [8]

Critères cliniques	Lombalgies avec raideur de plus de 3 mois, améliorées à l'effort, mais ne cédant pas au repos. Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal. Limitation de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe.
Critères radiologiques	Sacro-iliite bilatérale de grade ≥ 2 , ou sacro-iliite unilatérale de grade ≥ 3 .
Score	La spondylarthrite est définie si le critère radiologique est associé à au moins un des critères cliniques.

La coxite, le début précoce (avant 16 ans), la dactylite, l'importance du syndrome inflammatoire, la résistance aux AINS sont des facteurs de mauvais pronostic, selon l'étude de B. Amor et coll. [9]. L'ankylose rachidienne et l'atteinte des hanches peuvent être source d'un handicap important, de même que l'atteinte restrictive pulmonaire [2].

Les auto-questionnaires BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) et BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index*) permettent d'évaluer respectivement l'activité globale de la maladie et le statut fonctionnel du patient, à un moment donné (cf annexes 3 et 4). L'ensemble de ces symptômes est responsable d'une altération considérable de la qualité de vie, tant au niveau professionnel que social [10] [11].

1.1.3. Le rhumatisme psoriasique

Étymologiquement, rhumatisme psoriasique signifie « affection touchant les os et les articulations, les muscles et leurs tendons, ainsi que les nerfs sensitifs ou moteurs (rhumatisme) associée à un psoriasis cutané »

1.1.3.1. Épidémiologie [2]

Le rhumatisme psoriasique est diagnostiqué chez 6 personnes sur 100000 par an en France. Il est présent chez 5 à 30% des patients atteints de psoriasis. L'atteinte cutanée précède l'atteinte articulaire dans 75% des cas. L'âge moyen de découverte se situe entre 30 et 55 ans. Le sex-ratio est de 1 et la prévalence se situerait autour de 0,12% mais serait sous-estimée. Le diagnostic est rendu difficile par la fréquence importante du psoriasis dans la population générale (1 à 3%), chez qui la moindre pathologie articulaire (lombalgie

mécanique banale, arthropathie dégénérative, etc...) ne doit pas automatiquement être associée à un rhumatisme psoriasique (cf tableau III : critères de classification diagnostique CASPAR : *Classification criteria for Psoriatic Arthritis*).

1.1.3.2. Physiopathologie [5] [12]

Le rhumatisme psoriasique associe un rhumatisme inflammatoire chronique à un psoriasis cutané. Il se traduit par une inflammation des enthèses, tout comme la spondylarthrite ankylosante. La membrane synoviale peut également être touchée comme dans la polyarthrite rhumatoïde, mais dans un second temps.

Tableau III : Critères de classification diagnostique CASPAR [13]

Un patient répond aux critères CASPAR s'il présente une atteinte rhumatologique inflammatoire (périphérique, axiale ou enthésitique) ET un score d'au moins 3 sur les critères des 5 catégories suivantes :

1. Preuve d'un psoriasis actuel, d'un antécédent personnel de psoriasis ou une histoire familiale

- lésion cutanée ou lésion du scalp de psoriasis diagnostiquée par un médecin à l'examen physique (2 points)
- antécédent de psoriasis rapporté par le patient ou un médecin (1 point)
- histoire familiale de psoriasis au premier ou second degré (1 point)

2. Atteinte unguéale

- lésions de dystrophie unguéale psoriasique à l'examen clinique, incluant onycholyse, ongles ponctués ou hyperkératose (1 point)

3. Absence de facteur rhumatoïde

- recherche de FR négative par une quelconque technique, à l'exception du test du latex ; de préférence par ELISA ou néphélobimétrie (1 point)

4. Présence ou antécédent de dactylite

- dactylite actuelle diagnostiquée par un médecin (1 point)
- antécédent de dactylite reconnue par un médecin (1 point)

5. Aspect radiologique de construction osseuse

- présence juxta-articulaire de signes radiographiques de construction osseuse (radiographies des mains et des pieds) (1 point)

Dans le rhumatisme psoriasique, l'atteinte articulaire est hétérogène et évolue par poussées. Elle se divise en cinq grands tableaux cliniques :

- arthrites interphalangiennes distales (5 %)
- polyarthrites séronégatives symétriques ou asymétriques (15 %)
- mono ou oligoarthrites asymétriques (70 %)
- formes axiales ou spondylarthropathie psoriasique (5 %)
- formes sévères avec arthrites mutilantes des mains et des pieds (5 %).



Figure 4 : Arthrites et enthésites d'un RPs [14]

caractérisé par une répartition asymétrique et distale (IPD) des arthrites, associées à des lésions unguéales caractéristiques.

Des manifestations extra-articulaires sont également observées, comme dans les autres spondylarthropathies :

- uvéites
- entérocolopathies inflammatoires
- quelques cas d'amylose secondaire.

Le psoriasis cutané se présente sous forme d'une dermatose inflammatoire et proliférative, caractérisé par un épaissement cutané dû à une accélération importante du renouvellement épidermique, passant de 28 à 7 jours environ. La lésion élémentaire est une plaque érythémato-squameuse qui se retrouve préférentiellement sur les coudes, les genoux, la région lombaire et le cuir chevelu.

Les malades « dermatologiques » ayant lors de la première consultation une des localisations suivantes : atteinte du cuir chevelu, atteinte des plis inguinaux et interfessiers, atteinte unguéale, seraient plus à risque de développer un rhumatisme psoriasique. Celui-ci met en jeu le pronostic fonctionnel voire le pronostic vital. Les retentissements sur la vie physique et psychique sont importants, d'où la nécessité d'un traitement adapté et efficace.

1.2. Stratégie thérapeutique dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2011 une révision de toutes ses recommandations datant de 2005 à 2010 pour vérifier leur conformité vis-à-vis des règles de déclarations publiques des conflits d'intérêts. Le 15 Septembre 2011, la HAS a ainsi suspendu six d'entre elles, dont trois concernent les rhumatismes inflammatoires chroniques [15]. De nouvelles recommandations sont en cours d'élaboration, obligeant les rhumatologues à se référer aux recommandations européennes de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) ou aux recommandations américaines de l'ACR (*American College of Rheumatology*) dans leur pratique.

1.2.1. Traitements de crise

Outre la mise au repos des articulations inflammatoires, l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des antalgiques et éventuellement des corticoïdes constitue l'essentiel du traitement de crise.

1.2.1.1. Les antalgiques [16] [17]

Les antalgiques ont une place importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais moindre pour les spondylarthropathies. Le paracétamol, peut être utilisé, mais généralement en association avec les AINS pour être efficace. En l'absence des contre-indications habituelles, il est prescrit à la posologie de 3 à 4 g par jour, les intervalles de prises étant de 4 à 6 heures. Si l'intensité douloureuse est plus marquée, on recourra au tramadol ou au paracétamol associé au tramadol ou à la codéine. Les morphiniques peuvent être utiles en cas de poussées inflammatoires mal contrôlées par le traitement antirhumatismal.

1.2.1.2. Les AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont incontournables dans le traitement de certains RIC. Dans la spondylarthrite ankylosante, leur efficacité est telle qu'elle a été proposée comme test diagnostique et fait partie des critères de classification des SpA d'Amor [18]. Les AINS apportent une probable amélioration de l'évolution structurale. Dans le rhumatisme psoriasique, ils peuvent tous être utilisés à l'exception de l'aspirine, soupçonnée d'aggraver le psoriasis pustuleux [16]. En revanche, ils sont très peu prescrits dans la PR.

L'action anti-inflammatoire des AINS s'explique par leur faculté à inhiber la cyclo-oxygénase de type 1, induisant ainsi une diminution de la synthèse des prostaglandines, qui sont des médiateurs de la réaction inflammatoire.

On préférera une forme à libération prolongée afin d'assurer une meilleure couverture pendant la nuit et au « dérouillage matinal » [5]. Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (coxibs), autre classe d'AINS, en préservant la cyclo-oxygénase 1, en particulier gastrique, offriraient une meilleure tolérance digestive, mais nécessitent une surveillance de la fonction cardiaque.

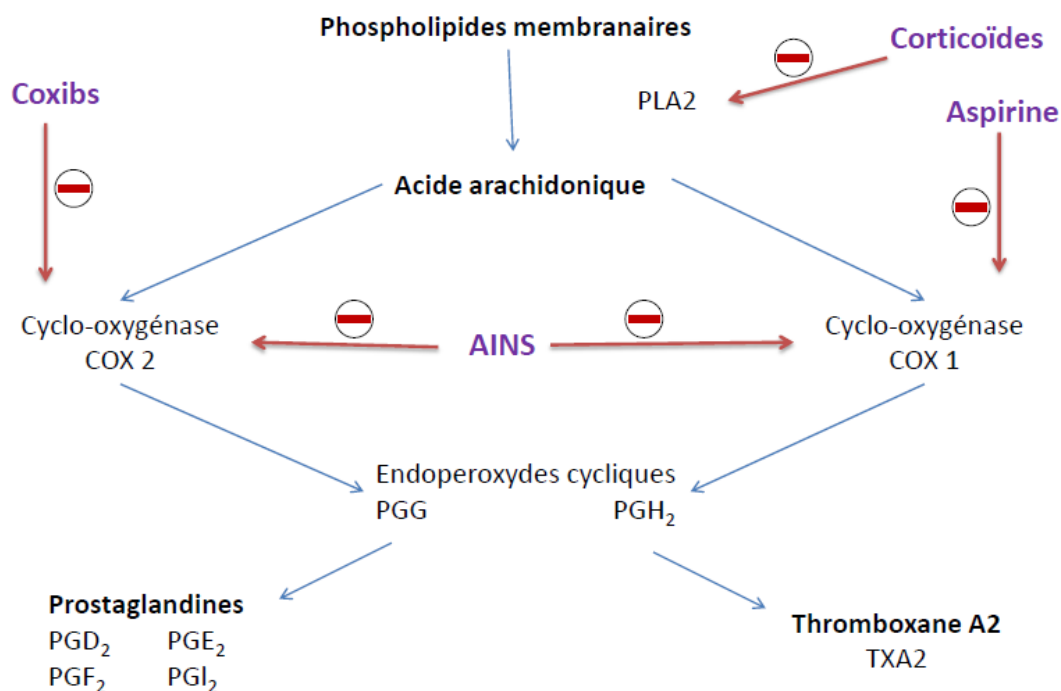


Figure 5 : Eicosanoïdes, voie métabolique de la cyclo-oxygénase [16]

Actuellement en France, deux coxibs utilisés *per os* sont disponibles sur le marché : le célécoxib (Celebrex[®]) et l'étoricoxib (Arcoxia[®]). Seul le célécoxib a obtenu une AMM dans l'indication de la PR et des SA.

Le recours aux AINS amène à chercher pour chaque patient la bonne molécule, aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance. La sensibilité de chaque patient est imprévisible, d'où une démarche de tâtonnement initial qui doit être comprise par le patient. Il faut également apprendre au patient à faire varier la dose quotidienne de son AINS en fonction de ses symptômes, en lui donnant la posologie maximale possible sur 24 heures. La tolérance, en particulier digestive, peut-être un facteur limitant le recours aux AINS chez certains patients. Différents aménagements thérapeutiques, tels que l'ajout de médicaments inhibiteurs de la pompe à protons, peuvent parfois permettre de poursuivre ou reprendre un traitement AINS, par ailleurs efficace [16].

Le 21 Aout 2013, l'ANSM (Agence nationale de Sécurité du Médicament) et l'EMA (*European Medicines Agency*) ont restreint les indications du diclofénac, en raison d'une augmentation du risque d'évènements thromboemboliques artériels sous diclofénac,

comparable à celle observée lors d'un traitement par coxibs. Il ne peut désormais plus être prescrit chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée, de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale. On comprend ainsi la nécessité de surveiller les effets indésirables tout au long du développement clinique du médicament et après sa mise sur le marché [19].

1.2.1.3. Les glucocorticoïdes

Dans le cadre des affections rhumatismales, l'EULAR a publié en 2010 dix recommandations concernant l'utilisation de la corticothérapie (cf annexe 5). *Per os*, ils sont souvent utilisés pour contrôler une crise aiguë de PR [20], mais le sont très peu pour les SpA. Les deux molécules prescrites *per os* sont la prednisolone et la prednisone (Cortancyl[®] et Solupred[®]). Elles sont administrées en une seule prise, le matin vers 8h, afin de respecter le cycle nyctéméral du cortisol et ne pas activer l'axe hypophyso-surrénalien. La posologie est d'environ 10 à 15mg, cette dose étant réduite progressivement en fonction de l'efficacité du traitement de fond.

Un régime hyposodé est alors nécessaire, accompagné dans certains cas d'une supplémentation vitaminocalcique, voire l'introduction de bisphosphonates si la corticothérapie est prolongée plus de trois mois à des doses supérieures à 7,5 mg/jour.

La voie parentérale est exclusivement utilisée sous forme de bolus cortisoniques comme traitement ponctuel et adjuvant de poussées très inflammatoires, à raison de 250 à 500 mg de Solumédrol[®] [5].

Les injections intra-articulaires peuvent également être très utiles en cas d'atteintes mono-articulaires ou de douleurs localisées au niveau des grosses articulations. Les formes retardes de triamcinolone hexacétonide sont les plus indiquées pour les arthrites rhumatismales. Dans les SA, l'articulation sacro-iliaque étant la plus touchée et aussi plus difficile d'accès, des injections sous contrôle radioscopique ou tomodensitométrie ont démontré leur faisabilité et une amélioration symptomatologique nette sur plusieurs mois. Toutefois, leur efficacité n'est que transitoire [21].

1.2.2. Traitements de fond de première intention : DMARDs

Le terme de traitement de fond désigne un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. Les Anglo-saxons parlent de DMARD pour « *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug* ».

Selon les recommandations des sociétés savantes, ils sont utilisés en première intention chez les patients atteints de PR (cf annexe 6), mais ils ont été peu étudiés et sont moins fréquemment utilisés dans la SpA (cf annexe 7). C'est principalement la sulfasalazine, qui a été évaluée dans la SpA avec différentes études contrôlées contre placebo, prouvant la supériorité de cette molécule par rapport au placebo, sans toutefois démontrer la preuve formelle de son efficacité sur les atteints axiaux [22].

Plusieurs groupes de médicaments destinés au traitement de fond des RIC peuvent être distingués, hors immunothérapies :

Tableau IV : Les DMARDs présents sur le marché français en 2013 [5]

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
Sels d'or			
aurothiopropanol sulfonate sodium	Allochrysine [®]	Solution injectable (IM)	25/50/100mg
Sulfasalazine			
sulfasalazine	Salazopyrine [®]	Comprimé gastro-résistant	500mg
Antimalariques			
hydroxychloroquine	Plaquenil [®]	Comprimé enrobé	200mg
chloroquine	Nivaquine [®]	Comprimé sécable	100mg
Dérivés thiolés			
tiopronine	Acadione [®]	Comprimé enrobé	250mg
Immunosuppresseurs			
méthotrexate	Lédertrexate [®]	Solution injectable (IM)	5/25/50mg 500mg/1g (usage hospitalier)
	Methotrexate Bellon [®]	Comprimé Solution injectable	2,5mg 5mg/2mL
	Novatrex [®]	Comprimé	2,5mg
	Imeth [®]	Comprimé	10mg
ciclosporine	Sandimmun [®]	Capsule Solution buvable	25/50/100mg 100mg/mL
	Néoral [®]	Capsule Solution buvable	25/50/100mg 100mg/mL
azathioprine	Imurel [®]	Comprimé sécable	50mg
léflunomide	Arava [®]	Comprimé pelliculé	10/20/100mg

Les DMARDs les plus fréquemment utilisés sont le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine, et l'azathioprine.

Dans certains cas, la triple association méthotrexate, salazopyrine et hydroxychloroquine peut-être envisagée et présente une option thérapeutique efficace dans la prise en charge de la PR, en cas notamment de contre-indication aux immunothérapies [23].

Les critères thérapeutiques de réponse à un traitement sont mesurés par les critères ACR pour les PR, et ASAS dans les SA (cf annexes 8 et 9).

1.2.2.1. Mécanismes d'action

Le méthotrexate est un antimétabolique appartenant au groupe des antifolates. Ses mécanismes d'action ne sont pas parfaitement connus mais peuvent se diviser comme suit :

- effet sur le métabolisme de l'acide folique : par blocage du système enzymatique de la dihydrofolate réductase, le méthotrexate inhibe la synthèse d'ARN et d'ADN.
- effets sur l'adénosine : la libération d'adénosine, qui a une action anti-inflammatoire, résulte de l'inhibition enzymatique.
- effets sur les cytokines : par inhibition de l'activité des interleukines IL-1 et IL-6 pro-inflammatoires et par augmentation de l'expression génique de l'IL-10, cytokine à profil anti-inflammatoire.
- effets immunosuppresseurs : par diminution de la synthèse des IgM et du facteur rhumatoïde, démontrée *in vitro*. Une inhibition de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes T a également été signalée.
- effets anti-inflammatoires par réduction du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, et de l'activation des macrophages. Le méthotrexate exerce un effet anti-angiogénique. Il ne semble toutefois pas interférer avec les voies de la cyclo-oxygénase et de la 5-lipo-oxygénase, mais diminue la formation des leucotriènes B₄, et inhibe la production d'ions superoxyde. Enfin, le méthotrexate peut diminuer l'activité d'enzymes protéolytiques, en particulier les métalloprotéases, qui sont impliquées dans les destructions articulaires [24] [25].

Un autre DMARD, le léflunomide, exerce une activité via son métabolite actif qui inhibe la prolifération des lymphocytes T activés par deux mécanismes principaux :

- inhibition de l'activité tyrosine-kinase bloquant la transition des cellules en cycle G0 en phase G1.
- inhibition de la dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH), à l'origine de l'inhibition de la synthèse *de novo* des pyrimidines, bloquant ainsi le cycle cellulaire des cellules en multiplication.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la réponse thérapeutique au léflunomide est associée à une réduction de l'expression synoviale de molécules d'adhésion, de l'IL-1 et des métalloprotéases [16].

La sulfasalazine est quant à elle l'association d'un dérivé salicylé aux propriétés anti-inflammatoires et d'un sulfamide, aux propriétés anti-infectieuses. La sulfasalazine et son métabolite sulfapyridine, exercent une activité anti-inflammatoire par inhibition faible des cyclo-oxygénases, et la sulfasalazine seule a un effet d'inhibition sur la lipo-oxygénase. La sulfasalazine inhibe le transport intestinal des folates et de la dihydrofolate réductase, donnant ainsi une action immuno-modulatrice. Une inhibition de la prolifération lymphocytaire T a également été évoquée, ainsi que la réduction de la synthèse d'immunoglobulines et de facteurs rhumatoïdes. Certains de ces effets ont pu être confirmés *in vivo* [26].

Pour l'hydroxychloroquine, antimalarique de synthèse, les mécanismes d'action sont encore mal connus, mais plusieurs hypothèses peuvent être évoquées [5] :

- l'inhibition de l'action des enzymes lysosomiales.
- l'inhibition de la production des superoxydes par les polynucléaires et les monocytes.
- l'action immunosuppressive avec, en particulier, la réduction de la sécrétion d'IL-1 par les macrophages.

Enfin, l'azathioprine est un antimétabolique qui intervient au niveau enzymatique et interfère dans le métabolisme de la guanine et de l'adénosine [27].

1.2.2.2. Caractéristiques des principaux DMARDs

Seules les associations contre-indiquées et les associations déconseillées apparaissent dans le tableau V.

Tableau V : Caractéristiques des cinq principaux DMARDs [5]

DMARD	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Effets indésirables	Surveillance
Méthotrexate	Insuffisance rénale, Hépatopathie Alcoolisme Diabète, obésité Infections déficits immunitaires Leucopénies Thrombopénies	Phénylbutazone Salicylés AINS Pénicillines Probénécide Triméthoprime	Dyspepsies Stomatites Cytopénies Infections Pneumopathies Hépatite Alopécie	Hémogramme Créatinine Bilan hépatique
Léflunomide	VIH Dysfonction médullaire grave Infections graves Insuffisance rénale ou hépatique Grossesse	Colestyramine Charbon activé en poudre Phénytoïne Warfarine Tolbutamide	Diarrhée Dyspepsie Cytolyse hépatique HTA Aphtes Céphalées Leucopénie Agranulocytose Dermatose	Pression artérielle Hémogramme Bilan hépatique
Sulfasalazine	Hypersensibilité aux salicylés et aux sulfamides Déficit en G ₆ PD		Dyspepsie Céphalées Cytopénies Pneumopathies Dermatose Hépatite	Hémogramme Créatinine Bilan hépatique
Hydroxy- chloroquine	Rétinopathie		Rétinopathie Dyspepsie Céphalées Irritabilité Neuro- myotoxicité Cytopénies Coloration cutanée Hépatite	Bilan ophtalmologique Hémogramme Bilan hépatique Surveillance ophtalmologique
Azathioprine			Dyspepsie Cytopénies Infections Pancréatites Pneumopathies hépatites	Hémogramme Bilan hépatique et pancréatique Créatinine

1.2.3. Place de l'immunothérapie dans le traitement de fond

L'immunothérapie est définie comme une méthode de traitement consistant à modifier les réactions immunitaires de l'organisme soit en les stimulant, soit en les corrigeant quand elles sont pathologiques, soit en les supprimant par exemple pour empêcher un rejet de greffe [28]. Le terme d'« immunothérapie » est utilisé dans ce travail, afin de classer pharmacologiquement les médicaments étudiés.

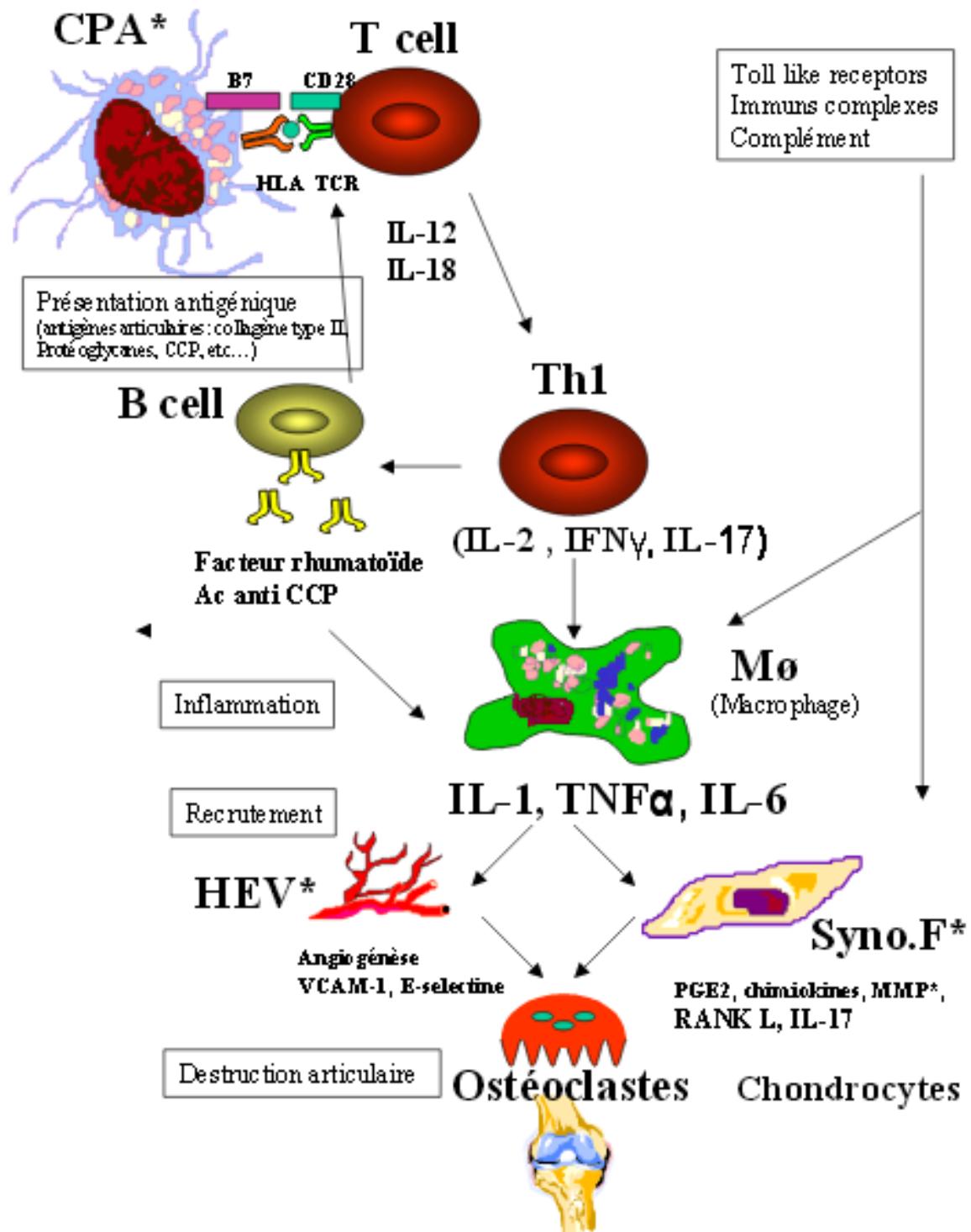
1.2.3.1. Mécanismes immunologiques [29]

Deux mécanismes immunologiques sont impliqués dans les RIC : l'immunité acquise et l'immunité innée.

L'immunité innée, réponse immunitaire non spécifique face à un élément étranger, met en jeu les cellules dendritiques, les macrophages et les monocytes ainsi que les polynucléaires neutrophiles. Ces différentes cellules sont retrouvées en grand nombre sur les lieux de l'inflammation.

L'immunité acquise fait intervenir des cellules présentatrices d'antigènes, des lymphocytes T, et des lymphocytes B. Leurs rôles sont différents :

- les cellules présentatrices d'antigènes peuvent être des macrophages, des lymphocytes B ou bien des cellules dendritiques. Elles expriment sur leur surface membranaire des molécules HLA de classe II, qui permettent de déclencher la réponse immunitaire et l'activation des lymphocytes T.
- les lymphocytes B, quant à eux, peuvent intervenir à différents niveaux : présentation d'antigènes, activation des lymphocytes T, production d'anticorps (comme le facteur rhumatoïde dans la PR) et de cytokines.
- les lymphocytes T, après avoir reconnu l'antigène, se différencient en lymphocytes Th1, et produisent des cytokines pro-inflammatoires.



*CPA: cellules présentatrices d'antigènes *HEV: "high endothelial venule" veineule post capillaire * Syno.F: Synoviocytes fibroblastiques * MMP: metalloproteinases

Figure 6 : Différentes phases de la pathophysiologie de la polyarthrite rhumatoïde [29]

Les rhumatismes inflammatoires chroniques sont ainsi caractérisés par un syndrome inflammatoire biologique dont la CRP est un marqueur sensible. Les protéines de l'inflammation, incluant la CRP, sont synthétisées par le foie sous l'influence de l'interleukine IL-6 [4].

Le siège de l'inflammation diffère selon le RIC : la membrane synoviale dans la PR et les enthèses pour les SpA. Le mécanisme inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde a été beaucoup plus étudié et est donc mieux connu que celui des SpA.

Ce syndrome inflammatoire s'explique par le déséquilibre dans la production des cytokines : les cytokines pro-inflammatoires sont synthétisées en quantité supérieure aux cytokines anti-inflammatoires.

**Tableau VI : Déséquilibre de production des cytokines
au cours de la polyarthrite rhumatoïde [4]**

Cytokines à activité pro-inflammatoire	Cytokines à activité anti-inflammatoire	Cytokines à effets mixtes
IL-1, TNF α IL-12, IL-15, IL-17, IL-18 GM-CSF, M-CSF, MIF, RANK-L Chimiokines (IL-8) Facteurs de croissance : VEGF, PDGF, FGF LIF, OSM IL-6, IL-16, TGF- β	IL-1ra Récepteurs solubles : sTNF- RI, sTNF-RII, sIL-1RII IL-18PB IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 Ostéoprotégérine	LIF : <i>leukemia inhibitory factor</i> OSM : <i>oncostatin M</i>

1.2.3.2. Apparition de l'immunothérapie [16]

Dans les années 2000, l'apparition des immunothérapies, en particulier les inhibiteurs du TNF α (*Tumor Necrosis Factor*) et de l'interleukine IL-1, a permis d'améliorer considérablement la qualité de vie de nombreux patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques. Les études randomisées et contrôlées ont démontré l'efficacité de ces molécules par rapport au placebo ou au méthotrexate seul, et une action manifeste sur la

progression radiologique de la polyarthrite rhumatoïde. Ces inhibiteurs posent toutefois quelques difficultés, liés à la définition de leurs indications et des critères prédictifs de réponse, mais aussi à leur tolérance sur le plan infectieux et au risque néoplasique. De plus, ces traitements ne sont efficaces que chez deux tiers des patients environ.

De nouvelles biothérapies ont récemment obtenu leur AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour l'un des trois rhumatismes inflammatoires chroniques étudiés. Leurs chefs de file sont : le rituximab, un anticorps qui déplete les lymphocytes B, l'abatacept, une protéine de fusion qui inhibe l'activation des lymphocytes T, et le tocilizumab, un anticorps anti-récepteur de l'IL-6.

1.2.3.3. Recommandations des sociétés savantes

Dans la PR, L'EULAR recommande d'instaurer un traitement par immunothérapie dans les cas suivants :

- chez les patients dont l'objectif thérapeutique n'est pas obtenu grâce à la stratégie de première ligne, et s'ils présentent des facteurs de mauvais pronostic.
- chez les patients en échec au MTX et/ou autres DMARDs, en association ou non aux corticoïdes.
- Les patients DMARD naïfs ayant des facteurs de mauvais pronostic, pourraient faire l'objet d'emblée d'une association MTX + immunothérapie. (cf annexe 6)

Dans la SpA, les recommandations ASAS/ EULAR incitent les praticiens à instaurer un traitement par immunothérapie en cas d'activité élevée et persistante de la maladie et échec des autres traitements. En cas d'atteinte axiale, il n'y a pas de nécessité d'un traitement de fond préalable ou concomitant aux anti-TNF α . (cf annexe 7)

Dans le RPs, l'instauration des traitements par immunothérapie est beaucoup plus rare que pour les autres RIC. En effet, le RPs répond bien aux traitements conventionnels et seuls les anti-TNF α ont une AMM pour le RPs, tout comme dans la SpA. [16]

1.3. Traitements par immunothérapie

Actuellement, quatre classes de traitements par immunothérapie sont utilisées en rhumatologie : les anti-TNF α , les anti-IL-1, les anti-lymphocytes CD₂₀, les modulateurs de la co-stimulation des LT CD28+ et les anti-IL-6.

1.3.1. Anti-TNF alpha

Les anti-TNF α ont été les premières immunothérapies utilisées dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques.

1.3.1.1. Mécanisme d'action

Le TNF α est l'une des principales molécules impliquées dans les interactions cellulaires. Il peut se lier à deux types de récepteurs membranaires : le TNF RI (p55-TNF-R) et le TNF RII (p75-TNF-R) (cf figure 8) [16].

Il est impliqué dans différents processus clés qui pourraient potentialiser les manifestations pathologiques observés au cours des RIC. La stimulation des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires induirait une augmentation de l'inflammation. Une expression accrue de molécules d'adhésion endothéliales potentialiserait l'infiltration cellulaire et augmenterait la sécrétion de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]), conduisant à la stimulation de l'angiogenèse. L'accroissement de la réponse inflammatoire aiguë causerait une élévation de la CRP, fréquemment observée au cours des RIC.

Une augmentation de la synthèse de métalloprotéases serait à l'origine de la dégradation du cartilage articulaire ; l'expression accrue du ligand du récepteur activateur de NF- κ B RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*) aboutissant de son côté à la constitution d'érosions osseuses [30].

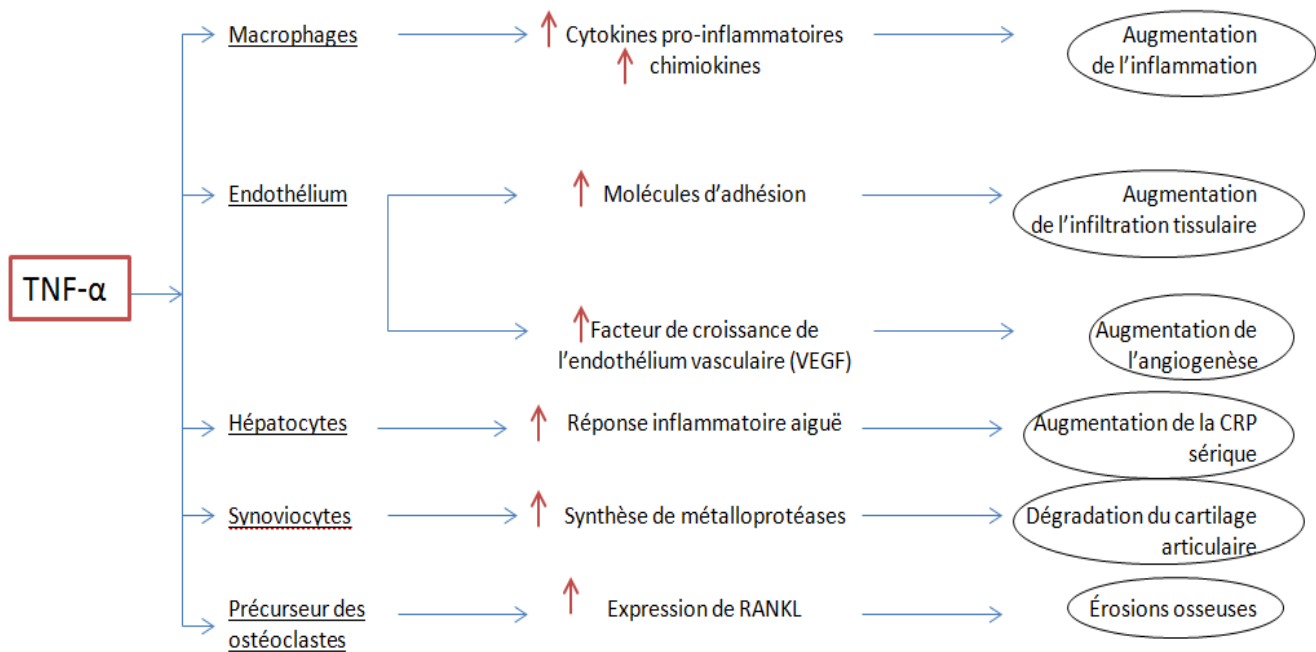


Figure 7 : Actions clés attribuées au TNF α [30]

Premiers traitements d'immunothérapie à avoir été commercialisés dans le traitement des RIC, les inhibiteurs du TNF α regroupent pour le moment cinq molécules disponibles sur le marché français :

- l'infliximab (Remicade[®]) est un anticorps monoclonal chimérique IgG1, qui se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF α . Cette liaison diminue la bioactivité du TNF α par formation de complexes stables avec le TNF α .
- l'éta nercept (Enbrel[®]) est une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF α . Il inhibe de façon compétitive la fixation du TNF α , ce qui diminue l'action pro-inflammatoire sur les organes cibles.
- l'adalimumab (Humira[®]) est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon spécifique au TNF α et neutralise ainsi ses fonctions biologiques par interaction avec les récepteurs p55 et p75 [5].
- le certolizumab pegol (Cimzia[®]) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le TNF alpha [31].
- le golimumab (Simponi[®]) un anticorps monoclonal humain [32].

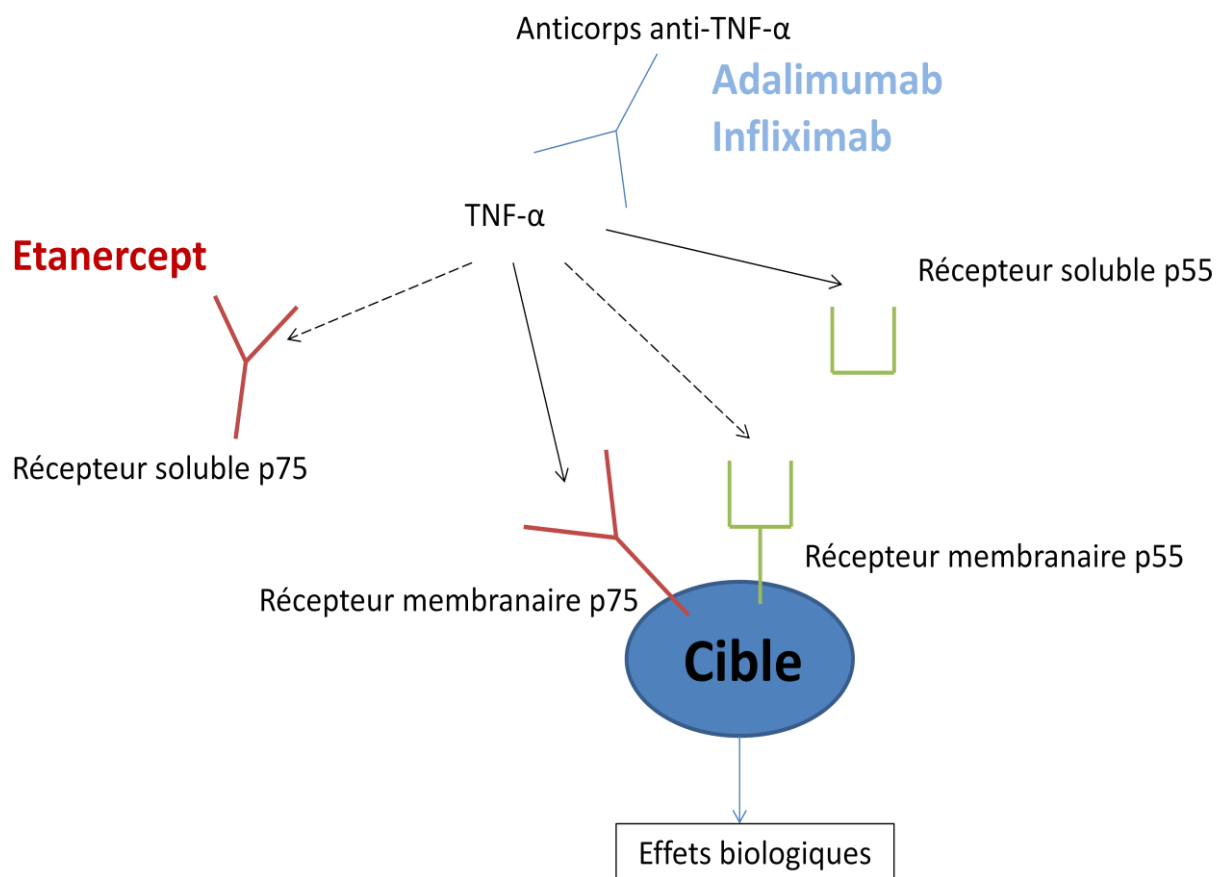


Figure 8 : Modulation de l'action du TNF- α [16]

Le recensement des différentes molécules utilisées dans le service de rhumatologie du CHM ne révèle pas de prescriptions de certolizumab ni de golimumab chez les patients admis en hospitalisation de journée.

Le tableau VII décrit les principales caractéristiques des trois molécules anti-TNF α ayant reçu une AMM pour le marché français.

Tableau VII: Caractéristiques des anti-TNF α [2] [5]

Molécule	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Effets secondaires	Surveillance
Infliximab (Remicade [®])	Infections (tuberculose), sclérose en plaque, insuffisance cardiaque	Phénytoïne, warfarine, tolbutamide	Infections ++ Hypersensibilité Induction d'auto-anticorps	Hémogramme Transaminases
Étanercept (Enbrel [®])	Hypersensibilité, septicémie, insuffisance cardiaque congestive, hémopathie maligne, infections	Anakinra Abatacept Sulfasalazine	Infections ++ Éruption au point d'injection Cytopénie Induction d'anticorps	Hémogramme
Adalimumab (Humira [®])	Tuberculose évolutive infections sévères ou opportunistes insuffisance cardiaque modérée à sévère	Anakinra Abatacept	Infections ++ Éruption au point d'injection	Hémogramme

Les anti-TNF α , comme les autres immunothérapies, contre-indiquent l'administration de tous les vaccins vivants : BCG, ROR, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite par voie buccale. Les autres vaccins, dits « inertes », peuvent être administrés chez les patients traités par anti-TNF α : grippe injectable, hépatites A et B, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae* b, vaccin contre les infections invasives à méningocoques, pneumocoque, fièvre typhoïde.

Toutefois, il est souhaitable de s'assurer que toutes les vaccinations nécessaires ont été effectuées avant de débiter un traitement par immunothérapie [33].

1.3.1.2. Recommandations

Les trois anti-TNF α actuellement sur le marché possèdent une indication dans chacun des RIC étudiés : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, et rhumatisme psoriasique.

Tableau VIII: Recommandations pour l'utilisation des anti-TNF α [34] [35] [36]

Molécule	Voie d'administration	Indication chez l'adulte	Posologie
Infliximab (Remicade [®])	IV	PR SpA RPs	3 mg/kg toutes les 8 semaines 5 mg/kg toutes les 8 semaines 5 mg/kg toutes les 8 semaines
Étanercept (Enbrel [®])	SC	PR SpA RPs	50 mg par semaine
Adalimumab (Humira [®])	SC	PR SpA RPs	40 mg toutes les 2 semaines

Remarque : seules les indications en rapport avec ce travail sont notées dans ces tableaux.

D'après les recommandations EULAR 2010 (cf annexe 6), l'administration d'immunothérapie par anti-TNF α est possible chez les patients atteints de PR « *en échec au MTX et/ou autres DMARDs, en association ou non aux corticoïdes. Les pratiques actuelles conduiraient à proposer un agent anti-TNF α et qui devrait être associé au MTX* ». Les anti-TNF α sont donc utilisés en immunothérapie de 1^{ère} intention.

Pour tous les traitements par immunothérapies utilisés dans la PR, l'objectif thérapeutique est la réponse EULAR (cf annexe 8) :

- DAS 28 < 3,2
- DAS 28 < 5,1 et une baisse d'au moins 1,2 point du DAS 28.

En cas de non réponse EULAR à 12 semaines, il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique. Une progression de l'atteinte structurale (érosions et/ou pincements) et une corticodépendance persistante doivent également faire envisager une modification de la stratégie thérapeutique [37].

Dans la SpA, selon les recommandations ASAS, (cf annexe 7), « *les anti-TNF- α sont indiqués en cas d'activité élevée et persistante de la maladie et échec des autres traitements. En cas d'atteinte axiale, il n'y a pas de nécessité d'un traitement de fond préalable ou concomitant aux anti TNF- α* ».

Dans le RPs, selon le CRI/SFR, les anti-TNF α sont indiqués dans les cas suivants :

- « RPs actif avec au moins trois articulations douloureuses et trois articulations gonflées et un jugement global par le médecin de l'activité supérieur à 4 (EVA de 0 à 10) ;
- patients en échec d'au moins un des traitements de fond (méthotrexate à 15 mg/semaine, léflunomide à 20 mg/jour ou SAZP à 2 g/jour). » (cf annexe 10)

Dans le RPs et la SpA, les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- Pour les formes axiales : amélioration du BASDAI d'au moins 2 points sur une échelle de 0 à 10.
- Pour les formes périphériques : amélioration d'au moins 30% du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 12 semaines de traitement, le traitement anti-TNF sera considéré comme insuffisamment efficace et arrêté [37].

1.3.2. Anti-IL-1

L'IL-1 est une autre cytokine majeure de la réaction inflammatoire. Le système IL-1 comprend deux molécules agonistes, l'IL-1 α et l'IL-1 β , et une molécule antagoniste l'IL1 *receptor antagonist* (IL-1 Ra).

1.3.2.1. Mécanisme d'action [16]

L'action biologique des IL-1 est liée à la fixation au récepteur membranaire de type 1 (IL-1RI). La liaison à ce récepteur est contrôlée par deux molécules : le récepteur de type II (IL-1RII) et l'IL-1Ra. L'IL-1RII est exprimé à la surface des cellules qui expriment également l'IL-1RI. Cependant, la liaison de l'IL-1 à l'IL-1RII n'induit aucun signal. Sa forme soluble joue un rôle physiologique inhibiteur. L'IL1-Ra inhibe par compétition la liaison de l'IL-1 à l'IL1RI et ainsi inhibe la transduction du signal.

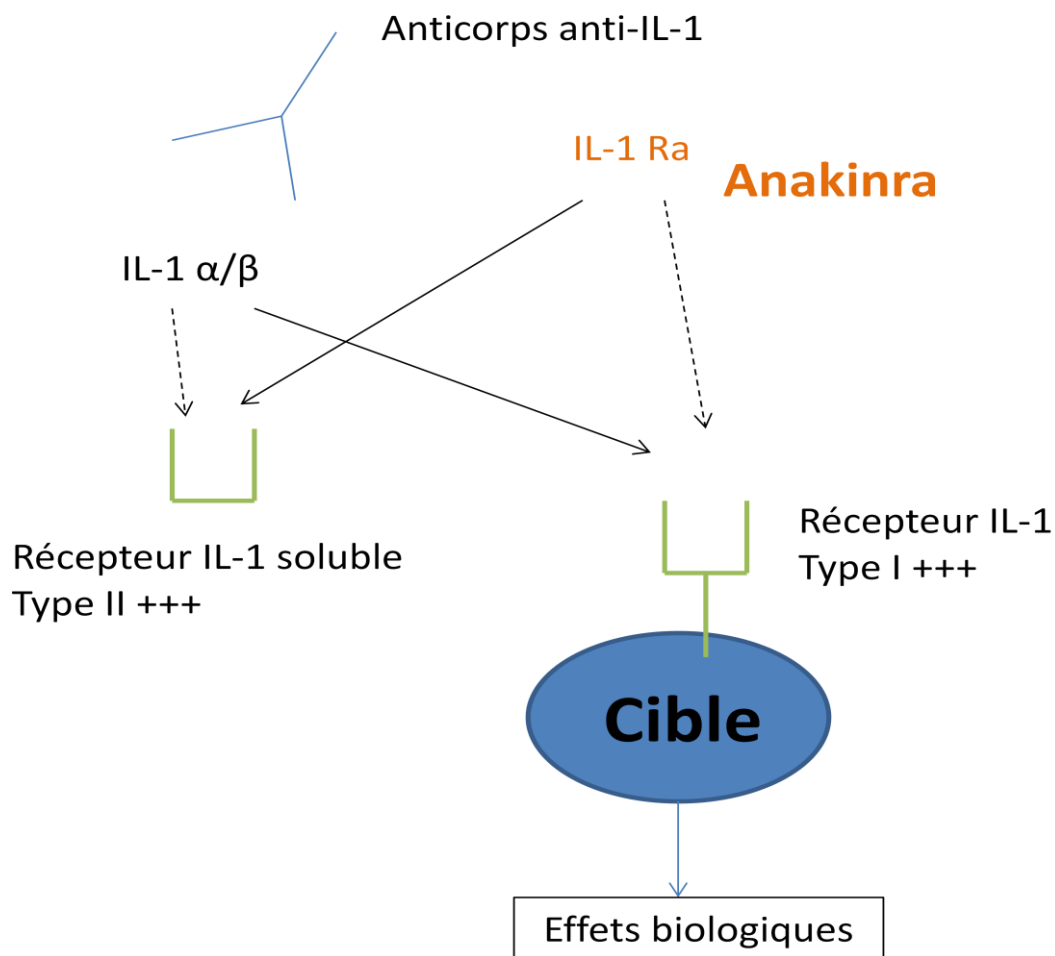


Figure 9 : Modulation de l'action de l'IL-1 [16]

La seule molécule représentative de cette classe commercialisée sur le marché français est l'anakinra (Kineret®). L'anakinra est un antagoniste du récepteur IL-1. Il neutralise l'activité biologique de l'IL-1 α et β par inhibition compétitive de la liaison IL-1/récepteur [16].

Tableau IX: Caractéristiques des anti IL-1 [2] [5]

Molécule	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Effets secondaires	Surveillance
Anakinra (Kineret®)	Insuffisance rénale sévère, Antécédents d'infections récurrentes, neutropénie	Étanercept Adalimumab	Infections ++ Éruptions au point d'injection Cytopénie Induction d'auto-anticorps	Hémogramme

1.3.2.2. Recommandations

L'anakinra possède une AMM dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients adultes de plus de 18 ans, dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante. Il n'a pas d'indication dans la spondylarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.

**Tableau X: Recommandations des sociétés savantes
pour l'utilisation des anti- IL-1 [38]**

Molécule	Voie d'administration	Indication chez l'adulte	Posologie
Anakinra (Kineret®)	SC	PR	100 mg/jour

L'anakinra est actuellement très peu utilisé en raison de son efficacité modérée, de ses modalités d'administration, et de son coût proche de celui des anti-TNF. Il est utile seulement en cas de contre-indications aux autres immunothérapies [39]. D'autres médicaments inhibiteurs de l'IL-1 sont en cours de développement. Leur commercialisation n'est prévue qu'à long terme.

1.3.3. Anti-lymphocyte CD₂₀

A la surface des lymphocytes B, se trouvent des récepteurs CD₂₀ que cible cette classe pharmacologique dont la molécule principale est le rituximab.

1.3.3.1. Mécanisme d'action

Les lymphocytes B interviennent dans la polyarthrite rhumatoïde en sécrétant des auto-anticorps, facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-citrulline, en présentant aux lymphocytes T des antigènes reconnus par leurs immunoglobulines de surface, et en diverses cytokines dont le TNF- α et l'IL-6 [16].

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal qui inhibe spécifiquement le récepteur CD₂₀ des lymphocytes B. Il induit ainsi une cytotoxicité sur les lymphocytes B. Au début prescrit dans le traitement des lymphomes B non hodgkiniens, le rituximab a montré son intérêt dans certaines maladies auto-immunes comme la maladie lupique et surtout la PR (étude DANCER) avec une efficacité importante chez les patients réfractaires en particulier aux anti-TNF et un effet sur la progression radiographique (étude REFLEX) [40].

Tableau XI: Caractéristiques des anti-CD₂₀ [2] [5]

Molécule	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Effets secondaires	Surveillance
Rituximab (Mabthéra®)	Hypersensibilité, Infections sévères évolutives, Insuffisance cardiaque sévères	Données insuffisantes	Réaction à la perfusion	Hémogramme Dosage pondéral des Ig

Bien qu'il induise une diminution sévère du nombre de lymphocytes B circulants, le rituximab n'entraîne pas de déficit immunitaire notoire. Les principaux effets secondaires observés sont des réactions aigües à la perfusion (hypo- ou hypertension, nausées, rash), présents chez 15% des patients [40]. Cette fréquence peut-être largement diminuée par l'utilisation d'une dose plus faible de principe actif (500 mg au lieu de 1000 mg), ou la co-perfusion de méthylprednisolone [16].

1.3.3.2. Recommandations

Le rituximab a une indication dans la PR, mais n'est pas prescrit dans le traitement des autres RIC.

Tableau XII: Recommandations des sociétés savantes pour l'utilisation des anti- CD₂₀ [41]

Molécule	Voie d'administration	Indication chez l'adulte	Posologie
Rituximab (Mabthéra®)	IV	PR	1 cycle = 2 perfusions de 1000 mg à 2 semaines d'intervalle. Intervalle minimum entre deux cycles : 24 semaines

L'EULAR recommande que « *les patients en échec à un 1er anti-TNF α [soient] traités par un autre anti-TNF α , l'abatacept, le RTX ou le TCZ* » (cf. annexe 6)

1.3.4. Modulateurs de la co-stimulation des LT CD28+

L'abatacept, principale molécule de cette famille, a été commercialisée pour la première fois en Mai 2007.

1.3.4.1. Mécanisme d'action [16]

L'importance des lymphocytes B dans le déclenchement et/ou l'entretien de la polyarthrite rhumatoïde, par la sécrétion d'anticorps ou la présentation d'antigènes (aux lymphocytes T) suppose qu'ils coopèrent avec des lymphocytes T.

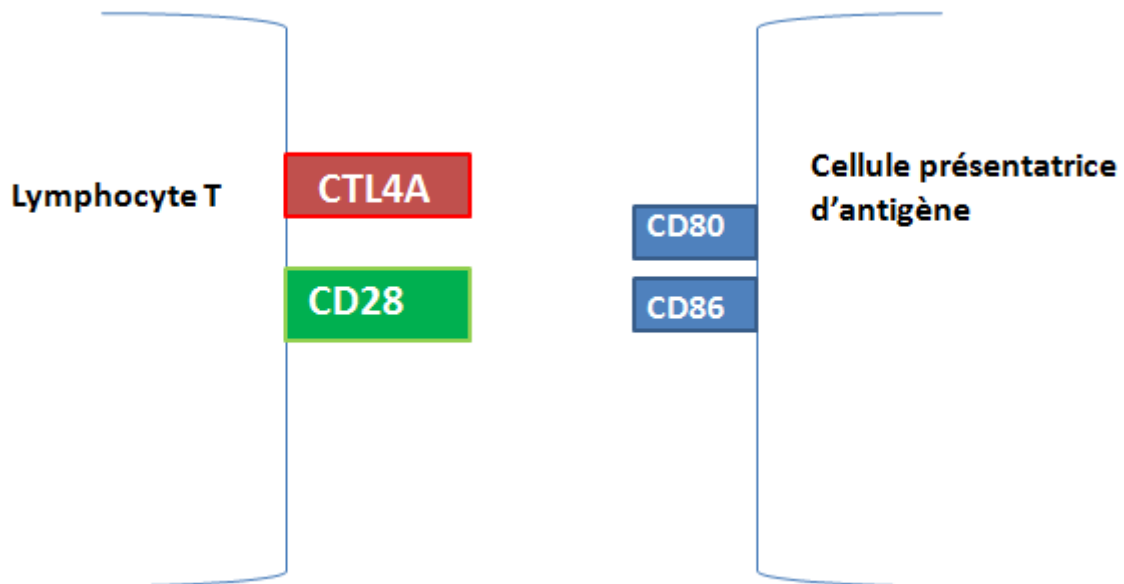


Figure 10 : Interaction lymphocyte T/ Cellule présentatrice d'antigène

L'abatacept ou CTLA4-Ig (Orencia[®]) est un inhibiteur des voies de costimulation (CD80/CD86-CD28) entre les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes T [39]. CTLA4 est une molécule dimérique, transmembranaire, exprimée à la surface des lymphocytes T.

Elle reconnaît les deux ligands de CD28, CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et transmet alors au lymphocyte T un signal qui freine son activation. CTLA4 est donc un inhibiteur du lymphocyte T.

Son activité est donc opposée à celle de CD28. L'abatacept, qui n'a plus de domaine transmembranaire, ne transmet pas de signal d'inhibition au lymphocyte T, mais inhibe par compétition la coactivation des cellules T par l'interaction CD28-CD80/86.

Tableau XIII: Caractéristiques des modulateurs de la co-stimulation des LT_{CD28+} [2] [5]

Molécule	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Effets secondaires	Surveillance
Abatacept (Orencia®)	Hypersensibilité au principe actif	Anti-TNF α	Infections, Céphalées, Nausées	Hémogramme

L'administration concomitante de l'abatacept et d'un anti TNF- α est contre-indiquée, du fait d'une potentialisation du risque infectieux. La mise à jour du RCP de l'abatacept comportant des données de tolérance sur 11 658 patient-années est rassurant quant à un éventuel risque pronéoplasique [42].

1.3.4.2. Recommandations

Tout comme le rituximab, l'abatacept a une indication dans la PR, mais n'est pas prescrit dans le traitement des autres RIC.

Tableau XIV: Recommandations des sociétés savantes pour l'utilisation des modulateurs de la co-stimulation des LT_{CD28+}

Molécule	Voie d'administration	Indication chez l'adulte	Posologie
Abatacept (Orencia®)	IV	PR	Dose adaptée au poids : < 60 kg : 500mg toutes les 4 semaines 60-100 kg : 750mg toutes les 4 semaines > 100 kg : 1000 mg toutes les 4 semaines

1.3.5. Anti-IL-6

Le tocilizumab, principale molécule de cette famille, a reçu sa première AMM en Janvier 2009.

1.3.5.1. Mécanisme d'action [16] [43]

L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle qui régule la différenciation et la fonction des lymphocytes T et des lymphocytes B, l'hématopoïèse et les réactions inflammatoires. Elle est sécrétée par les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules endothéliales. Des concentrations élevées d'IL-6 ont été mises en évidence dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le MRA (*humanized anti- IL-6 Monoclonal Receptor Antibody*), nouvellement appelé tocilizumab, est un anticorps monoclonal humanisé qui reconnaît la chaîne α du récepteur de l'IL-6 et prévient la fixation de l'IL-6 à son récepteur. Le tocilizumab agit donc comme inhibiteur de l'action de l'IL-6.

Tableau XV: Caractéristiques des anti-IL-6 [2] [5]

Molécule	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Effets secondaires	Surveillance
Tocilizumab (RoActemra®)	Hypersensibilité au principe actif, Infections sévères ou actives	Médicaments métabolisés par les isoenzymes du CYP ₄₅₀	Infections des voies respiratoires supérieures Neutropénie Hépatopathie Dyslipidémie Diverticulite	Hémogramme ASAT-ALAT Bilan lipidique

Un traitement par tocilizumab est un inhibiteur enzymatique du CYP₄₅₀, et peut entraîner une diminution d'efficacité de médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes du CYP₄₅₀, comme par exemple les benzodiazépines, la warfarine, l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline. Il faudra donc veiller à l'adaptation des posologies de ces traitements à l'instauration et à l'arrêt du tocilizumab, sachant que l'effet de ce dernier sur l'activité des enzymes du CYP₄₅₀ peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement [44].

1.3.5.2. Recommandations

Tout comme le rituximab et l'abatacept, le tocilizumab a une indication dans la PR, mais n'est pas prescrit dans le traitement des autres RIC.

**Tableau XVI: Recommandations des sociétés savantes
pour l'utilisation des anti-IL-6 [45]**

Molécule	Voie d'administration	Indication chez l'adulte	Posologie
Tocilizumab (RoActemra®)	IV	PR	8mg/kg toutes les 4 semaines

D'autres immunothérapies sont en cours de développement, mais à des stades moins avancés. Ce sont entre autres des anticorps anti-cytokine qui ciblent l'IL-15, l'IL-17 (dont l'action est proche de celle de l'IL-2), l'IL-18 (dont l'action est proche de celle de l'IL-1), et de nouveaux inhibiteurs de l'IL-1 [16].

2. Étude : Contrat de bon usage et arrêts des traitements par immunothérapie dans le service de rhumatologie du Centre Hospitalier du Mans

2.1. Objectifs

La présente étude a eu lieu dans le service de rhumatologie du Mans entre le 1^{er} Janvier et le 31 Mars 2012.

2.1.1. Justificatif de l'étude

Cette étude fait suite à une demande de la chef de service de rhumatologie du CHM, le Docteur Emmanuelle Dernis qui souhaitait qu'un travail soit réalisé au sein de son service afin de répondre aux objectifs suivants :

- connaître la prévalence et l'incidence des traitements par immunothérapie dans le service de rhumatologie du CHM et connaître leur implication en termes d'organisation du service
- déterminer les causes d'arrêt de traitements par immunothérapie
- vérifier la conformité des prescriptions de traitements par immunothérapie
- déceler une stratégie thérapeutique lors du changement d'immunothérapie.

Les établissements de santé ont en effet contractualisé avec l'agence régionale de santé (ARS) un contrat dit « contrat de bon usage ». Ces contrats ont trois objectifs :

- l'utilisation des produits de la liste financée en sus dans le respect des référentiels,
- une traçabilité et une sécurisation de l'information depuis la prescription nominative à l'administration en passant par la dispensation,
- un suivi des dépenses.

2.1.2. Modalités pratiques

Lors de mon stage en 5^{ème} année hospitalo-universitaire, j'ai passé 3 mois au sein du service de rhumatologie du CHM afin de mettre en place cette étude, du 1^{er} Janvier 2012 au 31 Mars 2012. En premier lieu, j'ai observé le fonctionnement du service et notamment la partie hospitalisation de jour où les patients reçoivent leur administration d'immunothérapie. Au cours d'entretiens avec le Dr Dernis, j'ai défini quatre objectifs pour l'étude. Pour répondre à ces objectifs, j'ai ensuite établi le protocole de recueil des données (annexe 10) ainsi que le questionnaire (annexe 11), avec l'aide du Docteur Dernis et de Mme Annie Athouel, pharmacien hospitalier au CHM.

Pour cette étude, la population cible est constituée de tous les patients traités par immunothérapie pour un rhumatisme inflammatoire chronique. La population source dont est issue l'échantillon est constituée de tous les patients admis en hospitalisation de journée entre le 1^{er} Janvier 2012 et le 31 Mars 2012 dans le service de rhumatologie du CHM pour une administration de l'une des immunothérapies suivantes : abatacept, adalimumab, anakinra, étanercept, infliximab, rituximab et tocilizumab.

Le questionnaire de recueil des données est divisé en 3 parties (annexe 11) :

- la 1^{ère} partie contient des informations générales : l'identification du patient, la classification et l'antériorité de sa pathologie, les traitements antérieurs à l'immunothérapie pour la pathologie étudiée. Cette première partie indique également s'il s'agit d'une première prise en charge par le CHM pour l'immunothérapie et/ou d'une initiation d'immunothérapie.
- la 2^{ème} partie liste les différents traitements par immunothérapie reçus par le patient depuis le diagnostic de la pathologie. Ils sont classés du plus ancien au plus récent.
- la 3^{ème} partie regroupe l'ensemble des lignes thérapeutiques avec les détails suivants pour chacune d'elle : durée du traitement, poids lors de la 1^{ère} administration, dose administrée, posologie prescrite, co-prescription éventuelle de méthotrexate, conformité du schéma thérapeutique à l'AMM, adaptations éventuelles de posologies et leur justification, conformité des indications, et cause de l'arrêt du traitement.

Le recueil des données a nécessité l'analyse des dossiers patients de façon rétrospective à la fois dans le dossier informatisé (Orbis[®], *AGFA Healthcare*) et dans le dossier papier. Lorsque cela était utile, j'ai sollicité l'aide des médecins prescripteurs du service. Dans le protocole de recueil des données, j'avais prévu de consulter également les ordonnances nominatives ainsi que le suivi informatisé des dispensations (Pharma[®], *Computer Engineering*) disponible à la pharmacie du CHM. Cela n'a finalement pas été nécessaire pour mener à bien cette étude, puisque toutes les informations nécessaires concernant les immunothérapies prescrites se trouvaient sur Orbis[®].

Les causes d'arrêt de traitement ont été répertoriées en amont de l'étude, avec le Dr Emmanuelle Dernis par une observation initiale des dossiers des patients. J'ai ainsi classé les causes d'arrêt de traitement en neuf catégories distinctes :

- échec primaire
 - échec secondaire
- } définis ci-dessous
- réaction à la perfusion
 - infection bactérienne, virale ou parasitaire
 - tumeur maligne
 - situation à risque infectieux
 - tumeur maligne
 - intervention chirurgicale
 - grossesse
 - déménagement
 - convenance personnelle
 - non observance
 - rémission du RIC
 - effet secondaire autre que réaction à la perfusion ou infection

L'échec primaire a été défini comme une absence de réponse clinique au traitement instauré à la posologie maximale recommandée au bout d'une période qui diffère selon les molécules : trois mois pour étanercept, adalimumab et infliximab, quatre à six mois pour tocilizumab et abatacept, et six mois pour rituximab.

L'échec secondaire a été quant à lui défini comme une perte d'efficacité constatée au-delà du sixième mois de traitement, en l'absence de toute autre cause d'échec (oubli des injections, sevrage cortisonique trop rapide,...). Cette perte d'efficacité est observée après une période de réponse clinique satisfaisante.

Les résultats ont été saisis sur le logiciel FileMakerPro[®] par le Docteur Vincent André, et analysées à l'aide du logiciel Excel[®] (Microsoft Office).

2.2. Résultats

Les résultats sont présentés par objectif, définis dans la partie justificatif de l'étude.

2.2.1. Epidémiologie générale

En premier lieu, sont étudiés la fréquence et la répartition des patients selon leur sexe, leur âge et leur pathologie.

2.2.1.1. Profil épidémiologique des patients

Lors de cette étude, 92 patients ont reçu au moins une administration d'immunothérapie (étanercept, adalimumab, infliximab, rituximab ou tocilizumab) en hospitalisation de jour dans le service de rhumatologie du CHM. Il faut souligner qu'un patient, initialement inclus dans l'étude a finalement été exclu de l'échantillon de patients. Il présentait un syndrome néphrotique, et a reçu une injection d'immunothérapie dans le service de rhumatologie du CHM dans la période d'étude. Cependant, le syndrome néphrotique n'est pas une indication de rhumatologie. En revanche, la granulomatose systémique et la maladie de Still présentent des symptômes rhumatologiques, et bien que ces pathologies n'aient pas été initialement ciblées dans l'étude, les dossiers des patients ont été maintenus dans l'échantillon. Au final, 91 patients constituent donc l'échantillon de l'étude. Le tableau XVII présente la répartition des patients selon leur sexe et donne la moyenne d'âge en fonction du sexe.

Tableau XVII: Répartition des patients selon leur sexe et leur âge

Sexe	Données	Total
F	Ratio H/F	45
	Ratio H/F (%)	49,5
	Moyenne d'âge	57
M	Ratio H/F	46
	Ratio H/F (%)	50,5
	Moyenne d'âge	54
Total patients		91
Total Ratio H/F (%)		100
Total Moyenne d'Age		56

H : homme, F : Femme

Dans l'échantillon, le sex-ratio est proche de 1 et la moyenne d'âge se situe entre 55 et 56 ans.

2.2.1.2. Profil pathologique des patients

Les pathologies des patients ont été classées en 7 catégories distinctes, dans la colonne la plus à gauche. La répartition des patients s'effectue selon la pathologie et le sexe.

Tableau XVIII: Répartition des patients selon leur pathologie

Pathologie	Données	Sexe		Total
		F	M	
Granulomatose systémique	Nb	1		1
	%	1%		1%
Maladie de Still	Nb	1		1
	%	1%		1%
PR	Nb	37	14	51
	%	41%	15%	56%
RIC inclassé	Nb		1	1
	%		1%	1%
RP	Nb	2	7	9
	%	2%	8%	10%
SpA	Nb	4	21	25
	%	4%	23%	27%
Spondylarthrite indifférenciée	Nb		3	3
	%		3%	3%
Total Nb		45	46	91
Total %		49%	51%	100%

PR : polyarthrite rhumatoïde, RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

SpA : spondylarthrite ankylosante, RP : rhumatisme psoriasique

La répartition des patients en fonction de leur pathologie est donc la suivante, de la plus fréquente à la moins fréquente :

- polyarthrite-rhumatoïde : 56 % (n=91)
 - spondylarthrite ankylosante : 28 % (n=91)
 - rhumatisme psoriasique : 10 % (n=91)
 - spondylarthrite indifférenciée : 3 % (n=91)
 - RIC inclassé : 1 % (n=91)
 - granulomatose systémique : 1 % (n=91)
 - maladie de Still : 1 % (n=91)
- } Autres pathologies

2.2.1.3. Antériorité moyenne de diagnostic pour chaque RIC

Le tableau XIX donne les antériorités moyennes de diagnostic par pathologie, ainsi que la moyenne de l'antériorité du diagnostic pour toutes les pathologies.

Tableau XIX: Antériorité moyenne de diagnostic du RIC

Antériorité moyenne du diagnostic (années)	
Maladie	Total
Granulomatose systémique	20
Maladie de Still	23
PR	16
RIC inclassé	9
RP	7
SpA	19
Spondylarthrite indifférenciée	18
Total	16

PR : polyarthrite rhumatoïde, RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

SpA : spondylarthrite ankylosante, RP : rhumatisme psoriasique

L'antériorité moyenne des pathologies dans l'échantillon est de : 16 ans pour la PR ($n=51$), 19 ans pour la SpA ($n=25$), 7 ans pour le RP ($n=9$), 18 ans pour les SP indifférenciées ($n=3$), 9 ans pour le RIC inclassé ($n=1$), 23 ans pour la maladie de Still ($n=1$) et 20 ans pour la granulomatose systémique ($n=1$)

2.2.2. Incidence et prévalence des différents traitements par immunothérapie

2.2.2.1. Incidence

L'incidence des immunothérapies sur l'échantillon obtenu, est définie comme le nombre d'initiations de traitement par immunothérapie. Elle est de 11 patients sur les 91 patients composant l'échantillon, soit 12 % d'initiation de traitement sur la totalité des traitements d'immunothérapie entre le 1^{er} Janvier 2012 et le 31 Mars 2012.

Le tableau XX répertorie les initiations d'immunothérapie effectuées entre le 01/01/12 et le 31/03/12 et les classe par molécule.

Tableau XX: Incidence des immunothérapies entre le 01/01/12 et le 31/03/12

	Initiation immunothérapie					
	non		oui		Total Nombre de patients	Total en %
Molécule	Nombre de patients	en %	Nombre de patients	en %		
adalimumab	12	15%	5	45%	17	19%
anakinra	2	3%		0%	2	2%
étanercept	36	45%	6	55%	42	46%
infliximab	20	25%		0%	20	22%
infliximab	1	1%		0%	1	1%
rituximab	3	4%		0%	3	3%
tocilizumab	6	8%		0%	6	7%
Total général	80	100%	11	100%	91	100%

Comme le montre le tableau XX, deux molécules ont été prescrites en initiation : l'adalimumab à 45% ($n=11$) et l'étanercept à 55% ($n=11$).

Ces immunothérapies ont été débutées dans les 3 pathologies étudiées : 3 initiations chez des patients atteints de RPs, 4 chez des patients atteints de PR et 4 également chez des patients atteints de SpA.

2.2.2.2. Prévalence

La prévalence, pour une immunothérapie donnée, représente le nombre de patients qui ont reçu cette immunothérapie, sur la période du 1^{er} Janvier 2012 au 31 Mars 2012 inclus. On a donc comptabilisé à la fois les nouveaux cas, c'est-à-dire les initiations d'immunothérapie, et les anciens cas, c'est-à-dire les immunothérapies initiées avant le 1^{er} Janvier 2012. Le tableau XXI indique pour chaque molécule, la prévalence en pourcentage et en nombre de patients.

Tableau XXI: Prévalence des immunothérapies tous RIC confondus

Prévalence par molécule tous RIC confondus		
Molécule	Nombre de patients	en %
abatacept	10	11%
adalimumab	13	14%
anakinra	0	0%
étanercept	9	10%
infliximab	32	35%
rituximab	13	14%
tocilizumab	14	15%
Total général	91	100%

La prévalence la plus importante est observée pour l'infliximab avec 35% des patients ($n=91$) recevant cette immunothérapie. Puis par ordre décroissant de fréquence : le tocilizumab, l'adalimumab et le rituximab avec la même fréquence, l'abatacept, et enfin l'étanercept. Au cours de la période d'observation, il n'y a eu aucune prescription d'anakinra dans le service, comme le montre la figure 11.

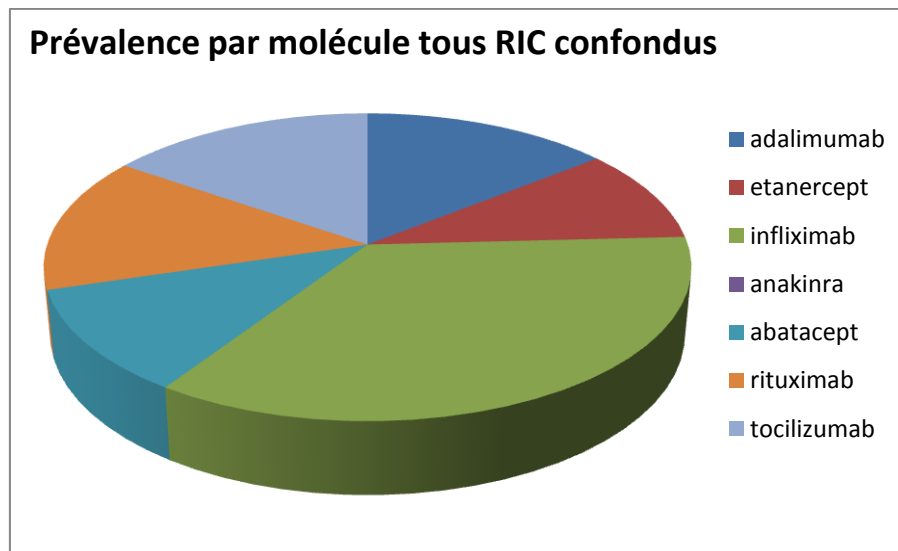


Figure 11 : Prévalence des immunothérapies tous RIC confondus

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la répartition des patients pour une immunothérapie donnée se présente ainsi :

Tableau XXII: Prévalence des immunothérapies pour la PR

Pathologie : PR		
Molécule	Nbre de patients	En %
adalimumab	1	2%
étanercept	7	14%
infiximab	10	20%
anakinra	0	0
abatacept	8	16%
rituximab	12	24%
tocilizumab	13	26%
Total	51	100

Pour la PR, 6 molécules d'immunothérapies ont été prescrites dans l'échantillon étudié : l'adalimumab, l'étanercept, l'infiximab, l'abatacept, le rituximab et le tocilizumab. L'anakinra n'a pas été prescrite au cours de la période d'étude. L'immunothérapie la plus prescrite dans le service pour la PR est le tocilizumab, avec 26% des prescriptions ($n=51$) comme le montre la figure 12.

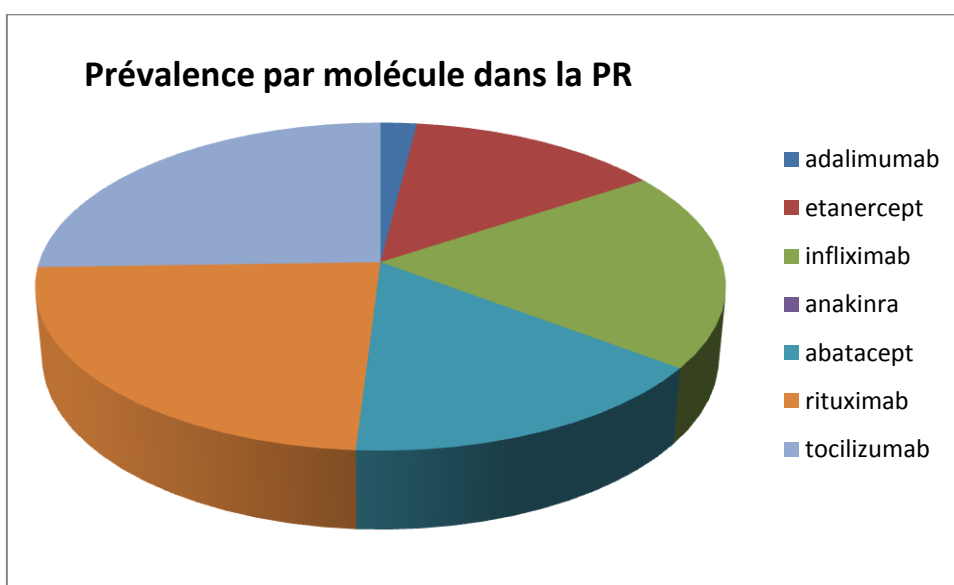


Figure 12 : Prévalence des immunothérapies pour la PR

Dans la spondylarthrite ankylosante, la répartition des patients pour une immunothérapie donnée se présente ainsi :

Tableau XXIII: Prévalence des immunothérapies pour la SpA

Pathologie : SpA		
Molécule	Nbre de patients	En %
adalimumab	8	29 %
étanercept	2	7 %
infiximab	18	64%
Total	28	100

Grâce au tableau, on note que seules trois molécules d'immunothérapies ont été prescrites dans le traitement des spondylarthrites ankylosantes : l'adalimumab, l'étanercept, et l'infiximab. Actuellement, ce sont les trois seules immunothérapies ayant l'AMM dans le traitement des spondylarthrites ankylosantes.

La figure 13 permet de visualiser que l'immunothérapie la plus prescrite dans le service pour la SpA est l'infiximab, avec 64% des prescriptions ($n=28$).

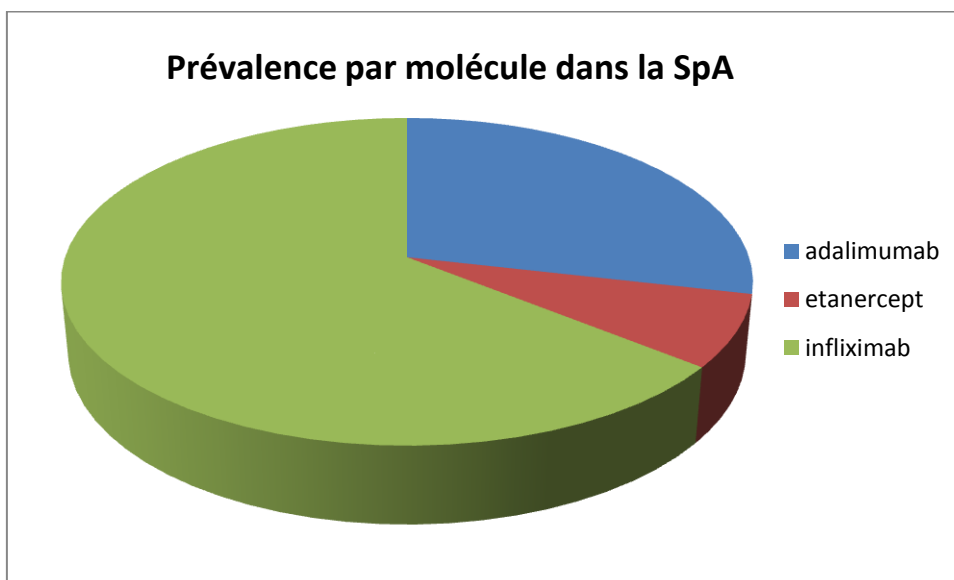


Figure 13 : Prévalence des immunothérapies pour la SpA

Dans le rhumatisme psoriasique, la répartition des patients pour une immunothérapie donnée se présente ainsi :

Tableau XXIV: Prévalence des immunothérapies pour le RPs

Pathologie : RPs		
Molécule	Nbre de patients	En %
adalimumab	4	45%
étanercept	2	22%
infiximab	3	33%
Total	9	100%

On constate, grâce à ce tableau, que seules trois molécules d'immunothérapies ont été prescrites dans le traitement des rhumatismes psoriasiques : l'adalimumab, l'étanercept, et l'infiximab. Actuellement, ce sont les trois seules immunothérapies ayant l'AMM dans le traitement des rhumatismes psoriasiques.

Comme le montrent le tableau XXIV et la figure 14, l'immunothérapie la plus prescrite dans le service pour le RPs est l'adalimumab, avec 45% des prescriptions.

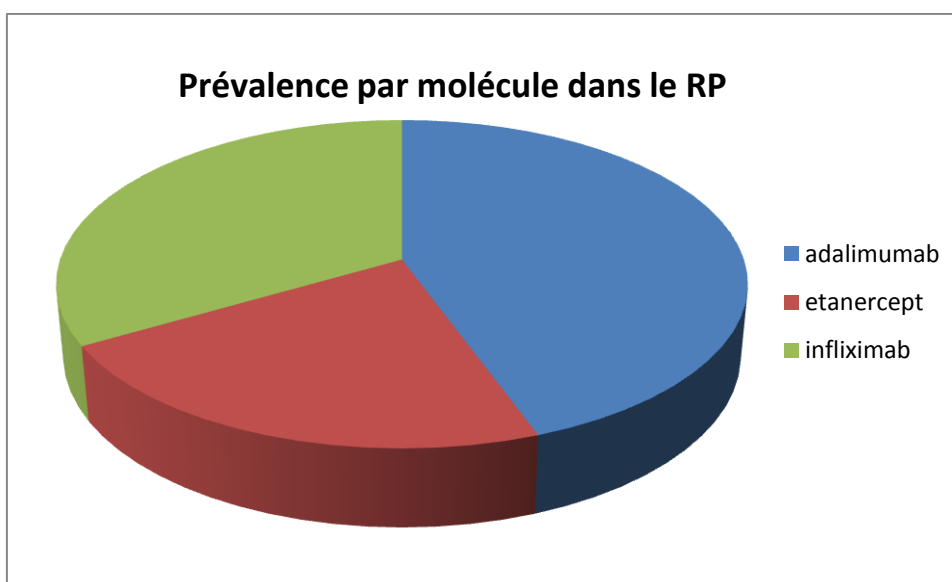


Figure 14 : Prévalence des immunothérapies pour le RPs

2.2.3. Causes des arrêts de traitements par immunothérapie

Chaque patient a reçu une ou plusieurs lignes thérapeutiques d'immunothérapie depuis le diagnostic du RIC. Certaines lignes étaient en cours pendant la période de recueil mais d'autres avaient été arrêtées. Pour chacune des lignes thérapeutiques qui ont été arrêtées, a été reportée la cause de leur arrêt.

Lors du recueil de données, une distinction a été faite entre les arrêts définitifs, c'est-à-dire lorsque le traitement par immunothérapie est stoppé et non ré-administré, et les arrêts temporaires, qui surviennent lorsque les conditions physiopathologiques, matérielles et/ou psychologiques du patient ne permettent pas l'administration de l'immunothérapie pendant un temps donné.

2.2.3.1. Causes d'arrêt définitif

Tout arrêt d'une ligne thérapeutique est considéré comme définitif si une ligne différente lui succède. Ceci s'applique aussi dans le cas où une 1^{ère} ligne est reprise après d'autres lignes.

Sur les 207 lignes thérapeutiques étudiées dans l'échantillon, 125 ont été arrêtées définitivement. La cause la plus fréquente d'arrêts définitifs est l'inefficacité secondaire dans 48% des cas d'arrêts définitifs ($n=125$). L'inefficacité primaire est la 2^{ème} cause d'arrêt définitif avec 40% des cas d'arrêts définitifs ($n=125$). Ces deux causes sont les principaux motifs d'arrêt définitif de traitement par immunothérapie. Le tableau XXV répertorie les causes d'arrêts définitifs et donne les effectifs observés pour chacune en fonction de la pathologie.

Tableau XXV: Répartition des lignes thérapeutiques par causes d'arrêt définitif de traitement et par pathologie

Pathologies Causes d'arrêt définitif	PR	SpA	RPs	TOTAL	
				Nbre de LT	en % de LT
Inefficacité primaire	37	7	6	50	40%
Inefficacité secondaire	41	16	3	60	48%
Infection	3			3	2%
Tumeur maligne	2			2	2%
Réaction à la perfusion	2			2	2%
Autres effets indésirables	4			4	4%
Inefficacité sur pathologie auto-immune associée		1	2	3	2%
Convenance personnelle		1		1	1%
TOTAL des LT avec arrêt définitif	89	26	11	125	100%

PR : polyarthrite rhumatoïde, RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

SpA : spondylarthrite ankylosante, RP : rhumatisme psoriasique

Viennent ensuite des motifs moins importants proportionnellement : les autres effets indésirables qui représentent 4% des causes d'arrêts définitifs, les infections avec 2%, les tumeurs malignes avec 2%, les réactions à la perfusion avec 2%, l'inefficacité sur une pathologie auto-immune associée avec 2%, et enfin un arrêt par convenance personnelle avec 1%.

Dans la catégorie « autres effets indésirables », ont été répertoriées : une dermatite interstitielle granulomateuse (DIG) évoquant dans le contexte un lupus induit par l'anti TNF, l'apparition de vertiges et d'acouphènes, une suspicion d'histoplasmosse induit par anti-TNF, une hépatite fébrile avec cellulite et syndrome de Sweet (ou dermatose aiguë fébrile neutrophilique), et une leucopénie.

La figure 15 illustre ces résultats, en donnant les effectifs observés par molécule, pour chacune des causes d'arrêts définitifs.

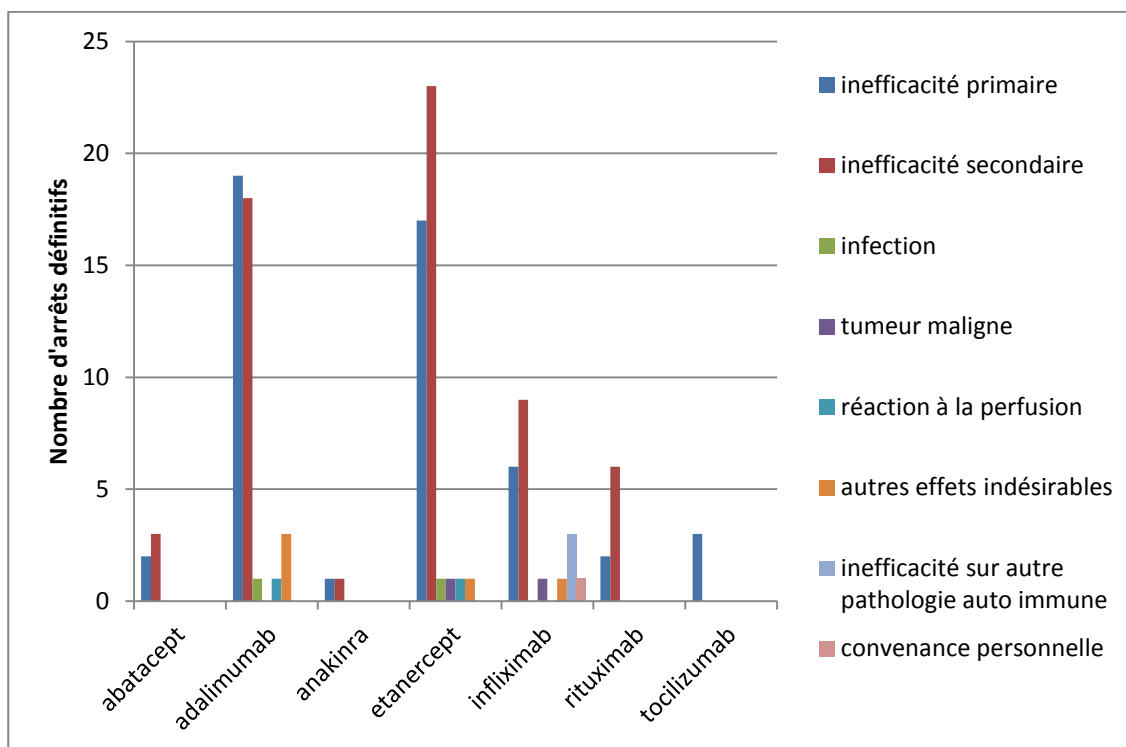


Figure 15 : Répartition des causes d'arrêt définitif de traitement par immunothérapie

2.2.3.2. Causes d'arrêt temporaire

Dans certains cas, les immunothérapies ont été stoppées pour une durée déterminée et ré-administrées lorsque les conditions physiopathologiques du patient étaient à nouveau satisfaisantes (tableau XXVI).

Tableau XXVI: Répartition des lignes thérapeutiques par causes d'arrêt temporaire de traitement et par pathologie

Causes d'arrêt temporaire \ Pathologies	PR	SpA	RPs	TOTAL	
				Nbre de LT	en %
infection	11	6		17	39%
situation à risque infectieux	11	3	1	15	34%
réaction à la perfusion	2		1	3	7%
grossesse	3			3	7%
convenance personnelle	1			1	2%
autres effets indésirables	1	5		6	14%
TOTAL des LT avec arrêt temporaire	28	14	2	44	100%

PR : polyarthrite rhumatoïde, RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

SpA : spondylarthrite ankylosante, RP : rhumatisme psoriasique

Dans le tableau ci-dessus, on note que sur les 206 lignes thérapeutiques étudiées dans l'échantillon, 44 ont été arrêtées temporairement.

Les infections constituent le motif d'arrêt temporaire le plus fréquent, dans 39% des cas ($n=44$). Les situations à risque infectieux représentent 34% des arrêts temporaires. Elles regroupent 9 cas d'intervention chirurgicale, 3 cas d'extractions dentaires, ainsi qu'un cas de morsure animale, un cas de brûlure, et un cas d'exploration d'un kyste ovarien.

Dans la catégorie autres effets indésirables, qui représente 14% des arrêts temporaires, on retrouve un cas d'eczéma, un cas de paralysie faciale, un cas de kyste pleuro-péricardique, un cas de prurigo par probable piqûre d'insecte, un psoriasis inversé et une diminution de l'audition à l'oreille gauche.

La catégorie « grossesse », qui représente 7% des arrêts temporaires, regroupe les 2 cas de grossesses menées à terme ainsi qu'un cas de fécondation *in vitro* (FIV) ayant échoué.

Enfin, le patient ayant arrêté son traitement par immunothérapie pour convenance personnelle s'est justifié en évoquant un voyage de deux mois en Tunisie, durant lequel il ne souhaitait pas poursuivre son traitement par adalimumab.

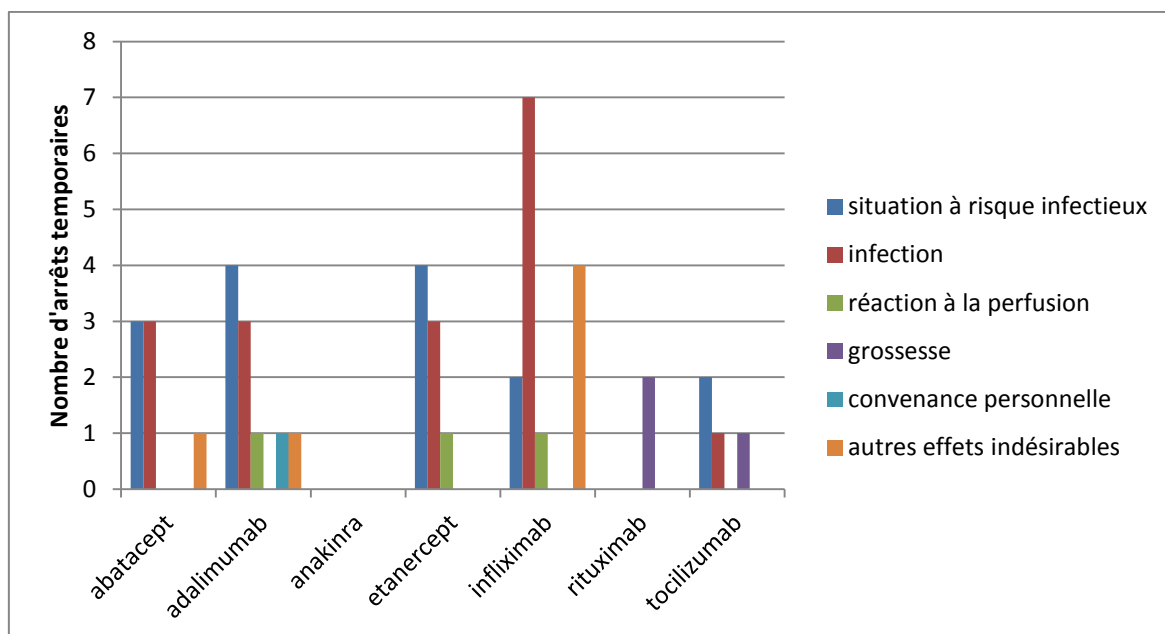


Figure 16 : Répartition des causes d'arrêt temporaire de traitement par immunothérapie

2.2.4. Contrat de bon usage des traitements par immunothérapie

Pour étudier le contrat de bon usage du médicament, trois aspects sont détaillés pour chaque ligne thérapeutique (LT) d'immunothérapie reçue :

- le respect de l'indication ;
- le respect de la posologie ;
- le respect de l'espace des cures.

2.2.4.1. Respect de l'indication

Sur les 217 lignes thérapeutiques étudiées, le tableau suivant permet de montrer que l'indication était respectée pour 134 lignes sur 137 dans la PR, 44 lignes sur 51 dans la SpA et pour toutes les lignes de RPs, comme le montre le tableau XXVII.

Tableau XXVII: Respect de l'indication par pathologie

Pathologie \ Respect indication	PR	SpA	RPs	TOTAL En nbre de LT	TOTAL en %
OUI	134	44	19	197	95%
NON	3	7	0	10	5%
TOTAL	137	51	19	207	100%

Au total, les indications ont été respectées dans 95% des lignes thérapeutiques étudiées ($n=207$).

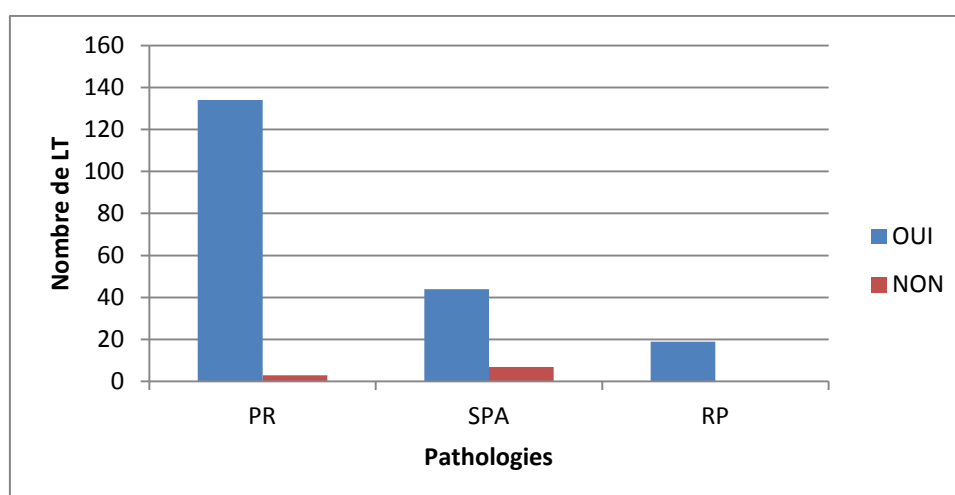


Figure 17: Respect de l'indication par pathologie

2.2.4.2. Respect de la posologie

Sur les 217 lignes thérapeutiques étudiées, le tableau suivant indique que la posologie était respectée pour 134 lignes sur 137 dans la PR, 44 lignes sur 51 dans la SpA et pour toutes les lignes de RPs, comme le montre le tableau XXVIII.

Tableau XXVIII: Respect de la posologie par pathologie

Pathologie \ Respect posologie	PR	SpA	RPs	TOTAL En nbre de LT	TOTAL en %
OUI	129	47	18	194	94%
NON	8	4	1	13	6%
TOTAL	137	51	19	207	100%

PR : polyarthrite rhumatoïde, RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

SpA : spondylarthrite ankylosante, RP : rhumatisme psoriasique

La PR est la pathologie dans laquelle la posologie est quantitativement la plus respectée. Au total, la posologie a été respectée dans 94% des lignes thérapeutiques étudiées ($n=207$).

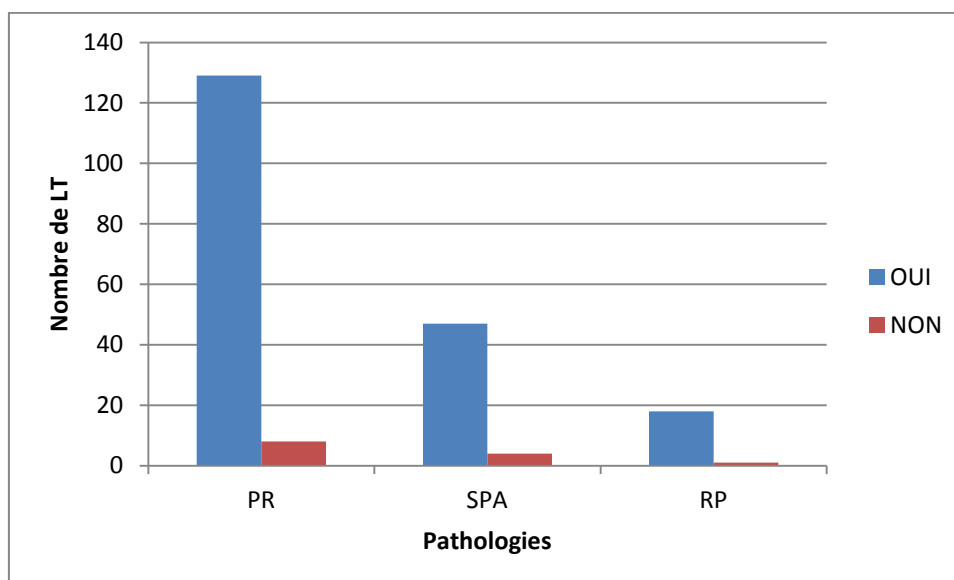


Figure 18 : Respect de la posologie par pathologie

2.2.4.3. Respect de l'espace entre les cures

Sur les 217 lignes thérapeutiques étudiées, on note d'après le tableau ci-dessous que l'espace entre deux cures ou injections était respecté pour 136 lignes sur 137 dans la PR, 45 lignes sur 51 dans la SpA et pour 18 lignes sur 19 dans le RPs.

Ainsi, sur les 207 lignes thérapeutiques étudiées, l'espace entre deux cures ou injections a été respecté dans 96% des cas (tableau XXVIII).

Tableau XXIX: Respect de l'espace entre 2 cures par pathologie

Pathologie \ Respect espace intercure	PR	SpA	RPs	TOTAL En nbre de LT	TOTAL en %
OUI	136	45	18	199	96%
NON	1	6	1	8	4%
TOTAL	137	51	19	207	100%

PR : polyarthrite rhumatoïde, RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

SpA : spondylarthrite ankylosante, RP : rhumatisme psoriasique

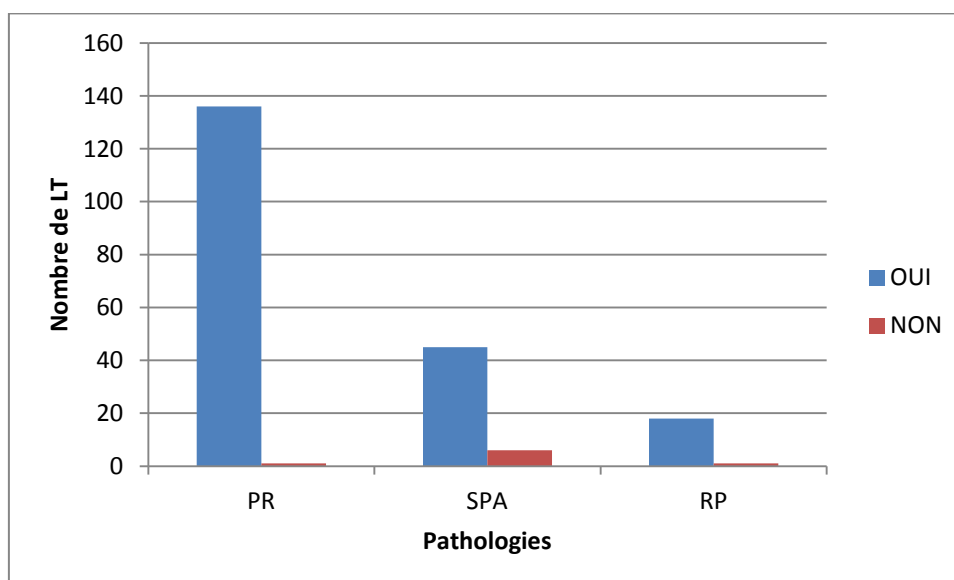


Figure 19: Respect de l'espace entre 2 cures par pathologie

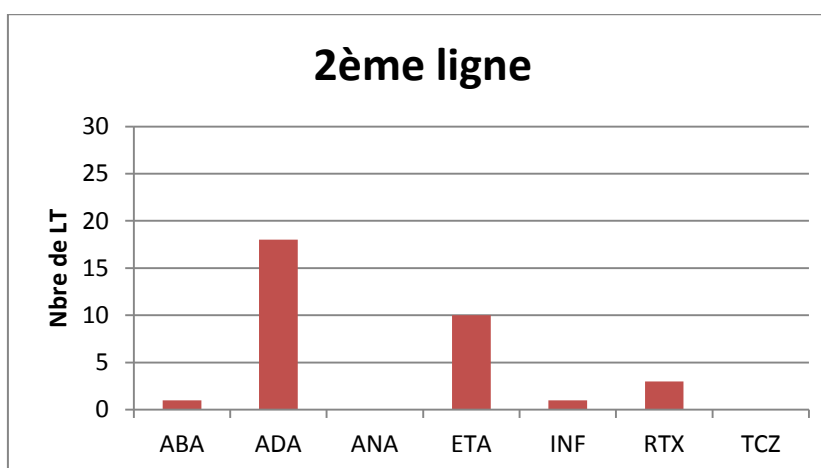
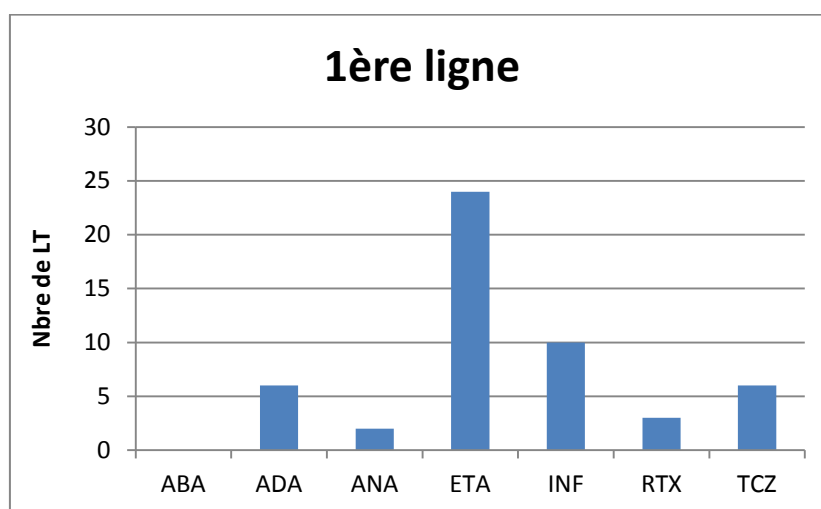
2.2.5. Stratégie thérapeutique lors du switch d'immunothérapie

Pour chacune des pathologies étudiées, un arbre décisionnel a été établi pour décrire l'enchaînement des différentes lignes thérapeutiques dans l'échantillon.

2.2.5.1. La polyarthrite rhumatoïde

L'arbre décisionnel de la PR (annexe 12) indique que l'immunothérapie de 1^{ère} ligne thérapeutique la plus fréquente est l'étanercept (ETA) avec 47% des prescriptions ($n=51$). En 2^{ème} ligne, on trouve l'adalimumab (ADA) avec 30% des prescriptions ($n=33$). En 3^{ème} ligne, on note que l'infliximab (INF) est l'immunothérapie la plus prescrite avec 37% des prescriptions ($n=27$). En 4^{ème} ligne, c'est l'abatacept (ABA) avec 46% des prescriptions ($n=13$). L'immunothérapie la plus prescrite en 5^{ème} ligne est le rituximab (RTX) avec 43% des prescriptions ($n=7$). Au-delà de la 5^{ème} ligne, l'échantillon est insuffisant pour permettre une interprétation. Le tocilizumab (TCZ) y a une place prépondérante.

Les immunothérapies sont réparties comme suit, par ligne thérapeutique :



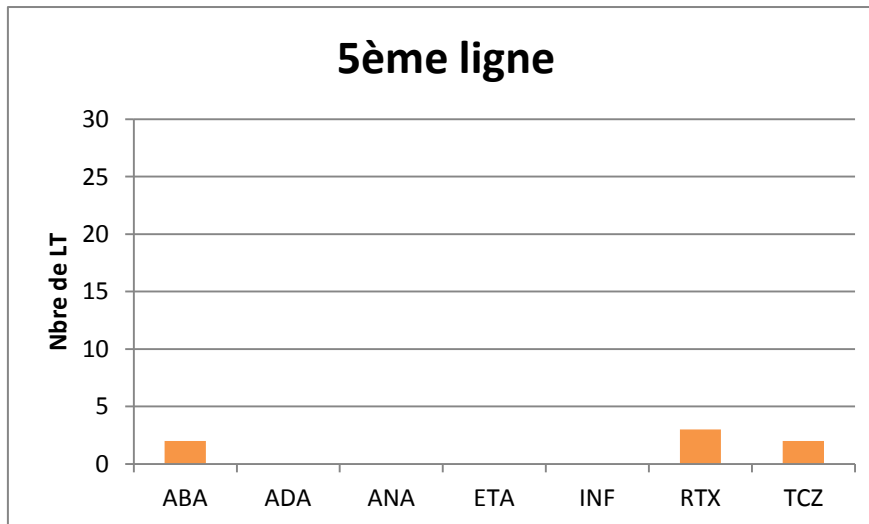
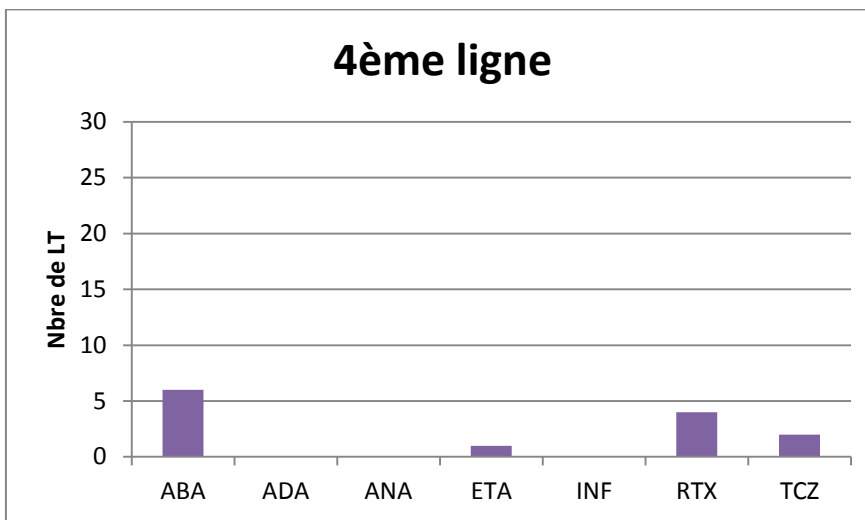
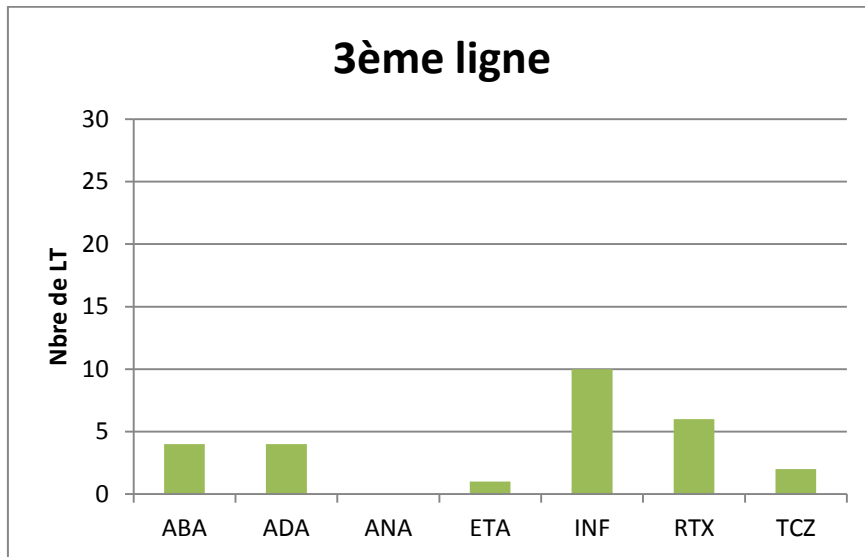


Figure 20: Stratégie thérapeutique observée dans l'échantillon pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Ainsi l'enchaînement des immunothérapies le plus fréquent dans l'échantillon pour le traitement de la PR est : l'étanercept, puis l'adalimumab, puis l'infliximab, puis l'abatacept et enfin le rituximab.

2.2.5.2. La spondylarthrite ankylosante

L'arbre décisionnel de la SpA (annexe 13) indique que l'infliximab et l'adalimumab sont les deux immunothérapies les plus fréquemment prescrites en 1^{ère} ligne avec une proportion de 36% chacune ($n=28$). En 2^{ème} ligne, on retrouve l'adalimumab comme immunothérapie la plus prescrite avec 64% des prescriptions ($n=14$). Enfin, en 3^{ème} ligne, la seule molécule prescrite est l'infliximab ($n=9$).

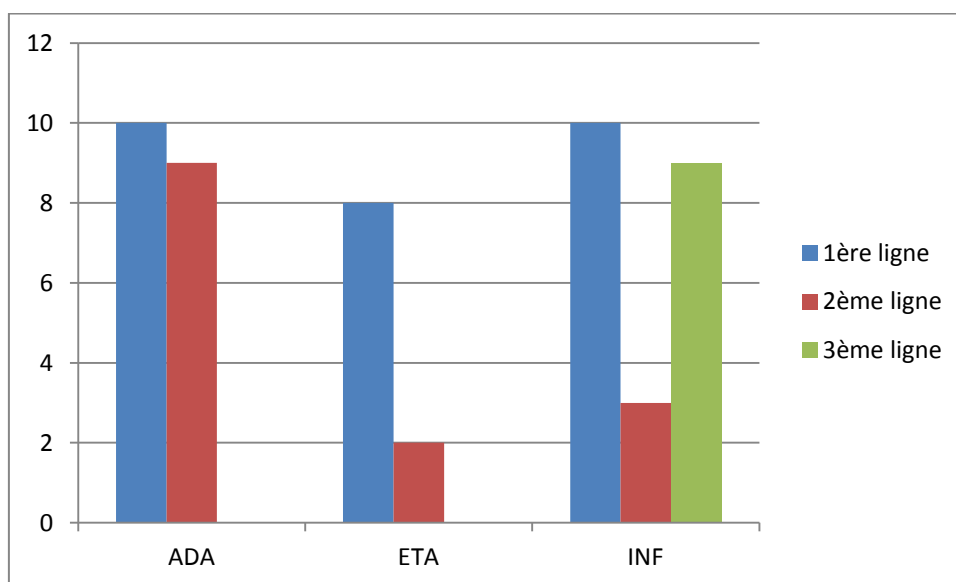


Figure 21: Stratégie thérapeutique observée dans l'échantillon pour la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante

L'enchaînement des immunothérapies le plus fréquent dans l'échantillon pour le traitement de la SpA correspond à l'étanercept ou l'adalimumab, puis l'adalimumab et enfin l'infliximab.

2.2.5.3. Le rhumatisme psoriasique

L'arbre décisionnel du RPs (annexe 14) indique que l'étanercept est l'immunothérapie la plus fréquemment prescrite en 1^{ère} ligne avec une proportion de 78% ($n=9$). En 2^{ème} ligne, on retrouve l'adalimumab comme immunothérapie la plus prescrite mais l'échantillon est de trop petite taille pour qu'un pourcentage soit exploitable. Enfin, en 3^{ème} ligne, la seule molécule prescrite est l'infliximab.

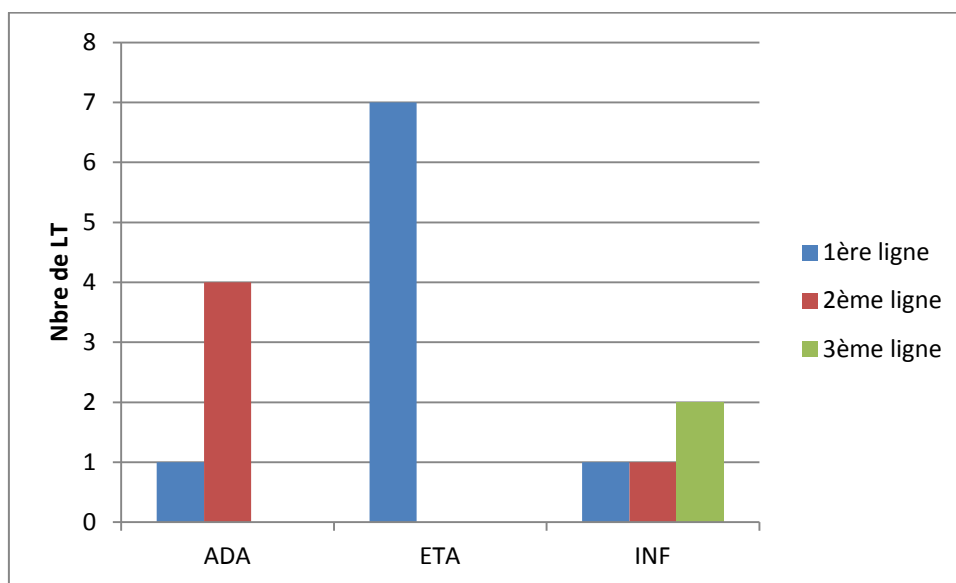


Figure 22: Stratégie thérapeutique observée dans l'échantillon pour la prise en charge du rhumatisme psoriasique

L'enchaînement des immunothérapies le plus fréquent dans l'échantillon pour le traitement du RPs correspond à l'étanercept, puis l'adalimumab et enfin l'infliximab.

2.2.5.4. La maladie de Still

Dans le seul cas de maladie de Still présent dans l'échantillon, on a observé l'enchaînement suivant pour les différentes lignes thérapeutiques : étanercept, anakinra, infliximab, adalimumab et tocilizumab.

2.2.5.5. La granulomatose systémique

Le patient atteint de granulomatose systémique a reçu de l'étanercept puis de l'infliximab.

2.3. Discussion

À partir des résultats obtenus sur l'échantillon étudié, chaque objectif est détaillé et est comparé avec les données de la littérature.

2.3.1. Modalités pratiques

La période de recueil des données a été conditionnée par la durée de mon stage en hospitalisation de jour dans le service de rhumatologie du CHM. Se pose la question de la représentativité de cette période par rapport à l'ensemble de l'activité du service pour l'administration des immunothérapies par voie intraveineuse. Les immunothérapies administrées par voie sous cutanée ne nécessitent pas d'hospitalisation de jour, sauf éventuellement en initiation.

Il se trouve qu'à l'exception du rituximab, toutes les immunothérapies administrées par voie intraveineuse pour les RIC dans le service présentent un espacement entre les cures ou les injections qui est inférieur à 3 mois : il est de 4 semaines pour l'abatacept et le tocilizumab, et 8 semaines pour l'infliximab. Durant les trois mois de l'étude, ont ainsi pu être inclus l'ensemble des patients sous abatacept, tocilizumab, et infliximab traités en rhumatologie au CHM. Seul le rituximab impose un espacement entre deux cures d'au moins 24 semaines [47].

La période de recueil des données semble est donc représentative de l'activité du service pour toutes les immunothérapies, à l'exception du rituximab.

Pour plus de clarté dans la présentation des résultats, certaines pathologies ont été regroupées. C'est le cas pour la granulomatose (1 patient), la maladie de Still (1 patient) et le RIC inclassé (1 patient) qui ont été regroupés dans un ensemble appelé « autres pathologies ». Cet ensemble intervient dans les résultats d'épidémiologie générale, de prévalence et d'incidence mais n'est pas étudié pour le reste des objectifs. Les immunothérapies sont en effet utilisées hors AMM dans ces pathologies, il n'existe donc aucune recommandation opposable pour leur prise en charge par ces médicaments.

Les 3 cas de spondylarthropathies indifférenciées ont été regroupés avec les spondylarthrites ankylosantes.

Enfin, ces données sont le reflet de la prescription d'immunothérapie dans le service de rhumatologie d'un centre hospitalier. Elles ne peuvent être extrapolées à la prescription en exercice libéral ou en centre hospitalier universitaire.

2.3.2. Épidémiologie générale

Dans l'échantillon étudié, la répartition des patients par pathologie (tableau XVIII) est similaire à celle observée dans la population générale. Les RIC sont classés ainsi par ordre de fréquence, du plus répandu, au plus rare : la polyarthrite rhumatoïde, puis la spondylarthrite ankylosante, et enfin le rhumatisme psoriasique [48].

Pour chacune des pathologies, le sex ratio a été calculé dans l'échantillon :

- pour la PR, l'échantillon étudié indique un sex-ratio de 2,6 femmes atteintes pour 1 homme atteint, soit 2,6F/1H ($n=51$). Ceci est peu différent du sex-ratio observé pour la PR dans la population générale : 3F/1H [2].
- pour la SpA, le sex-ratio observé dans l'échantillon est de 5,3H/1F ($n=28$). Il est significativement différent de celui observé dans la population générale, qui est de 2 à 3H/1F [49].
- pour le RPs, le sex-ratio observé dans l'échantillon est de 3,5H/1F ($n=9$). Il est significativement différent de celui observé dans la population générale qui est de 1 [2].

Concernant l'étude de l'antériorité moyenne de diagnostic, ces valeurs peuvent difficilement se comparer les unes aux autres étant donné l'hétérogénéité du nombre de patients dans chaque échantillon de pathologie. Il est scientifiquement peu approprié de comparer, par exemple, une antériorité moyenne de diagnostic de la PR obtenue avec un échantillon de 51 patients et une antériorité moyenne de diagnostic de la maladie de Still obtenue avec un échantillon d'un seul patient. On peut toutefois noter que le rhumatisme psoriasique est la pathologie qui est diagnostiquée la plus précocement (7 ans) dans l'échantillon. Les manifestations cutanées bruyantes du psoriasis associées au rhumatisme inflammatoire pourraient expliquer que cette pathologie soit diagnostiquée de façon plus aisée que les autres RIC.

2.3.3. Incidence et prévalence des différents traitements par immunothérapie

Les valeurs statistiques de l'incidence et de la prévalence de chaque molécule permettent d'avoir une vue d'ensemble de la prescription des immunothérapies au sein du service.

2.3.3.1. Incidence

L'étude permet de connaître le nombre d'initiations de traitement par immunothérapie entre le 1^{er} Janvier 2012 et le 31 Mars 2012, quelle que soit la voie d'administration : intraveineuse ou sous-cutanée. En effet, les initiations d'immunothérapie en administration sous-cutanée sont réalisées en hospitalisation de jour au CHM puisque la 1^{ère} injection nécessite une éducation thérapeutique et la surveillance d'une éventuelle allergie immédiate.

Sur la période d'étude, seules des immunothérapies en administration sous-cutanée, adalimumab et étanercept ont été initiées. Ces deux molécules ont été initiées en proportion quasi équivalente : 5 patients pour adalimumab et 6 patients pour étanercept. Aucune immunothérapie en administration intraveineuse n'a été initiée durant la période d'étude.

En termes d'organisation du service, ces initiations de traitement ne vont pas accentuer le nombre d'hospitalisations de jour par la suite puisque les administrations en sous-cutanée suivantes sont effectuées en ambulatoire, soit par le patient lui-même, soit par un(e) infirmier(e) diplômé(e) d'État (IDE), sous réserve qu'il n'y ait ni complications ni inefficacité. Les patients seront ensuite suivis en consultation par un rhumatologue hospitalier ou libéral, ce qui aura sans doute pour conséquence une augmentation des consultations de rhumatologie au CHM.

À noter qu'en pratique courante, dans le service de rhumatologie du CHM, une initiation d'immunothérapie en administration sous-cutanée nécessite en moyenne trois journées d'hospitalisation pour effectuer le bilan pré-thérapeutique [50] et l'éducation thérapeutique.

2.3.3.2. Prévalence

Pour avoir une vision globale de ce que représentent les administrations d'immunothérapie en nombre de lits nécessaires en hospitalisation de jour pour le service de rhumatologie du CHM, on effectue la projection suivante à partir de l'échantillon étudié :

- onze traitements par immunothérapies ont été initiés en administration sous-cutanée, soit environ 4 par mois, ayant nécessité chacune 3 jours d'hospitalisation. Il faut donc compter 12 journées par mois d'hospitalisation pour les molécules d'adalimumab et d'étanercept.
- trente-deux patients sous infliximab sont recensés dans l'échantillon. Une journée d'hospitalisation est nécessaire tous les deux mois pour l'administration IV de l'infliximab. Il faut donc 16 journées d'hospitalisation par mois sont donc nécessaires pour le groupe des patients sous infliximab.
- dix patients sous abatacept sont comptabilisés dans l'échantillon. Une journée d'hospitalisation est nécessaire tous les mois pour l'administration IV d'abatacept. Dix journées d'hospitalisation par mois sont donc nécessaires pour le groupe des patients sous abatacept.
- quatorze patients sous tocilizumab ont été dénombrés dans l'échantillon. De même que pour l'abatacept, une journée d'hospitalisation est nécessaire tous les mois pour l'administration IV de tocilizumab. Il faut donc 14 journées d'hospitalisation par mois pour le groupe des patients sous tocilizumab.
- en trois mois, le service a accueilli 13 patients sous rituximab en hospitalisation de journée, soit environ 4 par mois. Il faut donc environ 4 journées d'hospitalisation par mois pour le groupe des patients sous rituximab.

Le tableau XXX donne le résumé de cette projection, par molécule.

Tableau XXX : Projection du nombre de journées d'hospitalisation nécessaires pour les immunothérapies

Immunothérapie	Nombre de patients traités dans l'échantillon	Équivalent en nombre de journée d'hospitalisation pour 1 patient	Equivalent en nombre de journée d'hospitalisation par mois pour le groupe patient
Adalimumab en initiation	5	3	15
Adalimumab	8	1	8
Étanercept en initiation	6	3	18
Étanercept	3	1	3
Infliximab	32	0,5	16
Abatacept	10	1	10
Rituximab	13	0,33	4
Tocilizumab	14	1	14
TOTAL	91	10,83	88

Il faut donc compter environ 88 journées d'hospitalisations dédiées à l'administration des immunothérapies ou à leur réévaluation.

En comparaison avec un centre hospitalier non universitaire, la répartition des trois pathologies n'est pas différente de celle du CH Le Havre, par exemple [51]. En revanche, le classement des trois immunothérapies les plus prescrites est différent, et s'explique par l'apparition récente de nouvelles immunothérapies : rituximab en 2008 et tocilizumab en 2009.

Dans l'étude effectuée au CHM, l'infliximab est l'immunothérapie la plus prescrite (35%, $n=91$). Comme les autres anti-TNF α étudiés, il peut être prescrit dans les trois pathologies : PR, SpA et RPs [36].

Le nombre d'immunothérapies ayant une AMM pour la PR est plus important que pour les autres RIC. Ceci explique une plus répartition plus dispersée des immunothérapies dans la PR.

2.3.4. Causes d'arrêt de traitement

Au terme de l'étude, plusieurs remarques sur la méthode sont à soulever :

- une autre cause d'arrêt a été intégrée au questionnaire initial de recueil des données : « Inefficacité sur la pathologie auto-immune associée ». Lorsque l'immunothérapie est administrée pour le traitement de deux pathologies auto-immunes concomitantes et que l'une n'est pas contrôlée par l'immunothérapie, un changement de molécule s'impose.
- deux causes d'arrêt ont été regroupées *a posteriori* : regroupement de la cause d'arrêt « intervention chirurgicale » et avec la cause « situation à risque infectieux ».

2.3.4.1. Arrêts définitifs pour inefficacités secondaire et primaire

Les deux molécules les plus impliquées dans l'inefficacité secondaire et primaire sont l'adalimumab et l'éta nercept. Pour l'adalimumab, l'inefficacité primaire représente 45% des causes d'arrêts définitifs et l'inefficacité secondaire 43% ($n=42$). Concernant l'éta nercept, l'inefficacité primaire est responsable de 39% des arrêts définitifs et l'inefficacité secondaire 52% ($n=44$).

On suppose que le prescripteur a toujours conclu à l'inefficacité du traitement après son optimisation maximale : association avec un DMARD en l'absence de contre-indication et d'effets indésirables majeurs, augmentation maximale de la posologie et espacement minimal entre les perfusions, dans la limite de ce que permettent les recommandations.

A l'issue de cette démarche, environ 30% des patients sont considérés comme non répondeurs à un traitement, pour les anti-TNF α [16].

Une étude menée au Centre Hospitalier de Nice sur le maintien thérapeutique de trois anti-TNF pendant une période de 6 ans sur 571 prescriptions d'éta nercept, d'adalimumab et d'infliximab permet de comparer nos résultats à une étude plus large [52]. Cette étude montrerait qu'il existe un maintien supérieur de l'éta nercept par rapport à l'infliximab dans la PR, de l'infliximab par rapport à l'éta nercept dans la SA. En comparant nos valeurs à celles obtenues dans l'étude niçoise, il apparaît que l'éta nercept aurait un maintien thérapeutique inférieur à celui de l'infliximab dans la PR mais que l'infliximab aurait un maintien thérapeutique supérieur à celui de l'éta nercept dans la SA.

Il n'existe pas pour le moment en France de registre évaluant la tolérance et la maintenance des anti-TNF. Pour les autres immunothérapies, trois registres ont été créés dans la PR : Auto-Immunité et Rituximab/Polyarthrite Rhumatoïde (AIR/PR) dans lequel 14 patients du CHM sont inclus, *Orencia and Rheumatoid Arthritis* (ORA) pour l'abatacept dans lequel 16 patients du CHM sont inclus, et *REGistry roAcTEmra* (REGATE) pour le tocilizumab, dans lequel 6 patients du CHM sont inclus.

Le registre AIR/PR indique que sur la totalité des arrêts de traitement de rituximab, 77% l'étaient pour inefficacité, qu'elle soit primaire ou secondaire ($n=1975$) [53]. Dans notre étude, ce taux d'arrêt pour inefficacité s'élève à 100% pour le rituximab dans la PR ($n=8$).

Concernant le registre ORA, il met en évidence que sur la totalité des arrêts de traitement d'abatacept, 77% l'étaient pour inefficacité, qu'elle soit primaire ou secondaire ($n=95$) [54]. Dans la présente étude, ce taux d'arrêt pour inefficacité s'élève à 100% pour l'abatacept dans la PR ($n=5$).

Pour le tocilizumab, les données concernant l'inefficacité dans le registre REGATE ne semblent pas avoir été présentées. Elles le seront sans doute lors des prochains congrès de la SFR ou de l'ACR.

2.3.4.2. Arrêts définitifs et temporaires pour infections et situations à risque infectieux

Les infections, opportunistes ou non, n'interviennent que dans 2% des cas ($n=125$) pour les arrêts définitifs dans notre étude : elles représentent la 1^{ère} cause d'arrêt temporaire (40%, $n = 44$) avec une sous-notification certaine, puisque seules 44 lignes ont été arrêtées temporairement sur les 206 que contient l'étude. Cette sous-notification provient soit d'un manque de rigueur dans le recueil des données, soit d'un manque de traçabilité dans les dossiers des patients.

Les trois patients pour lesquels l'immunothérapie a été arrêtée définitivement suite à une infection ont présenté pour le 1^{er} une récurrence de cellulite à *Staphylococcus aureus*, pour le 2^{ème} un sepsis urinaire associé à un épanchement pleural et une prostatite et pour le 3^{ème} une suspicion d'histoplasmosse, qui est une infection opportuniste.

Les infections opportunistes posent un réel problème [55]. Plusieurs cas d'histoplasmosse ont été décrits dans la pharmacovigilance américaine [56] : *la Food and Drug Administration*

(FDA) rapporte 10 cas d'histoplasmose à *H. capsulatum* apparus entre la 1^{ère} semaine et le 6^{ème} mois de traitement, pour l'etanercept et l'infliximab sur la période entre leur date de mise sur le marché et 2002. Neuf cas ont été observés chez des patients sous infliximab et un cas sous etanercept. Neuf patients ont été admis en réanimation et un patient est décédé.

Par ailleurs, les registres pour la PR indiquent des taux d'« infections sévères » de 2% avec le tocilizumab ($n=1500$) [57], de 5,4 % pour le rituximab ($n=1975$) [53] et de 6,7% pour l'abatacept ($n=977$) [58] sur l'ensemble des patients sous traitements. Une infection est dite sévère lorsqu'elle impose soit un arrêt de traitement, soit une antibiothérapie par voie intraveineuse.

Or dans cette étude, la classification des infections a été effectuée selon deux critères : infections imposant un arrêt définitif de traitement, et infections nécessitant un arrêt transitoire de traitement. Il est donc difficile d'en comparer les valeurs par rapport à celles de la littérature.

2.3.4.3. Arrêts définitifs pour tumeur maligne

Deux cas d'arrêt définitif liés à une tumeur maligne ont été relevés : un carcinome épidermoïde pulmonaire sous etanercept et un carcinome colorectal sous infliximab.

Dans la littérature, une étude descriptive danoise DANBIO incluant 3688 patients sous anti-TNF pour une RIC indique avoir relevé 30 cas de tumeurs malignes dont 4 cas de cancer du poumon [59].

Par ailleurs, une grande partie des carcinomes colorectaux sous infliximab interviennent chez des patients traités pour une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique [60]. Toutefois, le registre DANBIO décrit deux cas de carcinomes colorectaux ($n=3688$), sans que l'anti-TNF α soit néanmoins précisé.

Aucun cas de lymphome n'a été reporté au cours de cette étude. Ce risque fait l'objet de nombreux débats dans les publications. Récemment, une étude suédoise concernant la PR a montré que le risque de lymphome sous anti-TNF α est 2,9 fois supérieur à la population générale [61]. Mais il n'est pas différent des patients atteints de PR sans anti-TNF α , si on les compare selon l'âge, le sexe, la durée et surtout l'activité de la maladie.

Il est cependant indispensable de continuer à répertorier les tumeurs malignes apparues sous anti-TNF α car leurs éventuels effets secondaires à long terme ne sont pas encore bien connus, du fait de leur mise sur le marché récente [55]. Le registre suédois [62] n'indique pas d'augmentation de risque à ce jour, mais incite tout de même à la vigilance concernant un risque potentiellement plus élevé de cancer cutané chez des patients atteints de RP ayant subi une puvathérapie supérieure à 1000 J [52].

2.3.4.4. Réaction à la perfusion

Parmi les réactions à la perfusion observées lors de l'étude, deux manifestations imposant un arrêt définitif sont recensées : une suspicion de toxidermie, et une intolérance cutanée sévère avec érythème et hématome ($n=125$). Trois réactions nécessitant un arrêt temporaire ont été observées : deux éruptions cutanées et une douleur abdominale après la 1^{ère} injection ($n=44$).

Le RCP de chaque immunothérapie précise la conduite à tenir en cas de réaction à la perfusion, en fonction de la gravité de l'effet secondaire.

2.3.4.5. Inefficacité sur la pathologie auto-immune associée

La présente étude recense trois cas d'inefficacité sur la pathologie auto-immune associée : un cas de SPA associé à MICI et deux cas de RP associé à un psoriasis.

Lors du changement d'immunothérapie, les alternatives sont plus restreintes puisque l'immunothérapie doit avoir l'AMM pour les deux pathologies auto-immunes. Dans les cas étudiés, seuls les anti-TNF α remplissent cette condition.

2.3.4.6. Autres effets indésirables

Dans cette catégorie, ont été classés les effets suivants :

- dermatite interstitielle granulomateuse évoquant dans le contexte un lupus induit par l'adalimumab, n'ayant peut-être jamais été décrit auparavant dans la littérature [63]
- épisode de vertiges associés à des acouphènes sous adalimumab
- hépatite fébrile associée à une cellulite et un syndrome de Sweet sous adalimumab. Dans la littérature, un syndrome de Sweet sous adalimumab a déjà été décrit, bien que l'indication de l'adalimumab soit celle de la polychondrite atrophiante [64].

- leucopénie sous adalimumab
- eczéma sous abatacept
- paralysie faciale et kyste pleuro-péricardique sous infliximab
- prurigo par probable piqûre d'insecte sous infliximab
- psoriasis inversé sous adalimumab qui, selon les données de la littérature, est à considérer comme un psoriasis de novo, et non comme une aggravation d'un psoriasis préexistant [65].
- baisse de l'audition de l'oreille gauche sous infliximab

2.3.4.7. Convenance personnelle

Un patient de l'échantillon a exprimé le souhait de ne plus poursuivre son traitement car selon lui, l'infliximab ne parvenait pas à contrôler ses lombalgies persistantes et invalidantes. Un fort retentissement sur la vie quotidienne est évoqué. Le patient souffre également d'un syndrome dépressif réactionnel conjugué à une forte anxiété vis-à-vis de son avenir professionnel. Le traitement sera finalement réintroduit 8 mois plus tard.

2.3.5. Contrat de bon usage des traitements par immunothérapies

Dans le contexte actuel, les établissements de santé sont impliqués dans le contrat de bon usage du médicament, et dans la maîtrise de la liste dite « hors Groupe Homogène de Séjour » (hors GHS). Cette liste est composée des médicaments trop onéreux pour être pris en compte dans le coût d'une hospitalisation. Une évaluation des pratiques de prescription est indispensable. Trois critères ont ainsi été retenus pour définir le bon usage des immunothérapies dans le service de rhumatologie du CHM : l'indication, la posologie et l'espacement entre deux cures.

2.3.5.1. Respect de l'indication

Dans le cadre de la Tarification à l'activité (T2A), les référentiels de bon usage des médicaments de la liste hors-GHS classent les médicaments suivant 4 groupes :

- groupe 1 : référentiel AMM
- groupe 2 : situations temporairement acceptables, donnant lieu à des Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT)
- groupe 3 : situations médicales à justifier (SMJ) à partir de publications et d'avis du centre de référence de la pathologie
- groupe 4 : situations non acceptables, pour lesquelles le rapport bénéfice/risque a été jugé défavorable par rapport aux connaissances scientifiques actuelles [66].

Dans cette étude, les indications étaient en conformité avec l'AMM pour 95% des lignes thérapeutiques de PR, SPA et RP. Elles sont conformes pour toutes les PR étudiées, et pour la majorité des SPA. L'absence de sacro-iliite radiographique explique les résultats un peu moins bons observés au cours des SPA, selon les conclusions du Dr Vincent André.

L'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) recommande un taux maximal de 3% de non-conformité avec les indications AMM [67]. Le taux de 5% de non-conformité observé dans le service est donc proche de celui recommandé par l'OMEDIT.

Pour les autres pathologies (granulomatose systémique, maladie de Still et RIC inclassé), il n'y a aucun référentiel dans les AMM. Le prescripteur se tourne alors soit vers les PTT, soit vers les Centres de Référence compétents qui évaluent, au cas par cas, la justification d'une immunothérapie dans les maladies rares. Or, durant la période de l'étude, le CHM était labellisé « Centre de référence des maladies systémiques et auto-immunes rares », qui traite notamment de la granulomatose systémique.

Pour le cas de granulomatose systémique étudié dans le service, deux immunothérapies ont été administrées : etanercept et infliximab avec un avis favorable du Centre de Référence.

Pour le cas de maladie de Still, les immunothérapies suivantes ont été successivement prescrites : etanercept, anakinra, infliximab, adalimumab, et tocilizumab. Aucune n'a été justifiée. Cependant, la littérature fait mention de quelques cas suggérant une certaine efficacité de l'etanercept et de l'infliximab dans les maladies de Still [68]. De même, l'anakinra utilisé chez 4 patients a permis un contrôle spectaculaire des manifestations systémiques et articulaires [69]. Enfin, le tocilizumab semble montrer une efficacité prometteuse dans les formes sévères de la maladie de Still [70].

2.3.5.2. Respect de la posologie

Sur les 207 lignes thérapeutiques étudiées, 94% des lignes ont respecté la posologie inscrite dans l'AMM. La PR est la pathologie dans laquelle la posologie est la plus fréquemment respectée. Toutes les posologies non respectées dans la SpA sont dues à une augmentation de posologie faisant suite à une aggravation de la pathologie.

2.3.5.3. Respect de l'espace entre les cures

Sur les 207 lignes thérapeutiques étudiées, 96% des lignes ont respecté l'espace entre deux cures ou injections inscrit dans l'AMM. Le non respect de cet espace peut s'expliquer par :

- une augmentation de l'espace suite à une rémission,
- ou une diminution de l'espace suite à une aggravation de la pathologie.

La littérature fait mention de plusieurs études promues notamment par le CRI pour observer l'effet de l'espace sur l'efficacité clinique, biologique et radiologique des immunothérapies.

Ainsi, l'étude STRASS (*Spacing of TNF-blockers in Rheumatoid Arthritis Study*) mesure l'effet de l'espace des doses d'anti-TNF α sur l'activité inflammatoire des PR en rémission ou en faible activité et traités par etanercept ou adalimumab. Elle inclut 138 patients dont 11 au CHM. L'équivalence entre l'espace et le maintien des doses n'a pas pu être démontrée mais la stratégie de l'espace n'induit pas d'augmentation significative de l'activité de la maladie ni de l'incapacité fonctionnelle [71].

L'étude SPACING mesure le même effet, mais cette fois chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Enfin, l'étude TOLEDO (*Toward the Lowest Effective Dose of Abatacept/Tocilizumab*) étudie la décroissance de l'abatacept ou du tocilizumab dans la polyarthrite en rémission. Les résultats de ces deux études ne semblent pas publiés à ce jour.

Le but de ces études est de pouvoir, si le patient présente un RIC en rémission, espacer au maximum les cures ou injections d'immunothérapies, sans effets sur la progression structurale de la pathologie et avec une efficacité similaire à celle obtenue avec le schéma d'administration actuel.

2.3.6. Stratégie thérapeutique lors du changement d'immunothérapie

En amont de la prescription d'immunothérapie, la question de la prescription d'un DMARD se pose. Or concernant la mise en place d'une immunothérapie d'emblée *versus* un traitement initial par méthotrexate, l'étude OPTIMA indique que malgré la diminution de progressions rapides sous adalimumab + MTX, un traitement initial par MTX seul dans la PR débutante reste la règle [72].

Dans la PR, l'enchaînement des immunothérapies le plus fréquemment observé dans l'échantillon est étanercept – adalimumab – infliximab – abatacept – rituximab.

Pour la SPA, l'enchaînement des immunothérapies le plus fréquemment observé dans l'échantillon est étanercept/adalimumab – adalimumab – infliximab.

Enfin dans le RPs, l'enchaînement le plus fréquent est : étanercept – adalimumab – infliximab.

L'équipe du CH Nice rapporte dans l'étude qu'elle a menée d'Août 1999 à Juin 2005 sur les anti-TNF α [52], que l'étanercept est la molécule la plus prescrite en 1^{ère} ligne pour la PR et le RPs, et que l'infliximab est la plus prescrite en 1^{ère} ligne pour la SpA. Ceci est similaire aux résultats obtenus au CHM, avec pour la SPA, deux anti-TNF α prescrit en même proportion en 1^{ère} ligne : infliximab et adalimumab.

A la manière des arbres décisionnels établis par O. Meyer *et al* en 2007 [73], une étude incluant l'aggravation structurale et la mesure de l'activité (DAS 28) permettrait d'établir le schéma utilisé dans le service lors du changement d'immunothérapie, et de le confronter aux recommandations. Malheureusement, ces données n'ont pas été recueillies lors de l'étude.

Les arbres décisionnels comme ceux d'O. Meyer sont précieux pour la prescription courante mais il faut toutefois prendre en compte l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché, qui bouleversent la pratique et les recommandations antérieures. Ce fut le cas récemment, avec la mise sur le marché du rituximab puis du tocilizumab. L'essai ADACTA a en effet mis en évidence la supériorité du tocilizumab *versus* adalimumab en termes de réponse clinique et

biologique avec des données de tolérance similaires, malgré une augmentation des anomalies biologiques sous tocilizumab [74].

Prochainement, les résultats de l'étude ROC (Rotation ou changement de biothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde en cas d'échec à un anti-TNF α) pourront compléter cette discussion dès leur publication. La fin des inclusions a eu lieu en Juillet 2012 et le CHM a impliqué 11 patients. L'ACR 2013 présentera sans doute les résultats de cette étude. A l'heure où est rédigée cette discussion, le congrès n'a pas encore eu lieu.

Pour guider le choix du praticien lors du changement d'immunothérapie dans la PR, se pose la question de la nécessité de tels essais thérapeutiques comparant les immunothérapies entre elles. Selon M. Dougados [75], les essais dits « pragmatiques », dont les seuls critères d'inclusion sont ceux de l'AMM, sont essentiels pour connaître l'efficacité et la tolérance réelle des immunothérapies. Les seules données des essais thérapeutiques menées par les firmes pharmaceutiques en pré- ou post-AMM sont insuffisantes et trop restrictives. D'où la nécessité d'obtenir l'adhésion des praticiens, d'uniformiser les variables à recueillir et d'en faciliter la transmission via un système informatique. Il faut également poursuivre les efforts de recherche sur les facteurs prédictifs d'efficacité et de tolérance des immunothérapies.

Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique sont des rhumatismes inflammatoires chroniques touchant chacun plus d'une personne sur 2000 en France. La mise sur le marché des immunothérapies a bouleversé leur prise en charge à partir des années 2000, améliorant considérablement la qualité de vie des patients et permettant d'obtenir chez certains une rémission de la pathologie.

Après avoir défini les caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon étudié, la présente étude s'est attachée à déterminer l'incidence et la prévalence des immunothérapies au sein de cet échantillon, puis les causes d'arrêts temporaires et définitifs des traitements par immunothérapies, le contrat de bon usage de ces médicaments et enfin la stratégie thérapeutique lors du changement d'immunothérapie.

Les données de la présente étude ont permis l'élaboration d'un poster scientifique qui sera présenté par le Dr Vincent André lors du prochain congrès de la Société Française de Rhumatologie, du 1^{er} au 3 Décembre 2013.

Par ailleurs, cette étude ayant été effectuée en structure hospitalière, elle n'est sans doute pas le reflet des données qui pourraient être obtenues en pratique libérale. Les pathologies traitées en milieu hospitalier sembleraient en majorité plus complexes que celles prises en charge en libéral. Il serait ainsi pertinent de comparer les données hospitalières obtenues ici aux données libérales extraites de la littérature.

Un prolongement possible de ce travail pourrait être la poursuite de l'étude sur une période plus longue pour augmenter la puissance statistique des résultats. Il serait par ailleurs utile de vérifier que les effets secondaires ont bien été rapportés en pharmacovigilance.

Enfin, les prochaines avancées thérapeutiques pourraient être la commercialisation d'immunothérapies déjà disponibles en administration intraveineuse et désormais disponibles en administration sous-cutanée. L'abatacept et le tocilizumab semblent prometteurs [76]. Nul doute que les patients concernés accueilleront cette possibilité avec grand intérêt, synonyme d'amélioration de leur qualité de vie.

Sommaire des Annexes

Annexe 1 :	DAS 28.....	89
Annexe 2 :	<i>Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ).....	90
Annexe 3 :	BASDAI.....	92
Annexe 4 :	BASFI.....	93
Annexe 5 :	Recommandations EULAR 2010 concernant le management de la corticothérapie par voie générale au cours des affections rhumatologiques.....	94
Annexe 6 :	Traitement de la PR – Recommandations EULAR 2010	95
Annexe 7 :	Recommandations ASAS/EULAR pour la prise en charge thérapeutique de la spondylarthrite.....	97
Annexe 8 :	Critères thérapeutiques de réponse à un traitement dans la PR selon l' <i>American College of Rheumatology</i> (ACR).....	98
Annexe 9 :	Critères de réponse ASAS pour les SA.....	99
Annexe 10 :	Recommandations pour utilisation des anti-TNF- α dans le RP.....	99
Annexe 11 :	Protocole de l'étude.....	100
Annexe 12 :	Questionnaire de l'étude.....	101
Annexe 13 :	Arbre décisionnel de la PR.....	103
Annexe 14 :	Arbre décisionnel de la SPA.....	104
Annexe 15 :	Arbre décisionnel du RP.....	105

Annexe 1 : DAS 28

Référence : Van der Heijde DMFM van't Hof MA van Riel PLCM et al. *Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score*. Ann Rheum Dis. 1990, 49 : 916–920

28 sites articulaires sont évalués par mobilisation (M) ou par pression (P). L'indice articulaire est égal à la somme de l'ensemble des scores obtenus pour les 28 sites articulaires

Pour chacun des sites articulaires, l'intensité de la douleur est évaluée sur une échelle allant de 0 à 3 :

0=absence de douleur

1=douleur à la pression

2= douleur et grimace

3= douleur, grimace et retrait du membre

Calcul

$DAS = 0,55 \times (\text{Indice articulaire} : 28) + 0,284 \times (\text{synovites} : 28) + 0,33 \times \log VS + 0,0142 \times$
appréciation globale du patient

<input type="text"/>	Épaule (M)	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Coude (M+P)	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Poignet (M)	<input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Métacarpo-phalangiennes (P)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Interphalangiennes proximales (P)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/>	Genou (M)	<input type="text"/>

Résultats

$DAS \leq 2,6 \Leftrightarrow$ PR en rémission

$2,6 < DAS \leq 3,2 \Leftrightarrow$ PR faiblement active

$3,2 < DAS \leq 5,1 \Leftrightarrow$ PR modérément active

$DAS > 5,1 \Leftrightarrow$ PR très active

Il est aussi possible de calculer automatiquement le DAS 28 via Internet sur des sites comme:

<http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html>

Annexe 2 : Health Assessment Questionnaire (HAQ)

HAQ : EVALUATION DE LA CAPACITÉ FONCTIONNELLE

VEUILLEZ INDIQUER D'UNE CROIX LA RÉPONSE QUI DÉCRIT LE MIEUX VOS CAPACITÉS AU COURS DES 8 DERNIERS JOURS

	Sans AUCUNE difficulté	Avec QUELQUES difficultés	Avec BEAUCOUP de difficultés	Incapable de le faire
S'habiller et se préparer				
Etes-vous capable de : • Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se lever				
Etes-vous capable de : • Vous lever d'une chaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vous mettre au lit et vous lever du lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manger				
Etes-vous capable de : • Couper votre viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Porter à votre bouche une tasse ou un verre bien plein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ouvrir une "brique" de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcher				
Etes-vous capable de : • Marcher en terrain plat à l'extérieur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Monter 5 marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VEUILLEZ INDIQUER D'UNE CROIX SI VOUS UTILISEZ HABITUELLEMENT UN DE CES APPAREILS OU ACCESSOIRES POUR EFFECTUER CES ACTIVITÉS

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Canne | <input type="checkbox"/> Ustensile spécialement adapté |
| <input type="checkbox"/> Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou à fermeture-éclair, chausse-pied à long manche ...) | <input type="checkbox"/> Béquilles |
| <input type="checkbox"/> Déambulateur | <input type="checkbox"/> Chaise spécialement adaptée |
| | <input type="checkbox"/> Chaise roulante |
| | <input type="checkbox"/> Autre(s) (préciser) : |

VEUILLEZ INDIQUER LES ACTIVITÉS POUR LESQUELLES VOUS AVEZ BESOIN DE L'AIDE DE QUELQU'UN :

- | | |
|--|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> S'habiller et se préparer | <input type="checkbox"/> Se lever |
| <input type="checkbox"/> Manger | <input type="checkbox"/> Marcher |

VEUILLEZ INDIQUER D'UNE CROIX LA RÉPONSE QUI DÉCRIT LE MIEUX VOS CAPACITÉS AU COURS DES 8 DERNIERS JOURS

	Sans AUCUNE difficulté	Avec QUELQUES difficultés	Avec BEAUCOUP de difficultés	Incapable de le faire
Hygiène				
Etes-vous capable de : • Vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Prendre un bain ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vous asseoir et vous relever d'un siège de toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteindre et attraper un objet				
Etes-vous capable de : • Atteindre et prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préhension				
Etes-vous capable de : • Ouvrir une portière de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres activités				
Etes-vous capable de : • Faire vos courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Monter et descendre de voiture?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VEUILLEZ INDIQUER D'UNE CROIX SI VOUS UTILISEZ HABITUELLEMENT UN DE CES APPAREILS OU ACCESSOIRES POUR EFFECTUER CES ACTIVITÉS

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Siège de WC surélevé | <input type="checkbox"/> Instrument à long manche pour attraper les objets |
| <input type="checkbox"/> Poignée ou barre de baignoire | <input type="checkbox"/> Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts) |
| <input type="checkbox"/> Siège de baignoire | <input type="checkbox"/> Autre(s) (préciser) : |

VEUILLEZ INDIQUER LES ACTIVITÉS POUR LESQUELLES VOUS AVEZ BESOIN DE L'AIDE DE QUELQU'UN :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Hygiène | <input type="checkbox"/> Atteindre et attraper |
| <input type="checkbox"/> Saisir et ouvrir des objets | <input type="checkbox"/> Courses et tâches ménagères |

Mode d'emploi du HAQ :

Le patient remplit seul son questionnaire. Chaque question est cotée de 0 à 3 selon la difficulté ressentie par le patient :

0 = aucune difficulté

1 = quelques difficultés

2 = beaucoup de difficultés

3 = impossible

La note pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la note la plus forte obtenue parmi les 2-3 réponses aux questions du domaine (idem si donnée manquante). La notion d'une aide et/ou d'un recours à des appareils modifie la cotation qui devient au moins 2. ON attribue la note 3 si la note préalable est déjà =3. L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines concernés, divisée par 8 (nombre de domaines évalués). ON peut proposer, par exemple, une mesure tous les 6-12 mois.

Le score obtenu est compris entre 0 et 3.

Référence : Guillemin et al. *Mesure de la capacité fonctionnelle dans la PR : adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ)*. Rev. Rhum, 1991, 58 : 459-465

Annexe 3 : BASDAI

Garrett S, Jenkinson T, Whitelock H, Kennedy G, Gaisford P, Calin A: A new approach to defining disease status in AS: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994; 21:2286-91.

Claudepierre P, Sibilia J, Goupille P, Flipo R-M, Wendling D, Eulry F, Clerc D, Berthelot J-M, Vergne P, Roudot-Thoraval F, Larget-Piet B, Chevalier X. Evaluation of a French version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with spondyloarthritis. *J. Rheumatol* 1997; 24:1954-1958

Mettre un trait sur chacune des lignes ci-dessous pour répondre à chaque question concernant la semaine dernière:

1°) Comment décririez-vous le niveau global de fatigue/asthénie que vous avez ressenti?

Nul _____ Très élevé

2°) Comment décririez-vous le niveau global de douleur de spondylarthrite ankylosante du cou, du dos, ou des hanches que vous avez ressenti ?

Nul _____ Très élevé

3°) Comment décririez-vous le niveau global de douleur ou gonflement d'articulations autres que le cou, le dos, ou les hanches que vous avez ressenti ?

Nul _____ Très élevé

4°) Comment décririez-vous le niveau global d'inconfort dû à des endroits sensibles au toucher ou à la pression que vous avez ressenti?

Nul _____ Très élevé

5°) Comment décririez-vous le niveau global de raideur matinale que vous avez ressenti au réveil?

Nul _____ Très élevé

6°) Combien de temps dure votre raideur matinale après votre réveil?

0 1/2 1 1 1/2 2 ou plus (heures)

Score (sur 100 mm) = moyenne des (questions 1 à 4 et de la moyenne des questions 5 et 6)

Annexe 4 : BASFI

Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol. 1994;21:2281-5.

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures.

1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex : petit appareil vous aidant à mettre les chaussettes) ?

sans difficulté _____ impossible

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

sans difficulté _____ impossible

3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?

sans difficulté _____ impossible

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accoudoir sans utiliser vos mains ou tout autre aide?

sans difficulté _____ impossible

5. Pouvez-vous vous relever de la position "couché sur le dos", sans aide ?

sans difficulté _____ impossible

6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?

sans difficulté _____ impossible

7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?

sans difficulté _____ impossible

8. Pouvez-vous regarder par dessus votre épaule sans vous retourner ?

sans difficulté _____ impossible

9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports) ?

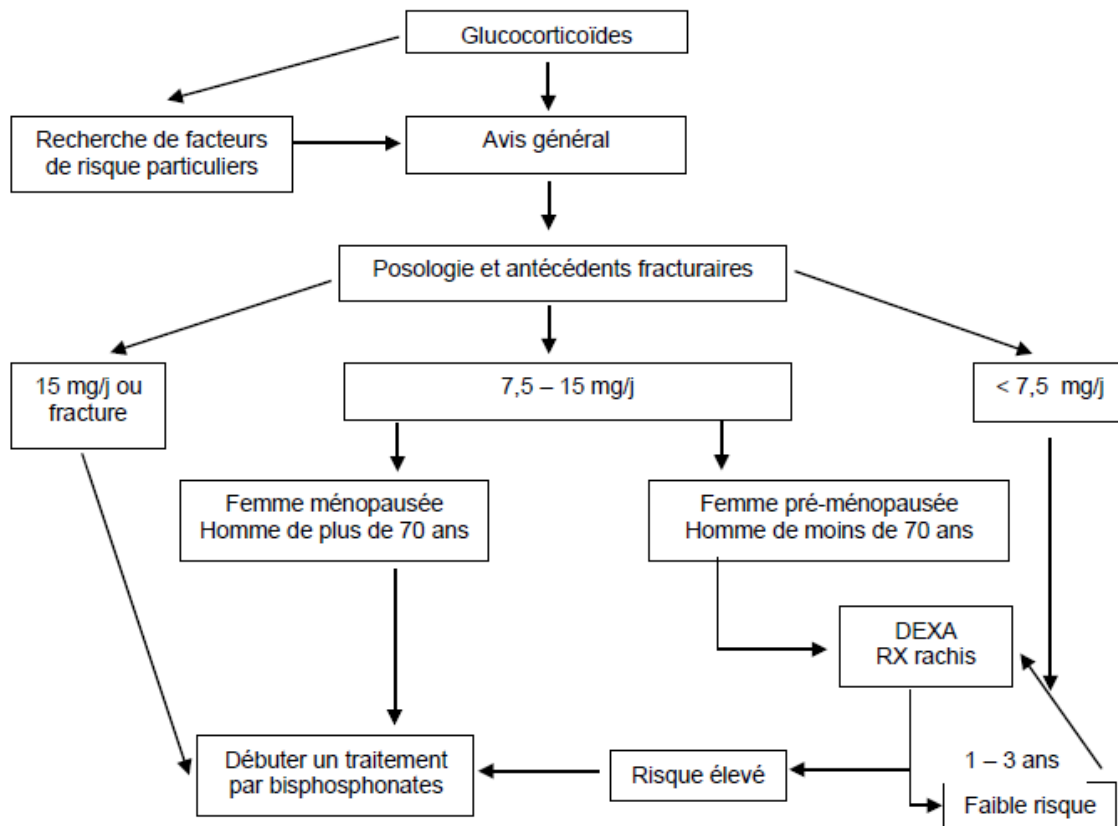
sans difficulté _____ impossible

10. Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?

sans difficulté _____ impossible

Score = moyenne des 10 questions

Annexe 5 : Recommandations EULAR 2010 concernant le management de la corticothérapie par voie générale au cours des affections rhumatologiques.



Rapport-gratuit.com
 LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Annexe 6 : Traitement de la PR – Recommandations EULAR 2010

Recommandation n° 1

« L'initiation d'un traitement de fond (DMARDs) devrait être la plus précoce possible, une fois le diagnostic de PR retenu »

Recommandation n° 2 :

« Le traitement devrait avoir pour objectif d'obtenir le plus rapidement possible la rémission ou un faible niveau d'activité ; tant que cet objectif n'a pas été atteint, le traitement devrait être régulièrement étroitement évalué et ajusté (dans les 1 à 3 mois) »

Recommandation n° 3 :

« Le MTX devrait faire partie de la stratégie thérapeutique initiale des patients ayant une PR active »

Recommandation n° 4 :

« Lorsque le MTX est contre-indiqué (ou mal toléré), les autres traitements de fond suivant pourraient être utilisés dans la stratégie thérapeutique initiale : léflunomide, sulfasalazine ou sels d'or injectables »

Recommandation n° 5 :

« Chez les sujets DMARDs naïfs, quel que soit le recours ou non aux corticoïdes, il est conseillé d'utiliser en première intention un DMARD en monothérapie, plutôt qu'en association »

Recommandation n° 6 :

« L'adjonction d'une corticothérapie, à dose faible ou modérée, chez un patient traité par DMARD en monothérapie (voire en association à d'autres DMARDs) confère un bénéfice à court terme, mais elle devrait être rapidement réduite et interrompue selon l'évolution clinique »

Recommandation n° 7 :

« Si l'objectif thérapeutique n'est pas obtenu grâce à la stratégie de première ligne, l'adjonction d'une biothérapie devrait être envisagée pour les patients ayant des facteurs de mauvais pronostic ; en leur absence le changement pour un autre DMARD pourrait être considéré »

Recommandation n° 8 :

« Chez les patients en échec au MTX et/ou autres DMARDs, en association ou non aux corticoïdes, une biothérapie pourrait être initiée ; les pratiques actuelles conduiraient à proposer un agent anti-TNF α et qui devrait être associé au MTX »

Recommandation n° 9 :

« Les patients en échec à un 1er anti-TNF α pourraient être traités par un autre anti-TNF α , l'abatacept, le RTX ou le TCZ »

Recommandation n° 10 :

« En cas de PR sévère, réfractaire, ou des contre-indications aux biothérapies, ou DMARDs «classiques », peuvent être envisagés en monothérapie ou combinaison : l'azathioprine, la ciclosporine (ou exceptionnellement le cyclophosphamide) »

Recommandation n° 11 :

« Les stratégies d'intensification médicamenteuses devraient être envisagées pour tous les patients ; bien qu'elles soient plus efficaces chez les sujets ayant des facteurs de mauvais pronostic »

Recommandation n° 12 :

« Chez un patient en rémission prolongée, après arrêt des corticoïdes, la réduction du traitement biologique peut être envisagée, en particulier chez les patients traités en association avec un DMARD »

Recommandation n° 13 :

« En cas de rémission très prolongée, l'arrêt progressif de tout traitement de fond pourrait être envisagé ; décision en concertation avec le patient lui-même »

Recommandation n° 14 :

« Les patients DMARD naïfs ayant des facteurs de mauvais pronostic, pourraient faire l'objet d'emblée d'une association MTX + biothérapie »

Recommandation n° 15 :

«Lors de tout ajustement thérapeutique, à côté de l'activité de la maladie dont l'importance de la progression ou non sur le plan structural, devraient être pris en compte des facteurs comme les comorbidités et le profil de tolérance des traitements »

Annexe 7 : Recommandations ASAS/EULAR pour la prise en charge thérapeutique de la spondylarthrite

Zochling J , van der Heijde D , Burgos-Vargas R , et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 : 442-52

1 Le traitement de la SA doit être adapté en fonction : des manifestations actuelles de la maladie (axiale, périphérique, enthésitique, extra articulaire), du niveau des symptômes, des constatations cliniques et des facteurs pronostiques (activité/inflammation, douleur, fonction, handicap, atteinte Rx, coxite, déformation rachidiennes), du statut général (âge, sexe, comorbidités, médications), le souhait des patients

2 Le monitoring comprend : les données du patient, les paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie selon les recommandations du groupe ASAS. La fréquence du suivi doit être décidé au cas par cas, en fonction de la sévérité des symptômes et de la nature du traitement médicamenteux

3 La prise en charge optimale requiert des procédures pharmacologiques et non pharmacologiques

4 Les procédures non pharmacologiques incluent l'éducation des patients et les exercices réguliers (individuels ou en groupe), les associations de patients et les groupes d'entraide peuvent être utiles

5 Les AINS sont recommandés en première ligne en cas de douleur et raideur. En cas de risque digestif, les agents gastro protecteurs et les coxibs peuvent être utiles.

6 Les antalgiques comme le paracétamol et les opiacés peuvent être considérés pour le contrôle de la douleur en cas d'insuffisance , d'intolérance ou de contre indication des AINS

7 Les injections locales de cortisoniques peuvent être envisagées. Il n'y a pas de preuve d'efficacité de la corticothérapie générale sur l'atteinte axiale

8 Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des traitements d'action lente (SZP, MTX) sur l'atteinte axiale. La SZP peut être utilisée en cas d'arthrite périphérique

9 Les anti-TNF sont indiqués en cas d'activité élevée et persistante de la maladie et échec des autres traitements, selon les recommandations ASAS. En cas d'atteinte axiale, il n'y a pas de nécessité d'un traitement de fond préalable ou concomitant aux anti-TNF

10 La prothèse articulaire est à envisager, même chez le sujet jeune, en cas d'atteinte prouvée radiologiquement avec douleur et retentissement fonctionnel important. La chirurgie rachidienne est utile chez certains patients.

Annexe 8 : Critères thérapeutiques de réponse à un traitement dans la PR selon l'American College of Rheumatology (ACR)

Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38 : 722-735.

Diminution durant l'étude d'au moins 20% du :

- 1) Nombre d'articulations douloureuses ET
- 2) Nombre d'articulations tuméfiées ET
- 3) Au moins 3 des 5 paramètres suivants :

A/ la douleur (EVA)

B/ l'impact fonctionnel (HAQ...)

C/ l'appréciation globale du patient (EVA, Echelle de Lickert...)

D/ l'appréciation globale du médecin (EVA, Echelle de Lickert...)

E/ le syndrome inflammatoire biologique

Annexe 9 : Critères de réponse ASAS pour les SA

- Amélioration ≥ 20 % et amélioration absolue ≥ 10 unités (sur une échelle de 0 à 100) dans ≥ 3 des 4 domaines suivants :

Evaluation globale par le patient (EVA)

Douleur (EVA)

Fonction (BASFI)

Inflammation (moyenne des 2 scores du BASDAI concernant la raideur matinale)

- Absence de détérioration de l'éventuel domaine restant . Une détérioration est définie comme aggravation ≥ 20 % et ≥ 10 unités (sur échelle de 0-100) en valeur absolue .

Rémission partielle : définition ASAS :

Valeur < 20 (sur échelle 0 – 100) pour chacun des 4 domaines :

- évaluation globale par le patient
- douleur
- fonction
- inflammation

Annexe 10 : Recommandations pour utilisation des anti-TNF- α dans le RP.

Pham T, Guillemin G, Claudepierre P, et al, pour le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI/SFR). *Recommandations pour l'utilisation des anti-TNF α dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique*. Joint Bone Spine 2006 ; 73 : 547-53

Les recommandations françaises (CRI/SFR) pour l'utilisation des anti-TNF α dans le RP sont :

- RP actif avec au moins trois articulations douloureuses et trois articulations gonflées et un jugement global par le médecin de l'activité supérieur à 4 (EVA de 0 à 10) ;
- patients en échec d'au moins un des traitements de fond (méthotrexate à 15 mg/semaine, léflunomide à 20 mg/jour ou SAZP à 2 g/jour).

Annexe 10 : Protocole de l'étude

Protocole d'étude des prescriptions de biothérapies dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier du Mans

S. PEIGNE

Justificatif de l'étude :

Les biothérapies sont des médicaments fabriqués grâce aux biotechnologies. Ils utilisent des dérivés de molécules biologiques naturelles qui, dans le cas de celles utilisées en rhumatologie, inhibent l'activité de substances secrétées en excès, comme des molécules de l'inflammation par exemple.

Nous proposons d'étudier sur une durée de 3 mois, le nombre de patients traités par biothérapie (1^{ère} administration et traitement en cours), de répertorier les traitements antérieurs, et la cause de leur arrêt. Il sera également étudié le bon usage de ces traitements.

Objectifs :

- Connaître la prévalence et l'incidence des traitements par biothérapie dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier du Mans.
- Déterminer les causes d'arrêt de traitements par biothérapie.
- Vérifier la conformité des prescriptions de traitements par biothérapie.
- Déceler une stratégie thérapeutique lors du changement de biothérapie.

Modalités pratiques :

- Patients concernés par l'étude : tous les patients ayant reçu au moins une administration de biothérapie en hospitalisation entre le 1^{er} Janvier et le 31 Mars 2012 (biothérapies : Orenzia®, Enbrel®, Remicade®, Humira®, Kineret®, Mabthéra®, Roactemra®)
- Données recueillies pour chaque patient : cf questionnaire
- Mode de recueil des données :
 - o Consultation des ordonnances nominatives de la pharmacie
 - o Consultation des données à la pharmacie : Pharma®
 - o Consultation du dossier patient sur Orbis®
 - o Entretien avec le médecin prescripteur si nécessaire

Résultats : Les résultats de cette enquête feront l'objet d'une présentation au Docteur Dernis, chef de service de rhumatologie du Centre Hospitalier du Mans.

Annexe 11 : Questionnaire de l'étude

SERVICE :	
<input type="checkbox"/> Rhumatologie <input type="checkbox"/> Hépto-Gastro-Entérologie <input type="checkbox"/> Pédiatrie <input type="checkbox"/> Dermatologie <input type="checkbox"/> Autre	
Patient n° :	Nom – Prénom :
Sexe :	Date de naissance :
Maladie :	
Date de diagnostic :	
Traitement antérieur à la biothérapie pour la maladie :	
1 ^{ère} PEC par le CHM pour la biothérapie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Initiation de biothérapie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

Traitements par biothérapie successifs (du plus <u>ancien</u>, au plus <u>récent</u>) :	
1^{ère} ligne	
2^{ème} ligne	
3^{ème} ligne	
4^{ème} ligne	
5^{ème} ligne	
6^{ème} ligne	

NOTES	
-------	--

Ligne n° _____

Spécialité : _____

Durée du traitement (en mois) :				
Poids lors de la 1 ^{ère} adm ^o :		Dose administrée :		Posologie prescrite :
Co-prescription de méthotrexate : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
QUESTIONS	OUI	NON	NA (non applic able)	GLOSSAIRE
Le schéma thérapeutique était-il conforme à l'AMM ?				
- Posologie				
- espacement des cures				
- indication				
Y a-t-il eu des adaptations de posologie ?				
- Aucune ?				
- Une augmentation ?				
- Une diminution ?				
Les modifications de posologies et/ou les espacements de cures sont-ils justifiés ?				
- aggravation de la pathologie				
- rémission				
- Non justifiées				
Les indications sont-elles conformes ?				
- AMM ou PTT ?				
- SMJ avec justification				justification présente dans dossier
- SMJ sans justification				justification non présente dans dossier
Quelle est la cause de l'arrêt du traitement ?				
- inefficacité primaire				3 mois pour ENB, HUM et INF 4 à 6 mois pour TCZ et ABA 6 mois pour RTX
- inefficacité secondaire				= épuisement/échappement thérapeutique
- effet indésirable (autre que réaction à la perfusion et infection)				
- réaction à la perfusion				
- infection				
- tumeur maligne				
- risque infectieux				
- intervention chirurgicale				
- grossesse				
- déménagement				
- convenance personnelle				
- non observance du patient				
- rémission				

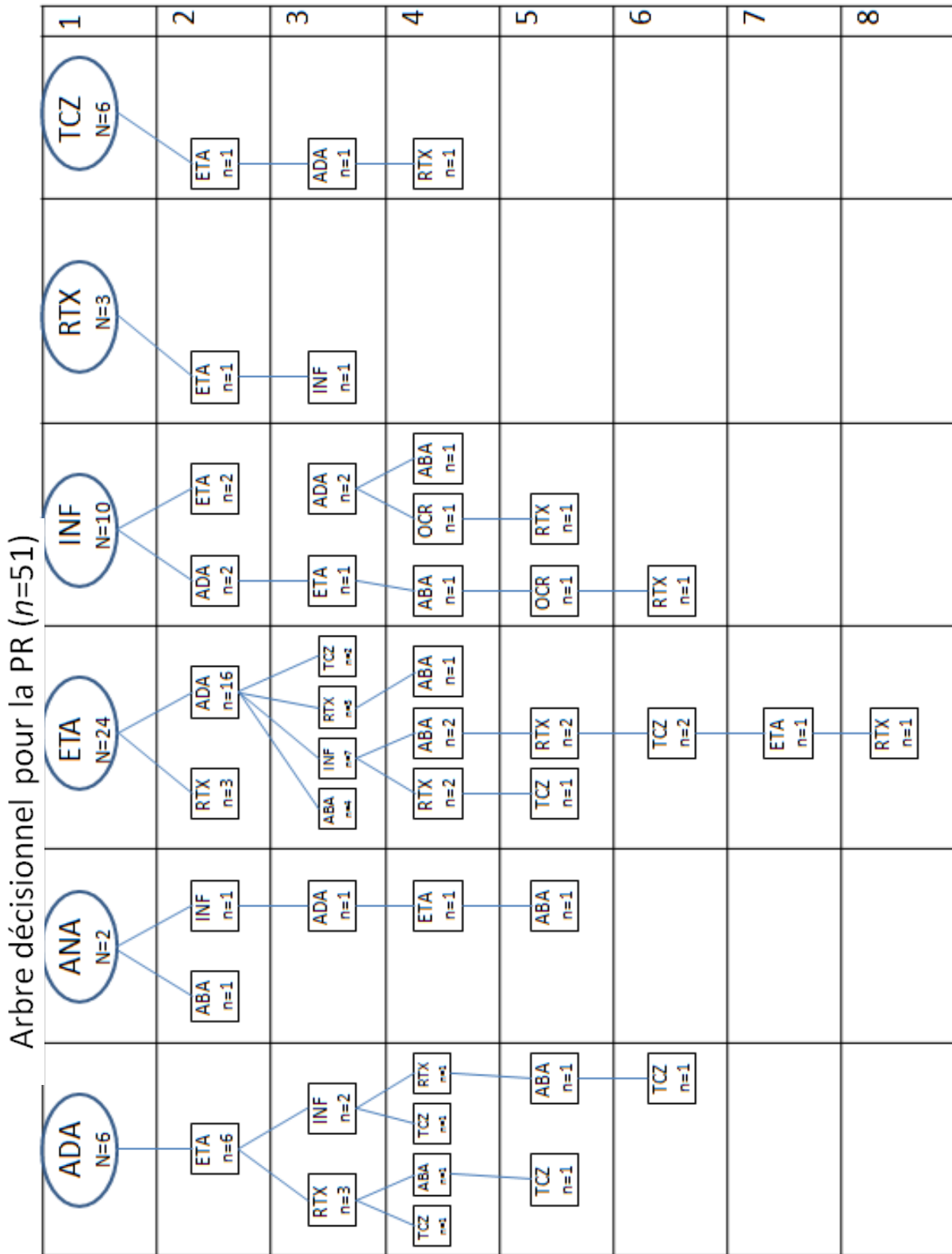
Annexe 12 : Arbre décisionnel de la PR

Il se lie de haut (1^{ère} ligne thérapeutique) en bas (8^{ème} ligne thérapeutique).

N est le nombre de patients.

ADA=adalimumab, ANA=anakinra, ETA=etanercept, INF=infliximab,

OCR= ocrelizumab (essai thérapeutique), RTX=rituximab, TCZ=tocilizumab.



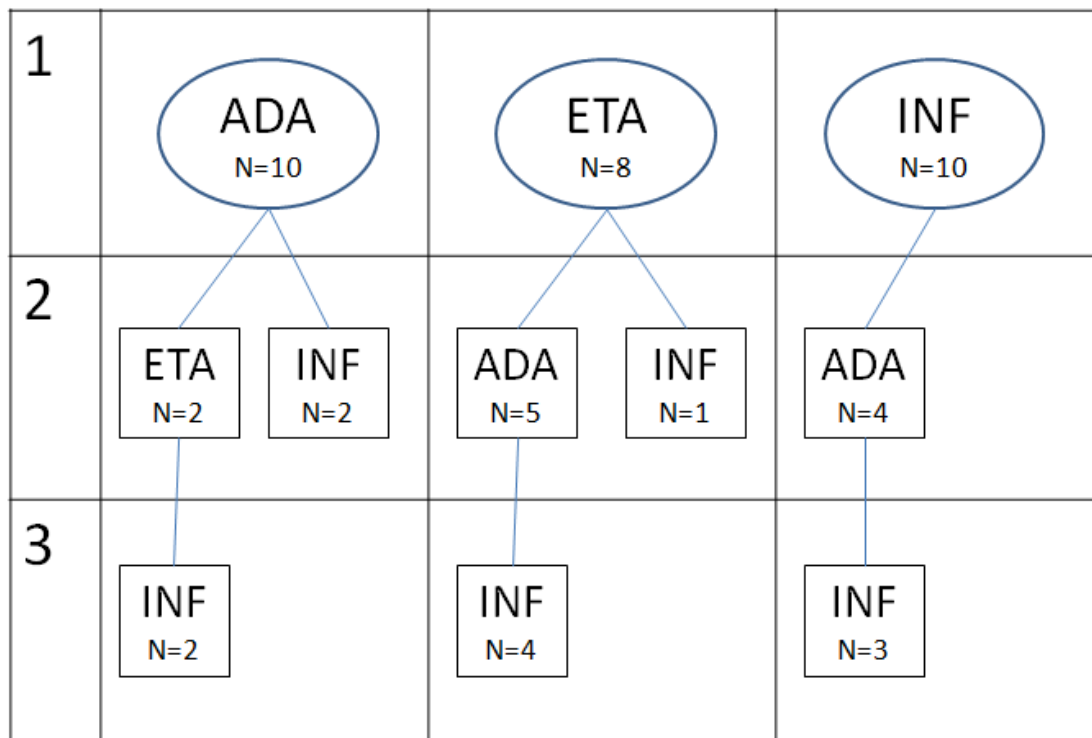
Annexe 13 : Arbre décisionnel de la SPA

Il se lie de haut (1^{ère} ligne thérapeutique) en bas (3^{ème} ligne thérapeutique).

N est le nombre de patients.

ADA=adalimumab, ETA=etanercept, INF=infliximab.

Arbre décisionnel pour la SPA (n=28)



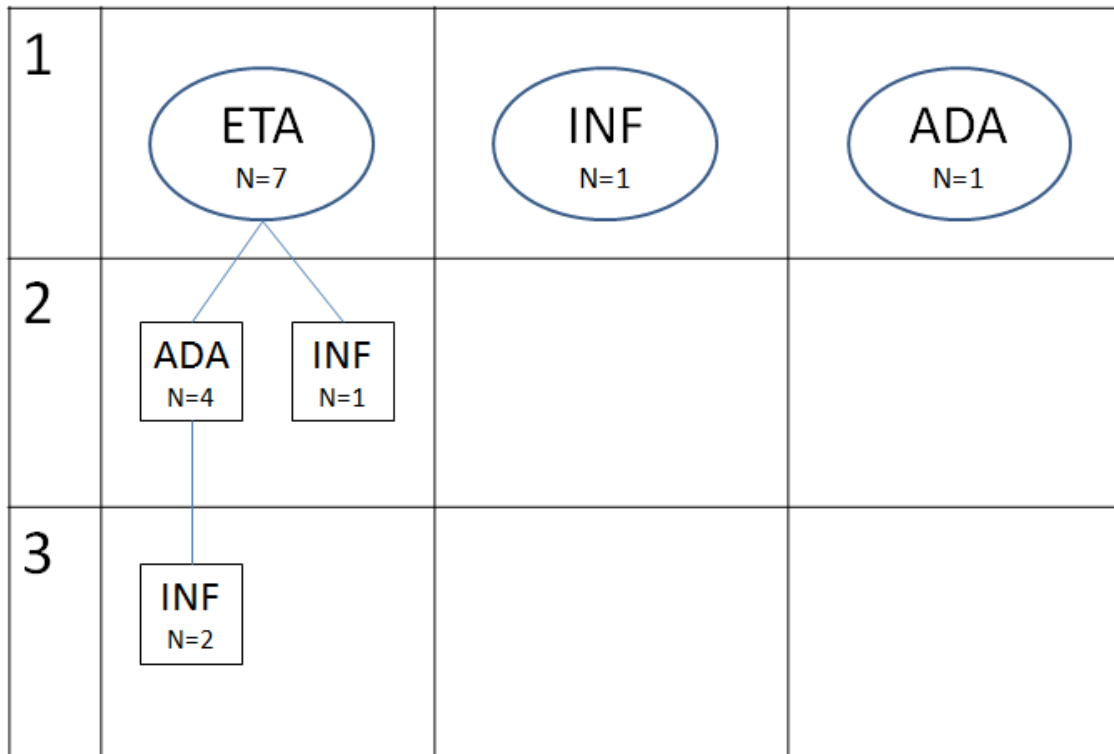
Annexe 14 : Arbre décisionnel du RP

Il se lie de haut (1^{ère} ligne thérapeutique) en bas (3^{ème} ligne thérapeutique).

N est le nombre de patients.

ADA=adalimumab, ETA=etanercept, INF=infliximab.

Arbre décisionnel pour le RP (n=9)



Bibliographie

1. Maravic M, Baudens G, Sanchez JP, Flipo RM, Toubiana L, Landais P. *Biotherapy and rheumatoid arthritis: a medico-economic evaluation from 2008 French Hospital Database*. Joint Bone Spine, 2012, 79, (1) : 96-97.
2. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. *Rhumatologie*. 4^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson SAS, 2011. 458p.
3. Club Rhumatismes et Inflammation. *La base d'images du CRI*. [en ligne] http://www.cri-net.com/base_image/display_img.asp?rubrique=polyart_rhum&img_nbr=27 consulté le 13.09.2013.
4. Menkes CJ, Allanore Y, Giraudet-Le Quintrec JS, Hilliquin P, Judet H, Kahan A, Puechal X, Tubiana R. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Paris : Masson, 2004. 149p.
5. Calop J, Limat S, Fernandez C, Leverge R. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 4^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson SAS, 2012, 1336p.
6. Club Rhumatismes et Inflammation. *La base d'images du CRI*. [en ligne] http://www.cri-net.com/base_image/display_img.asp?rubrique=polyart_rhum&img_nbr=27 consulté le 13.09.2013.
7. Wendling D, Claudepierre P, Breban M. *Manifestations systémiques des spondylarthropathies*. In : Guillemin L, Meyer O, Sibia J. *Traité des maladies et syndromes systémiques*. 5^{ème} édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2008. 839-853.
8. Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York Criteria*. Arthritis Rheum, 1984, 4 : 361-368.
9. Amor B, Silva Santos R, Nahal R, Listrat V, Dougados M. *Predictive factors of the long term outcome of spondylarthropathies*. J Rheumatol, 1994, 10 : 1883-1887.
10. Chorus AM, Boonen A, Miedema HS, Van der Linden S. *Employment perspectives of patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2002, 61 : 693-699.
11. Roussou E, Keneddy LG, Garrett S, Calin A. *Socioeconomic status in akylosing spondylitis : relationship between occupation and disease activity*. J Rheumatol, 2007, 24 : 908-911.

12. Guillot B, Guilhou JJ. *Le psoriasis et son traitement*. Rev Rhum, 2002, 69 (6) : 615-623.
13. Taylor W et al. *Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study*. Arthritis Rheum, 2006, 54 : 2665-2673.
14. Club Rhumatismes et Inflammation. *La base d'images du CRI*. [en ligne] http://www.cri-net.com/base_image/display_img.asp?rubrique=psoriasis&img_nbr=13 consulté le 13.09.2013.
15. Haute Autorité de Santé. *Décision n°2011.09.082/MJ du Collège de la Haute Autorité portant suspension de recommandation de bonne pratique*. [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/decision_2011.09.082_portant_suspension_des_recommandations.pdf consulté le 13.05.2013.
16. Bardin T, Orcel P et al. *Traité de thérapeutique rhumatologique*. 2^{ème} édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007. 760p.
17. Bannwarth B, Pehourcq F. *Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol : pharmacokinetic and pharmacodynamic issues*. Drugs, 2003, 63 (2) : 5-13.
18. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. *Criteria of the classification of spondylarthropathies*. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1990, 57 : 85-89.
19. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. *Diclofénac par voie orale ou injectable : Nouvelles restrictions d'utilisation liées à une augmentation du risque de thrombose artérielle - Point d'Information* [en ligne] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Diclofenac-par-voie-orale-ou-injectable-Nouvelles-restrictions-d-utilisation-liees-a-une-augmentation-du-risque-de-thrombose-arterielle-Point-d-Information> consulté le 21.08.2013.
20. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. *Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness*. Arthritis Rheum, 1996, 39 : 1818-1825.
21. Hanly JG, Mitchell M, Mac Millian L et al. *Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondylarthropathie : results of a 6 months controlled study*. J Rheumatol, 2000, 27 : 719-722.
22. Dougados M, Dijkmans B, Khan M et al. *Conventional treatments for ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2002, 61 : 40-50.

23. Bailleta A, Cornecb D, et al. *Intérêt de la triple association méthotrexate, salazopyrine et hydroxychloroquine dans la polyarthrite rhumatoïde : analyse systématique de la littérature*. Rev Rhum, 2011,78 : 19-25.
24. Kremer JM. *Toward a better understanding of méthotrexate*. Arthritis Rheum, 2004, 50 : 1370-1382.
25. Sany J. *Methotrexate et polyarthrite rhumatoïde*. Paris : Expansion Scientifique Publications, 1998. 84p.
26. Smegard G, Bjork J. *Sulphasalazine : mechanism of action in rheumatoid arthritis*. Br J Rheum, 1995, 34 : 7-15.
27. Wendling D. *Les immunosupresseurs non spécifiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde*. Réflexions Rhumatologiques, 1997 : 53-58.
28. Quevauvilliers J et al. *Dictionnaire médical*. 6^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson SAS, 2009. 1533p.
29. Morel J, Miossec P, Combe B. *Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis*. EMC-Rhumatologie Orthopédie 1. 2004 : 218–230.
30. Mease PJ, Helliwell PS, Hayem G. *Atlas du rhumatisme psoriasique*. Paris : Elsevier Masson SAS, 2009. 122 p.
31. European Medicines Agency. *Résumé des Caractéristiques du Produit Cimzia[®]* [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf consulté le 12.08.13.
32. European Medicines Agency. *Résumé des Caractéristiques du Produit Simponi[®]* [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf consulté le 12.08.13.
33. Club Rhumatismes et Inflammation. *Conduite à tenir en cas de vaccinations*. [en ligne] http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/get_fiche.asp?lang=Anti-TNF_Dec2010&chap=22_Vaccination consulté le 13.09.13.
34. European Medicines Agency. *Résumé des Caractéristiques du Produit Enbrel[®]* [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf consulté le 12.08.13.
35. European Medicines Agency. *Résumé des Caractéristiques du Produit Humira[®]* [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf consulté le 12.08.13.

36. European Medicines Agency. *Résumé des Caractéristiques du Produit Remicade*[®] [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf consulté le 12.08.13.
37. Club Rhumatismes et Inflammation. *Les fiches pratiques du CRI*. [en ligne] sur <http://www.cri-net.com/recherche/fichespratiques/recommandations.asp> consultée le 13.09.13.
38. European Medicines Agency. *Résumé des Caractéristiques du Produit Kineret*[®] [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf consulté le 12.08.13.
39. Fleischmann R, Stern R, Iqbal I. *Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis*. Expert Opin Biol Ther, 2004, 4 : 1333-1344.
40. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al. *Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2004, 350 : 2572-2581.
41. European Medicines Agency. *Résumé des Caractéristiques du Produit Mabthera*[®] [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf consulté le 12.08.13.
42. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfield S et al. *Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig*. N Engl J Med. 2003, 349, 1907-1915.
43. Caillard R, Gearing A. *IL-6*. In : The cytokine factbook. New-York, Academic Press, Harcourt, Brace and Company, 1995 : 64-69.
44. Club Rhumatismes et Inflammation. *Les fiches pratiques du CRI : tocilizumab*. [en ligne] http://www.cri-net.com/recherche/fichespratiques/index_tocilizumab.asp consulté le 12.08.13
45. European Medicines Agency. *Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra*[®] [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf consulté le 12.08.13.
46. Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au *contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale*. Journal Officiel 2008; 4 novembre 2008
47. Club Rhumatismes et Inflammation. *Les fiches pratiques du CRI : quand re-traiter avec le rituximab ?* [en ligne] http://www.cri-net.com/recherche/fichespratiques/index_rituximab.asp consulté le 12.09.13.

48. Saraux A. *Épidémiologie des maladies rhumatismales en France*. Rev Rhum, 2007, 74 : 9-11.
49. Braun J, Sieper J. *Ankylosing spondylitis*. Lancet, 2007, 369 : 1379-90.
50. Club Rhumatismes et Inflammation. *Les fiches pratiques du CRI : bilan pré-thérapeutique avant un traitement par anti-TNF- α* . [en ligne] http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/get_fiche.asp?lang=Anti-TNF_Dec2010&chap=02_Pre-Therapeutique consulté le 12.09.13
51. Vandhuick T., Alcaix D, Zanitsky C. *Arrêt des anti-TNF dans une population traitée en centre hospitalier non universitaire : place des infections*. Rev Rhum, 2006, 73 : 1170.
52. Brocq O, Roux C.H., Albert C., Breuil V., et al. *TNF α antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease*. Joint Bone Spine, 2007, 74 : 242–249.
53. Club Rhumatismes et Inflammation. *Les fiches pratiques du CRI : registre d'auto-immunité du rituximab* [en ligne] http://www.cri-net.com/recherche/fichespratiques/rituximab/16_Registre_auto-immunite_Rituximab.pdf consulté le 15.10.13.
54. *European League against Rheumatism. Brèves du congrès EULAR 2009*. [en ligne] <http://www.edimark.fr/ejournaux/eular2009/13juin/breves.php> consulté le 15.10.13
55. Tubach F, Salmon-Ceron D, Ravaud P, Mariette X, RATIO Study Group. *The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TNF alpha therapy*. Joint Bone Spine, 2005, 72 : 456–60.
56. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, et al. *Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept*. Arthritis Rheum., 2002, 46 (10) : 2565-70.
57. *American College of Rheumatology. Brèves du congrès ACR 2012*. [en ligne] <http://www.edimark.fr/ejournaux/ACR/2012/breve/604/le-registre-regate-est-a-flot> consulté le 22.10.13.
58. *American College of Rheumatology. Brèves du congrès ACR 2012*. [en ligne] <http://www.edimark.fr/ejournaux/ACR/2012/breve/640/predire-le-risque-d-infections-severes-sous-abatacept-dans-la-vraie-vie-le-registre-ora> consulté le 22.10.13.

59. Dreyer L, Mellekjaer L, Hetland ML. *Cancer in arthritis patients after anti-tumour necrosis factor therapy*. Ugeskr Laeger., 2009, 171 (7) : 506-11.
60. O'Donnell S, Murphy S, Anwar MM, et al. *Safety of infliximab in 10 years of clinical practice*. Eur J Gastroenterol Hepatol., 2011, 23 (7) : 603-6.
61. Askling J, Foreb CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, et al. *Haematopoietic malignancies in Rheumatoid Arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists*. Ann Rheum Dis, 2005, 64 : 1414–20.
62. Askling J, Foreb CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius L, et al. *Risks of solid cancers in patient with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists*. Ann Rheum Dis, 2005, 64 : 1421–6.
63. Guerin M, Haettich B, Bara C, Artru L, Prophette B, Célérier P, Maillard H. *Lupus attributable to anti-TNF therapy and revealed by interstitial granulomatous dermatitis*. Rheumatology International, 2012, 32 (9) : 2937-2940.
64. Keidel S, McColl A, Edmonds S. *Sweet's syndrome after adalimumab therapy for refractory relapsing polychondritis*. BMJ Case Rep. 2011.
65. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. *Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect ?* Clin Exp Rheumatol. 2012, 30 (5) : 700-6.
66. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Référentiel de bon usage des médicaments*. [en ligne] <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/%28offset%29/0> consulté le 15.10.13.
67. Agence Régionale de Santé. *Décision annuelle de l'ARS*. <http://www.ars.paysdelaloire.sante.fr/Internet.paysdelaloire.0.html> consulté le 15.10.13
68. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, et al. *Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients*. Clin Rheumatol, 2004, 23 : 45-9.
69. Rkiouak A, Ennibi K, Zinebi A, Akhouad Y et al *Atteintes articulaires atypiques au cours d'une maladie de Still de l'adulte réfractaire : efficacité des antagonistes de l'interleukine-6 (tocilizumab)*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2012, 70 : 163-168

70. Puéchal X, DeBandt M, Berthelot JM, Breban M, Dubost JJ, Fain O, et al. *Tocilizumab in refractory adult Still's disease*. *Arthritis Care Res*, 2011, 63 : 155-9.
71. *American College of Rheumatology. Brèves du congrès ACR 2012*. [en ligne] <http://www.edimark.fr/ejournaux/ACR/2012/breve/675/les-anti-tnf-quand-ca-va-bien-on-arrete-on-n-arrete-pas-on-espace-honneur-admire-ou-strass-a-vous-de-choisir> consulté le 15.10.13.
72. *American College of Rheumatology. Brèves du congrès ACR 2012*. [en ligne] <http://www.edimark.fr/ejournaux/ACR/2012/breve/601/faut-il-mettre-un-anti-tnf-d-emblée-dans-les-pr-debutantes-resultats-a-long-terme-de-l-etude-optima> consulté le 15.10.13.
73. Meyer O et al. *Clinical practice format for choosing a second-line disease-modifying anti-rheumatic drug in early rheumatoid arthritis after failure of 6 months' first-line DMARD therapy*. *Joint Bone Spine*, 2007, 74 : 79-84.
74. *American College of Rheumatology. Brèves du congrès ACR 2012*. [en ligne] <http://www.edimark.fr/ejournaux/ACR/2012/breve/602/le-duel-tocilizumab-adalimumab-en-monotherapie-hellip-une-victoire-du-tocilizumab> consulté le 15.10.13.
75. Dougados M. *Do we need therapeutic trials comparing biotherapies to guide treatment selection in patients with rheumatoid arthritis?* *Joint Bone Spine*, 80, 5 : 443-445.
76. *American College of Rheumatology. Brèves du congrès ACR 2012*. [en ligne] <http://www.edimark.fr/ejournaux/ACR/2012/breve/680/tocilizumab-et-adalimumab-a-fleur-de-peau-l-efficacite-confirmer-des-formes-sous-cutanees> consulté le 15.10.13.

Solène PEIGNÉ

Contrat de bon usage et arrêts des traitements par immunothérapie :
État des lieux dans le service de rhumatologie du Centre Hospitalier du Mans.

La polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique sont des rhumatismes inflammatoires chroniques touchant chacun plus d'une personne sur 2000 en France. La mise sur le marché des immunothérapies a bouleversé leur prise en charge à partir des années 2000, améliorant considérablement la qualité de vie des patients et permettant d'obtenir chez certains une rémission de la pathologie.

La présente thèse étudie au sein du service de rhumatologie du Centre Hospitalier du Mans entre le 1^{er}/01/12 et le 31/03/12 : l'incidence et la prévalence des immunothérapies au sein de l'échantillon d'étude, puis les causes d'arrêts temporaires et définitifs des traitements par immunothérapies, le contrat de bon usage de ces médicaments et enfin la stratégie thérapeutique lors du changement d'immunothérapie.

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde ; spondylarthrite ankylosante ; rhumatisme psoriasique ; immunothérapie ; Centre Hospitalier du Mans, arrêt de traitement, contrat de bon usage, stratégie thérapeutique.

Proper use contract and immunotherapy treatments' cessation :
State of affairs in the Department of Rheumatology, Le Mans Hospital.

Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis are chronic inflammatory rheumatism each involving more than one person in 2000 in France. The placing on the market of immunotherapy has revolutionized their care from the 2000s, greatly improving the patients' quality of life and obtains remission of the disease for some of them.

This thesis studies in the Department of Rheumatology, Le Mans Hospital from the 01/01/12 to 03/31/12: incidence and prevalence of immunotherapies in the study's sample, then causes of temporary and permanent cessation of with immunotherapy, the proper use contract of these medications and finally therapeutic strategy when changing immunotherapy.

Key words: Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, immunotherapy, Le Mans Hospital, stopping treatments, good practice contract, therapeutic strategy.