

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Caroline JOYAU

Présentée et soutenue publiquement le 5 octobre 2010

**PSORIASIS PUSTULEUX PALMOPLANTAIRE INDUIT PAR LES
ANTI-TNF ALPHA : UN EFFET INDESIRABLE PARADOXAL.
ANALYSE DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
ET REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Président :

Madame Nicole Grimaud, Maître de conférences en Pharmacologie,
Faculté de pharmacie, Nantes

Membres du jury :

Madame Gwenaëlle Veyrac, Docteur en médecine, Centre régional de
Pharmacovigilance, Nantes

Mademoiselle Michèle Hervouet, Pharmacien, Bouguenais

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	- 6 -
INTRODUCTION.....	- 8 -
PARTIE 1 : LES BIOTHERAPIES	- 9 -
I- RAPPELS IMMUNOLOGIQUES	- 10 -
A- <i>DIFFERENTS ACTEURS DU SYSTEME IMMUNITAIRE</i>	<i>- 10 -</i>
1- <i>LES CELLULES</i>	<i>- 10 -</i>
2- <i>LES CYTOKINES</i>	<i>- 11 -</i>
3- <i>LE COMPLEMENT</i>	<i>- 13 -</i>
B- <i>L'INFLAMMATION.....</i>	<i>- 14 -</i>
1- <i>LES SIGNES CLINIQUES.....</i>	<i>- 15 -</i>
2- <i>PHASE AIGUË DE LA REPOSE INFLAMMATOIRE</i>	<i>- 15 -</i>
3- <i>INFLAMMATION CHRONIQUE.....</i>	<i>- 17 -</i>
C- <i>IMMUNITE INNEE</i>	<i>- 17 -</i>
D- <i>IMMUNITE ACQUISE</i>	<i>- 18 -</i>
1- <i>IMMUNITE HUMORALE</i>	<i>- 18 -</i>
2- <i>IMMUNITE CELLULAIRE</i>	<i>- 18 -</i>
II- LES DIFFERENTES BIOTHERAPIES	- 20 -
A- <i>IMMUNITE ACQUISE</i>	<i>- 21 -</i>
1- <i>ANTI-CD20</i>	<i>- 21 -</i>
2- <i>ANTI-CD22</i>	<i>- 21 -</i>
3- <i>INHIBITEURS DE BlyS</i>	<i>- 21 -</i>
B- <i>INHIBITEURS DE COSTIMULATION</i>	<i>- 21 -</i>
C- <i>INHIBITEURS DU LYMPHOCYTE T</i>	<i>- 22 -</i>
1- <i>INHIBITEURS DU CD3.....</i>	<i>- 22 -</i>
2- <i>INHIBITEURS DU CD4.....</i>	<i>- 22 -</i>
D- <i>INHIBITEURS DES LYMPHOCYTES T ET B.....</i>	<i>- 22 -</i>
E- <i>IMMUNOMODULATION DU RESEAU CYTOKINIQUE</i>	<i>- 23 -</i>
1- <i>ANTI-TNFα</i>	<i>- 23 -</i>
2- <i>INHIBITEURS DES INTERLEUKINES</i>	<i>- 23 -</i>
F- <i>INHIBITEURS DU COMPLEMENT</i>	<i>- 23 -</i>
G- <i>INHIBITEURS DES INTEGRINES ET INHIBITEURS DES CHIMIOKINES</i>	<i>- 24 -</i>
III- LES DOMAINES D'UTILISATION	- 24 -
PARTIE 2 : LES INHIBITEURS DU TNF ALPHA.....	- 27 -
I- DIFFERENTS ANTI-TNF ALPHA	- 28 -
A- <i>LE TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA</i>	<i>- 28 -</i>
B- <i>INFLIXIMAB</i>	<i>- 29 -</i>
1- <i>STRUCTURE</i>	<i>- 29 -</i>

2- MECANISME D'ACTION.....	- 30 -
C- ETANERCEPT.....	- 30 -
1- STRUCTURE	- 31 -
2- MECANISME D'ACTION.....	- 31 -
D- ADALIMUMAB.....	- 32 -
1- STRUCTURE	- 32 -
2- MECANISME D'ACTION.....	- 33 -
II- INDICATIONS	- 33 -
A- POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	- 34 -
B- MALADIE DE CROHN.....	- 35 -
C- SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	- 35 -
D- PSORIASIS EN PLAQUES	- 36 -
E- RHUMATISME PSORIASIQUE	- 36 -
F- AUTRES INDICATIONS.....	- 37 -
G- NOUVELLES INDICATIONS POTENTIELLES.....	- 38 -
III- EFFICACITE DES ANTI-TNF ALPHA.....	- 38 -
A- POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	- 39 -
1- INFLIXIMAB.....	- 40 -
2- ETANERCEPT	- 41 -
3- ADALIMUMAB.....	- 42 -
B- MALADIE DE CROHN.....	- 43 -
1- INFLIXIMAB.....	- 44 -
2- ADALIMUMAB.....	- 45 -
C- SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	- 48 -
1- INFLIXIMAB.....	- 50 -
2- ETANERCEPT	- 51 -
3- ADALIMUMAB.....	- 53 -
D- PSORIASIS EN PLAQUES	- 54 -
1- INFLIXIMAB.....	- 55 -
2- ETANERCEPT	- 57 -
3- ADALIMUMAB.....	- 58 -
E- ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE	- 61 -
IV- EFFETS INDESIRABLES	- 62 -
A- INFECTIONS ET INFESTATIONS.....	- 62 -
B- CANCERS ET LYMPHOMES	- 62 -
C- AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES ET DU SYSTEME LYMPHATIQUE	- 63 -
D- HYPERSENSIBILITE.....	- 64 -
E- REACTION LOCALE AU POINT D'INJECTION.....	- 64 -
F- AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX	- 65 -
G- AFFECTIONS CARDIAQUES.....	- 65 -
H- IMMUNOGENICITE	- 66 -
I- AFFECTIONS DE LA PEAU.....	- 67 -

J-	AFFECTIONS HEPATOBILIAIRES.....	- 67 -
K-	APPARITION DE VASCULARITES	- 67 -
L-	AUTRES.....	- 68 -
V-	CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI	- 69 -
A-	HYPERSENSIBILITE.....	- 69 -
B-	INFECTIONS.....	- 69 -
C-	INSUFFISANCE CARDIAQUE	- 69 -
D-	ANTECEDENTS DE CANCER.....	- 70 -
E-	MALADIE DEMYELINISANTE	- 70 -
F-	GROSSESSE ET ALLAITEMENT.....	- 70 -
G-	INTERACTION AVEC D'AUTRES TRAITEMENTS	- 72 -
VI-	CIRCONSTANCES PARTICULIERES.....	- 72 -
A-	VACCINATIONS.....	- 72 -
B-	INTERVENTION CHIRURGICALE	- 72 -
VII-	BILAN PRE-THERAPEUTIQUE ET SUIVI	- 73 -
A-	BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	- 73 -
B-	SUIVI CLINIQUE	- 74 -
C-	SUIVI BIOLOGIQUE	- 74 -
VIII-	PRESCRIPTION ET DELIVRANCE.....	- 75 -
IX-	DONNEES CLINIQUES ET PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES	- 76 -
A-	INFLIXIMAB	- 76 -
	1- PRESENTATION.....	- 76 -
	2- MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.....	- 76 -
	3- DONNES PHARMACOCINETIQUES	- 77 -
B-	ETANERCEPT	- 77 -
	1- PRESENTATION.....	- 77 -
	2- MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.....	- 77 -
	3- DONNES PHARMACOCINETIQUES	- 78 -
C-	ADALIMUMAB.....	- 78 -
	1- PRESENTATION.....	- 78 -
	2- MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.....	- 79 -
	3- DONNES PHARMACOCINETIQUES	- 79 -
X-	FUTURS ANTI-TNF ALPHA.....	- 79 -
	PARTIE 3 : LE PSORIASIS.....	- 82 -
I-	DEFINITION	- 83 -
II-	EPIDEMIOLOGIE.....	- 83 -
III-	LES TYPES DE PSORIASIS	- 83 -
IV-	CAUSES.....	- 84 -
A-	FACTEURS GENETIQUES.....	- 84 -
B-	FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	- 84 -
V-	PHYSIOPATHOLOGIE	- 85 -

A-	PATHOGENESE.....	- 85 -
B-	MECANISME DE FORMATION DES LESIONS	- 86 -
1-	ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T	- 86 -
2-	MIGRATION	- 86 -
3-	ROLE DES CYTOKINES	- 87 -
VI-	ASPECTS CLINIQUES DU PSORIASIS	- 89 -
A-	PSORIASIS EN PLAQUES	- 89 -
B-	PSORIASIS DU CUIR CHEVELU.....	- 90 -
C-	PSORIASIS EN GOUTTES	- 91 -
D-	PSORIASIS INVERSE	- 91 -
E-	PSORIASIS DES MUQUEUSES.....	- 92 -
F-	PSORIASIS UNGUEAL	- 92 -
G-	PSORIASIS PUSTULEUX	- 93 -
1-	PSORIASIS PUSTULEUX GENERALISE.....	- 93 -
2-	PSORIASIS PUSTULEUX PALMOPLANTAIRE	- 93 -
H-	PSORIASIS ERYTHRODERMIQUE.....	- 94 -
I-	RHUMATISME PSORIASIQUE	- 95 -
VII-	EVOLUTION	- 95 -
VIII-	COMORBIDITE ET RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE.....	- 96 -
A-	COMORBIDITE.....	- 96 -
B-	RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE	- 96 -
IX-	TRAITEMENTS	- 96 -
A-	TRAITEMENTS LOCAUX	- 97 -
1-	EMOLLIENTS.....	- 97 -
2-	KERATOLYTIQUES.....	- 97 -
3-	DERMOCORTICOÏDES	- 98 -
4-	ANALOGUES DE LA VITAMINE D3	- 98 -
5-	TAZAROTENE	- 99 -
6-	AUTRES TRAITEMENTS TOPIQUES.....	- 99 -
B-	PHOTOTHERAPIE.....	- 100 -
1-	PHOTOTHERAPIE A UVB.....	- 100 -
2-	PUVATHERAPIE.....	- 100 -
C-	TRAITEMENTS GENERAUX	- 101 -
1-	ACITRETINE	- 101 -
2-	METHOTREXATE	- 101 -
3-	CICLOSPORINE.....	- 102 -
D-	BIOTHERAPIES	- 102 -
PARTIE 4 : ANALYSE DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE ET DE LA LITTERATURE.....		- 103 -
I-	ANALYSE DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE.....	- 104 -
A-	METHODE	- 104 -

B-	RESULTATS.....	- 104 -
1-	REPARTITION DES CAS DE PSORIASIS SELON LA MOLECULE	- 107 -
2-	REPARTITION SELON LE SEXE	- 108 -
3-	AGE D'APPARITION	- 109 -
4-	INDICATIONS DE L'ANTI-TNF α	- 110 -
5-	DELAI D'APPARITION.....	- 110 -
6-	ANTECEDENTS DE PSORIASIS.....	- 112 -
7-	EVOLUTION.....	- 113 -
C-	CONCLUSION.....	- 113 -
II-	ANALYSE DE LA LITTERATURE	- 114 -
A-	METHODE	- 114 -
B-	RESULTATS.....	- 115 -
1-	REPARTITION DES CAS DE PSORIASIS SELON LA MOLECULE	- 122 -
2-	REPARTITION SELON LE SEXE	- 1 -
3-	AGE D'APPARITION	- 2 -
4-	INDICATION DE L'ANTI-TNF α	- 3 -
5-	DELAI D'APPARITION.....	- 3 -
6-	ANTECEDENTS DE PSORIASIS.....	- 5 -
7-	EVOLUTION.....	- 6 -
C-	CONCLUSION.....	- 10 -
III-	DISCUSSION DU PARADOXE ANTI-TNF α ET INDUCTION DE PSORIASIS	- 12 -
A-	HYPOTHESES MECANISTIQUES.....	- 12 -
1-	DESEQUILIBRE ENTRE TNF α ET IFN α	- 13 -
2-	DEREGULATION DES CELLULES T.....	- 14 -
3-	AUGMENTATION DE L'EXPRESSION DU RECEPTEUR CXCR3	- 15 -
4-	FOYER INFECTIEUX.....	- 15 -
4-	EXANTHEME	- 16 -
5-	EXPRESSION DU TNF α DANS LES GLANDES SUDORIPARES ECCRINES.....	- 16 -
6-	ERREUR DE DIAGNOSTIC	- 16 -
7-	COINFESTATION A CHLAMYDIA.....	- 17 -
8-	POLYMORPHISME DE GENES	- 18 -
9-	PREDISPOSITION GENETIQUE.....	- 18 -
B-	ATTITUDE A ADOPTER EN FONCTION DE LA BALANCE BENEFICE/RISQUE	- 18 -
	CONCLUSION.....	- 21 -
	LISTE DES FIGURES	- 23 -
	LISTE DES TABLEAUX	- 24 -
	LISTE DES GRAPHIQUES	- 25 -
	BIBLIOGRAPHIE.....	- 26 -

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

AcM : Anticorps monoclonal

ACR : American College of Rheumatology

ADA : Adalimumab

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANCA : Antineutrophil Cytoplasmic Antibody

ASAS : Assessment in Ankylosing Spondylitis

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BlyS : B lymphocyte Stimulator

CD : Cellule Dendritique

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

CRP : Protéine C Réactive

DAS : Disease Activity Score

DCI : Dénomination Commune Internationale

DLQI : Dermatology Life Quality Index

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ETN : Etanercept

FDA : Food and Drug Administration

HAHA : Human AntiHuman Antibodies

HAQ : Health Assessment Questionnaire

HLA : Human Leucocyte Antigen

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IFN : Interferon

INF : Infliximab

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

MC : Maladie de Crohn

MTX : Méthotrexate
NK : Natural Killer
PAF : Platelet Activating Factor
PASI : Psoriasis Area Severity Index
PG : Prostaglandine
PGA : Physician Global Assessment
PNE : Polynucléaire Eosinophile
PNN : Polynucléaire Neutrophile
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
RCP : Résumé Caractéristique du Produit
RP : Rhumatisme Psoriasique
SA : Spondylarthrite Ankylosante
SAPHO : Synovite, Acné, Pustulose palmoplantaire, Hyperostose, Ostéite
TCR : T Cell Receptor
TGF : Transforming Growth Factor
TNF : Tumor Necrosis Factor
TRAPS : TNF- α Receptor Associated Syndrome
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPF : Vascular Permeability Factor
VS : Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION

Les biothérapies sont apparues à la fin du 20^è siècle et sont une véritable révolution sur le plan médical. Les anti-TNF α en font partie et permettent de neutraliser l'action du TNF α , cytokine importante dans la réaction inflammatoire.

Depuis 10 ans, ils ont changé l'approche thérapeutique dans le traitement des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn ainsi que le psoriasis en plaques.

Actuellement, 1,6 millions de patients sont traités par un anti-TNF α dans le monde. Il y a trois molécules sur le marché, deux anticorps monoclonaux (infliximab : REMICADE[®] et adalimumab : HUMIRA[®]) et un récepteur soluble du TNF α (étanercept : ENBREL[®]).

Ces traitements possèdent une grande efficacité et améliorent considérablement la qualité de vie des patients en contrôlant leur pathologie et en diminuant leurs symptômes. Cependant, ces molécules possèdent de nombreux effets secondaires, dont l'effet paradoxal qui est l'apparition de psoriasis, notamment pustuleux palmoplantaire. La survenue de cet événement peut remettre en cause la poursuite du traitement par anti-TNF α .

L'étanercept et l'adalimumab sont disponibles en pharmacie de ville. Ainsi les pharmaciens d'officine, peuvent être amenés à être en contact avec des patients traités par anti-TNF α . Il est donc important que les professionnels de santé soient informés et informent leurs patients sur ces effets indésirables.

Nous verrons dans un premier temps les biothérapies en général puis nous développerons plus particulièrement les anti-TNF α . Après avoir présenté le psoriasis, nous analyserons les cas de survenue de psoriasis pustuleux palmoplantaire sous anti-TNF α relevés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans la littérature.

PARTIE 1 : LES BIOTHERAPIES

I- RAPPELS IMMUNOLOGIQUES

Le système immunitaire est un système de défense de l'organisme qui nous protège contre les micro-organismes pathogènes et les cellules cancéreuses. [1]

A- DIFFERENTS ACTEURS DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire met en jeu différents acteurs pour pouvoir exercer son rôle de protection.

1- LES CELLULES

Les principales cellules du système immunitaire ont deux origines distinctes. Il y a les cellules myéloïdes parmi lesquelles on retrouve :

- Les polynucléaires neutrophiles qui assurent la défense antibactérienne,
- Les polynucléaires éosinophiles pour la défense antiparasitaire,
- Les polynucléaires basophiles qui ont une fonction antiparasitaire et qui jouent également un rôle dans l'allergie,
- Les monocytes qui se différencient en macrophages. [3]

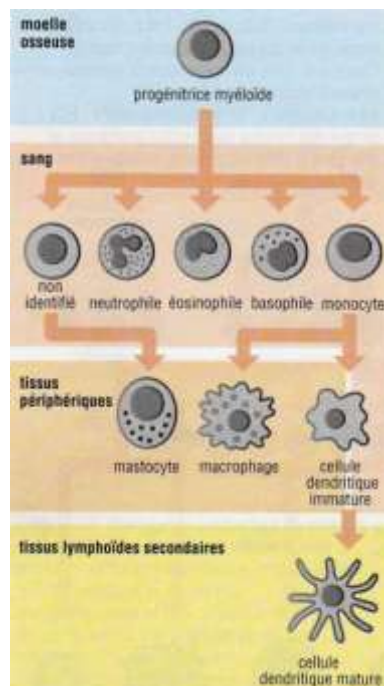


Figure 1 : Cellules de la lignée myéloïde [1]

Les autres cellules proviennent des organes lymphoïdes :

- Les lymphocytes B qui se transforment en plasmocytes, cellules productrices d'anticorps,
- Les lymphocytes T qui se différencient en lymphocytes T CD4 (lymphocytes mémoires) et en lymphocytes T CD8 (cytotoxiques),
- Les cellules NK (Natural Killer) qui ont un rôle antitumoral et antiviral. [3]

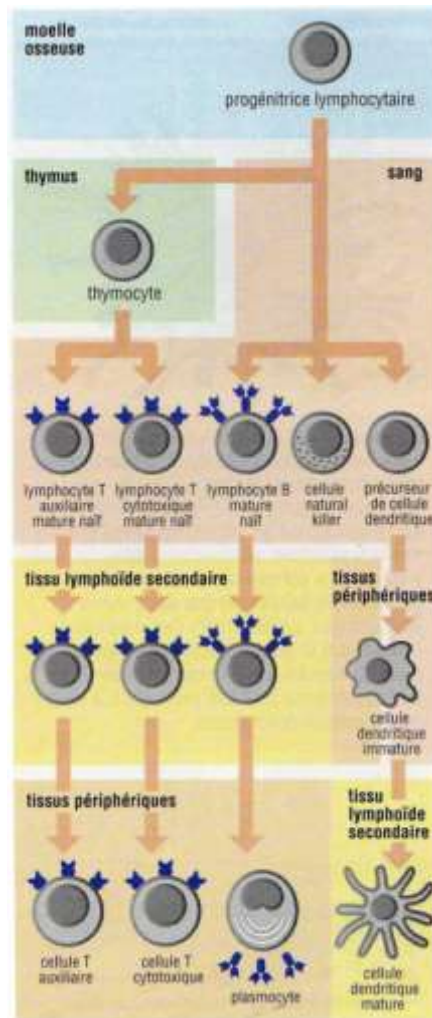


Figure 2 : Cellules de la lignée lymphocytaire [1]

2- LES CYTOKINES

Les cytokines sont des molécules solubles sécrétées par les lymphocytes ou les monocytes. Elles ont une action principalement autocrine ou paracrine et permettent l'amplification, l'orientation et la régulation des réponses immunitaires. [3, 4]

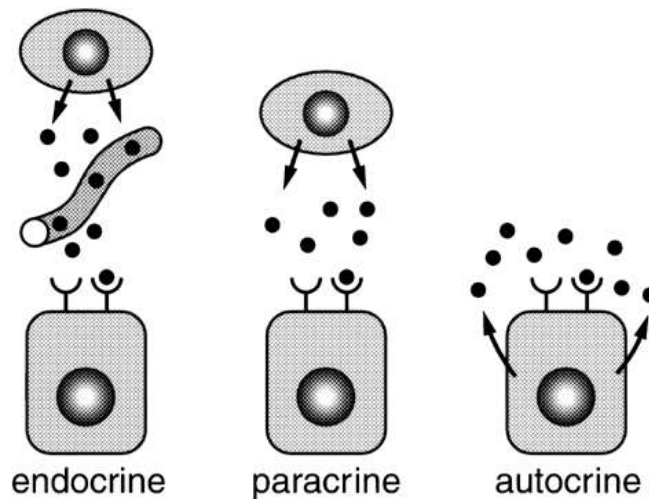


Figure 3 : Actions sur la cellule cible [6]

Les principales cytokines sont regroupées dans le tableau suivant :

CYTOKINES	ORIGINE	PRINCIPAUX EFFETS
IL-1	Monocytes, macrophages, CD, LT, LB, cellules NK, cellules endothéliales [2, 5]	Stimulation des protéines de l'inflammation Induction de fièvre Induction de la phase aiguë de la réponse immunitaire Stimulation de la production de PNN [2, 3]
IL-2	LT CD4 activés [3, 4]	Expansion clonale des LT CD4 Différenciation des LT CD4 en LT CD8 Prolifération et activation des cellules NK Stimulation de la maturation des LB et de la maturation des Ac [2, 4, 5]
IL-5	Mastocytes et LT CD4 activés [2, 5]	Stimulation de la croissance, de la différenciation et de l'activité des PNE Prolifération des LB Sécrétion d'Ig Activation des LT CD8 [2, 5]
IL-6	LT, LB, macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales, cellules stromales de la moelle osseuse [2, 5]	Stimulation de la synthèse des protéines de l'inflammation Stimulation de la croissance et de la différenciation des LB [5]

IL-10	LT CD4, certains LT CD8, monocytes [3,4]	Inhibition de l'IFN- γ et des cytokines pro-inflammatoires Inhibition des CPA Stimule la prolifération des LB et la production des Ig [2, 3]
TNF- α	Monocytes, macrophages, LT activés, mastocytes [5]	Antitumoral et antiinfectieux Procoagulant Induction de fièvre Proinflammatoire direct Stimulation de la synthèse de l'IL-1, IL-6 et IFN β Effets métaboliques [2, 3, 5]
IFN- γ	LT activés, cellules NK [2, 3, 5]	Protection contre les infections virales Stimulation de l'activité phagocytaire des macrophages Induction de l'expression des molécules HLA de classe I et II par les macrophages Stimulation de la maturation des LT et LB Activation des PNE et des cellules NK [3, 5]
CD : cellules dendritiques ; LB : lymphocyte B ; LT : lymphocyte T ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; Ac : anticorps ; PNE : polynucléaires éosinophiles ; Ig : immunoglobulines ; IFN : interféron ; CPA : cellules présentatrice de l'antigène ; TNF : tumor necrosis factor		

Tableau 1: Quelques cytokines du système immunitaire

3- LE COMPLEMENT

Le système du complément est une structure formée de protéines et de récepteurs cellulaires. Il s'active selon différentes voies, a une action dans la défense anti-infectieuse non spécifique et favorise la réponse immunitaire humorale. [3]

Les conséquences de son activation sont :

- L'induction d'une réponse inflammatoire
- L'opsonisation
- La lyse des cellules cibles ou de micro-organismes
- La solubilisation et le transport de complexes immuns. [3]

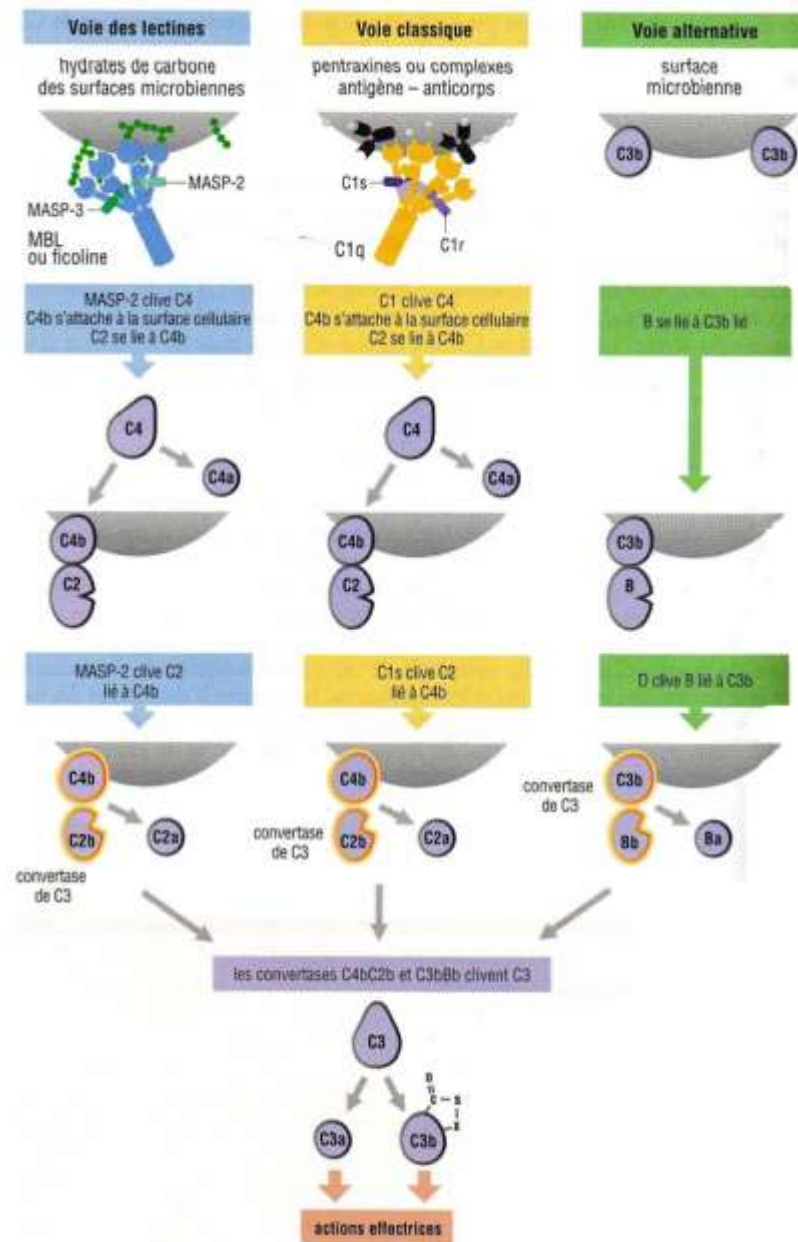


Figure 4 : Différentes voies d'activation du complément [1]

B- L'INFLAMMATION

La réaction inflammatoire est une réponse de l'organisme à une agression tissulaire qu'elle soit endogène ou exogène. Son but est de limiter la propagation de cette agression et de faire cicatriser le tissu lésé le plus rapidement possible.

1- LES SIGNES CLINIQUES

Les manifestations cliniques de l'inflammation sont réunies sous les termes suivants : *calor* (production de chaleur), *dolor* (douleur), *rubor* (érythème), *tumor* (œdème). [1]

L'érythème est expliqué par la vasodilatation des vaisseaux et l'accumulation des hématies dans les capillaires.

La perméabilité vasculaire va augmenter et permettre le passage des leucocytes ainsi que du plasma dans les tissus, ce qui va créer l'œdème.

La libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α) va être responsable de la fièvre et de douleur. [3]

2- PHASE AIGUË DE LA REPONSE INFLAMMATOIRE

Lorsqu'un agent pathogène est présent dans l'organisme, il est détecté et un recrutement de cellules et de molécules du système immunitaire sur le site de l'agression est mis en place. [1]

Il y a une induction de la production de médiateurs de la réaction inflammatoire dont les différentes actions sont :

- Augmentation de la perméabilité vasculaire afin de faciliter le passage des cellules en provenance vers le site inflammatoire (recrutement des composants du complément, de prostaglandines, de médiateurs de l'inflammation et de chimiokines).
- Augmentation de l'adhérence de l'endothélium pour attirer des polynucléaires neutrophiles
- Activation des PNN
- Activation des cellules NK
- Induction de production de cytokines. [1, 3]

MEDIATEURS	ORIGINE	FONCTIONS
Cytokines proinflammatoires		
TNF	Macrophage, mastocyte	↑ perméabilité vasculaire, adhérence des cellules endothéliales, activation des phagocytes, cytotoxicité des cellules NK
IL-1	Macrophage, mastocyte, kératinocyte, cellule endothéliale	↑ adhérence des cellules endothéliales, production de chimiokines

IL-6	Macrophage, mastocyte, fibroblaste	Stimulation du recrutement de monocytes, effets systémiques
IL-12	Macrophage	Production d'IFN- γ par les cellules NK, $\uparrow$ cytotoxicité des cellules NK
Chimiokines	Macrophage, mastocyte, cellules endothéliales	Attraction des PNE, des monocytes et des cellules T effectrices
Médiateurs lipidiques		
PGI ₂	Macrophage	$\uparrow$ perméabilité vasculaire
PGE ₂	Macrophage, mastocyte	$\uparrow$ vasodilatation, inhibition de la production de médiateurs lipidiques
Leucotriènes	Macrophage, mastocyte	$\uparrow$ contraction des muscles lisses, perméabilité vasculaire
PAF	Macrophage, mastocyte	Agrégation des plaquettes, $\uparrow$ adhérence des cellules endothéliales
LysoPC	Macrophage, mastocyte	$\uparrow$ adhérence endothéliale, $\uparrow$ activation des macrophages, effets chimiotactiques sur les macrophages et les LT
Amines vasoactives		
Histamine	Mastocyte	$\uparrow$ perméabilité vasculaire, $\uparrow$ vasodilatation
Médiateurs dérivés du complément		
C3a	Activation du complément	$\uparrow$ perméabilité vasculaire, $\uparrow$ vasodilatation
C5a	Activation du complément	$\uparrow$ perméabilité vasculaire, $\uparrow$ vasodilatation, chimioattractant
Cytokines anti-inflammatoires		
IL-10	Macrophage, LT	$\downarrow$ production de TNF, IL-12, $\downarrow$ CMH et expression de B7 sur les macrophages
TGF- β	Macrophage, LT	Effets anti-inflammatoires sur les cellules endothéliales, cellules polymorphonucléaires, lymphocytes
PG : prostaglandine, PAF : facteur d'activation plaquettaire, LysoPC : lysophosphatidylcholine, TGF : transforming growth factor		

Tableau 2 : Médiateurs de l'inflammation [1]

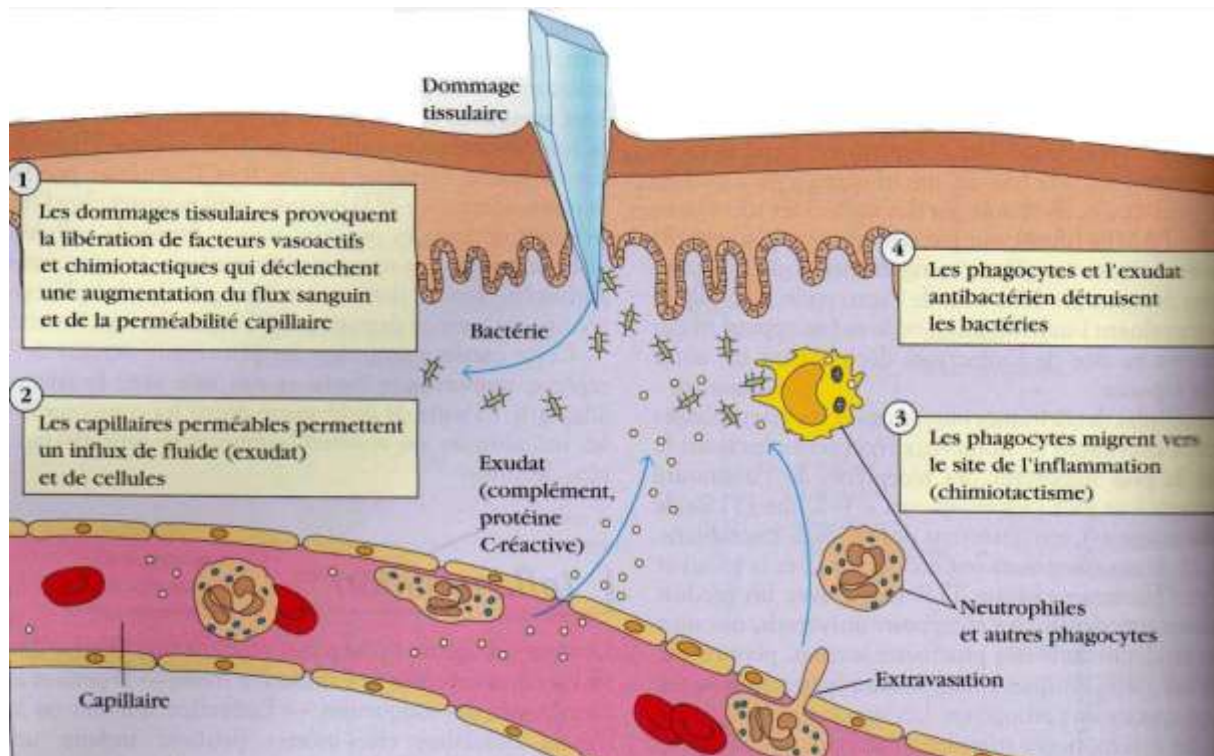


Figure 5 : Phase aiguë de la réaction inflammatoire [2]

3- INFLAMMATION CHRONIQUE

Lorsque la cause de l'inflammation n'est pas éliminée, il y a soit une stimulation constante de l'immunité innée soit une libération continue de cytokines par les lymphocytes T. La réaction inflammatoire devient alors chronique.

Ceci peut être la cause d'apparition de conditions pathologiques chroniques. [1]

C- IMMUNITE INNEE

C'est une réponse immunitaire non spécifique qui met en jeu les cellules phagocytaires et le système du complément. Elle intervient immédiatement car ne nécessite pas de contact préalable avec l'antigène. [3]

Lors d'infections répétées, les réponses sont identiques à la réponse primaire.

Les composants majeurs sont les barrières anatomiques, les phagocytes et les molécules de reconnaissance de motifs. [2]

D- IMMUNITE ACQUISE

Cette réponse immunitaire est spécifique d'un antigène donné. Elle fait intervenir les immunoglobulines ainsi que les lymphocytes B et T. Comme un premier contact avec l'antigène est nécessaire, elle n'intervient pas immédiatement. [3]

La réponse à des infections répétées est beaucoup plus rapide que la réponse primaire. [2]

1- IMMUNITE HUMORALE

Les lymphocytes B proviennent de la moelle osseuse et circulent à la périphérie. Ils sont stimulés par un antigène reconnu spécifiquement par leur récepteur.

Une fois stimulé, le lymphocyte B se différencie soit en plasmocyte pour la sécrétion d'anticorps soit en lymphocyte B mémoire. Ces derniers ne sécrètent pas d'anticorps mais peuvent se transformer rapidement en plasmocytes lors d'une prochaine stimulation par le même antigène.

Les anticorps sont produits par les plasmocytes en réponse à un contact antigénique. Leur fonction est de détecter la présence de l'antigène et de le signaler au reste de l'organisme. Ils vont se fixer sur celui-ci et empêcher ainsi sa fixation à son récepteur. Ils activent également le système du complément ce qui conduit soit à la lyse de l'antigène soit à son opsonisation. [3]

2- IMMUNITE CELLULAIRE

Les lymphocytes T sont produits dans la moelle osseuse puis vont subir une maturation dans le thymus avant de passer dans la circulation.

Les lymphocytes T doivent être activés pour participer à la réponse immunitaire.

Les lymphocytes T CD4 reconnaissent les molécules du CMH de classe II qui se combinent avec les antigènes exogènes. Il existe une coopération entre les lymphocytes T CD4, les macrophages et également avec les lymphocytes B. [3]

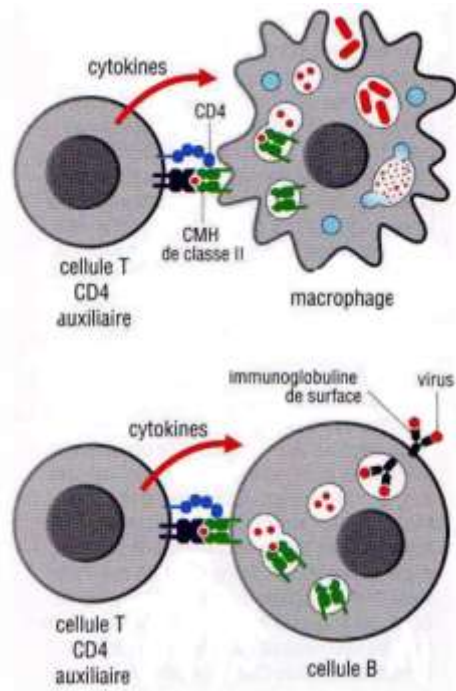


Figure 6 : Fonctions du lymphocyte T CD4 [1]

Les lymphocytes T CD8 ou lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les molécules du CMH de classe I qui se combinent avec les antigènes endogènes. Ils libèrent des protéines cytotoxiques lorsqu'ils reconnaissent l'antigène cible. [3]

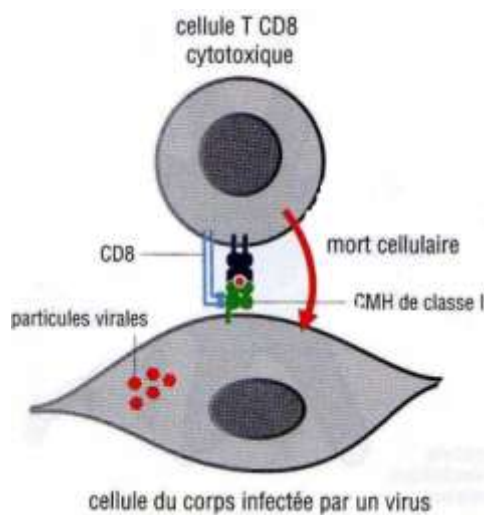
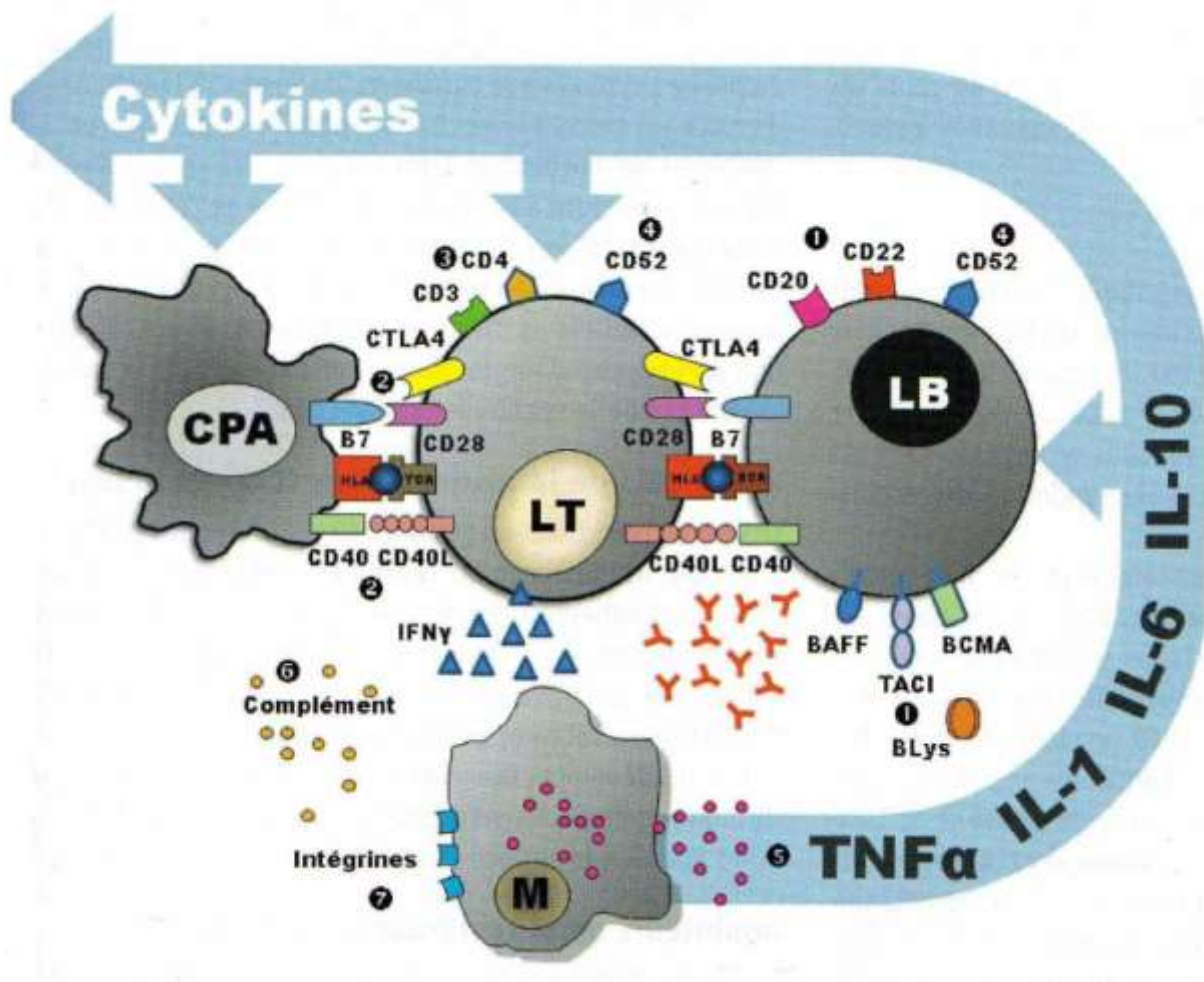


Figure 7 : Fonction du lymphocyte T CD8 [1]

II- LES DIFFERENTES BIOTHERAPIES

Apparues à la fin des années 1970, les biothérapies modernes utilisent des molécules ou des cellules issues du vivant à des fins thérapeutiques. Aujourd'hui, plus d'une vingtaine d'entre elles sont utilisées dans des domaines divers et plus de 200 font l'objet d'évaluation dans les essais cliniques. [7, 8]

Les principales biothérapies utilisées à ce jour sont des anticorps monoclonaux (AcM) et des protéines de fusion entre un récepteur et un fragment constant d'immunoglobuline. [9]



1 : inhibiteurs des lymphocytes B ; 2 : inhibiteurs de la costimulation ; 3 : inhibiteurs des lymphocytes T ; 4 : inhibiteurs globaux des lymphocytes T et B ; 5 : modulateurs du réseau cytokinique ; 6 : inhibiteur du complément ; 7 : inhibiteur du recrutement cellulaire

Figure 8 : Cibles des biothérapies [9]

A- IMMUNITE ACQUISE

Les lymphocytes B autoréactifs activés se différencient en plasmocytes et produisent ainsi des anticorps pathogènes [9].

1- ANTI-CD20

L'antigène CD20 est présent sur les lymphocytes B matures. En utilisant des molécules anti-CD20, on entraîne une déplétion lymphocytaire B profonde. Le mécanisme n'est pas encore parfaitement connu. [9]

2- ANTI-CD22

L'antigène CD22 est exprimé sur les lymphocytes B matures, mais pas sur les plasmocytes. Cet antigène a une action sur la survie et le développement des lymphocytes B. Les anti-CD22 ont une action sur l'hyperactivation et la prolifération de ces lymphocytes. [9]

3- INHIBITEURS DE BlyS

Le BlyS est spécifique des lymphocytes B et permet leur multiplication et la production des immunoglobulines. [9]

B- INHIBITEURS DE COSTIMULATION

Il existe des interactions entre les lymphocytes T et les cellules présentatrices de l'antigène. C'est ce qu'on appelle une costimulation. [9]

Les inhibiteurs de costimulation jouent sur l'interaction entre la molécule de costimulation B7 présente sur la cellule présentatrice de l'antigène et le ligand CD28 exprimé par le lymphocyte T. A l'heure actuelle, deux protéines de fusion (abatacept et belatacept) ont été

développées. Elles se fixent sur B7 avec plus d'affinité que le ligand CD28 et bloquent ainsi les lymphocytes T en cours d'activation. Ces molécules ne touchent pas les lymphocytes T à l'état de quiescence. [9]

C- INHIBITEURS DU LYMPHOCYTE T

1- INHIBITEURS DU CD3

Le CD3 est un complexe transmembranaire situé sur le lymphocyte T et est associé au TCR (récepteur des lymphocytes T). C'est lui qui permet la transduction du signal d'activation. [9]

2- INHIBITEURS DU CD4

Le CD4 est une molécule exprimée à la surface des lymphocytes T et joue le rôle de corécepteur du TCR. [9]

D- INHIBITEURS DES LYMPHOCYTES T ET B

Le CD52 est une protéine présente sur les lymphocytes B, les lymphocytes T, les monocytes, les macrophages et les granulocytes. Son inhibition déclenche une déplétion des lymphocytes B et T de la circulation par stimulation du complément, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et apoptose des cellules. [9]

E- IMMUNOMODULATION DU RESEAU CYTOKINIQUE

Les cytokines sont des molécules qui régulent le fonctionnement du système immunitaire. Elles jouent, le plus souvent, un rôle dans l'inflammation ou sur l'expansion clonale des lymphocytes. [9]

1- ANTI-TNF α

Trois molécules anti-TNF- α sont commercialisées à ce jour : deux anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) et une protéine de fusion (étanercept). [9]

Ces derniers seront développés dans la deuxième partie.

2- INHIBITEURS DES INTERLEUKINES

Il existe différentes stratégies, il est possible de jouer sur diverses cytokines.

- Les inhibiteurs de l'IL-1
- Les inhibiteurs de l'IL-2
- Les inhibiteurs de l'IL-5
- Les inhibiteurs de l'IL-6
- Les inhibiteurs de l'IL-10 [9]

F- INHIBITEURS DU COMPLEMENT

Le complément permet l'opsonisation ainsi que la lyse d'agents pathogènes et libère également des molécules proinflammatoires. [9]

G- INHIBITEURS DES INTEGRINES ET INHIBITEURS DES CHIMIOKINES

Les intégrines et les chimiokines jouent un rôle dans le recrutement cellulaire inflammatoire.

Les intégrines sont présentes sur les leucocytes et interagissent avec des molécules d'adhésion situées sur l'endothélium. Cette réaction permet aux leucocytes de s'arrêter à la surface de l'endothélium.

Les chimiokines assurent l'activation et le passage à travers l'endothélium des cellules recrutées ainsi que leur migration vers le site inflammatoire.

L'inhibition de ces molécules peut ainsi limiter le recrutement cellulaire lors de l'inflammation. [9]

III- LES DOMAINES D'UTILISATION

Actuellement les biothérapies sont utilisées dans différentes spécialités : [8]

- Cardiologie : syndrome coronarien
- Oncologie : cancer colorectal, cancer du sein, cancer du rein, cancer bronchique non à petites cellules
- Hématologie : lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique
- Rhumatologie : polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante
- Dermatologie : psoriasis
- Neurologie : sclérose en plaques
- Transplantation : rejet du greffon
- Gastro-entérologie : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique
- Ophtalmologie : dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Les principales biothérapies sont rassemblées dans le tableau suivant : [7, 10, 11]

DCI (Nom de spécialité)	Cible	AMM	Indications
Muromonab (ORTHOCLONE OKT3®)	CD3	1986	Rejet du greffon
Abciximab (REOPRO®)	Récepteur GPIIb/IIIa sur les plaquettes	1995	Intervention coronarienne percutanée Angor instable
Basiliximab (SIMULECT®)	IL-2	1998	Rejet du greffon
Rituximab (MABTHERA®)	CD20	1998	Lymphome non hodgkinien Polyarthrite rhumatoïde Leucémie lymphoïde chronique
Infliximab (REMICADE®)	TNF- α	1999	Maladie de Crohn Spondylarthrite ankylosante Polyarthrite rhumatoïde Rhumatisme psoriasique Rectocolite hémorragique Psoriasis
Palivizumab (SYNAGIS®)	VRS	1999	Infection respiratoire due au virus respiratoire syncytial
Etanercept (ENBREL®)	TNF- α	2000	Polyarthrite rhumatoïde Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante Psoriasis
Trastuzumab (HERCEPTIN®)	HER2	2000	Cancer du sein
Alemtuzumab (MABCAMPATH®)	CD52	2001	Leucémie lymphoïde chronique à cellules B
Anakinra (KINERET®)	IL-1	2002	Polyarthrite rhumatoïde

Adalimumab (HUMIRA®)	TNF- α	2003	Polyarthrite rhumatoïde Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante Maladie de Crohn Psoriasis Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
Cétuximab (ERBITUX®)	EGFR	2004	Cancer colorectal Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
Bevacizumab (AVASTIN®)	VEGF	2005	Cancer colorectal Cancer du sein Cancer bronchique non à petites cellules Cancer du rein
Omalizumab (XOLAIR®)	IgE	2005	Asthme persistant
Natalizumab (TYSABRI®)	Intégrines	2006	Sclérose en plaques
Abatacept (ORENCIA®)	B7-CD28	2007	Polyarthrite rhumatoïde
Eculizumab (SOLIRIS®)	Protéine C5 du complément	2007	Hémoglobinurie nocturne paroxystique
Ibritumomab tiuxétan (ZEVALIN®)	CD20	2007	Lymphome non hodgkinien
Panitumumab (VECTIBIX®)	EGFR	2007	Cancer colorectal
Ranibizumab (LUCENTIS®)	VEGF	2007	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
Ustékinumab (STELARA®)	IL-12 IL-23	2009	Psoriasis

Tableau 3 : Biothérapies commercialisées en France

PARTIE 2 : LES INHIBITEURS DU TNF ALPHA

I- DIFFERENTS ANTI-TNF ALPHA

Il existe à ce jour trois anti-TNF α commercialisés : deux anticorps monoclonaux (infiximab et adalimumab) et un récepteur soluble (étanercept).

A- LE TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire découverte dans les années 1970. Elle est synthétisée par les monocytes, macrophages et lymphocytes sous forme d'une préprotéine clivée par une métalloprotéase. [12, 13]

La production du TNF α est induite par des stimuli biologiques, chimiques et physiques (virus, bactéries, parasites, tumeurs, ischémie, traumatisme, irradiation...). [15]

Une fois secrété, le TNF α va se fixer sur ses récepteurs membranaires et permet ainsi l'activation de facteurs de transcription (NF κ B et AP1) ce qui entraîne l'expression de gènes pro-inflammatoires. [13, 14]

Le TNF α possède deux types de récepteurs membranaires :

- Le récepteur de type I ou p55 dont l'expression est constitutive sur tous les types cellulaires exceptés les érythrocytes
- Le récepteur de type II ou p75 qui est exprimé en majorité par les cellules endothéliales et hématopoïétiques. L'expression de ce récepteur est inductible. [14, 15]

Il existe également des formes solubles de récepteurs qui modulent l'action du TNF α en empêchant sa fixation sur les récepteurs membranaires. Ce sont des inhibiteurs naturels du TNF α . [14, 16]

Le TNF α possède de nombreuses actions. Il stimule la production d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ et TGF- β) ainsi que sa propre synthèse. Il induit l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, le chimiotactisme et la migration des cellules inflammatoires. Il joue également un rôle dans l'angiogenèse, l'activation des lymphocytes, des macrophages, des neutrophiles et des ostéoclastes. Le TNF- α initie l'apoptose des cellules malignes, des cellules infectées par un

virus. Il produit la cachexie en stimulant la lipolyse, en inhibant l'activité de la lipoprotéine lipase dans les adipocytes et en stimulant la lipogenèse hépatique. [13, 14, 15, 16, 17]

Les différentes actions du TNF- α sont résumées dans la figure ci-dessous :

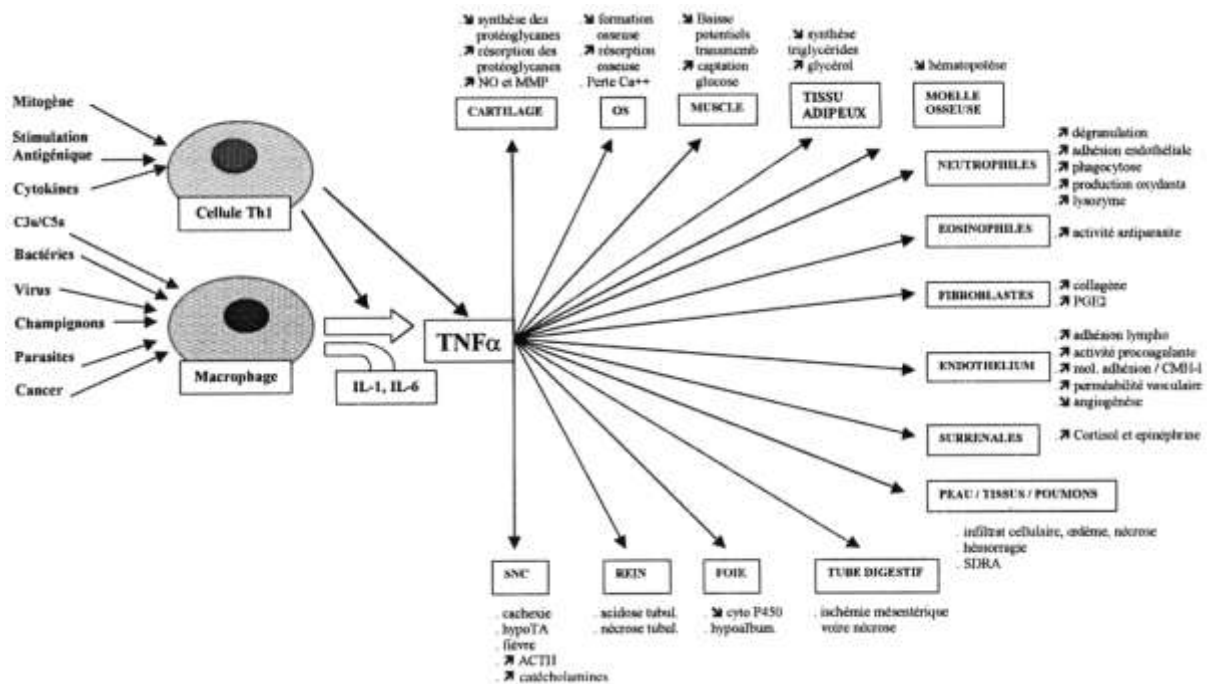


Figure 9 : Les différentes actions du TNF alpha [14]

B- INFLIXIMAB

L'infliximab a obtenu son AMM en France en 1999. [11]

1- STRUCTURE

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique composé des régions variables Fab d'un anticorps murin et de la région constante Fc d'une immunoglobuline IgG1 humaine. [10, 18, 19, 20]

Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant. [10]

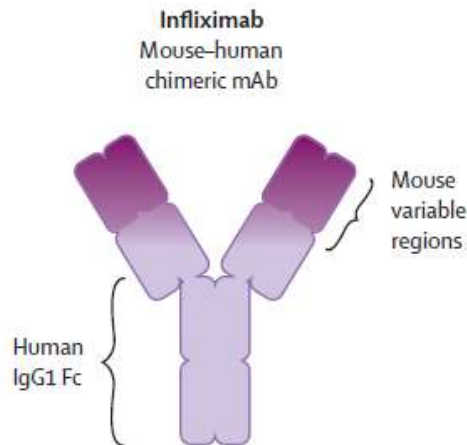


Figure 10 : Structure de l'infliximab [20]

2- MECANISME D'ACTION

L'infliximab présente deux sites de fixation au TNF- α et se fixe avec une grande affinité et une grande spécificité aux formes solubles et transmembranaires de celui-ci mais pas à la lymphotoxine (TNF- β). [10, 20, 21, 22]

Une fois lié au TNF- α , l'infliximab forme un complexe stable et durable avec la cytokine ce qui conduit à la perte totale de l'activité du TNF- α . Il ne peut plus ni se lier à son récepteur ni l'activer. [10, 15, 21, 23, 26]

Il peut se lier aux formes monomériques (inactives) et trimériques (actives) du TNF alpha soluble. [20, 24]

La fixation de l'infliximab sur le TNF- α membranaire entraîne la cytotoxicité dépendante du complément et la cytotoxicité dépendante des anticorps ce qui conduit à une lyse de la cellule ou des lésions de certaines fonctions de ces cellules exprimant le TNF- α membranaire. [15, 19, 20, 21, 23, 26]

Il y a une réduction de l'inflammation par la neutralisation directe de l'activité du TNF- α . [22]

C- ETANERCEPT

L'étanercept a obtenu son AMM en France en 2000. [11]

1- STRUCTURE

L'étanercept est une protéine de fusion dimérique composée de deux domaines extracellulaires du récepteur p75 humain au TNF- α couplé au domaine Fc d'une IgG1 humaine. [10, 16, 19, 22, 25]

Le couplage au fragment d'une IgG1 humaine a pour seul but d'augmenter la demi-vie de la molécule. [22, 24, 25]

Il est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. [10]

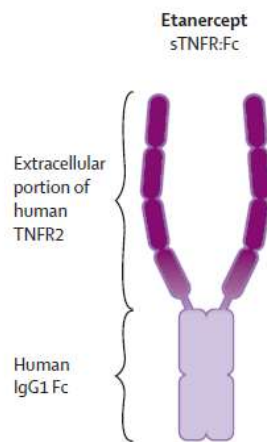


Figure 11 : Structure de l'étanercept [20]

2- MECANISME D'ACTION

L'étanercept est capable de fixer le TNF- α ainsi que la lymphotoxine (TNF- β). [20, 24, 26]

Il fixe le TNF- α membranaire (lié à son récepteur) et la forme trimérique du TNF- α soluble (libre) et forme des complexes instables avec ce dernier. [20, 24, 27]

La liaison au TNF- α membranaire est réversible. [15, 26]

L'étanercept va se comporter comme un antagoniste compétitif de la liaison du TNF- α à son récepteur membranaire. Le TNF- α est rendu biologiquement inactif et par conséquent les réponses cellulaires médiées par celui-ci sont bloquées. Il module également les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (cytokines, adhésines, protéinases) dont l'activité est régulée par le TNF- α . [10, 27]

Il va piéger le TNF circulant et l'empêcher d'atteindre ses récepteurs membranaires. [25]

Il agit comme un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à son récepteur et empêche ainsi la conduction intracellulaire du signal. L'activité proinflammatoire induite par le TNF- α est inhibée. [10, 16, 22]

La fixation de l'étanercept sur le TNF- α membranaire n'entraîne pas de lyse cellulaire. [15, 21]

D- ADALIMUMAB

L'adalimumab a obtenu son AMM en France en 2003. [11]

1- STRUCTURE

L'adalimumab est un anticorps monoclonal complètement humanisé composé de la région constante et variable d'une IgG1 humaine dirigé contre le TNF- α . [16, 19, 22, 27]

C'est un anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. [10]

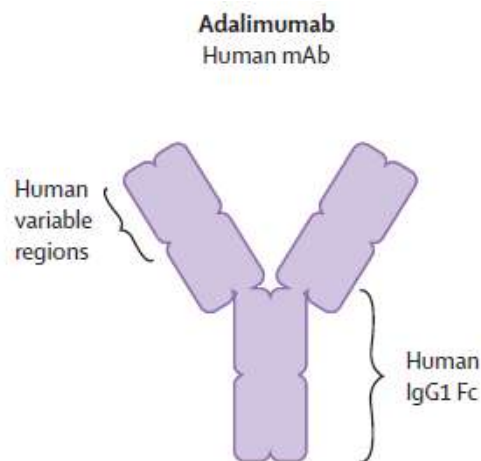


Figure 12 : Structure de l'adalimumab [20]

2- MECANISME D'ACTION

L'adalimumab a deux sites de fixation pour le TNF- α et possède une grande spécificité et une grande affinité pour celui-ci. Il ne se fixe pas au TNF- β (lymphotoxine). [17, 20, 21]

Il se lie à la fois à la forme soluble (libre) et membranaire (lié à son récepteur) du TNF- α . Il forme des complexes stables et durables avec les formes monomériques et trimériques de la forme soluble. [16, 21, 27]

Une fois fixé au TNF- α , l'adalimumab neutralise la fonction biologique de ce dernier en empêchant son interaction avec les récepteurs p55 et p75 situés à la surface cellulaire. Ceci se traduit par une diminution du taux des marqueurs de l'inflammation et des cytokines pro-inflammatoires. Les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF- α sont modulées ainsi que les variations des taux de molécules d'adhésion responsables de la migration des taux de leucocytes. [10, 28]

L'adalimumab fixe le complément et donc peut entraîner la lyse des cellules exprimant du TNF- α à la membrane ou peut causer des lésions de certaines fonctions de ces cellules. [21, 24, 26]

II- INDICATIONS

Dans les maladies inflammatoires chroniques, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires produites en excès et les cytokines anti-inflammatoires dont la sécrétion n'est pas assez élevée pour contrebalancer l'effet des cytokines pro-inflammatoires. [16, 18]

Les anti-TNF- α ne sont jamais des traitements de première intention mais interviennent après l'échec de plusieurs traitements.

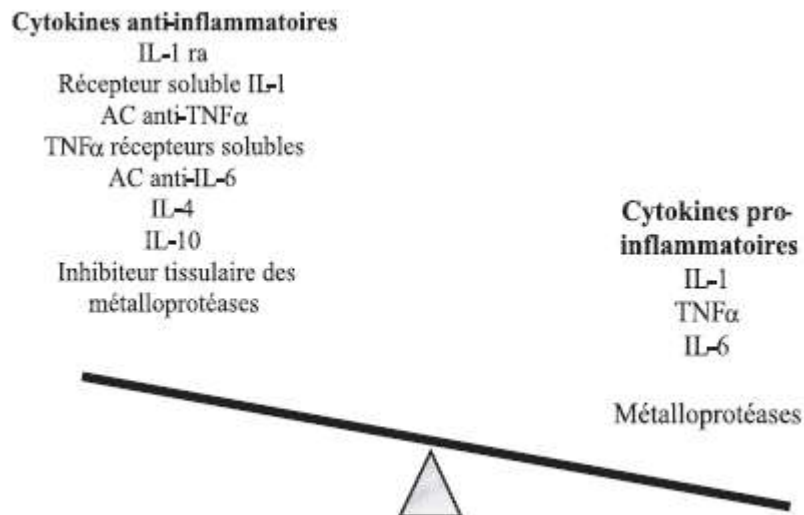


Figure 13 : Déséquilibre entre les cytokines anti-inflammatoires et proinflammatoires [16]

A- POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune qui touche 0,3 à 1,5% de la population et principalement les femmes. Cette maladie se caractérise par une inflammation de la synoviale, qui s'autoentretient puis entraîne une dégradation du cartilage. Cette maladie évolue par poussées et provoque de graves séquelles fonctionnelles. [3, 29]

Les monocytes et les macrophages présents dans le tissu synovial jouent un rôle important en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6. Il existe une élévation modérée des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 mais ceci ne compense pas l'hyperproduction des cytokines pro-inflammatoires. Les récepteurs solubles du TNF- α sont également présents dans le liquide synovial mais leur nombre est insuffisant pour juguler les effets du TNF- α . Cette production excessive de cytokines est responsable d'une induction de la prolifération des synoviocytes, des lymphocytes T, de molécules d'adhésion entraînant le recrutement de cellules inflammatoires et d'une destruction du cartilage par la stimulation de la synthèse des métalloprotéases MMP-1 et MMP-3. [13, 14, 24]

L'inhibition du TNF- α permet une prévention ou une amélioration de l'arthrite. [13]

Les 3 inhibiteurs du TNF- α commercialisés possèdent l'AMM pour cette indication. [30]

B- MALADIE DE CROHN

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire intestinale évoluant par poussées entrecoupées de rémissions. [33, 34]

Elle touche 10 pour 100000 habitants par an. Il existe une prédisposition génétique. Elle peut siéger sur l'ensemble du tube digestif mais les atteintes de l'iléon et des régions adjacentes du colon sont les plus fréquentes. [1, 3]

Cette maladie se caractérise par des épisodes de diarrhées, de douleurs abdominales, de fièvre et de perte pondérale. Elle évolue progressivement en une maladie plus complexe avec des rétrécissements de l'intestin (sténoses) aux endroits où la muqueuse est épaissie par l'inflammation et une formation de canaux (fistules) qui reflètent l'extension de l'inflammation aux tissus avoisinants. [1, 33]

Il existe dans la paroi intestinale un infiltrat de cellules pro-inflammatoires activées. Ces cellules sont responsables de production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF- α ce qui aboutit à une inflammation digestive. Il y a une inhibition de l'apoptose, donc une augmentation de survie de ces cellules pro-inflammatoires, ce qui explique la chronicité de l'inflammation. [32, 34]

Le TNF- α a un rôle central dans cette pathologie. On note une concentration élevée de cette cytokine dans la muqueuse intestinale, les selles, le sérum, les cellules mononucléées de la *lamina propria* ou le sang périphérique. [34]

L'infliximab et l'adalimumab possèdent une indication pour la maladie de Crohn. [30]

C- SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

La spondylarthrite ankylosante est une maladie touchant surtout la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques du bassin, qui se caractérise par l'apparition de lésions inflammatoires et la formation d'ossification. [35, 38]

Cette maladie touche entre 0,5 et 2% de la population générale. Il y a une prédominance masculine et une prédisposition génétique. La spondylarthrite ankylosante apparaît chez l'adulte jeune. [37]

Cette maladie débute par des douleurs lombaires et des fesses irradiant en arrière des cuisses et peut évoluer vers une fusion entre le bassin et le sacrum et entre les vertèbres. Ceci peut aboutir à une inflammation sévère qui conduit à un enraidissement. [39]

Il existe un stress mécanique qui induit l'expression de nombreux gènes dont celui de certaines cytokines (IL-1, IL-8, TNF- α , TGF- β) et de molécules d'adhésion provoquant des microtraumatismes responsables de phénomènes de cicatrisation locaux. En effet, des infiltrats constitués de lymphocytes T et de macrophages ont été mis en évidence. Ces cellules sont responsables d'une forte production de TNF- α dont les concentrations sont élevées dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. [38, 40]

L'infliximab, l'étanercept et l'adalimumab ont une indication pour la spondylarthrite ankylosante. [30]

D- PSORIASIS EN PLAQUES

Le psoriasis est une dermatose érythémateuse d'évolution chronique. Cette pathologie touche 2 à 3% de la population. [3]

Cette pathologie sera développée dans la troisième partie.

Les 3 anti-TNF α commercialisés possèdent une indication dans le psoriasis en plaques. [30]

E- RHUMATISME PSORIASIQUE

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire avec une atteinte asymétrique, oligoarticulaire touchant préférentiellement les articulations interphalangiennes distales des doigts et des orteils. [3, 41]

On note la présence d'un infiltrat cellulaire et une augmentation de la vascularisation. Le TNF- α est associé à la destruction osseuse et cartilagineuse du rhumatisme psoriasique. [23, 42]

L'infliximab, l'étanercept et l'adalimumab ont une AMM pour le rhumatisme psoriasique. [30]

F- AUTRES INDICATIONS

L'infliximab possède en plus une indication pour la rectocolite hémorragique qui est une maladie inflammatoire chronique intestinale. L'adalimumab et l'éta nercept ont une AMM pour l'arthrite juvénile idiopathique qui est une pathologie rhumatismale touchant des personnes de moins de 16 ans. [10, 30]

- Traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate → **infiximab, éta nercept, adalimumab**
- Traitement de la polyarthrite sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le méthotrexate → **infiximab, éta nercept, adalimumab**
- Traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans (→ **éta nercept**) ou de 13 à 17 ans (→ **adalimumab**) en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate
- Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur → **infiximab, éta nercept, adalimumab**
- Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel → **infiximab, éta nercept, adalimumab**
- Maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré → **infiximab, adalimumab**
- Maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive) → **infiximab**
- Rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement comprenant corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué → **infiximab**
- Psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie → **infiximab, éta nercept, adalimumab**

Tableau 4 : Indications des anti-TNF alpha selon l'autorisation de mise sur le marché [31]

G- NOUVELLES INDICATIONS POTENTIELLES

Les anti-TNF α ont été testés au cours d'autres maladies autoimmunes et/ou inflammatoires systémiques telles que les vascularites systémiques, les connectivites, la maladie de Behcet, la maladie de Still de l'adulte, l'amylose AA, etc. [25, 31, 43]

A ce jour, les données sont encore insuffisantes pour pouvoir recommander l'utilisation des anti-TNF α pour traiter ces pathologies. [31]

- Vascularites systémiques
 - Maladie de Horton
 - Maladie de Takayasu
 - Vascularites ANCA-positives
 - Vascularites de la polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse
- Maladie de Behcet
- Connectivites
 - Syndrome de Gougerot-Sjögren
 - Lupus érythémateux systémique
 - Myopathies inflammatoires
 - Sclérodermie systémique
- Sarcoïdose
- Maladie de Still de l'adulte
- Amylose AA
- TNF- α receptor associated syndrome (TRAPS)

Tableau 5 : Autres maladies auto-immunes et/ou inflammatoires systémiques au cours desquelles les anti-TNF alpha ont été testés (hors AMM) [31]

III- EFFICACITE DES ANTI-TNF ALPHA

Nous allons étudier l'efficacité des anti-TNF α dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis.

A- POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

L'étude de l'évolution de la maladie s'appuie sur différents critères :

- les critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Une réduction des signes et symptômes est définie comme au moins équivalente à une amélioration de 20% (ACR 20), de 50% (ACR 50) ou de 70% (ACR 70) du nombre d'articulations enflées et douloureuses et de 3 des 5 critères suivants :
 - évaluation globale par le médecin
 - évaluation globale par le patient
 - mesure de la capacité fonctionnelle
 - douleur et limitation physique
 - vitesse de sédimentation (VS) et Protéine C Réactive (CRP).

L'ACR 20 représente la limite de pertinence clinique, l'ACR 50 une efficacité très raisonnable et l'ACR 70 une très bonne efficacité.

- Le Health Assessment Questionnaire (HAQ) qui est un questionnaire d'auto-évaluation interrogeant le patient sur ses aptitudes à réaliser un certain nombre d'activités de la vie quotidienne durant la semaine précédente. [10, 14, 16]

On parle de rémission lorsque le patient remplit 5 critères pendant au moins 2 mois consécutifs : raideur matinale inférieure ou égale à 15 minutes, absence de fatigue, absence de douleur articulaire, absence de synovite et une vitesse de sédimentation inférieure à 30 mm à la première heure. En pratique, la rémission est déterminée par le Disease Activity Score (DAS). Ce score est un indice statistique d'activité de la maladie prenant en compte le nombre d'articulations douloureuses et gonflées (déterminées sur 28 articulations, DAS28, ou 44, DAS44), la VS et l'activité globale de la maladie. [16, 38]

Il y a rémission de la maladie lorsque le DAS44 est inférieur à 1,6 ou quand le DAS28 est inférieur à 2,6. [38]

Chez les patients traités par anti-TNF α , on note une diminution des douleurs, du gonflement articulaire, du dérouillage matinal, de la fatigue et une amélioration de la qualité de vie. Il y a également une diminution de la CRP, de la VS et un ralentissement des dégradations radiologiques à long terme. [46]

1- INFLIXIMAB

Les critères d'évaluation principaux des études suivantes sont la réduction des signes et des symptômes selon ceux de l'ACR, la prévention de la destruction articulaire et l'amélioration des capacités fonctionnelles. [10]

Lors de l'étude ATTRACT, 428 patients traités antérieurement par méthotrexate ont été randomisés. Ces patients ont reçu soit du placebo, soit 3 mg/kg d'infliximab, soit 10 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. [10]

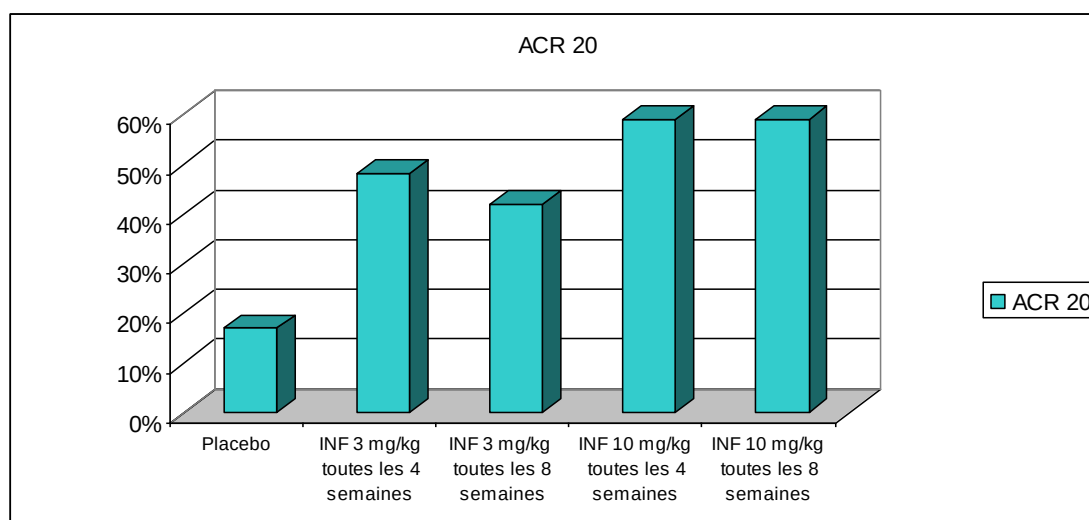
Une réponse très rapide a été observée dès la deuxième semaine de traitement. [16]

Une efficacité clinique et radiologique (diminution de la vitesse de destruction articulaire) a été observée dans les groupes traités par infliximab à la semaine 54.

Le pourcentage de patients atteignant l'ACR 20 à la semaine 54 est de :

- 17% dans le groupe placebo,
- 42% dans le groupe traité par 3mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines,
- 48% dans le groupe traité par 3 mg/kg d'infliximab toutes les 4 semaines,
- 59% dans le groupe traité par 10 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines,
- 59% dans le groupe traité par 10 mg/kg d'infliximab toutes les 4 semaines.

Les effets observés à la semaine 54 ont été maintenus jusqu'à la semaine 102. [10, 29]



Graphique 1: Pourcentage de patients atteignant l'ACR 20 à la semaine 54 [10, 29]

L'étude ASPIRE évalue les réponses à la semaine 54 chez 1004 patients naïfs au méthotrexate. Tous les patients ont reçu du méthotrexate et soit du placebo, soit 3mg/kg d'infliximab, soit 6 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines.

Une efficacité clinique et structurale de l'association méthotrexate/infliximab a été démontrée. En effet, à la semaine 54, cette association a conduit à une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes mesurée par la proportion de patients qui ont répondu à l'ACR 20, l'ACR 50 et l'ACR 70. On note également un ralentissement du taux de progression des dommages structuraux aux semaines 30 et 54 des groupes méthotrexate et infliximab comparé au méthotrexate seul. [10, 29]

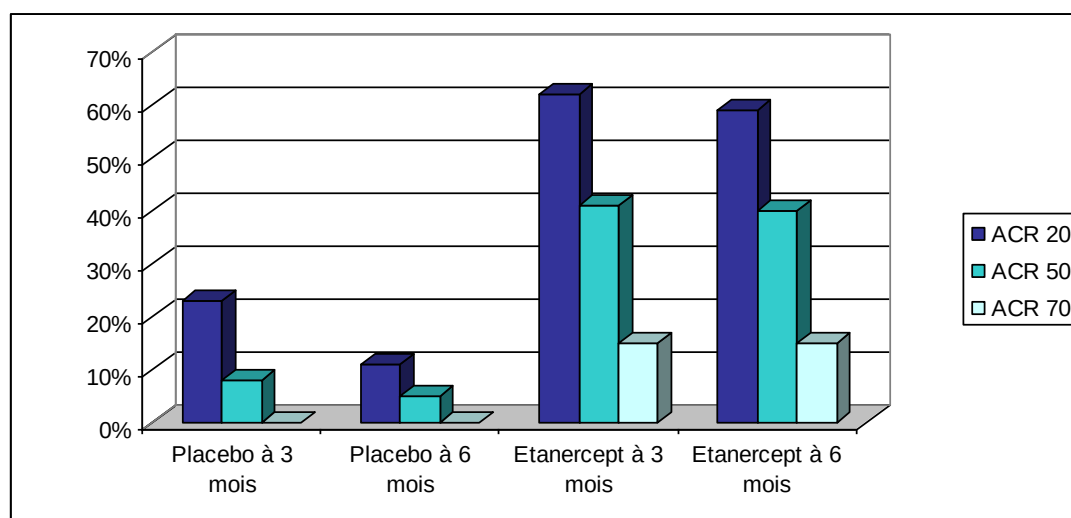
2- ETANERCEPT

Une étude a évalué l'efficacité de l'éтанercept *versus* placebo chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. 234 patients ont été randomisés et ont reçu soit 10 mg d'éтанercept, soit 25 mg d'éтанercept deux fois par semaine pendant six mois.

Dès la deuxième semaine, on observe une amélioration de l'index d'incapacité, de l'index de vitalité et de l'index de santé mentale chez 85% des patients. A 6 mois, il y a une réponse clinique significative dans le groupe placebo par rapport au placebo.

L'ACR 20 est atteint par 62% et 59% des patients sous éтанercept, 23% et 11% des patients sous placebo respectivement à 3 et 6 mois. L'ACR 50 est atteint par 41% et 40% du groupe éтанercept, 8% et 5% du groupe placebo respectivement à 3 et 6 mois. Environ 15% des patients traités par éтанercept ont eu une réponse ACR 70 à 3 et 6 mois comparativement à moins de 5% des patients sous placebo.

Tous les domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par éтанercept. [10, 16]



Graphique 2 : Proportion de patients obtenant une réponse ACR à 3 et 6 mois. [10, 16]

L'étude TEMPO a montré que 49% des patients recevant l'association étanercept/méthotrexate ont eu une réponse ACR 70 contre 22% des patients recevant le méthotrexate seul. On observe une rémission complète avec un DAS 44 inférieur à 1,6 chez 40% des patients du groupe bithérapie et 19% des patients du groupe méthotrexate. [44]

3- ADALIMUMAB

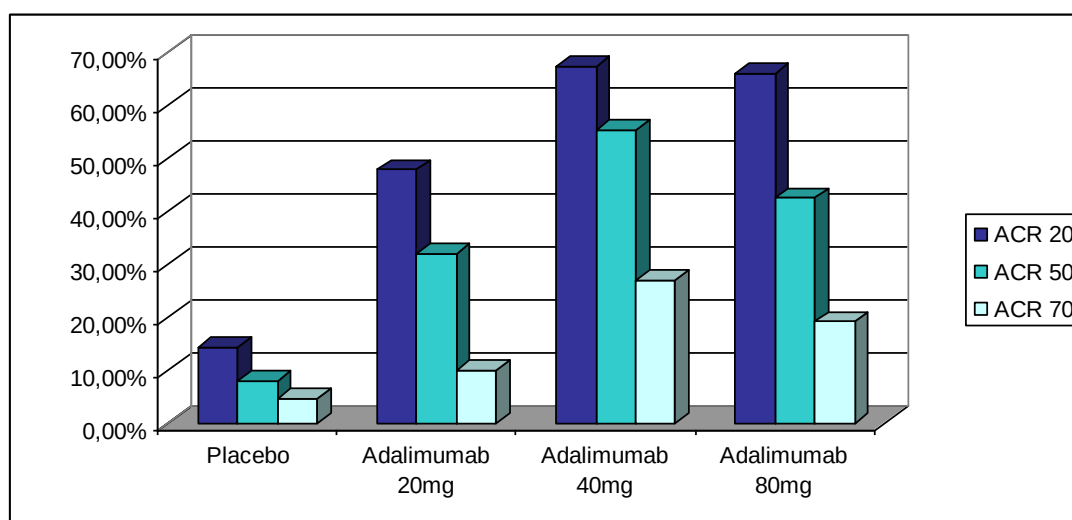
L'étude I comprend 271 patients divisés en quatre groupes : 62 patients dans le groupe placebo, 69 dans le groupe adalimumab 20 mg, 67 dans le groupe adalimumab 40 mg et 73 dans le groupe adalimumab 80 mg toutes les deux semaines pendant 24 semaines. Ces patients recevaient en même temps du méthotrexate.

Le critère principal d'évaluation de cette étude est le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la semaine 24.

Une réponse a été observée après une semaine de traitement. Les réponses ACR sont regroupées dans le tableau ci-dessous. [10, 17]

Réponses ACR à la semaine 24	Placebo	Adalimumab 20mg	Adalimumab 40mg	Adalimumab 80mg
ACR 20	14,5%	47,8%	67,2%	65,8%
ACR 50	8,1%	31,9%	55,2%	42,5%
ACR 70	4,8%	10,1%	26,9%	19,2%

Tableau 6 : Réponses ACR à la semaine 24 [17]



Graphique 3 : Réponses ACR à la semaine 24 [17]

On observe une amélioration statistiquement significative des réponses ACR chez les patients traités par adalimumab par rapport au groupe placebo. [10]

Une amélioration de la réponse ACR a également été démontrée dans une autre étude qui évalue l'efficacité de l'adalimumab par rapport au placebo. Les réponses ACR 20, 50 et 70 ont été meilleures dans le groupe adalimumab comparé au groupe placebo à la semaine 26. On constate également une diminution du nombre d'articulations douloureuses et du nombre d'articulations enflées. [10, 45]

L'étude ARMADA montre qu'au bout de cinq ans, 32% des patients sous adalimumab ont diminué leur dose de corticoïdes et 31% l'ont arrêtée totalement. [44]

B- MALADIE DE CROHN

Le critère principal de jugement est une diminution du Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ou indice de Best. Le CDAI est obtenu en faisant la somme des scores de chaque rubrique de l'indice de Best. [3, 34]

Ces rubriques sont les suivantes :

- Nombre quotidien de selles liquides ou très molles
→ Somme hebdomadaire multipliée par 5
- Douleur abdominale
0 = aucune ; 1 = minime ; 2 = modérée ; 3 = sévère
→ Somme hebdomadaire multipliées par 5
- Bien être général
0 = bon ; 1 = discrètement inférieur à la normale ; 2 = mauvais ; 3 = très mauvais ; 4 = extrêmement mauvais
→ Somme hebdomadaire multipliée par 7
- Nombre d'autres localisations
Arthrite ; arthralgies ; iritis ; uvéite ; érythème noueux ; pyoderma gangrenosum ; stomatite aphteuse ; fissure ; fistule ou abcès anal ; autre fissure
→ Nombre d'items multiplié par 20

- Prise d'un antidiarrhéique
→ Non = 0 ; Oui = 30
- Présence d'une masse abdominale
0 = aucune ; 2 = possible ; 5 = certaine
→ Chiffre multiplié par 10
- Hématocrite normal (homme = 47 ; femme = 42)
→ Différence exprimée en % et soustraite ou additionnée [10]

On parle de rémission lorsque le CDAI est inférieur à 150, la maladie est active lorsque le score est compris entre 150 et 450 et très sévère si le score est supérieur à 450. [10, 14, 34]

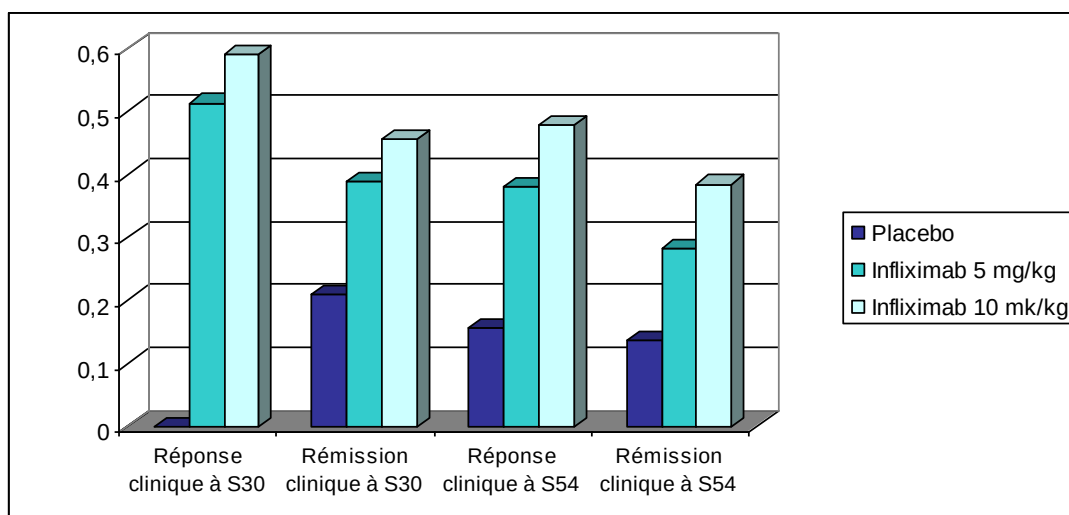
Chez les patients traités par anti-TNF α , les signes améliorés sont les douleurs abdominales, le nombre de selles, les fistules, la CRP et la VS. [46]

1- INFLIXIMAB

L'étude ACCENT I évalue l'efficacité de l'infliximab dans la maladie de Crohn active, sévère en traitement d'entretien. 573 patients ont reçu une dose unique d'infliximab 5 mg/kg à la semaine 0. 30,7% des patients avaient un traitement concomitant (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs). A la semaine 2, 335 patients ont montré une réponse clinique et ces patients ont été divisés en 3 groupes : un groupe placebo (110 personnes), un groupe infliximab à la dose de 5 mg/kg (113 personnes), un groupe infliximab à la dose de 10 mg/kg (112 personnes). Ils ont reçu une injection à la semaine 2, à la semaine 6 puis toutes les 8 semaines. Le critère d'évaluation principal était le taux de patients en rémission clinique à la semaine 30. [10, 34]

	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg
SEMAINE 30			
Réponse clinique	27,3%	51,3%	59,1%
Rémission clinique	20,9%	38,9%	45,5%
SEMAINE 54			
Réponse clinique	15,5%	38,1%	47,7%
Rémission clinique	13,6%	28,3%	38,4%
Réponse clinique : diminution du CDAI $\geq 25\%$ et ≥ 70 points.			

Tableau 7 : Résultats de l'étude ACCENT I [10, 34]



Graphique 4 : Résultats de l'étude ACCENT I

Au bout d'un an de traitement, le nombre de patients en rémission clinique est plus important dans le groupe infliximab que dans le groupe placebo. [34]

On constate également une amélioration des paramètres de qualité de vie et une diminution des hospitalisations dues à la maladie et du recours aux corticoïdes dans le groupe infliximab par rapport au groupe placebo aux semaines 30 et 54. [10]

2- ADALIMUMAB

L'étude CLASSIC I évalue l'induction d'une rémission clinique chez 299 patients naïfs d'anti-TNF α . Les patients ont été randomisés en quatre groupes :

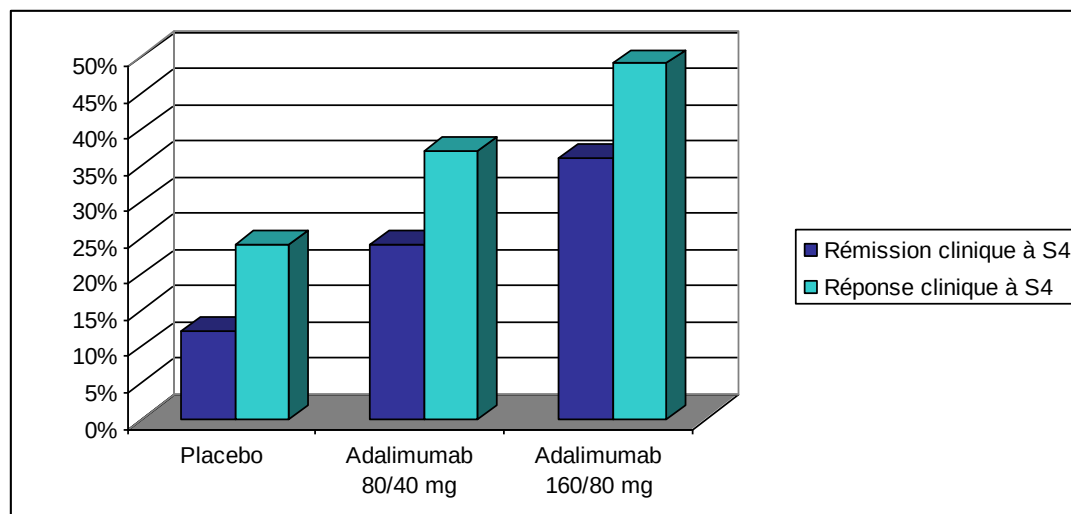
- Placebo aux semaines 0 et 2
- 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2
- 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2
- 40 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2.

Certains patients ont continué à recevoir des traitements concomitants (aminosalicylés, corticoïdes et/ou immunomodulateurs) pendant l'étude.

Les critères principaux d'évaluation étaient l'obtention d'une réponse clinique ou d'une rémission à la semaine 4. [10, 34]

	Placebo	Adalimumab 80/40 mg	Adalimumab 160/80 mg
Rémission clinique	12%	24%	36%
Réponse clinique	24%	37%	49%

Tableau 8 : Résultats de l'étude CLASSIC I à la semaine 4 [10, 34]



Graphique 5 : Résultats de l'étude CLASSIC 1 à la semaine 4

Le taux de rémission est plus important dans le groupe adalimumab comparé au groupe placebo. [36]

On observe une plus grande amélioration du score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) chez les patients ayant reçu l'adalimumab 80/40 mg et 160/80 mg par rapport au groupe placebo. [10]

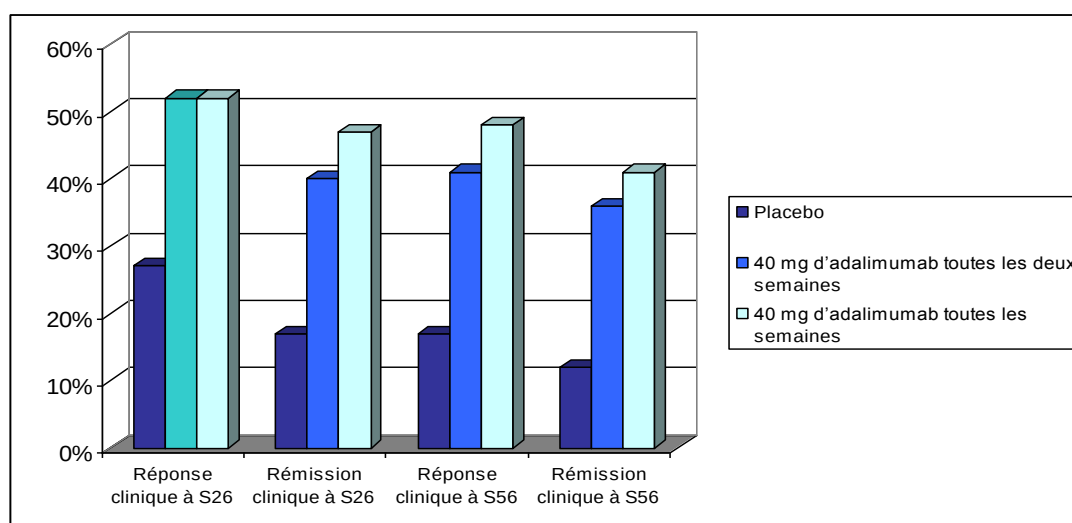
L'étude GAIN évalue l'induction d'une rémission clinique chez 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab. Le groupe adalimumab a montré un plus grand nombre de patients entrant en phase de rémission comparé au groupe placebo à la semaine 4. Il y a également une amélioration du score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) à la semaine 4 chez les patients du groupe adalimumab par rapport au groupe placebo. [10, 34]

L'étude CHARM évalue le maintien de la rémission clinique chez 854 patients qui ont reçu en ouvert 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. A la quatrième semaine,

les patients ont été divisés en trois groupes : un groupe placebo, un groupe adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, un groupe adalimumab 40 mg toutes les semaines pendant une durée totale de 56 semaines. 48% des patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 4 avaient précédemment été exposés à un autre traitement anti-TNF α . [10, 34]

	Placebo	40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines	40 mg d'adalimumab toutes les semaines
SEMAINE 26			
Réponse clinique	27%	52%	52%
Rémission clinique	17%	40%	47%
SEMAINE 56			
Réponse clinique	17%	41%	48%
Rémission clinique	12%	36%	41%

Tableau 9 : Résultats de l'étude CHARM [10, 34]



Graphique 6 : Résultats de l'étude CHARM

On constate que le pourcentage de rémission est plus élevé dans le groupe adalimumab par rapport au groupe placebo. [10, 34]

C- SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

On peut évaluer la sévérité de la maladie grâce au score de BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) qui est basé sur le ressenti du patient et au score de BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) qui est un indice fonctionnel.

La maladie est active lorsque le BASDAI est supérieur à 4 au moins à deux reprises (à 3 mois d'intervalle). [47]

▪ 1- Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ? ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Aucune Très sévère										
▪ 2- A quel degré situeriez-vous la douleur générale au cou, au dos ou aux hanches ? ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Aucune Très sévère										
▪ 3- A quel degré situeriez-vous la douleur ou l'enflure articulaire générale ailleurs qu'au cou, au dos ou aux hanches ? ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Aucune Très sévère										
▪ 4- A quel degré situeriez-vous l'inconfort lié aux zones sensibles au toucher ou à la pression ? ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Aucune Très sévère										
▪ 5- A quel degré situeriez-vous votre raideur matinale générale à partir du réveil ? ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Aucune Très sévère										
▪ 6- Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir du réveil ? ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0h 1/2h 1h 1,5h Plus de 2h										
METHODE DE CALCUL : calculer la moyenne aux réponses 5 et 6. Puis calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur aux 4 premières questions). Le score va de 0 à 10.										

Tableau 10 : Score de BASDAI [47, 48]

Il existe une incapacité fonctionnelle importante lorsque le score de BASFI est supérieur à 4 au moins à deux reprises (à 3 mois d'intervalle). [47]

- 1- Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur?

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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?

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sans difficulté Impossible

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

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sans difficulté Impossible

- 4- Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accoudoirs sans utiliser vos mains ou toute autre aide?

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sans difficulté Impossible

- 5- Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide?

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sans difficulté Impossible

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

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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 ?

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sans difficulté Impossible

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

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sans difficulté Impossible

- 9- Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique ?

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sans difficulté Impossible

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

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sans difficulté Impossible

METHODE DE CALCUL : calculer la moyenne des valeurs obtenues aux 10 questions. Le score va de 0 à 10.

Tableau 11 : Score de BASFI

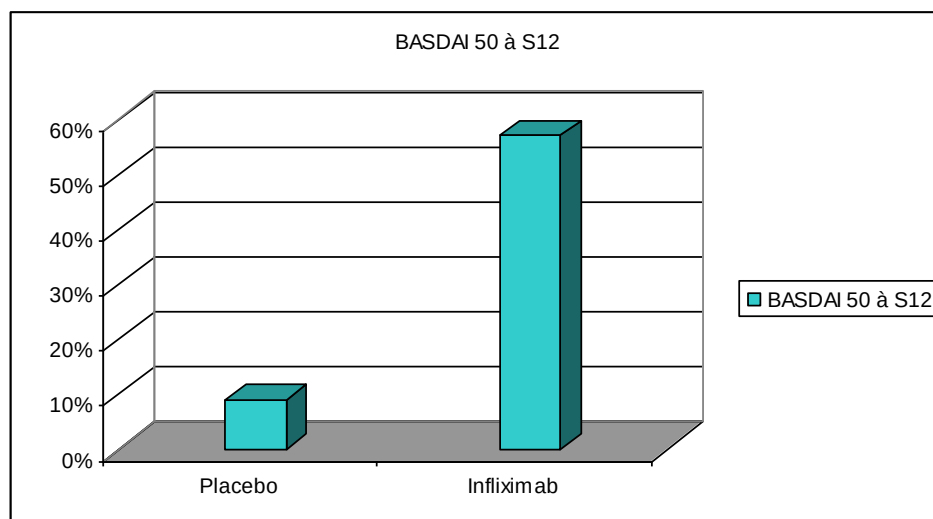
Il existe une autre méthode d'évaluation de la maladie, ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis), qui comprend quatre critères : évaluation globale par le patient, douleur dorsale, BASFI et inflammation. Une amélioration supérieure ou égale à 20%, 50% ou 70% d'au moins 3 des 4 critères ainsi qu'une absence d'aggravation du domaine restant correspond aux critères ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70. [10]

Les anti-TNF α permettent une diminution de l'utilisation de la corticothérapie et diminuent l'inflammation notamment au niveau rachidien et sacro-iliaque. [44]

1- INFLIXIMAB

Une évalue l'efficacité de l'infliximab chez 70 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Les patients reçoivent soit du placebo, soit 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. A la semaine 12, les patients du groupe placebo changent de traitement pour recevoir 5 mg/kg d'infliximab toutes les six semaines jusqu'à la semaine 54.

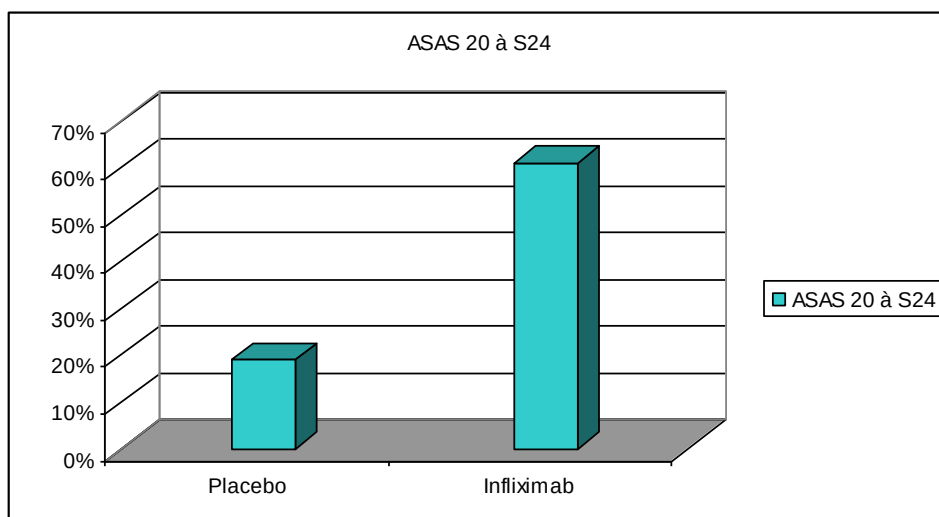
On note une amélioration des signes et symptômes dès la deuxième semaine. A la semaine 12, 9% des patients sous placebo ont obtenu une réponse BASDAI 50 contre 57% des patients sous infliximab. [10]



Graphique 7 : Réponses BASDAI 50 à S12

A la semaine 102, 49 patients ont poursuivi le traitement par infliximab et 61% d'entre eux étaient répondeurs BASDAI 50. [10]

L'étude ASSERT comprend 279 patients qui reçoivent soit du placebo soit 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les six semaines jusqu'à la semaine 24. Puis tous les patients ont été traités par infliximab jusqu'à la semaine 96. Comme dans la première étude, l'amélioration des signes et des symptômes était visible dès la deuxième semaine. A la semaine 24, 19% des patients sous placebo ont eu une réponse ASAS 20 contre 61% des patients sous infliximab. [10]



Graphique 8 : Réponses ASAS 20 à S24

Dans les deux études, la fonction physique et la qualité de vie mesurée par le score BASFI ont été améliorées. [10]

2- ETANERCEPT

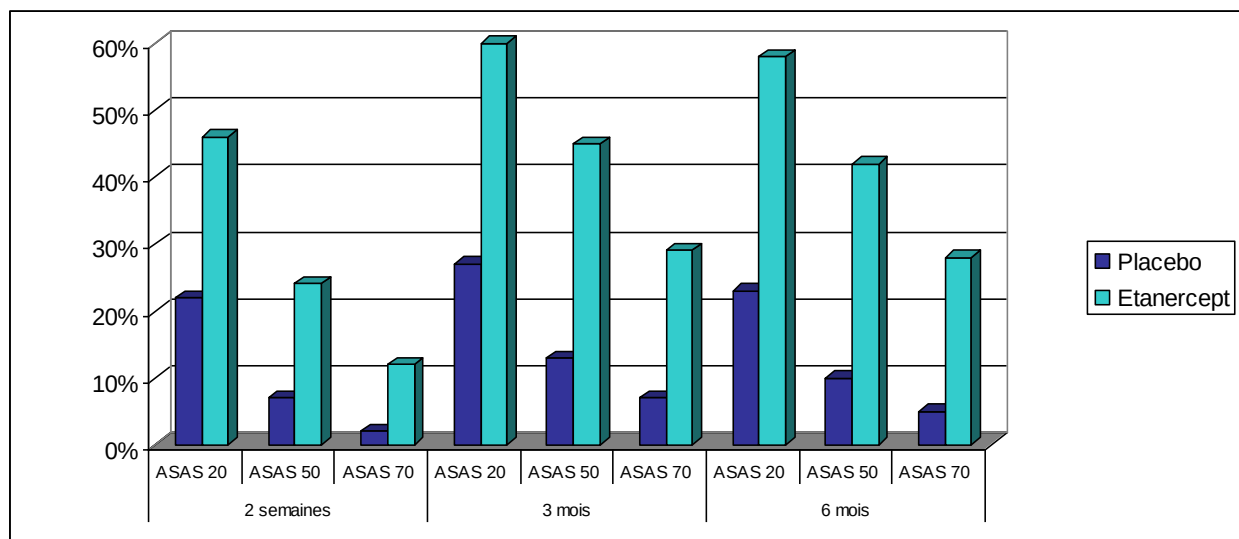
La plus importante des études inclut 277 patients qui étaient libres de continuer leur traitement de fond. 138 patients ont reçu du placebo deux fois par semaine pendant 6 mois et 139 patients ont été traités avec 25 mg d'éтанercept deux fois par semaine pendant 6 mois.

Le critère principal d'efficacité est le pourcentage de patients obtenant une réponse ASAS 20. Des réponses ont été obtenues dès la deuxième semaine de traitement. [10]

Les résultats de l'étude sont regroupés dans le tableau suivant :

	Placebo	Etanercept
2 SEMAINES		
ASAS 20	22%	46%
ASAS 50	7%	24%
ASAS 70	2%	12%
3 MOIS		
ASAS 20	27%	60%
ASAS 50	13%	45%
ASAS 70	7%	29%
6 MOIS		
ASAS 20	23%	58%
ASAS 50	10%	42%
ASAS 70	5%	28%

Tableau 12 : Réponses des patients dans un essai contrôlé contre placebo [10]



Graphique 9 : Réponses des patients dans un essai contrôlé contre placebo

On observe une amélioration chez les patients traités par étanercept comparés au groupe placebo. Cette amélioration s'est maintenue pendant les 6 mois de traitement. [10]

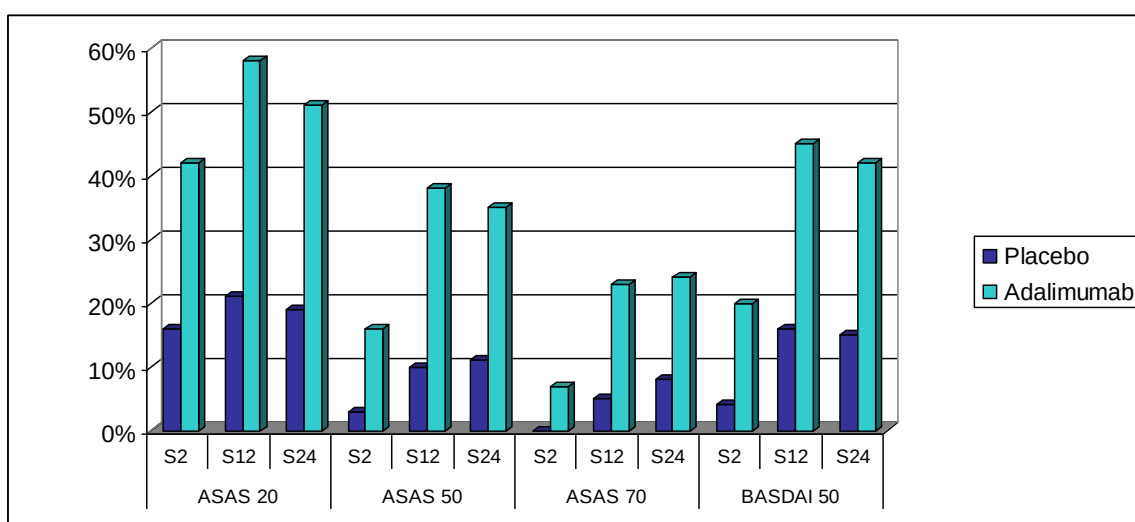
Une autre étude placebo *versus* étanercept montre qu'à la semaine 6, 57% des patients traités par étanercept ont obtenu une réponse BASDAI 50 contre 6% des patients traités par placebo. Dans cette même étude le score ASAS 20 était obtenu chez 78,6% des patients étanercept et 25% des patients placebo. [36]

3- ADALIMUMAB

Dans l'étude I, 315 patients ont été randomisés et ont reçu soit du placebo soit 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines pendant 24 semaines. [10]

	Placebo	Adalimumab
SEMAINE 2		
ASAS 20	16%	42%
ASAS 50	3%	16%
ASAS 70	0%	7%
BASDAI 50	4%	20%
SEMAINE 12		
ASAS 20	21%	58%
ASAS 50	10%	38%
ASAS 70	5%	23%
BASDAI 50	16%	45%
SEMAINE 24		
ASAS 20	19%	51%
ASAS 50	11%	35%
ASAS 70	8%	24%
BASDAI 50	15%	42%

Tableau 13 : Résultats de l'étude I [10, 36]



Graphique 10 : Réponses ASAS de l'étude I

Il y a une amélioration des signes et des symptômes avec l'adalimumab comparé au placebo. Les premières réponses significatives apparaissent dès la deuxième semaine et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. [10]

D- PSORIASIS EN PLAQUES

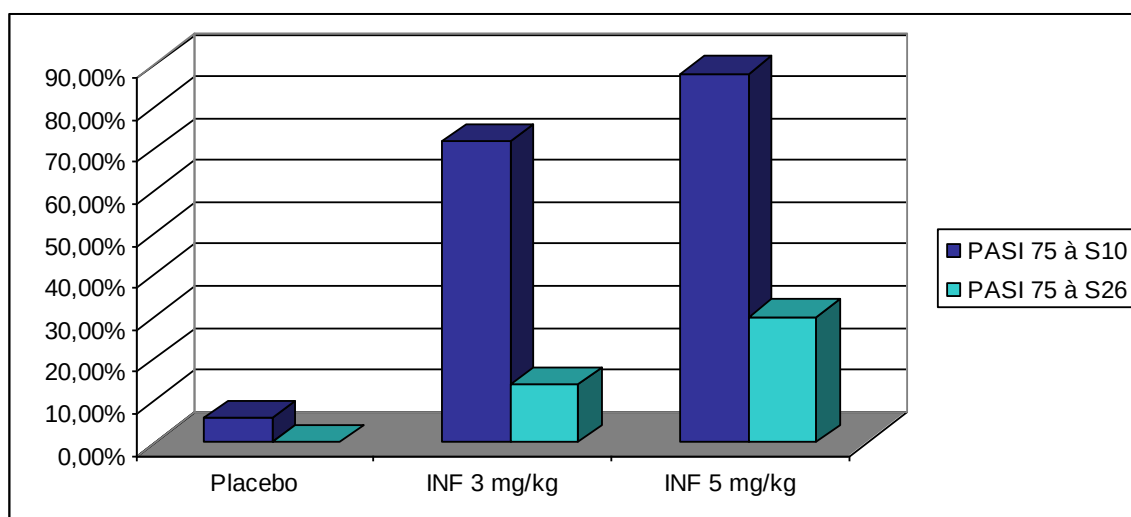
Il existe différents critères sur lesquels on peut s'appuyer pour évaluer l'évolution de la maladie :

- Le PASI (Psoriasis Area Severity Index) est un instrument de mesure de la gravité de la pathologie du point de vue du médecin. On le calcule en prenant en compte les mesures de l'érythème, de l'induration, de la desquamation, de la surface corporelle atteinte et de la région anatomique. Cet index va de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). On considère que le psoriasis est grave lorsque le PASI est supérieur à 10. Le PASI 75 correspond à une diminution d'au moins 75% du PASI initial. Le PASI 100 correspond à une rémission complète. [27, 47]
- Le PGA (Physician Global Assessment) correspond à l'évaluation globale par le médecin de la sévérité de la maladie en 6 points de « clair » à « sévère ». [47]
- Le DLQI (Dermatology Life Quality Index) permet de mesurer la qualité de vie du point de vue du patient. Les critères évalués sont les symptômes, les activités quotidiennes, les loisirs, le travail et études, les relations sociales, le traitement. Le score va de 0 (excellente qualité de vie) à 30 (très mauvaise qualité de vie). [27, 47]
- La surface corporelle atteinte qui est l'estimation du pourcentage de la surface cutanée atteinte. Le psoriasis est modéré à sévère si la surface atteinte est supérieure à 10%. [27]

L'utilisation des anti-TNF α permet de diminuer la desquamation, l'épaississement, la rougeur, la douleur, le prurit et d'améliorer la qualité de vie. [46]

1- INFLIXIMAB

L'étude SPIRIT évalue l'efficacité de l'infliximab en traitement d'induction chez 249 patients précédemment traités par puvathérapie ou par un traitement systémique. Les patients ont reçu soit du placebo, soit 3 mg/kg d'infliximab, soit 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. A la semaine 10, le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 est de 5,9% dans le groupe placebo, 71,7% dans le groupe infliximab 3 mg/kg et 87,9% dans le groupe 5 mg/kg. A la semaine 26 (vingt semaines après la dernière dose), 30% des patients du groupe infliximab 5 mg/kg et 13,8% des patients du groupe infliximab 3 mg/kg étaient répondeurs PASI 75. [10]

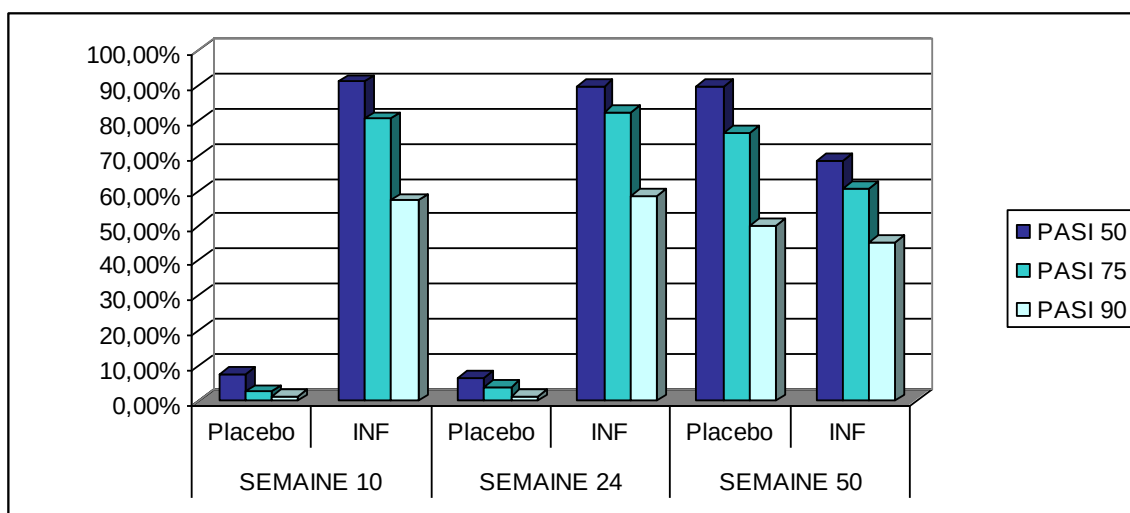


Graphique 11 : Résultats de l'étude SPIRIT

L'étude EXPRESS étudie l'infliximab en traitement d'induction et d'entretien chez 378 patients. 71,4% des patients ont reçu précédemment un traitement par puvathérapie ou un traitement systémique. Les patients ont reçu soit du placebo, soit 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 22 dans le groupe placebo et jusqu'à la semaine 46 pour le groupe infliximab. A la semaine 24, les patients du groupe placebo sont passés dans le groupe d'induction par infliximab 5 mg/kg puis dans le groupe d'entretien par infliximab.

	Placebo → INF 5 mg/kg	INF 5 mg/kg
SEMAINE 10		
PASI 90	1,3%	57,1%
PASI 75	2,6%	80,4%
PASI 50	7,8%	91,0%
PGA de sain (0) ou lésion minime (1)	3,9%	82,9%
PGA de sain (0) ou lésion minime (1) ou légère (2)	18,2%	94,2%
SEMAINE 24		
PASI 90	1,3%	58,3%
PASI 75	3,9%	82,2%
PASI 50	6,5%	89,9%
PGA de sain (0) ou lésion minime (1)	2,6%	73,6%
PGA de sain (0) ou lésion minime (1) ou légère (2)	19,5%	89,1%
SEMAINE 50		
PASI 90	50,0%	45,2%
PASI 75	76,5%	60,5%
PASI 50	89,7%	68,7%
PGA de sain (0) ou lésion minime (1)	67,6%	53,0%
PGA de sain (0) ou lésion minime (1) ou légère (2)	86,8%	67,3%

Tableau 14 : Résultats de l'étude EXPRESS [10]



Graphique 12 : Résultats de l'étude EXPRESS

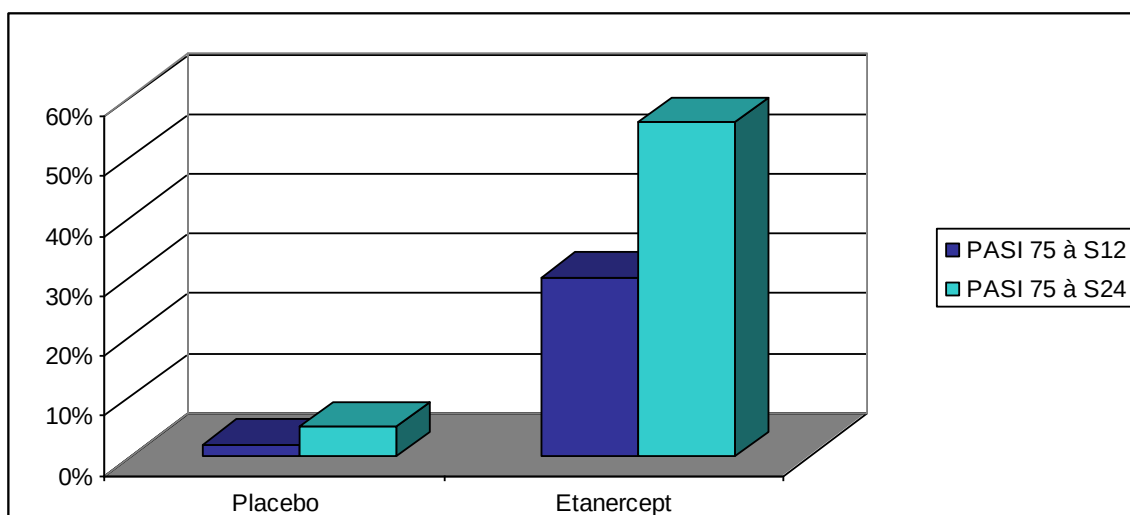
Il y a une amélioration dans le groupe infliximab comparé au groupe placebo dès la deuxième semaine. [10]

Il existe une efficacité en terme d'amélioration de qualité de vie prouvée dans 3 études.

Dans ces études, il a été montré que la diminution du score DLQI était plus importante dans le groupe infliximab que dans le groupe placebo. [27]

2- ETANERCEPT

Une première étude regroupe 112 patients qui ont reçu soit 25 mg d'éтанercept soit du placebo deux fois par semaine pendant 24 semaines. A la semaine 12, il y a significativement plus de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 dans le groupe éتانercept (30%) comparé au groupe placebo (2%). A la semaine 24, 56% des patients sous éتانercept ont une réponse PASI 75 contre 5% des patients sous placebo. [10]



Graphique 13 : PASI 75 à S12 et à S24

Dans une autre étude, les patients reçoivent soit du placebo soit 25 mg d'étanercept deux fois par semaine pendant 12 semaines. La réponse PASI 75 est atteinte par 26% des patients sous étanercept contre 0 sous placebo. L'amélioration moyenne du score PASI est de 46,2% chez les patients sous étanercept et de 8,7% chez les patients sous placebo. [41]

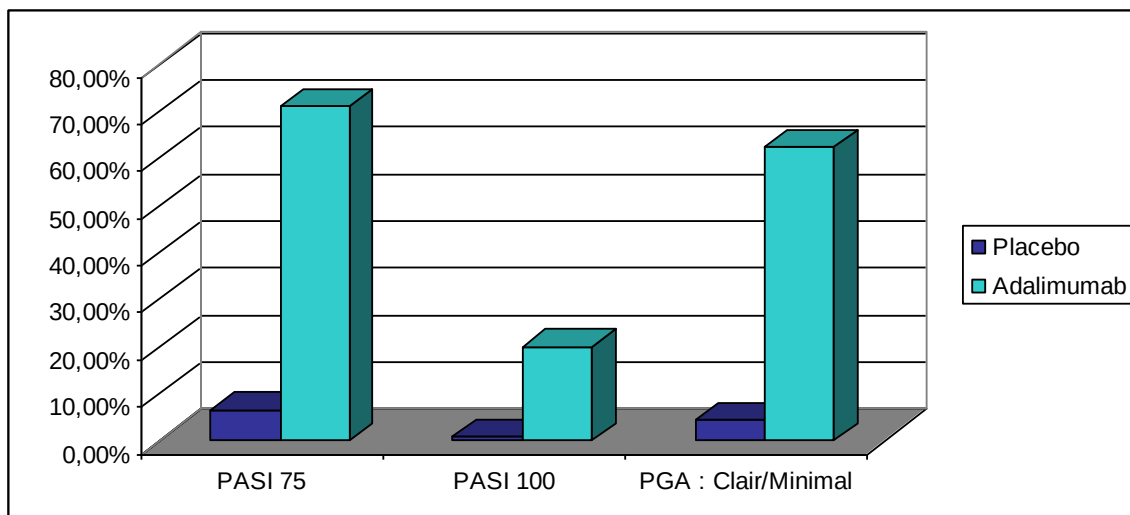
Deux études montrent qu'il existe une amélioration du score DLQI avec l'étanercept par rapport au placebo. [27]

3- ADALIMUMAB

L'étude REVEAL évalue l'efficacité de l'adalimumab chez 1212 patients pendant trois périodes de traitement. Durant la période A, les patients recevaient soit du placebo, soit une dose initiale d'adalimumab de 80 mg suivie de 40 mg une semaine sur 2 à partir d'une semaine après la dose initiale. Les patients rentrant dans la période B sont ceux qui ont obtenu une réponse PASI 75 au bout de 16 semaines et ont ensuite reçu 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux. La période C inclue les patients qui conservent une réponse PASI 75 à la semaine 33. Ces patients ont reçu soit du placebo, soit 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux pendant 19 semaines. [10, 28, 47]

	Placebo	Adalimumab
PASI 75	6,5%	70,9%
PASI 100	0,8%	20,0%
PGA : Clair/Minimal	4,3%	62,2%

Tableau 15 : Résultats d'efficacité de l'étude REVEAL à 16 semaines [10, 28, 47]



Graphique 14 : Résultats d'efficacité de l'étude REVEAL à 16 semaines

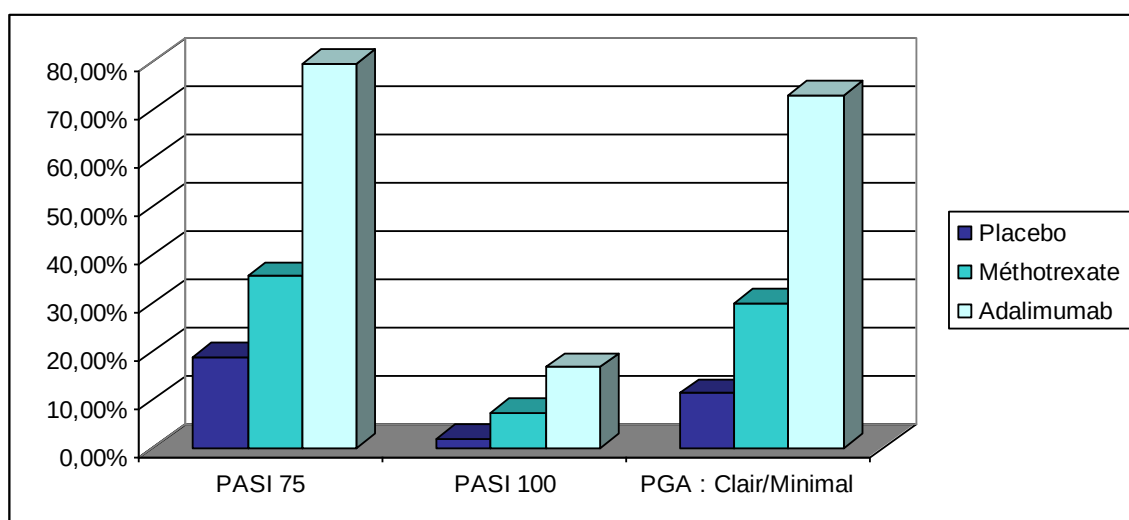
Le pourcentage de réponses PASI 75 est nettement supérieur dans le groupe adalimumab comparé au groupe placebo. Les scores PASI 100 et le PGA sont également meilleurs dans le groupe adalimumab *versus* placebo. [10, 47]

Durant la période B, les réponses PASI 75, PASI 100 et PGA sont restées stables jusqu'à la semaine 33. Durant la période C, à la semaine 52, 4,9% des patients sous adalimumab ont eu une perte de réponse contre 28,4% des patients sous placebo. On note également une amélioration de la qualité de vie (DLQI) des patients sous adalimumab. [47]

L'étude CHAMPION compare l'efficacité de l'adalimumab à celle du méthotrexate et d'un placebo chez 271 patients. Les patients sont divisés en trois groupes : un groupe placebo, un groupe méthotrexate (dose initiale de 7,5 mg augmentée jusqu'à la semaine 12, avec un dose maximale de 25 mg) et un groupe adalimumab (dose initiale de 80 mg suivie de 40 mg une semaine sur deux) pendant une durée de 16 semaines. Le critère principal d'évaluation est le taux de réponses PASI 75 obtenu à la semaine 16. Les critères secondaires sont le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 100, une amélioration du PGA et du DLQI [10, 28, 47]

	Placebo	Méthotrexate	Adalimumab
PASI 75	18,9%	35,5%	79,6%
PASI 100	1,9%	7,3%	16,7%
PGA : Clair/Minimal	11,3%	30,0%	73,1%
Variation moyenne du DLQI (points)	-3,1	-5,4	-9,0

Tableau 16 : Résultats d'efficacité de l'étude CHAMPION à 16 semaines [10, 27, 28, 47]



Graphique 15 : Résultats d'efficacité de l'étude CHAMPION à la semaine 16

Les résultats sur le PASI 75 sont meilleurs dans le groupe adalimumab comparé au placebo. Il existe également une différence statistiquement significative en faveur de l'adalimumab par rapport au méthotrexate (mais la titration lente du méthotrexate ne permet pas de dire que l'efficacité de celui-ci soit optimale à la semaine 16). En ce qui concerne les critères secondaires, l'adalimumab obtient de meilleurs résultats par rapport au placebo et au méthotrexate. On observe également une amélioration de la qualité de vie. [10, 47]

Une autre étude évalue l'efficacité de l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines chez 9 patients pendant 20 semaines. A la semaine 12, 66,6% des patients présentaient une réponse PASI 50, 55,9% une réponse PASI 75 et 11,1% une réponse PASI 90. A la semaine 20, la réponse PASI 50 était observée chez 75% des patients, la réponse PASI 75 chez 62,5% et la réponse PASI 90 chez 37,5%. A la semaine 12, on observe une diminution des plaques psoriasiques suivie d'une légère amélioration à la semaine 20. [49]

L'efficacité de l'adalimumab a été étudiée chez 148 patients qui ont été divisés en trois groupes : un groupe placebo, un groupe adalimumab à 40 mg toutes les deux semaines et un groupe adalimumab à 40 mg toutes les semaines. La réponse PASI 75 et le PGA étaient meilleurs dans le groupe adalimumab comparé au groupe placebo [50]



Figure 14 : Apparences des plaques psoriasiques à S12 lors d'un traitement par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines [50]

E- ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE

Malgré une efficacité prouvée, il existe tout de même 10 à 15 % de non répondeurs à ces traitements. [51]

L'échappement est défini comme une aggravation de l'activité de la maladie après une réponse primaire. [52]

Il y a une différence d'efficacité entre chaque individu entre les différentes molécules anti-TNF α . Par conséquent, il est possible de faire une rotation d'un anti-TNF α à l'autre. Mais le pourcentage de maintien thérapeutique du second anti-TNF α est plus faible si le premier a été interrompu suite à un manque d'efficacité. Des études ont montré que lorsque deux anti-TNF α ont été inefficaces chez un patient, la probabilité de réponse au troisième est faible. On constate un nombre de perte d'efficacité plus important avec l'infliximab par rapport à l'étanercept. [21, 52, 53]

L'échappement thérapeutique peut être expliqué par l'apparition d'anticorps dirigés contre l'anti-TNF α ou la formation de complexes immuns intravasculaires. [27, 54, 55]

IV- EFFETS INDESIRABLES

Les anti-TNF α possèdent de nombreux effets indésirables. Leur fréquence peut varier d'un anti-TNF α à l'autre.

A- INFECTIONS ET INFESTATIONS

On observe chez les patients traités par anti-TNF α une augmentation des états infectieux ce qui traduit généralement un déficit de l'immunité cellulaire. [24]

Les infections les plus fréquentes sont des infections des voies respiratoires hautes et basses telles que les rhinites, les nasopharyngites. [10, 17, 47, 56]

On peut voir apparaître des infections plus sérieuses telles que des pneumonies, des sepsis, des cellulites, des abcès intra-abdominaux, des fasciites nécrosantes, des arthrites septiques, des méningites, des pyélonéphrites. [10, 17, 26, 57]

Parmi les infections opportunistes qui surviennent, on peut noter des listérioses (il faut donc dire aux patients d'éviter la consommation de laitage non pasteurisé), des légionelloses, des salmonelloses, des aspergilloses, des histoplasmoses, des pneumocystoses, des candidoses systémiques, des coccidiomycoses. [24, 26, 43, 56]

Des cas de tuberculose ont également été décrits sous traitement anti-TNF α . Dans la plupart des cas, il s'agit de formes extrapulmonaires, donc disséminées. La survenue de cette infection est souvent rapide, ce qui peut laisser à penser que c'est plutôt une réactivation d'une tuberculose latente. [18, 24, 28, 43, 50, 58]

L'apparition de tuberculose est plus fréquente avec l'infliximab et l'adalimumab qu'avec l'éta nercept car les anticorps monoclonaux entraînent une lyse dépendante du complément après la fixation sur le TNF α . Le récepteur soluble n'a pas cet effet car il ne se fixe pas sur le TNF α membranaire. [19, 43]

B- CANCERS ET LYMPHOMES

Dans les études, il a été observé plus de cas de cancers y compris de lymphomes chez les patients traités par anti-TNF α comparé au groupe placebo. Les cancers qui surviennent sont

des tumeurs bénignes et des cancers de la peau (à l'exclusion du mélanome) et moins fréquemment des lymphomes, des tumeurs des organes solides. Cependant l'incidence est faible. Après la mise sur le marché, des cas de lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T ont été rapportés. [10, 28, 57]

Mais les données concernant les cancers solides sont rassurantes. En effet, les données de la FDA incluant les trois anti-TNF α montrent que le risque tumoral en dehors des cancers cutanés, hors mélanomes, n'est pas augmenté par rapport à la population générale. [24, 29, 44, 56]

Le risque de lymphome, quant à lui, est augmenté chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde sévère et active ou un psoriasis, donc l'élévation constatée de l'incidence des lymphomes chez des patients traités par anti-TNF α ne peut être, actuellement, imputée de façon certaine à ces derniers. [19, 55, 56]

Cependant il faut rester prudent car le recul des études n'est que de quelques années et l'effet immunosuppresseur des anti-TNF α ajoute un risque supplémentaire de développer une tumeur. Donc la possibilité de survenue de lymphomes ou de toutes autres pathologies malignes chez les patients traités par anti-TNF α ne peut être exclue. [10, 43, 57]

C- AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES ET DU SYSTEME LYMPHATIQUE

Plusieurs cas de toxicité hématologique ont été décrits à type de :

- Leucopénie y compris neutropénie [10, 24, 29, 58]
- Anémie [16, 57]
- Thrombocytopénie [10, 24, 29, 58]
- Pancytopénie [10, 16, 24, 57]
- Aplasie médullaire. [16]

Ces effets indésirables sont peu fréquents.

D- HYPERSENSIBILITE

Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites ainsi que des allergies. [10]

On observe des réactions allergiques immédiates avec l'infliximab chez 15 à 20% des patients. Ces réactions surviennent au début du traitement, pendant ou dans les deux heures qui suivent la perfusion. Elles se traduisent par de la fièvre, des frissons, des nausées, des céphalées, un prurit, des plaques d'urticaire, une douleur thoracique, une dyspnée, une poussée tensionnelle. Les réactions plus graves à type d'hypotension, de bronchospasme ou d'état de choc sont plus rares. Elles peuvent engager le pronostic vital. [10, 19, 28, 43, 57, 59]

Un patient qui a fait un choc anaphylactique ne doit plus recevoir d'infliximab. [36]

On peut également observer des réactions d'hypersensibilité retardée qui surviennent 3 à 12 jours après la perfusion. Elles se manifestent par des arthralgies, myalgies, de la fièvre, un prurit, une éruption cutanée, un œdème de la face ou des mains, des céphalées, une gêne douloureuse à la déglutition. [57, 59]

Ces réactions d'hypersensibilité sont corrélées à la présence d'anticorps anti-infliximab. En effet, des anticorps sont dirigés contre la partie murine de l'infliximab ce qui a pour conséquences une diminution importante des concentrations sériques de l'infliximab en raison de la formation des complexes infliximab-anticorps induits et la survenue des réactions d'intolérance lors de l'injection d'infliximab. [10, 55, 59]

Des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître avec l'éta nercept et l'adalimumab, mais restent exceptionnelles. [59]

Des anticorps anti-adalimumab peuvent également apparaître. En effet, même s'il s'agit d'un anticorps entièrement humanisé, l'adalimumab possède un idiotype, séquence d'acides aminés totalement originale pour l'organisme et donc potentiellement immunogène. Il se développe alors des anticorps anti-idiotype neutralisants (Human AntiHuman Antibodies = HAHAs) lors de l'administration. [59]

E- REACTION LOCALE AU POINT D'INJECTION

Cet effet indésirable est un des plus fréquents. [47]

Ces réactions apparaissent avec les traitements administrés par voie sous cutanée : l'étanercept et l'adalimumab. [59]

Ce sont des réactions modérées, transitoires, fréquentes et bénignes qui surviennent en début de traitement et ne durent que quelques jours. Elles s'épuisent après quelques injections. [19, 43, 59]

Cela se traduit par un érythème local, des plaques d'urticaires, un prurit, une douleur, une tuméfaction et un saignement au site d'injection. [17, 18, 19, 28, 45, 58]

F- AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX

Les anti-TNF α sont associés à certains troubles du système nerveux. Les plus fréquents sont des céphalées. [10, 45, 47, 58]

On peut voir apparaître des paresthésies, des dysesthésies ainsi que des déficits moteurs. [10, 29]

Plus rarement, on peut voir l'apparition d'une maladie démyélinisante telle que la sclérose en plaques, la névrite optique rétrobulbaire, le syndrome de Guillain-Barré. [10, 19, 29, 31, 57]

Des méningites aseptiques et des convulsions peuvent également survenir. [10, 43]

G- AFFECTIONS CARDIAQUES

Des tachycardies et des arythmies sont apparues chez des patients sous anti-TNF α . [10]

Il existe également un risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive. [10, 19, 56]

Différentes explications peuvent aider à comprendre ce risque :

- La réduction des taux plasmatiques des cytokines produite par l'anti-TNF α . Cette même diminution n'était pas perçue au niveau du myocarde.
- Les anticorps monoclonaux se lient à la forme soluble mais aussi à la forme membranaire du TNF α , ce qui a pour conséquence un dommage des cellules exprimant le TNF α . Cet effet peut être bénéfique dans d'autres pathologies, mais il

pourrait être nocif dans le cas de l'insuffisance cardiaque à la suite du dommage irréversible causé aux cardiomyocytes exprimant le TNF α . En effet, ces cellules ne peuvent pas se répliquer à la différence des cellules des autres organes.

- L'étanercept ne se lie qu'à la forme soluble du TNF α et forme avec celui-ci un complexe réversible. Ce complexe pourrait alors prolonger la longévité de la bioactivité du TNF α et aggraver l'insuffisance cardiaque.
- La réduction trop soudaine du TNF α pourrait provoquer des effets nuisibles en raison de la suppression de mécanismes adaptatifs encore inconnus. La réduction des taux de TNF α en dessous des taux physiologiquement requis pour la réparation du myocarde pourrait aggraver l'insuffisance cardiaque. [60]

Ainsi il est recommandé d'utiliser les anti-TNF α avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade I et II selon la classification de NYHA (New York Heart Association). Leur utilisation est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance cardiaque de stade III et IV. [10, 61]

De rares cas d'arrêts cardiaques et d'infarctus du myocarde ont également été rapportés. [10, 61]

H- IMMUNOGENICITE

Le traitement par anti-TNF α peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. Les patients peuvent développer des anticorps antinucléaires avec parfois des anticorps anti ADN natif sans signe clinique de lupus, mais aussi des anticorps anti-Sm et des anticorps anti-ribonucléoprotéines. [10, 18, 27, 31, 56]

La prévalence des anticorps antinucléaires est plus élevée chez les patients traités par infliximab que chez les patients traités par étanercept et adalimumab. [31]

On observe quelques cas de syndromes lupiques qui ne se manifestent que par des signes cutanés la plupart du temps. Ces lupus ont régressé à l'arrêt du traitement. [18, 24, 29, 56]

L'inhibition du TNF α entraîne une diminution des cytokines de type Th1 (IL-2 et INF- γ), ce qui favoriserait une augmentation des cytokines de type Th2 (IL-4 et IL-10) qui jouent un rôle dans le lupus et la sécrétion des anticorps anti ADN double brin. [43]

I- AFFECTIONS DE LA PEAU

Parmi les éruptions cutanées sous traitement anti-TNF α , on rapporte des cas de rash, de prurit, d'érythèmes polymorphes, des réactions eczématiformes (dyshidrose, eczéma nummulaire ou une dermatite atopique), des réactions urticariennes, purpuriques et psoriasiformes. [10, 28, 59]

On observe même de véritables psoriasis, qu'il s'agisse d'aggravation d'un psoriasis pré-existant ou d'une apparition *de novo*. La forme la plus fréquemment observée est celle d'un psoriasis pustuleux palmoplantaire. [28, 59]

J- AFFECTIONS HEPATOBILIAIRES

Une élévation des transaminases a été rapportée sous traitements anti-TNF α . Cette augmentation est généralement modérée et transitoire. [10, 27, 28, 29]

Des hépatites sévères, un syndrome cholestatique, une hyperbilirubinémie et une stéatose hépatique ont été observés chez certains patients. [10, 19, 24]

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients porteurs chroniques de ce virus pendant un traitement par anti-TNF α . [10, 19]

K- APPARITION DE VASCULARITES

On note l'apparition possible de vascularites sous anti-TNF α . [29, 31]

Une des théories est que le complexe formé par l'anti-TNF α et le TNF α forment un complexe immun qui se dépose dans les petits capillaires déclenchant une réaction d'hypersensibilité de type 3. Une autre théorie est que l'anti-TNF α induit une réaction de type lupus, ce qui se traduit par une vascularite.

Les vascularites cutanées représentent la plupart des cas de vascularites décrites après une thérapie par anti-TNF α . [36]

L- AUTRES

D'autres effets indésirables ont été rapportés tels que :

- Des troubles du métabolisme et de la nutrition (augmentation du taux de lipides, hypokaliémie, augmentation de l'acide urique, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie...)
- Des affections psychiatriques : troubles de l'humeur (y compris dépression), anxiété, insomnie, amnésie, agitation, confusion...
- Des affections oculaires : troubles visuels, conjonctivite, blépharite, endophtalmie, œdème périorbital, orgelet, diplopie...
- Des affections de l'oreille et du labyrinthe : vertiges, acouphènes, surdité...
- Des affections vasculaires : hypertension, bouffées vasomotrices, hématomes, hypotension, ischémie périphérique, thrombophlébite, bouffées de chaleur...
- Des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, asthme, dyspnée, œdème pulmonaire, bronchospasme, pneumopathie...
- Des affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, nausées et vomissements, diarrhées, dyspepsie, hémorragie gastro-intestinale, reflux gastro-oesophagien, pancréatite, perforation intestinale...
- Des affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgie, myalgie, dorsalgie, spasmes musculaires, rhabdomyolyse...
- Des affections du rein et des voies urinaires : hématurie, insuffisance rénale, nycturie...
- Des affections des organes de reproduction et du sein : troubles de la fonction érectile, vaginite...
- Une mauvaise cicatrisation. [10, 47, 58]

V- CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS

D'EMPLOI

A- HYPERSENSIBILITE

L'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients constitue une contre-indication absolue à l'utilisation des anti-TNF α . [10, 29, 30, 46]

B- INFECTIONS

La présence d'une infection cliniquement active telle que sepsis, abcès ou autres infections bactériennes, virales ou fongiques même localisées constitue une contre-indication absolue. Les patients avec une tuberculose évolutive ou une autre infection opportuniste ne pourront pas non plus débuter une thérapie par anti-TNF α . [10, 18, 28, 57]

Les anti-TNF α pourront être utilisés, mais avec précaution, chez des patients atteints de tuberculose latente ou inactive, d'infections chroniques à VHB, VHC, VIH ainsi que chez les patients à risque d'infections (risque de tuberculose en ayant un contact étroit avec une personne atteinte de cette pathologie, chirurgie, antécédents d'infections récidivantes, diabète ou autres maladies augmentant le risque d'infection). Ces patients devront être examinés avant de débuter la thérapie. [18, 46, 53, 57]

La découverte d'une infection virale ou sévère avec une atteinte oculaire, neurologique ou une autre atteinte viscérale justifie l'évaluation de la sévérité de cette pathologie, l'arrêt de l'anti-TNF α et éventuellement un traitement adapté. [44]

C- INSUFFISANCE CARDIAQUE

Une insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III ou IV selon la classification NYHA) est une contre-indication absolue. [10, 18, 28, 30, 57]

Les patients avec une insuffisance cardiaque légère (de classe I ou II selon la classification NYHA) peuvent recevoir des anti-TNF α mais leur fonction cardiaque devra être surveillée. [46]

D- ANTECEDENTS DE CANCER

Il n'est pas recommandé d'utiliser les anti-TNF α chez les patients ayant une tumeur solide ou une hémopathie maligne (sauf carcinome basocellulaire et cancers traités depuis plus de cinq ans et considérés comme guéris), des lésions précancéreuses (polypes coliques ou vésicaux, dysplasies du col de l'utérus, gammapathie monoclonale, myélodysplasie) en l'absence de l'avis d'un hématologue ou d'un oncologue. [29, 53]

Un antécédent de tumeur maligne ne constitue pas une contre-indication formelle mais nécessite des précautions particulières. [28, 46, 57]

E- MALADIE DEMYELINISANTE

Un antécédent personnel ou familial de sclérose en plaques ou de maladie démyélinisante du système nerveux central nécessite des précautions et serait même une contre indication au recours aux médicaments anti-TNF α . [28, 43, 56, 58]

F- GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Les anti-TNF α sont classés dans la catégorie B par la FDA, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'études chez les Humains mais les études animales n'ont pas montré d'augmentation du risque. [19, 36, 62]

En théorie, les anti-TNF α peuvent affecter l'ovulation et l'implantation. Cependant, il n'y a pas de preuves directes que les anti-TNF soient responsables d'une diminution de la fertilité féminine ou d'un risque accru de fausses couches. [44, 62]

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'embryotoxicité ou de tératogénicité. [62, 63]

Il existe un passage à travers le placenta au premier trimestre de grossesse qui n'est pas exclu aux deuxième et troisième trimestres. [62]

En ce qui concerne l'aspect malformatif, il y a peu de données. Le recul est encore faible et la surveillance doit être de rigueur, ce d'autant plus que des données récentes soulèvent la question d'une possible association des médicaments anti-TNF α avec le syndrome de VACTERL (Vertèbres, Anus, Cœur, Trachée, Reins, Membres). Ce syndrome est un ensemble de malformations regroupant des anomalies vertébrales, une atrésie anale, des anomalies cardiaques, des fistules trachéo-œsophagiennes, des anomalies rénales et des anomalies des membres. [44, 62]

Les traitements anti-TNF α sont donc contre-indiqués chez les femmes enceintes. [29, 44, 46, 57]

Cependant, en cours de grossesse, les anti-TNF α sont envisageables après avoir écarté toutes les autres options thérapeutiques. Il existe alors un risque accru d'infections materno-fœtales en raison de l'immunosuppression induite par le traitement. Tous les intervenants, qui prendront en charge l'enfant, devront être prévenus afin d'adapter la prise en charge, notamment sur le plan infectieux et pour l'administration de vaccins vivants. [63]

Chez les femmes, il est recommandé de prendre une contraception efficace avant, pendant et au moins six mois après le traitement. Pour une femme qui désire concevoir, il est conseillé d'arrêter l'anti-TNF α avant le début de la grossesse (3 semaines pour l'étanercept et deux mois pour l'infliximab et l'adalimumab). [27, 46]

On ne sait pas si les anti-TNF α passent dans le lait. Néanmoins, de nombreuses immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel, donc les femmes ne doivent pas allaiter pendant et au moins six mois après le traitement par anti-TNF α . [10, 29, 44, 46, 57]

Actuellement, les anti-TNF α ne sont pas recommandés chez les hommes désirant une paternité. [44, 57]

Cependant ces données sont en contradiction avec celles du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). En effet, selon ses données, les anti-TNF α sont indétectables dans le lait et peuvent être poursuivis chez un homme qui désire concevoir en raison de l'absence d'effet mutagène sur les tests précliniques. [63]

G- INTERACTION AVEC D'AUTRES TRAITEMENTS

L'association d'un anti-TNF α avec l'anakinra (KINERET[®]), antagoniste de récepteur de l'IL-1 humain, n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies ainsi que de l'absence de bienfaits supplémentaires avec cette association. [10, 28, 58]

Un traitement concomitant avec l'abatacept (ORENCIA[®]), inhibiteur de costimulation, n'est pas recommandé car une augmentation de l'incidence des infections, y compris les infections sévères, a été observée. [10]

Il est déconseillé d'associer l'éta nercept avec la sulfasalazine (SALAZOPYRINE[®]), car cette association pourrait être responsable d'une diminution du nombre moyen de globules blancs. [10]

VI- CIRCONSTANCES PARTICULIERES

A- VACCINATIONS

Les vaccinations devront être réalisées avant la mise sous traitement. [27, 46]

Les vaccins vivants tels que le BCG, le ROR (Rougeole, Oreillon, Rubéole), la poliomyélite (par voie orale), la varicelle, la fièvre jaune ne doivent pas être administrés pendant la thérapie. Les vaccins inactivés, quant à eux, peuvent être faits pendant le traitement. [19, 46]

La vaccination contre le pneumocoque et la grippe peut être proposée chez les sujets à risque (splénectomie, diabétiques...). Il est conseillé d'arrêter la thérapie au moins deux semaines avant et après la vaccination contre ces pathologies. [19, 46, 53]

B- INTERVENTION CHIRURGICALE

L'arrêt des anti-TNF α est recommandé avant une intervention chirurgicale ou en cas de soins dentaires à risque infectieux. Le délai d'arrêt est de deux semaines pour l'éta nercept et de quatre semaines pour l'infliximab et l'adalimumab. [44, 46]

VII- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE ET SUIVI

A- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Selon les fiches du Club Rhumatisme et Inflammation (CRI), le bilan pré-thérapeutique comprend un interrogatoire, un examen clinique et des examens biologiques.

A l'interrogatoire, il faut vérifier l'absence de :

- Antécédent personnel de cancer solide, hémopathie ou lymphome
- Antécédent familial de cancer du sein, de l'ovaire et polypose colique
- Antécédent personnel ou familial ou contact avec un cas de tuberculose
- Antécédent personnel de sclérose en plaques ou de névrite optique
- Antécédent personnel d'infection sévère, chronique et/ou récidivante
- Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque
- Vaccination récente avec vaccin vivant
- Grossesse ou désir de grossesse
- Infections herpétiques génitales récurrentes ou zona récurrent. [38]

Lors de l'examen clinique, le médecin vérifie l'absence de fièvre et recherche une infection latente (tuberculose, portage viral, prothèse, herpès récidivant...). En cas de tuberculose latente, une prophylaxie adaptée doit être mise en route pendant 3 mois il faut attendre un mois de traitement antituberculeux avant de reprendre l'anti-TNF α . [28, 38, 53, 64]

Le médecin vérifie également l'absence d'une pathologie tumorale en recherchant une adénopathie et en faisant un examen gynécologique avec frottis cervical, une palpation des seins, un examen cutané... [28, 38]

Des signes d'insuffisance cardiaque décompensée, d'auto-immunité et d'affections démyélinisantes seront aussi recherchés. Un ECG est pratiqué. Les vaccinations et rappels obligatoires devront être effectués. Chez les sujets à risque, la vaccination antipneumococcique et antigrippale sera proposée. [27, 38, 53, 64]

Les examens biologiques demandés sont :

- Numération formule sanguine, plaquettes [27, 28, 38, 46, 53]
- Bilan hépatique (transaminases) [27, 28, 38, 46, 53]
- Bilan inflammatoire (CRP et électrophorèse des protéines sériques) [28, 38, 53]

- Sérologie VHB, VHC et sérologie VIH (après accord du patient) [27, 28, 38,46, 53]
- Anticorps antinucléaires (si positifs, anticorps anti-ADN natif) [27, 28, 38, 53]
- β -HCG sérique chez la femme [27]
- Radiographie du thorax et intradermoréaction à la tuberculine à 5 unités (TUBERTEST[®]). [27, 28, 38, 43, 46, 53]

En fonction de la clinique, il peut être nécessaire de rechercher un foyer infectieux en faisant un panoramique dentaire, une radiographie de sinus, un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) et de demander l'avis d'un cardiologue. [38, 53]

Sur les examens complémentaires, il sera nécessaire de vérifier l'absence de cytopénie ou autre anomalie de l'hémogramme, de gammapathie monoclonale, de cytolysé hépatique, d'infection virale chronique, d'anomalie de la radiographie du thorax et d'induration à l'intradermoréaction (supérieure à 5 mm) à 72 heures. [38]

B- SUIVI CLINIQUE

Le suivi clinique consiste à faire un dépistage des infections (y compris la tuberculose) et de pathologies malignes. Un examen espacé mais régulier des aires ganglionnaires et du revêtement cutané est recommandé à la recherche d'un lymphome ou d'un carcinome cutané dont la fréquence pourrait être augmentée pendant les traitements anti-TNF α . [28, 53]

La recherche d'effets indésirables est systématique. [53, 65]

Le suivi devra se faire régulièrement mais il n'y a pas de lignes directrices concernant sa fréquence. [19]

C- SUIVI BIOLOGIQUE

Le suivi biologique consiste à surveiller régulièrement la VS, la CRP, l'hémogramme et les transaminases. [43, 53, 65]

VIII-PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Les anti-TNF α sont des médicaments à prescription initiale hospitalière valable pour une durée maximale d'un an. La prescription se fait sur une ordonnance d'exception et est réservée à certains spécialistes hospitaliers : rhumatologues, gastro-entérologues, chirurgiens digestifs, dermatologues, médecins internistes, pédiatres. [27, 28, 46, 64, 66]

Volets 2 et 3 à adresser à l'organisme d'Assurance Maladie.
Volet 4 à conserver par le pharmacien.

cerfa
N° 69-1976

ORDONNANCE DE MEDICAMENTS D'EXCEPTION
(art. R 163-2 - 2e al. Code S.S.)

VOLET 1
à conserver par l'assuré(e)

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURE (E)

NUMERO D'IMMATRICULATION _____

NOM - Prénom _____
(volet 2 à y a lieu du nom d'usage)

ADRESSE _____

SI LE MALADE N'EST PAS L'ASSURE(E)

NOM _____

Prénom _____ Sexe _____ Date de naissance _____

A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

1 Le malade est-il détenteur d'un carnet médical ? ☐ OUI ☐ NON
Si oui, présentation de celui-ci : ☐ OUI ☐ NON
En cas de non-présentation, motif : _____

2 Médicament prescrit
(Présentation : forme, dosage, voie d'administration)
Posologie : _____
Durée du traitement : _____

3 La prescription concourt au traitement d'une affection de longue durée, mentionnée au protocole d'examen spécial ? ☐ OUI ☐ NON

4 Je soussigné(s), Docteur _____, atteste que la prescription du médicament concernant le patient susdésigné, est conforme aux indications de la fiche d'information thérapeutique en vigueur à la date de la présente ordonnance.

Le _____

Signature du praticien _____

Qualification ou titre de prescripteur _____

Date du nouveau diagnostic (s) : _____
(ou prescription initiale hospitalière)

PARTIE RESERVEE AU PHARMACIEN

Date de délivrance : _____

Mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance : _____

CACHET DU PHARMACIEN (sur les 4 volets)

Le loi 7817 du 13.1.78 relative à l'information des citoyens et aux libertés d'accès aux réponses faites par l'administration. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant, après avoir obtenu l'autorisation de l'assureur malade.

Le loi rend possible d'obtenir des renseignements supplémentaires sur les données vous concernant, après avoir obtenu l'autorisation de l'assureur malade.

3308 849100N - Edition 01/01 - 13/02/02 S 3328

Mentions à compléter :
- le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- les quantités délivrées

Figure 15 : Ordonnance d'exception [67]

Le renouvellement peut être assuré par un spécialiste hospitalier ou par un spécialiste libéral. [28, 46, 64, 66]

Ce sont des traitements très coûteux. [27, 28]

L'infliximab est disponible en pharmacie à usage intérieur (PUI). L'étanercept et l'adalimumab sont disponibles en PUI ainsi qu'en officine de ville. [28, 46, 66]

IX- DONNEES CLINIQUES ET PROPRIETES **PHARMACOCINETIQUES**

A- INFLIXIMAB

1- PRESENTATION

L'infliximab (REMICADE®) est présenté sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion. [10]



Figure 16 : Infliximab (REMICADE®) [68]

Cette poudre se conserve au réfrigérateur entre +2°C et +8°C. Le produit doit être utilisé dès que possible et dans les 3 heures suivant sa reconstitution et dilution. [10, 29, 46]

2- MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

L'infliximab s'administre en perfusion intraveineuse de 2 ou 3 heures en milieu hospitalier sous la surveillance d'un médecin spécialiste. Les patients restent en observation pendant une ou deux heures après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion. [10, 19, 27]

La posologie est de 3 à 5 mg/kg selon les indications à la semaine 0, la semaine 2, la semaine 6 puis toutes les 8 semaines. Il n'y a pas eu d'études chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, donc aucune recommandation de dose ne peut être faite. [10, 19, 29, 64]

3- DONNES PHARMACOCINETIQUES

La distribution se fait essentiellement dans le compartiment vasculaire. La demi-vie est longue, entre 8 et 9,5 jours. Les voies d'élimination ne sont pas identifiées. L'infliximab inchangé n'a pas été détecté dans les urines. [10, 29, 58]

B- ETANERCEPT

1- PRESENTATION

L'éтанercept (ENBREL®) est présenté sous formes de seringues pré-remplies ou de stylos pré-remplis dosés à 25 ou à 50 mg. [10, 19]



Figure 17 : Etanercept (ENBREL®) [69]

L'éтанercept doit être conservé au réfrigérateur entre +2°C et +8°C. [10, 46]

2- MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

L'éтанercept s'administre par voie sous-cutanée. L'injection se fait dans le bras, la cuisse ou l'abdomen en changeant de site à chaque fois. Pour éviter les réactions désagréables au point d'injection, il faut sortir le médicament du réfrigérateur 15 à 20 minutes avant de réaliser

l'injection, désinfecter puis laisser sécher pendant une minute, varier les sites d'injection, choisir une zone de la peau sans plaie ni veine apparente. [10, 27, 46, 64]

Selon les indications, la posologie est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg par semaine. Il n'y a pas d'adaptation posologique pour les insuffisants rénaux ou hépatiques. [10, 27, 29, 64]

3- DONNES PHARMACOCINETIQUES

L'étanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutané. La concentration maximale est atteinte en 48 heures après une administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76%. La demi-vie est de 70 heures. [10, 29, 58]

C- ADALIMUMAB

1- PRESENTATION

L'adalimumab (HUMIRA®) se présente sous forme de seringues pré-remplies et de stylos pré-remplis dosés à 40 mg. [19, 28]



Figure 18 : Adalimumab (HUMIRA®) [70]

L'adalimumab se conserve au réfrigérateur entre +2°C et +8°C. [10, 28, 46, 58]

2- MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

L'adalimumab s'administre par voie sous-cutanée. L'injection se fait dans le bras, la cuisse ou l'abdomen en changeant de site à chaque fois. Pour éviter les réactions désagréables au point d'injection, il faut sortir le médicament du réfrigérateur 15 à 20 minutes avant de réaliser l'injection, désinfecter puis laisser sécher pendant une minute, varier les sites d'injection, choisir une zone de la peau sans plaie ni veine apparente. [10, 28, 46, 64]

La posologie est de 40 mg toutes les semaines ou 40 mg toutes les deux semaines. Pour certaines indications, il y a un traitement d'attaque : 80 mg la première semaine, 40 mg la deuxième semaine puis 40 mg toutes les deux semaines. Il n'y a pas eu d'études chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, donc aucune recommandation de dose ne peut être faite. [10, 19, 28, 47, 58, 64]

3- DONNES PHARMACOCINETIQUES

L'absorption et la distribution sont lentes. Le pic de concentration sérique est atteint 5 jours environ après l'administration. La biodisponibilité absolue est de 64%. La demi-vie est de deux semaines environ. [10, 29, 58]

X- FUTURS ANTI-TNF ALPHA

Un nouvel anti-TNF α est disponible et de nouvelles molécules sont en cours de développement.

- Le certolizumab (CIMVIA[®]) est un nouveau médicament anti-TNF α formé par la liaison covalente d'un fragment Fab d'un anticorps monoclonal humanisé et du polyéthylène glycol (PEG). La fonction du PEG est d'augmenter la solubilité et la demi-vie *in vitro* du certolizumab. Ce nouveau médicament a obtenu l'AMM en Octobre 2009. [10, 11, 22, 27, 38]

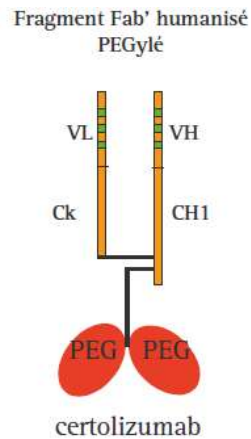


Figure 19 : Structure certolizumab [71]

Il est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond est inadéquate. La posologie est de 400 mg (deux injections de 200 mg chacune le même jour) aux semaines 0, 2 et 4 suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. [10, 66]

- Le golimumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain bivalent anti-TNF α . Il est évalué dans le psoriasis et dans la polyarthrite rhumatoïde. [22, 27, 38]
- Le pegsunercept est une forme tronquée du récepteur soluble de type I associée au polyéthylèneglycol pour augmenter sa demi-vie. [22]
- L'onercept est une forme soluble du récepteur du TNF membranaire p55. Il a été développé pour se lier avec une grande affinité au TNF soluble dans le sérum des patients avec une maladie de Crohn. [22]

Des recherches se penchent sur de potentielles futures molécules anti-TNF α :

- Des inhibiteurs de petites molécules pour dissocier les trimères de TNF α
- Des inhibiteurs de signalisation cellulaire qui inhibent la production du TNF α . Plusieurs groupes développent des composés qui peuvent bloquer plus spécifiquement la signalisation cellulaire aboutissant à la diminution de production du TNF α ou de ses effets. Un rapport récent a identifié un inhibiteur de la MAP-kinase p38 comme un puissant anti-TNF α . [22]

	Structure de la molécule	Demi-vie	Posologie et voie d'administration	Indications
Infliximab (REMICADE®, Centocor)	Anticorps monoclonal chimérique composé des régions variables Fab d'un anticorps murin et de la région constante Fc d'une immunoglobuline IgG1 humaine	8 à 9,5 jours	3 à 5 mg/kg à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines en perfusion IV	PR, MC, rectocolite hémorragique, SA, RP, psoriasis
Etanercept (ENBREL®, Wyeth)	Protéine de fusion dimérique composée de deux domaines extracellulaires du récepteur p75 humain au TNF- α couplé au domaine Fc d'une IgG1 humaine	70 heures	25 mg deux fois par semaine ou 50 mg par semaine en injection sous-cutanée	PR, RP, SA, psoriasis en plaques, arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
Adalimumab (HUMIRA®, Abbott)	Anticorps monoclonal complètement humanisé composé de la région constante et variable d'une IgG1 humaine dirigé contre le TNF- α	14 jours	40 mg toutes les deux semaines ou 40 mg toutes les semaines en injection sous-cutanée	PR, arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, RP, SA, MC, psoriasis
Certolizumab (CIMZIA®, UCB)	Liaison covalente d'un fragment Fab d'un anticorps monoclonal humanisé et du polyéthylèneglycol (PEG)	14 jours	400 mg aux semaines 0, 2 et 4 suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les deux semaines en injection sous-cutanée.	PR
PR : Polyarthrite Rhumatoïde, MC : Maladie de Crohn, SA : Spondylarthrite Ankylosante, RP : Rhumatisme Psoriasique				

Tableau 17 : Tableau comparatif des anti-TNF α

PARTIE 3 : LE PSORIASIS

I- DEFINITION

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse d'évolution chronique. C'est une maladie inflammatoire non contagieuse qui se caractérise par une hyperprolifération kératinocytaire causée par différents facteurs. [72, 73, 74, 76]

II- EPIDEMIOLOGIE

Cette pathologie touche 1 à 3 % de la population mondiale et 2 à 3 % de la population française. [75, 76, 77]

Le psoriasis touche aussi bien les hommes que les femmes et peut apparaître à tout âge avec deux pics entre 16 et 22 ans et entre 57 et 60 ans. Mais les lésions apparaissent généralement entre 10 et 40 ans. [3, 75, 78]

La fréquence est plus élevée chez les personnes de race blanche et aux latitudes élevées où le climat est plus froid. La prévalence en Europe du Nord et en Scandinavie est estimée entre 1,5 à 3%. [75, 78, 79]

Des études de population montrent que l'incidence du psoriasis est plus grande lorsque l'on a un parent atteint. 30% des personnes atteintes de psoriasis en plaques ont un parent du premier ou du second degré qui est lui-même atteint. Si les deux parents et un frère ou une sœur sont touchés, un autre enfant a une probabilité de 50% de développer un psoriasis. Si un seul des parents est atteint, la prévalence est de 16% et le risque diminue à 8% lorsqu'aucun des parents n'est touché. On note aussi une concordance de 67% pour les jumeaux monozygotes contre 18% pour les jumeaux dizygotes. Ces données montrent qu'une prédisposition génétique peut être à l'origine de la pathologie. [78, 80, 81]

III- LES TYPES DE PSORIASIS

Une étude a montré qu'il existait deux types de psoriasis qui se distinguaient par l'âge d'apparition, l'hérédité et l'activité de la maladie.

Il y a deux pics d'apparition. Dans un groupe, l'âge d'apparition est de 16 ans (chez les femmes) et 22 ans (chez les hommes) et dans le second groupe, l'âge est de 56 ans (chez les femmes) et de 60 ans (chez les hommes). On remarque que lorsque l'apparition du psoriasis est tardive, l'association entre le CMH et la pathologie est absente. Au contraire, lorsque l'apparition est précoce, il y a une corrélation avec le CMH. On constate que chez les patients avec des prédispositions génétiques, la sévérité de la maladie est plus importante avec une extension à tout le corps, y compris un changement des ongles.

En conclusion, on distingue deux types de psoriasis :

- Le psoriasis de type I à début précoce (avant 30 ans), à forte composante familiale associée au CMH et à évolution clinique assez sévère
- Le psoriasis de type II à début tardif (après 50 ans), à faible composante familiale non associée au CMH et à évolution clinique plus bénigne. [82, 83, 84]

IV- CAUSES

Le psoriasis peut avoir une origine génétique, mais des facteurs environnementaux peuvent également être responsables de l'apparition ou de l'aggravation de la pathologie.

A- FACTEURS GENETIQUES

Certains psoriasis, notamment ceux à début précoce, possèdent une composante génétique. L'allèle HLA-Cw6 serait lié à l'apparition du psoriasis. Les patients étant homozygotes pour ce gène ont 2,5 fois plus de risques de développer la maladie que des patients hétérozygotes. Mais il existe une composante multigénique de l'apparition de la pathologie. [73, 74, 85]

B- FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Les facteurs environnementaux susceptibles de faire apparaître ou d'aggraver un psoriasis sont nombreux.

Parmi ces facteurs, on distingue :

- Les infections en particulier les infections à streptocoques et les infections des voies aériennes supérieures, surtout chez les enfants [3, 73, 80, 83, 86]
- Des facteurs psychologiques tels que le stress [73, 76, 83, 84, 86]
- Des facteurs climatiques comme le changement de saison (amélioration de la maladie en été et aggravation en hiver) [76, 80, 83, 84]
- Des facteurs hormonaux comme la puberté, la grossesse, la ménopause [86]
- Les traumatismes cutanés tels que des griffures, des vaccinations, une chirurgie, des coups de soleil. Il s'agit du phénomène de Koebner [73, 80, 83, 87]
- La prise de certains médicaments : les sels de lithium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les interférons, la chloroquine, les β -bloquants, la quinidine, les anti-TNF α [73, 76, 80, 83, 86, 87]
- L'alcool et le tabac. [3, 73, 83]

V- PHYSIOPATHOLOGIE

A- PATHOGENESE

Le psoriasis est caractérisé par une hyperprolifération et une différenciation anormale des kératinocytes situés dans l'épiderme. Le cycle cellulaire est beaucoup plus court que dans la population générale (3 à 5 jours au lieu de 28 à 30 jours). [75, 80, 81, 83, 85]

Ces kératinocytes ont une grande capacité à résister au processus de mort cellulaire. [74]

Au niveau du derme, il y a un infiltrat inflammatoire constitué de leucocytes et une dilatation des vaisseaux sanguins. Cet infiltrat précède les manifestations cutanées. [78, 80, 81, 83, 85]

La conséquence de ces phénomènes est l'épaississement et la desquamation de la peau érythémateuse [80]. La peau dans les régions non atteintes est normale. [78]

B- MECANISME DE FORMATION DES LESIONS

1- ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T

Les cellules de Langerhans (cellules présentatrices de l'antigène de l'épiderme) vont reconnaître et capturer un antigène dont la nature est encore inconnue à ce jour. [78, 79]

Ceci va avoir pour conséquence la migration de ces cellules au niveau des ganglions lymphatiques secondaires qui drainent la peau. C'est à cet endroit que les cellules de Langerhans vont présenter l'antigène aux lymphocytes T naïfs. Il va se créer une liaison brève et réversible entre ces deux cellules ce qui va aboutir à l'activation complète des lymphocytes T en cellules spécifiques effectrices et mémoires. [78, 79, 81, 88, 89]

2- MIGRATION

Une fois activés, les lymphocytes T vont se multiplier et synthétiser des cytokines pro-inflammatoires qui vont jouer un rôle dans la formation de la lésion psoriasique. Les lymphocytes vont entrer dans la circulation sanguine et grâce à une interaction avec les cellules endothéliales, ils vont migrer vers le site de l'inflammation, c'est-à-dire au niveau cutané. C'est ainsi que se constitue l'infiltrat inflammatoire responsable des manifestations cutanées. [79, 81, 88]

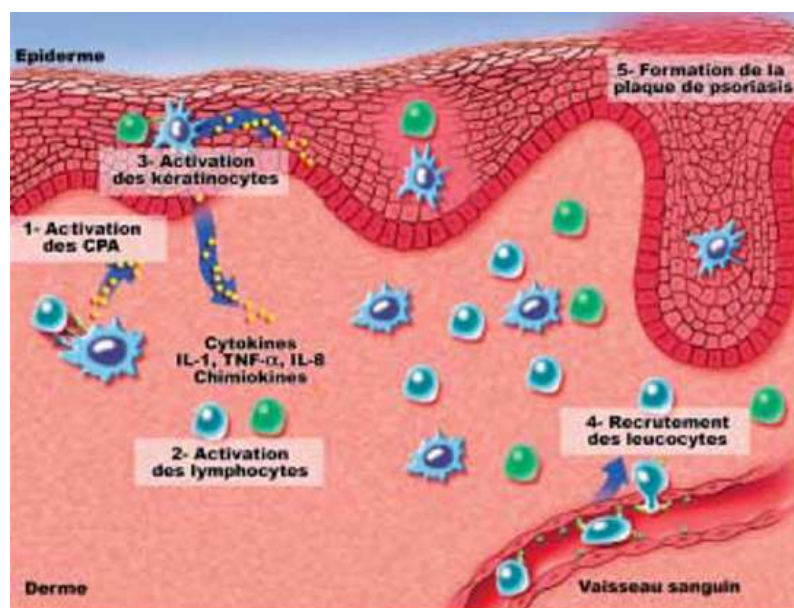


Figure 20 : Mécanisme de la formation de la lésion [88]

3- ROLE DES CYTOKINES

Dans le derme ou l'épiderme, il y a une augmentation des cytokines proinflammatoires et une diminution des cytokines anti-inflammatoires. Les principales cytokines secrétées par les kératinocytes sont l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, le TGF α et le TNF α . [79, 80, 81]

L'IL-1 induit l'expression d'une molécule d'adhérence (ICAM-1) à la surface des cellules endothéliales ce qui facilite le recrutement des lymphocytes T au niveau du site de l'inflammation [81, 85]. L'IL-6 et l'IL-8 stimulent la prolifération des kératinocytes et des lymphocytes T à l'origine de l'inflammation. L'IL-8 est également un facteur chimiotactique pour les cellules inflammatoires et un inducteur d'IFN γ [73, 81, 85, 89]. Le TGF α potentialise la prolifération des kératinocytes et agit sur ceux-ci pour stimuler la production du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et du facteur de perméabilité vasculaire (VPF) [81]. L'IL-15 est également une cytokine produite par les kératinocytes et inhibe l'apoptose de ces derniers. [73, 74]

Parmi les cytokines produites par les lymphocytes T, on retrouve des cytokines de type Th1 telles que l'IFN γ , le TNF α et l'IL-2. L'IFN γ et le TNF α sont les plus importantes car elles agissent en synergie et vont amplifier la réponse en activant les cellules exprimant les récepteurs pour le TNF α et l'IFN γ . [78, 79, 81, 88]

L'IFN γ facilite la prolifération des kératinocytes en inhibant l'apoptose. Il induit aussi l'expression de ICAM-1 par les cellules endothéliales et la production de facteurs de croissance et de cytokines par les kératinocytes (IL-6, IL-8, IL-12, TNF α ...) [74, 81]. L'IL-2 stimule la croissance des lymphocytes T. [81]

Le TNF α , présent en quantité excessive dans les lésions, joue un rôle central dans la pathologie. Il stimule la production de cytokines proinflammatoires par les lymphocytes T, les macrophages et les kératinocytes (IL-8 et TGF α) [72, 73, 81, 85]. Il augmente également l'expression du NF κ B (facteur de transcription nucléaire essentiel de l'inflammation) et la production de chimiokines par les macrophages [81, 85]. Le TNF α stimule l'expression des molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1 par les cellules endothéliales, ce qui facilite l'infiltration leucocytaire au niveau cutané [72, 81, 88]. C'est aussi un inducteur de l'angiogenèse [72, 81]. Il stimule la migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques drainant la peau et la prolifération des lymphocytes T *in situ* et des kératinocytes. [81, 88]

D'autres cytokines interagissent avec le TNF α pour amplifier son effet inflammatoire. [89]

Les zones de la peau non touchées par le psoriasis ont un taux normal de TNF α . [89]

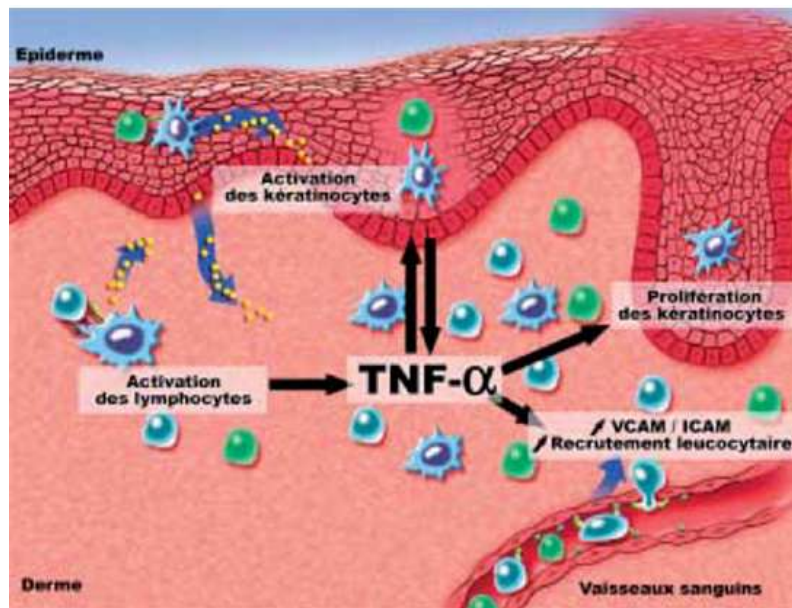


Figure 21 : Rôle du TNF α dans le psoriasis [88]

L'IL-17 est produite par les lymphocytes T CD4 activés et agit en synergie avec l'IFN γ pour renforcer la production de cytokines proinflammatoires (IL-6, IL-8) par les kératinocytes en augmentant l'afflux de lymphocytes vers la peau. [74]

Il y a aussi une augmentation de la production de l'IL-12 par les CPA activées. Cette cytokine est responsable de la production de cytokines de type Th1 et de TNF α par les lymphocytes T. [78, 88]

Les chimiokines sont produites par les kératinocytes et les cellules de l'inflammation et vont aider au recrutement des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes T dans l'épiderme. [74, 79, 88]

Cytokines	Cellules productrices	Rôle
IL-1	Kératinocytes	Induction de l'expression de ICAM-1
IL-6	Kératinocytes	Stimulation de prolifération des kératinocytes et des lymphocytes T
IL-8	Kératinocytes	Stimulation de prolifération des kératinocytes et des lymphocytes T Facteur chimiotactique pour PNN Inducteur d'IFN γ
IL-15	Kératinocytes	Inhibition de l'apoptose des kératinocytes
TGF α	Kératinocytes et lymphocytes T	Stimulation prolifération kératinocytes et production de facteurs de croissance vasculaire

TNF α	Kératinocytes et lymphocytes T	Stimulation de production de cytokines proinflammatoires, de chimiokines Stimulation de l'expression de molécules d'adhésion Augmente prolifération des LT et des kératinocytes Inducteur de l'angiogenèse
IFN γ	Lymphocytes T	Inhibition de l'apoptose des kératinocytes Induction de l'expression de ICAM-1 Stimulation de production de cytokines et de facteurs de croissance par les kératinocytes
IL-2	Lymphocytes T	Stimulation de la croissance des LT
IL-17	Lymphocytes T	Stimulation de cytokines proinflammatoires
IL-12	CPA activées	Stimulation de production de cytokines proinflammatoires

Tableau 18 : Rôle des cytokines dans la formation de lésions psoriasiques

VI- ASPECTS CLINIQUES DU PSORIASIS

Le psoriasis est une pathologie qui revêt plusieurs aspects cliniques. Le psoriasis pustuleux généralisé, le psoriasis érythrodermique et le rhumatisme psoriasique sont les formes les plus graves.

A- PSORIASIS EN PLAQUES

Il s'agit de la forme la plus fréquente de psoriasis qui touche 80 à 90% des patients. [72, 75, 78, 79, 85]

Ce sont des plaques érythématoquameuses bien délimitées à surface plane. Elles peuvent mesurer de un à plusieurs centimètres et sont généralement prurigineuses ou douloureuses. [72, 75, 76, 77]

Les plaques sont symétriques et se situent surtout au niveau des coudes, des genoux, des épaules, du cuir chevelu, de la zone péri-ombilicale et de la région lombaire. [72, 73, 78, 79, 80, 85]

Le grattage des lésions va entraîner le détachement des squames, puis un léger saignement ce qui correspond à la mise à nu des papilles dermiques. [85]



Figure 22 : Psoriasis en plaques [78]

B- PSORIASIS DU CUIR CHEVELU

Le psoriasis du cuir chevelu forme des plaques épaisses, arrondies, de taille variable et bien délimitées. Elles sont recouvertes de squames traversées par les cheveux (le psoriasis n'est pas alopéciant). Il se trouve souvent au niveau occipital. [72, 73]

Il peut se produire une couronne séborrhéique à la frontière du cuir chevelu au niveau du front. [73]



Figure 23 : Psoriasis du cuir chevelu [80]

C- PSORIASIS EN GOUTTES

C'est une forme de psoriasis qui est fréquente chez les enfants et les adolescents. Il est souvent précédé de deux ou trois semaines d'une infection à streptocoques. Les lésions sont de nombreuses petites plaques et papules érythémateuses disséminées sur le tronc et les extrémités mesurant au plus un centimètre de diamètre. [72, 78, 79, 80, 85, 87]

Ce psoriasis est souvent de meilleur pronostic et se résout en trois à quatre mois. Un tiers des patients vont développer, par la suite, un psoriasis en plaques. [78]



Figure 24 : Psoriasis en gouttes [94]

D- PSORIASIS INVERSE

La topographie est inversée et les lésions se trouvent au niveau des plis : aisselles, aines, pli interfessier, région sous mammaire et au niveau du nombril. [72, 73, 79, 85, 86]

Les lésions sont érythémateuses et peu ou pas squameuses. [78, 80, 85]



Figure 25 : Psoriasis inversé [78]

E- PSORIASIS DES MUQUEUSES

Certaines muqueuses peuvent être touchées par le psoriasis notamment le gland, la vulve et la langue sur lesquels on retrouve des lésions érythémateuses ou érythématosquameuses. [73, 85]



Figure 26 : Psoriasis de la langue [90]

F- PSORIASIS UNGUEAL

Le psoriasis de l'ongle touche 10% des patients atteints de psoriasis et est retrouvé chez 90% des patients ayant un rhumatisme psoriasique. Cette forme clinique traduit la gravité, l'ancienneté de la maladie et une plus grande altération de la qualité de vie. On le retrouve plus fréquemment sur les ongles de mains que sur les ongles des pieds. [80, 85, 91]

L'ongle prend un aspect de « dé à coudre » caractéristique et devient jaune. Ça peut aller jusqu'à l'onycholyse sévère. [72, 73, 80, 85]



Figure 27 : Psoriasis de l'ongle [85]

G- PSORIASIS PUSTULEUX

La forme pustuleuse est assez rare comparée à la forme non pustuleuse. Elle concerne moins de 10% des patients atteints de psoriasis. Elle peut apparaître directement ou sur un psoriasis connu. [73, 80, 84, 92]

1- PSORIASIS PUSTULEUX GENERALISE

Le psoriasis pustuleux généralisé (le syndrome de Von Zumbusch) est une forme sévère de la maladie. [72, 92]

La maladie débute brutalement par une fièvre élevée (40°C), une altération de l'état général et l'apparition d'une éruption généralisée érythémateuse [3, 85, 92]. De nombreuses pustules stériles se développent ensuite sur la peau, en particulier sur le tronc et les extrémités. Ces pustules évoluent par poussées [73, 78, 79, 80, 85, 92]. Puis il se produit une phase de desquamation quelques jours après. [3, 87, 92]

Les complications de cette maladie peuvent être sévères. Il se crée une altération de la barrière cutanée avec pour conséquences une perte de fluide ainsi que de nutriments et une plus grande susceptibilité aux infections. [79, 92]



Figure 28 : Psoriasis pustuleux [94]

2- PSORIASIS PUSTULEUX PALMOPLANTAIRE

Le psoriasis pustuleux palmoplantaire est la forme la plus courante des formes pustuleuses d'évolution chronique. Il apparaît vers 50 ans, touche majoritairement les femmes et les fumeurs (anciens ou actuels) [78, 86, 92]. Cette forme de psoriasis nécessite un traitement plus intensif. [92, 93]

La disposition des lésions est généralement symétrique et bilatérale. Les pustules sont stériles, mesurent 2 à 5 millimètres de diamètre, sont d'une coloration blanc-jaunâtre puis deviennent brunes en s'asséchant et provoquent une sensation de brûlure. [73, 78, 92]

Il n'y a pas d'altération de l'état général, mais une altération de la qualité de vie, car le travail manuel et la marche sont gênés. [92]



Figure 29 : Psoriasis pustuleux palmoplantaire [94]

H- PSORIASIS ERYTHRODERMIQUE

Il s'agit d'une forme généralisée de psoriasis qui se développe souvent sur un psoriasis déjà présent [73]. La maladie affecte plus de 90% des téguments. La lésion est caractérisée par une érythrodermie œdémateuse sans intervalle de peau saine qui peut s'accompagner d'une desquamation diffuse. [3, 72, 73, 78, 79]

Il existe une forme sèche et une forme humide de cette maladie. [85]

Le psoriasis érythrodermique est associé à une altération de l'état général et à de la fièvre. Des complications sévères dues à la perte de la fonction protectrice de la peau peuvent survenir, telles que des surinfections, des troubles de la thermorégulation et une perte de nutriments. [3, 73, 78, 79, 85]



Figure 30 : Psoriasis érythrodermique [94]

I- RHUMATISME PSORIASIQUE

Le rhumatisme psoriasique touche 5 à 10% (jusqu'à 20%) des patients atteints de psoriasis [72, 73]. Chez la majorité des patients, le psoriasis cutané est présent avant l'atteinte articulaire. Mais 10% des patients ne présentent pas de manifestations cutanées, ce qui retarde le diagnostic de rhumatisme psoriasique. [78, 85]

Il existe deux formes de rhumatisme psoriasique :

- La polyarthrite psoriasique chronique présente surtout chez les femmes. Cette maladie est proche de la polyarthrite rhumatoïde avec une atteinte asymétrique des articulations interphalangiennes des doigts et des orteils. [3, 72, 73]
- Le rhumatisme psoriasique axial présent en majorité chez les hommes. Cette maladie est voisine de la spondylarthrite ankylosante avec une atteinte rachidienne, sacro-iliaque et cette atteinte est asymétrique. [3, 73]

Cette maladie peut entraîner des douleurs, des destructions articulaires et des déformations. [95]



Figure 31 : Rhumatisme psoriasique [79]

VII- EVOLUTION

Le psoriasis est une maladie chronique qui évolue par poussées d'éruption cutanées. L'intensité de ces poussées est variable et elles peuvent durer des mois ou des années. Ces phases sont suivies de périodes de rémission. [3, 72, 73, 77]

VIII-COMORBIDITE ET RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE

A- COMORBIDITE

On observe chez les patients atteints de psoriasis une diminution de l'espérance de vie qui peut être expliquée par la forte prévalence de comorbidités. Parmi celles-ci, il y a la maladie de Crohn, le diabète, le syndrome métabolique, l'hyperlipémie et le cancer. La comorbidité qui est retrouvée le plus fréquemment est l'hypertension artérielle. En effet, il existe un risque accru de risque cardiovasculaire chez les patients atteints de psoriasis. [78, 87, 91, 95]

B- RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE

Le psoriasis altère la qualité de vie des patients tant au niveau de la vie sociale que l'intégration professionnelle. Il se crée donc une isolation sociale, ce qui explique la forte proportion de patients souffrant de dépression et d'idées suicidaires par rapport à la population générale. [75, 77, 78, 96]

Les traitements, souvent lourds et parfois inefficaces, que doivent prendre les patients renforcent cet impact négatif de la maladie. [96]

IX- TRAITEMENTS

Les traitements ne soignent pas le psoriasis mais permettent de soulager les patients en diminuant les lésions. Les traitements locaux sont destinés aux formes légères à modérées de psoriasis, tandis que les patients ayant un psoriasis modéré à grave recevront des traitements généraux. [72, 85]

1. Émollients 2. Kératolytiques 3. Dermocorticoïdes / Dérivés de la vitamine D / Rétinoïdes topiques 4. Photothérapie 5. Rétinoïdes systémiques 6. RePUVA 7. Méthotrexate / Ciclosporine 8. Biothérapies
RePUVA = PUVAthérapie + rétinoïdes

Tableau 19 : Hiérarchie des choix thérapeutiques

A- TRAITEMENTS LOCAUX

1- EMOLLIENTS

Il est important de maintenir une bonne hydratation de la peau avec des émollients. Ceux-ci apportent un réel confort en diminuant le prurit et permettent une meilleure absorption des autres agents topiques. Le simple fait d'hydrater la peau diminue de moitié le renouvellement de l'épiderme. [75, 84, 93, 97]

Les émollients peuvent être utilisés plusieurs fois par jour sous occlusion. [97]

2- KERATOLYTIQUES

Les kératolytiques (représentés par l'acide salicylique) agissent au niveau des liaisons interkératinocytaires et permettent ainsi de diminuer la quantité de squames. [72, 84, 97]

L'acide salicylique est préparé soit avec de la vaseline (vaseline salicylée) soit avec des dermocorticoïdes (BETNESALIC[®], DIPROSALIC[®], NERISALIC[®]...) dont il augmente la pénétration. Ce médicament doit être appliqué deux fois par jour. [97, 98]

3- DERMOCORTICOÏDES

C'est le traitement le plus prescrit chez les patients atteints de psoriasis. [93, 97]

Les dermocorticoïdes ont une action anti-inflammatoire (ils modulent la production de certaines cytokines dont l'IFN γ , le TNF α et l'IL-1), antiproliférative (ils freinent la multiplication des kératinocytes), immunosuppressive locale et vasoconstrictrice. [81, 84, 97]

Ils sont très efficaces et une amélioration est observée au bout de deux semaines de traitement. Ils sont utilisés en traitement d'attaque. Ils ne doivent pas être appliqués plus de deux fois par jour pendant deux semaines puis les doses doivent être diminuées progressivement pendant quatre semaines. La posologie est dégressive car les dermocorticoïdes peuvent provoquer un effet de rebond en cas d'arrêt brutal avec une exacerbation des lésions. [72, 93, 97]

Les dermocorticoïdes sont présentés sous plusieurs formes :

- Crème pour les plis et le visage (β -méthasone : DIPROSONE[®], désionide : LOCATOP[®]...)
- Pommade pour les lésions sèches (β -méthasone : DIPROSONE[®], diflucortolone : NERISONE[®]...)
- Lotion pour les zones pileuses et le cuir chevelu (β -méthasone : DIPROSONE[®], Hydrocortisone : LOCOÏD[®]...)
- Gel pour le cuir chevelu (difluprednate : EPITOPIC[®])
- Shampooining pour le cuir chevelu. [73, 97]

4- ANALOGUES DE LA VITAMINE D3

Ils agissent en inhibant la prolifération des kératinocytes, provoquent l'apoptose des cellules inflammatoires, empêchent la production des cytokines Th1 et induisent un profil de cytokines de type Th2. Ils possèdent également un effet anti-angiogénique. [72, 73, 81, 84, 97]

Leur efficacité est comparable à celle des dermocorticoïdes malgré un début d'action lent (6 semaines). [72, 73]

Il existe trois analogues de vitamine D : le tacalcitol (APSOR[®]), le calcipotriol (DAIVONEX[®]) et le calcitriol (SILKIS[®]). La posologie pour le calcipotriol et le calcitriol est d'une application matin et soir et pour la tacalcitol une application le soir. Il ne faut pas

utiliser plus de 50 grammes de tacalcitol par semaine, de 100 grammes de calcipotriol par semaine et de 30 grammes par jour de calcitriol en raison du risque d'hypercalcémie. [72, 97, 98]

Le calcipotriol peut être associé avec la β -méthasone (DAIVOBET®). Cette association est très efficace, rapide et mieux supportée que le calcipotriol seul. Elle est utilisée en début de traitement à raison d'une application par jour sans dépasser quatre semaines de traitement, puis après amélioration clinique, il y a un relais avec le calcipotriol en monothérapie. [73, 97, 98, 99]

5- TAZAROTENE

Le tazarotène est un rétinoïde. Il renforce l'expression du TGF β_2 qui est un inhibiteur de la prolifération des kératinocytes. Il ralentit donc la multiplication des cellules de l'épiderme et a également une action anti-inflammatoire. [81, 84, 97]

Il est très efficace. On observe un effet bénéfique dès la première semaine d'utilisation. [72, 73]

Il est présenté sous forme de gel à des concentrations de 0,1 et de 0,05% et doit être appliqué une fois par jour au coucher. Il est contre-indiqué chez la femme enceinte en raison de son effet tératogène. Il est également très irritant pour la peau. [72, 93, 97, 98]

6- AUTRES TRAITEMENTS TOPIQUES

Le dithranol ou anthraline (ANAXERYL®) et les préparations à base de goudron sont de moins en moins utilisés. [72, 84]

L'anthraline est un kératolytique. C'est une molécule très irritante et qui peut colorer la peau. [66, 97, 98]

Le goudron est essentiellement retrouvé dans des shampooings. On observe une efficacité rapide mais c'est un produit qui a un potentiel carcinogène. [72, 98]

B- PHOTOTHERAPIE

Il existe trois types de photothérapies : les UVB à large spectre, les UVB à spectre étroit et la PUVAthérapie. [72]

1- PHOTOTHERAPIE A UVB

La photothérapie UVB à large spectre (290 à 320 nm) et à spectre étroit (311 nm) permet de ralentir la multiplication cellulaire et les réactions inflammatoires et immunitaires locales. Le patient s'expose aux rayons UVB dans une cabine pour irradier la totalité du corps. [84]

Il y a 3 à 5 séances par semaine. Une vingtaine de séances est nécessaire avant d'obtenir un blanchiment des lésions. On obtient une meilleure efficacité avec la photothérapie UVB à spectre étroit. [72, 84]

2- PUVATHERAPIE

La PUVAthérapie consiste à administrer des psoralènes (8-méthoxypsoralène ou 5-méthoxypsoralène) par voie orale deux ou trois heures avant une exposition à doses progressives aux rayons UVA (320 à 400 nm). Pour certaines régions comme les pieds et les mains, les psoralènes peuvent être appliqués localement. [72, 73, 93, 99]

Les psoralènes sont des médicaments inactifs transformés en molécules photosensibilisantes dans la peau par les rayons UVA. [84]

Ce traitement agit en ralentissant la multiplication des cellules de l'épiderme et a un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Les séances sont répétées deux ou trois fois par semaine pendant un ou deux mois. La rémission des lésions est rapide et dure longtemps (jusqu'à un an après l'arrêt du traitement). [72, 73, 84, 99]

Les psoralènes sont à prendre avec de la nourriture pour éviter les troubles digestifs. Ces molécules provoquent également une accélération du vieillissement cutané et induisent un risque de cancer cutané. Pour cette raison, il est établi une dose cumulative à ne pas dépasser pour chaque patient en fonction de son phototype. [72, 73, 84, 99]

Il existe une association des rétinoïdes oraux et de la PUVAthérapie (RePUVA) qui possède une action synergique avec une diminution des effets indésirables. [72, 81]

C- TRAITEMENTS GENERAUX

Le traitement systémique est mis en place selon les critères suivants : une mauvaise réponse au traitement local et/ou à la photothérapie, une dose cumulative maximale atteinte, un psoriasis étendu (>10-15%), une forme inflammatoire (psoriasis érythrodermique ou pustuleux généralisé), une forme invalidante (psoriasis pustuleux palmoplantaire rebelle ou psoriasis articulaire), une altération de la qualité de vie. [85]

1- ACITRETINE

L'acitrétine (SORIATANE®) est un rétinoïde par voie orale. Il possède un rôle anti-inflammatoire et immunorégulateur sur les lymphocytes, il freine également la prolifération des kératinocytes. [72, 84, 93]

Il est particulièrement efficace dans les formes pustuleuses (en 2 à 10 jours) et érythrodermiques (en 2 à 4 semaines). [72, 73, 93, 99]

La posologie est de 25 à 35 mg par jour. L'acitrétine provoque une sécheresse au niveau cutanéomuqueux. En raison du risque tératogène, ce médicament est contre-indiqué chez la femme enceinte. Une contraception efficace doit être débutée avant le début du traitement et poursuivie pendant celui-ci. La molécule et son métabolite s'accumulent dans le tissu adipeux, donc il est nécessaire de continuer la contraception 2 ans après la fin du traitement. [72, 73, 84, 93, 98]

2- METHOTREXATE

Le méthotrexate bloque la synthèse de l'ADN en interférant avec la synthèse des bases puriques (c'est un antagoniste de l'acide folique). Il inhibe ainsi la réplication des lymphocytes T et des kératinocytes. [72, 81, 93]

La posologie est de 15 à 30 mg par semaine par voie orale, intramusculaire ou sous cutanée. Il est efficace, en particulier sur le rhumatisme psoriasique. L'effet est lent mais souvent prolongé. [72, 73, 99]

Les troubles digestifs sont fréquents avec le méthotrexate mais les complications les plus sévères sont hépatiques et hématologiques ce qui impose une surveillance étroite. Les patients

reçoivent une supplémentation en acide folique pour éviter une anémie. En raison de son effet tératogène, une contraception doit être mise en place chez les femmes ainsi que chez les hommes pendant le traitement et jusqu'à trois mois après son arrêt. [72, 73, 93, 99]

3- CICLOSPORINE

La ciclosporine (NEORAL[®], SANDIMMUN[®]) est un immunosuppresseur qui inhibe l'activation des lymphocytes T et la transcription des cytokines impliquées dans le psoriasis. Cette molécule bloque également la réplication des kératinocytes. [72, 81, 84]

C'est un médicament très efficace. On observe un effet en quatre semaines. [72, 73]

La posologie est de 2,5 mg/kg/j et peut aller jusqu'à 5 mg/kg/j. Il existe un risque de toxicité rénale, en particulier lors de traitements prolongés. On peut également observer une hypertension artérielle. [72, 73, 99]

D- BIOTHERAPIES

L'ustekinumab (STERALA[®]) est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous unité p40 des cytokines IL-12 et IL-23. L'interaction avec le récepteur situé sur les cellules immunitaires est donc bloquée ainsi que la signalisation qui en résulte, la différenciation et la production de cytokines. [10, 100]

L'ustekinumab s'administre par voie sous cutanée. Il peut provoquer des infections, des tumeurs malignes... [10]

Les trois anti-TNF α sont indiqués dans le psoriasis : l'infliximab, l'étanercept, l'adalimumab. [72, 85, 93]

**PARTIE 4 : ANALYSE DE LA BASE
NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
ET DE LA LITTERATURE**

Le psoriasis est une pathologie qui peut être traitée par des biothérapies telles que les anti-TNF α . Or nous retrouvons dans la Base Nationale de Pharmacovigilance ainsi que dans la littérature des patients sous anti-TNF α qui développent un psoriasis, et ce qu'ils aient ou non des antécédents de cette pathologie.

Cet effet indésirable, mentionné dans le RCP de l'infliximab et de l'étanercept, est également cité depuis peu dans le RCP de l'adalimumab.

Après avoir analysé les cas retrouvés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans la littérature, nous étudierons les hypothèses mécanistiques de ce phénomène.

I- ANALYSE DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

A- METHODE

Pour mener à bien cette analyse, nous avons relevé tous les cas de psoriasis induits par les anti-TNF α dans la Base Nationale de Pharmacovigilance depuis 2002 jusqu'au 6 Septembre 2009. Les données non exploitables ou non rapportées seront notées comme non renseignées (NR).

Les données sur l'âge, le genre, le délai d'apparition du psoriasis, ainsi que la notion d'antécédent ont été rassemblées dans un tableau afin de pouvoir être analysées.

B- RESULTATS

La Base Nationale de Pharmacovigilance recense 57 cas de psoriasis induits par les anti-TNF α , collectés dans le tableau ci-dessous.

Patient	Sexe	Age	Maladie	Traitement anti-TNF	Eruption cutanée	Délai d'apparition	Apparition récente ou exacerbation
1	F	49	PR	Etanercept	Psoriasis	6 mois	Apparition récente
2	F	44	NR	Etanercept	Psoriasis	NR	NR
3	F	64	PR	Etanercept	Pustulose palmaire bilatérale	2 ans ½	Apparition récente
4	F	67	Rhumatisme psoriasique	Etanercept	Psoriasis	3 mois	Exacerbation
5	F	62	Rhumatisme psoriasique	Etanercept	Psoriasis plantaire	NR	Exacerbation
6	F	36	PR	Etanercept	Psoriasis	7 mois	Exacerbation
7	F	36	SA	Etanercept	Psoriasis	1 an ½	Apparition récente
8	H	43	Psoriasis	Etanercept	Psoriasis	Suite à 3 ^{ème} injection	Exacerbation
9	F	57	SA	Etanercept	Eruption psoriasiforme	Suite à la 1 ^{ère} injection	Apparition récente
10	F	80	PR	Etanercept	Psoriasis	2 ans	Apparition récente
11	H	17	PR	Infliximab	Psoriasis	9 mois	Apparition récente
12	F	42	Sd SAPHO	Infliximab	Psoriasis pustuleux palmoplantaire	Suite à 3 ^{ème} perf	Apparition récente
13	H	65	Psoriasis/MC/SA	Infliximab	Plaques érythémato-squameuses	NR	Exacerbation
14	H	68	Rhumatisme psoriasique	Infliximab	Psoriasis en gouttes	2 mois	Exacerbation
15	H	44	SA	Infliximab	Aggravation psoriasis	11 mois	Exacerbation
16	H	58	SA	Infliximab	Psoriasis en gouttes	25 mois	Exacerbation
17	H	25	MC	Infliximab	Lésions pustuleuses des pieds	15 mois	Apparition récente
18	H	57	SA	Infliximab	Psoriasis pustuleux généralisé	4 mois	Exacerbation
19	F	42	MC	Infliximab	Pustulose palmoplantaire	8 mois	Apparition récente
20	H	54	PR	Infliximab	Psoriasis	1 an	Apparition récente
21	F	57	Rhumatisme psoriasique	Infliximab	Psoriasis inversé	8 mois	Exacerbation
22	F	68	PR	Infliximab	ATCD familial	6 ans	Apparition récente
23	F	54	PR	Infliximab	Psoriasis pustuleux palmoplantaire	7 ans	Apparition récente
24	F	27	MC/SA	Infliximab	Psoriasis acral de Hallopeau	9 mois	Apparition récente
25	H	49	SA	Infliximab	Psoriasis palmoplantaire	5 semaines	Exacerbation
					Psoriasis pustuleux		

Patient	Sexe	Age	Maladie	Traitement anti-TNF	Eruption cutanée	Délai d'apparition	Apparition récente ou exacerbation
26	H	59	PR	Infliximab	Psoriasis en plaques	5 mois	Exacerbation
27	H	49	SA	Infliximab	Psoriasis	4 ans	Apparition récente
28	F	17	MC	Infliximab	Psoriasis	3 ans	Apparition récente
29	F	26	MC	Infliximab	Psoriasis	6 ans	Apparition récente
30	F	40	MC/SA	Infliximab	Lésions érythémato-squameuses	23 mois	ATCD familial Apparition récente
31	H	47	SA	Infliximab	Psoriasis	9 mois	Apparition récente
32	H	31	SA/MC	Infliximab	Psoriasis	10 semaines	Apparition récente
33	H	34	SA	Infliximab	Psoriasis palmoplantaire	4 ans	Apparition récente
34	F	40	Rhumatisme psoriasique	Infliximab	Lésions psoriasiques	9 mois	Exacerbation
35	H	27	SA	Infliximab	Psoriasis	6 mois	Apparition récente Aucun ATCD familial
36	F	33	MC	Infliximab	Eruption psoriasiforme	41 jours	Apparition récente
37	F	24	MC/SA	Infliximab	Poussée de psoriasis	Suite à 1 ^{ère} injection	Exacerbation
38	F	29	Psoriasis/MC	Infliximab	Poussée de psoriasis	15 jours après 3 ^{ème} injection	Exacerbation
39	F	37	Uvéite	Infliximab	Psoriasis	10 mois	Apparition récente
40	F	38	MC	Infliximab	Psoriasis palmoplantaire	3 mois	Exacerbation
41	F	49	PR	Adalimumab	Psoriasis	2 mois	Exacerbation
42	H	43	PR	Adalimumab	Pustulose palmoplantaire	4 mois	Apparition récente
43	F	33	PR/Psoriasis	Adalimumab	Psoriasis palmoplantaire	2 mois	Exacerbation
44	F	50	PR	Adalimumab	Psoriasis palmoplantaire	NR	Apparition récente
45	F	35	PR	Adalimumab	Psoriasis palmoplantaire	5 semaines	Apparition récente
46	H	45	SA	Adalimumab	Psoriasis palmaire	2 ans ½	Apparition récente
47	F	25	MC	Adalimumab	Psoriasis	2 ans	Apparition récente
48	F	47	SA	Adalimumab	Psoriasis	2 ans	Exacerbation ATCD familial
49	F	49	Rhumatisme psoriasique	Adalimumab	Psoriasis pustuleux palmoplantaire	1 mois	Apparition récente
50	F	30	PR	Adalimumab	Psoriasis	10 mois	Apparition récente
51	H	41	SA	Adalimumab	Psoriasis palmoplantaire NON pustuleux	7 mois	Apparition récente Aucun ATCD familial

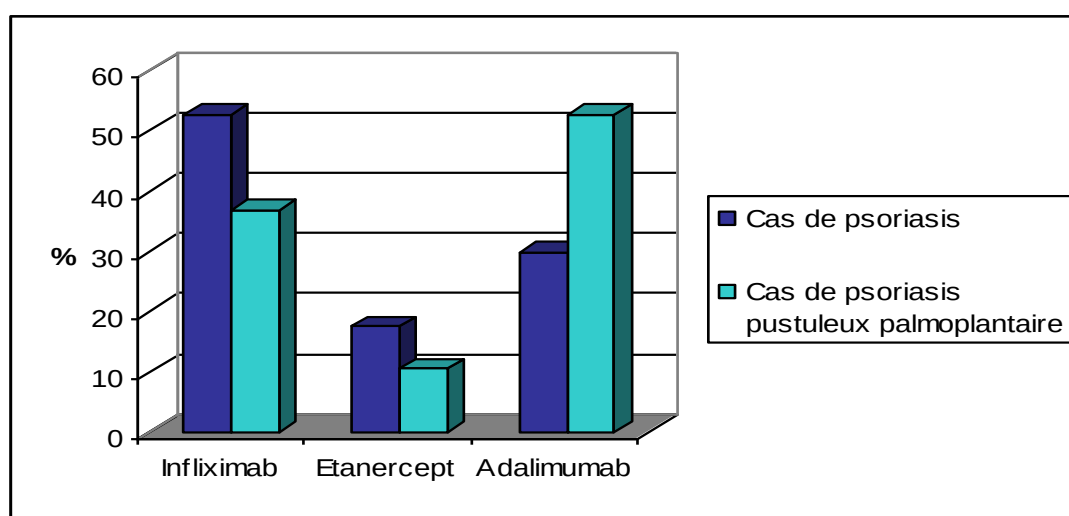
Patient	Sexe	Age	Maladie	Traitement anti-TNF	Eruption cutanée	Délai d'apparition	Apparition récente ou exacerbation
52	F	69	PR	Adalimumab	Psoriasis pustuleux palmoplantaire	4 mois	Apparition récente
53	H	57	SA	Adalimumab	Pustulose palmoplantaire	5 mois	Apparition récente
54	F	29	SA	Adalimumab	Psoriasis en plaques	1 mois	Apparition récente
55	F	26	SA/Sd Gougerot Sjögren	Adalimumab	Psoriasis palmoplantaire	2 mois	Apparition récente
56	F	24	MC/SA	Adalimumab	Psoriasis pustuleux	1 an	Apparition récente
57	H	56	PR	Adalimumab	Pustulose palmoplantaire d'allure psoriasiforme	1 an	Apparition récente

PR : Polyarthrite Rhumatoïde ; MC : Maladie de Crohn ; SA : Spondylarthrite Ankylosante ; F : Femme ; H : Homme ; ATCD : antécédent

Tableau 20 : Psoriasis induit par les anti-TNF α [101]

1- REPARTITION DES CAS DE PSORIASIS SELON LA MOLECULE

Sur ces 57 patients ayant reçu un anti-TNF α , 30 (52,63%) étaient traités par infliximab, 10 (17,54%) par étanercept et 17 (29,82%) par adalimumab.

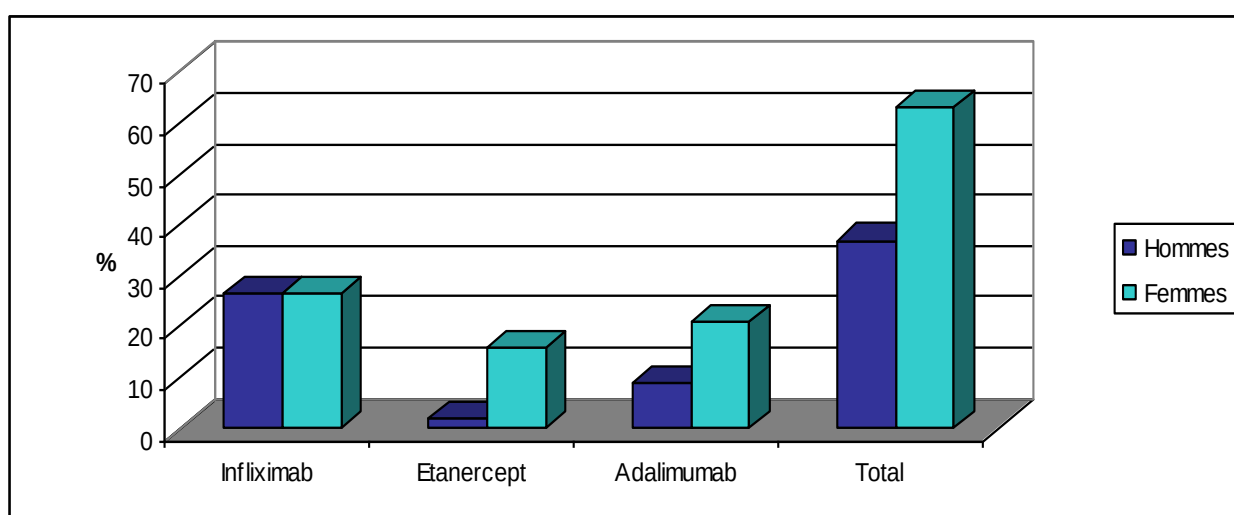


Graphique 16 : Répartition des cas de psoriasis et de psoriasis pustuleux palmoplantaire selon l'anti-TNF α

Parmi ces cas de psoriasis induits par anti-TNF α , 19 (33,3%) sont des psoriasis pustuleux palmoplantaires, dont 7 (36,84%) sont apparus sous infliximab, 2 (10,53%) sous étanercept et 10 (52,63%) sous adalimumab.

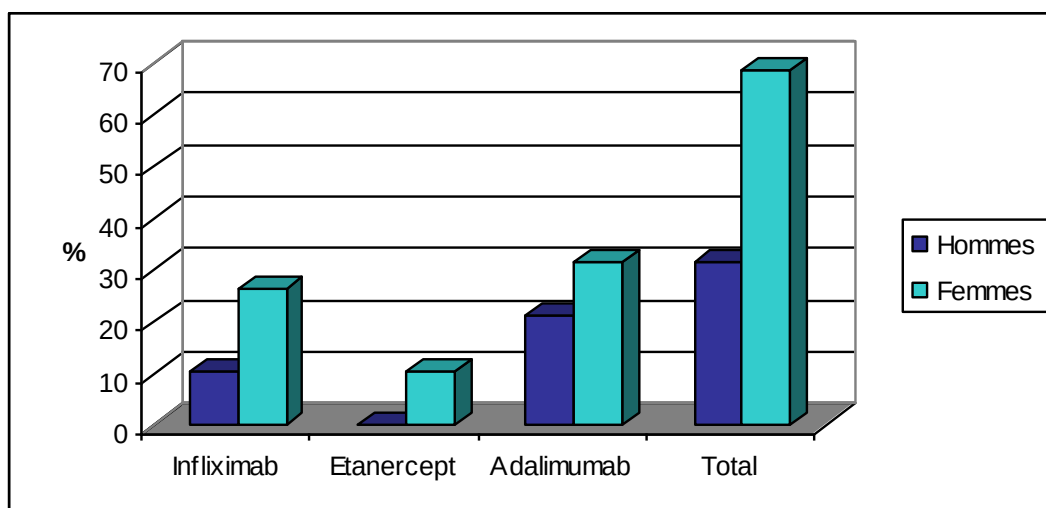
2- REPARTITION SELON LE SEXE

Parmi les 57 cas recensés, il y a 36 femmes et 21 hommes soit respectivement 63,16% et 36,84% des cas. La répartition des sexes en fonction de l'anti-TNF α utilisé est représentée dans le graphique ci-dessous.



Graphique 17 : Répartition selon le sexe pour la totalité des cas

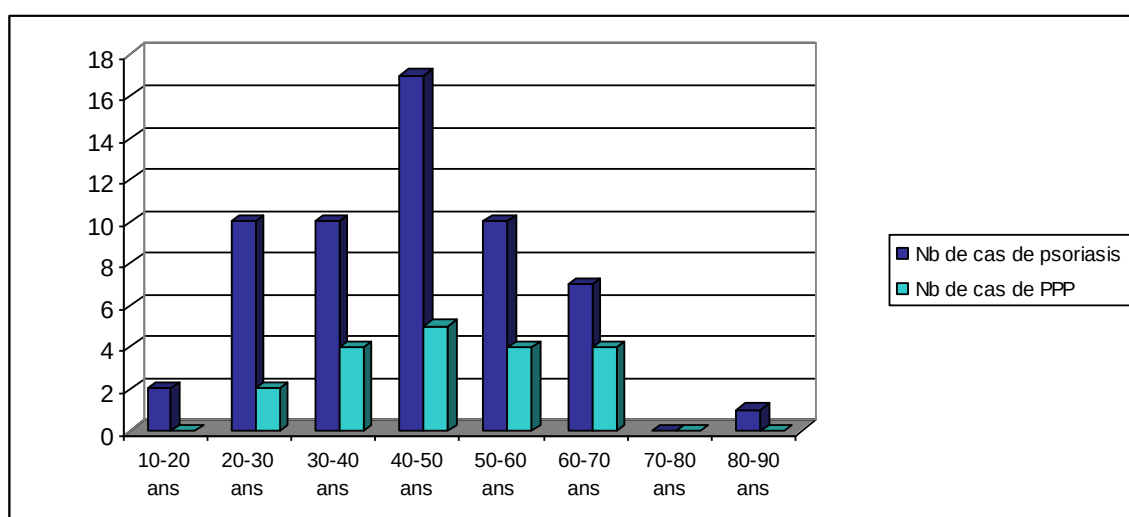
Parmi les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaires, on note également une majorité de femmes. En effet, on compte 13 femmes, soit 68,42% des cas et 6 hommes soit 31,58% des cas.



Graphique 18 : Répartition selon le sexe pour les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaires

3- AGE D'APPARITION

La moyenne d'âge des lésions psoriasiques est de 43,9 ans avec pour extrêmes 17 et 80 ans. Chez les femmes l'âge moyen est de 42,6 ans (limites : 17 et 80 ans) et chez les hommes 46,1 ans (limites : 17 et 68 ans). Pour le cas particulier du psoriasis pustuleux palmoplantaire (PPP), l'âge moyen est de 47,4 ans avec pour extrêmes 27 et 69 ans.

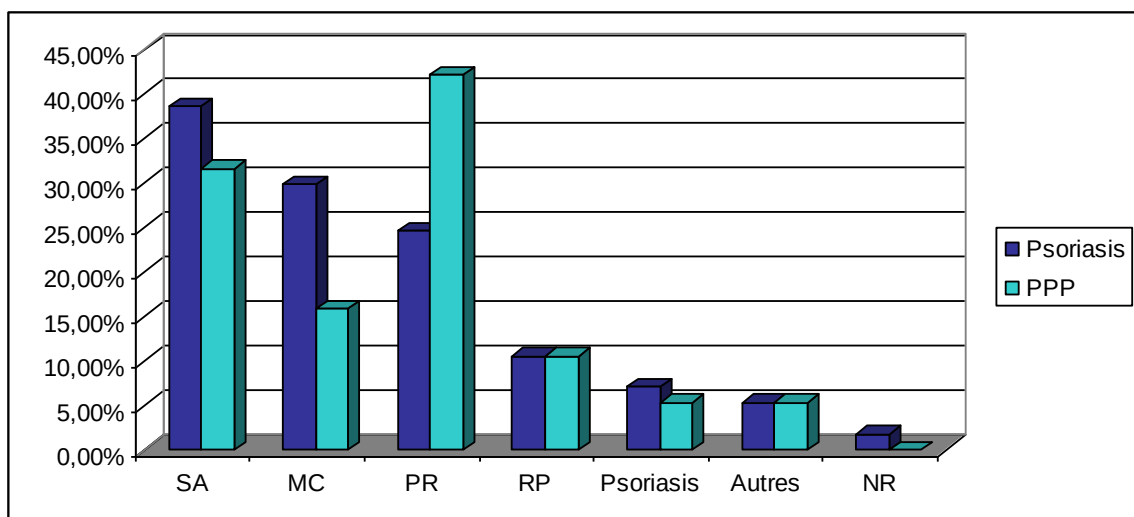


Graphique 19 : Nombre de cas de psoriasis en fonction de l'âge

4- INDICATIONS DE L'ANTI-TNF α

Parmi les 57 patients :

- 22 (38,6%) recevaient un anti-TNF α pour traiter une spondylarthrite ankylosante (SA),
- 17 (29,82%) pour une maladie de Crohn (MC),
- 14 (24,56%) pour une polyarthrite rhumatoïde (PR),
- 6 (10,53%) pour traiter un rhumatisme psoriasique (RP),
- 4 (7,02%) pour traiter un psoriasis,
- 3 (5,26%) pour une autre indication : syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose palmoplantaire, hyperostose, ostéite), uvéite, syndrome de Gougerot-Sjögren
- 1 cas (1,75%) n'a pas d'indication précisée (NR).



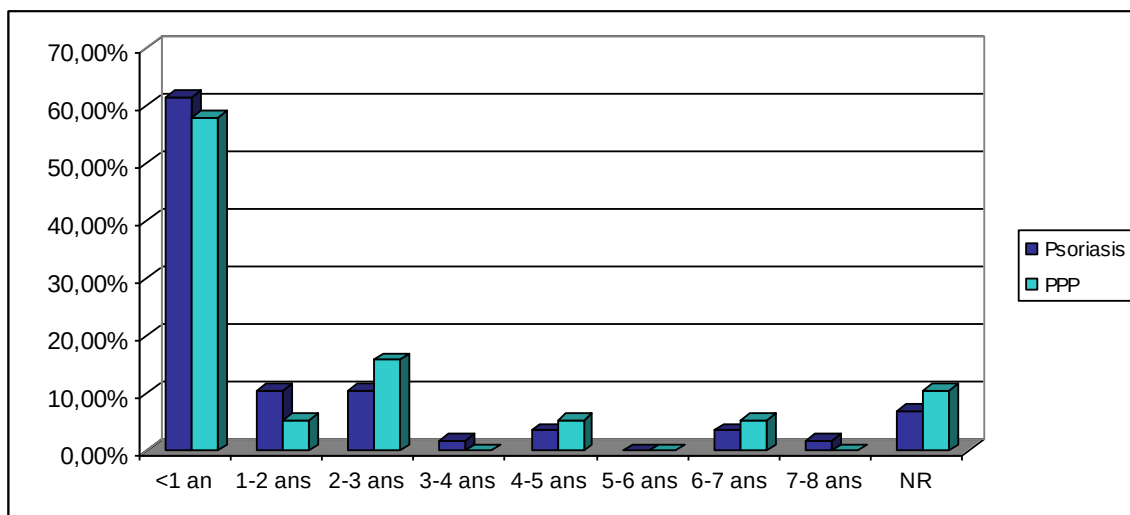
Graphique 20 : Pourcentage d'apparition de psoriasis en fonction de l'indication des 3 anti-TNF α

Pour les patients ayant développé un psoriasis pustuleux palmoplantaire, l'indication majoritaire de l'anti-TNF α est la polyarthrite rhumatoïde, suivie par la spondylarthrite ankylosante et la maladie de Crohn.

5- DELAI D'APPARITION

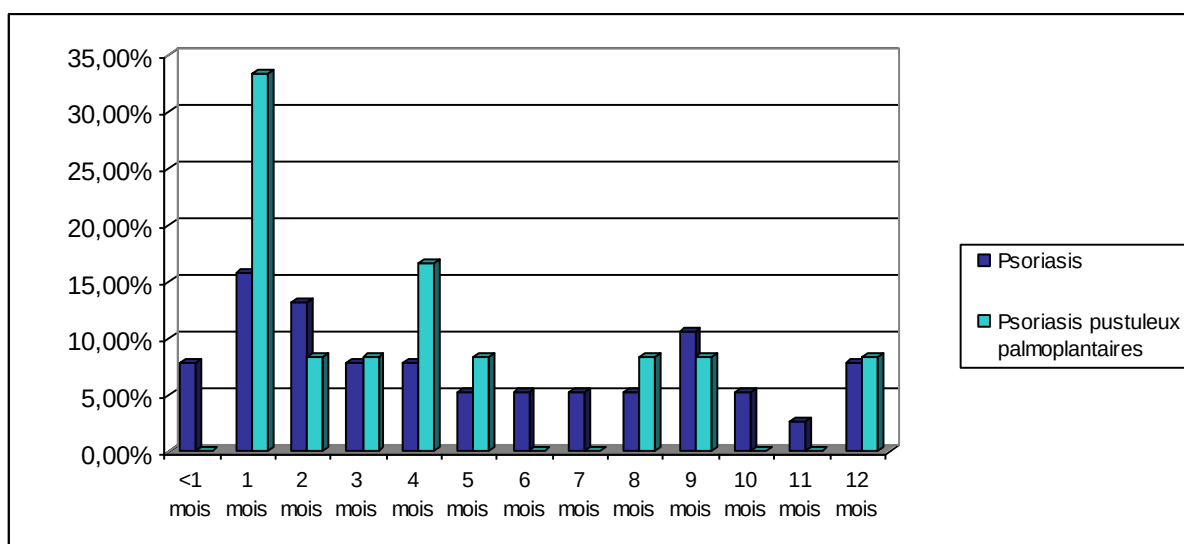
Le délai moyen d'apparition de psoriasis sous anti-TNF α est d'environ 14,47 mois, le plus tôt apparaissant dès la première injection et le plus tard au bout de 7 ans.

Les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaire apparaissent en moyenne au bout de 15,06 mois, avec pour limites 1 mois (le plus tôt) et 6 ans (le plus tard). La majorité des cas apparaissent dans la première année de traitement par anti-TNF α .



Graphique 21 : Délai d'apparition de psoriasis en général et de psoriasis pustuleux palmoplantaire

La répartition d'apparition des cas dans la première année de psoriasis en général et de PPP est représentée dans le graphique suivant.

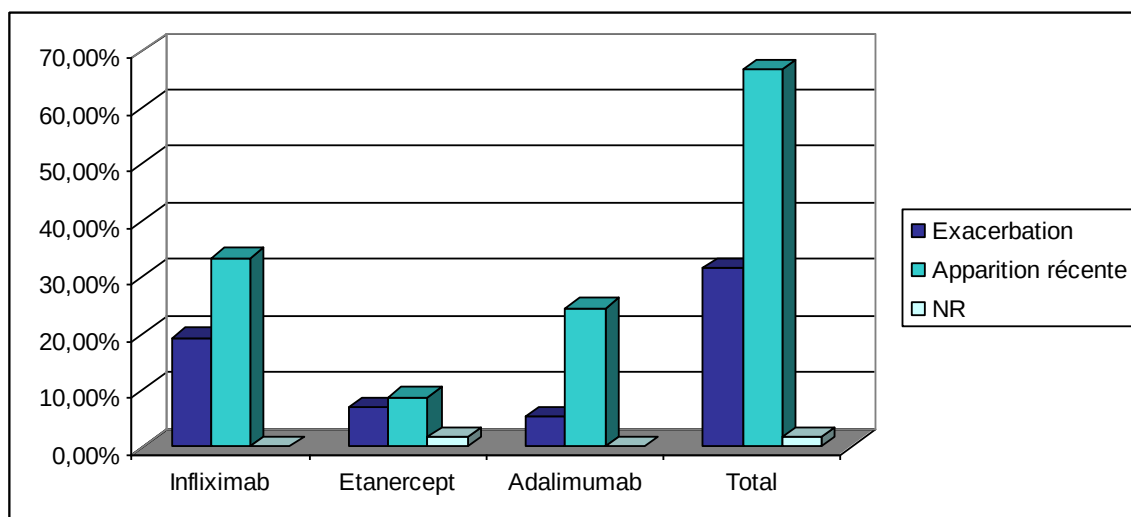


Graphique 22 : Répartition des cas d'apparition de psoriasis et de psoriasis pustuleux palmoplantaire

Le délai moyen d'apparition de psoriasis pustuleux palmoplantaire est de 23,71 mois sous infliximab, 30 mois sous étanercept et de 6,67 mois sous adalimumab.

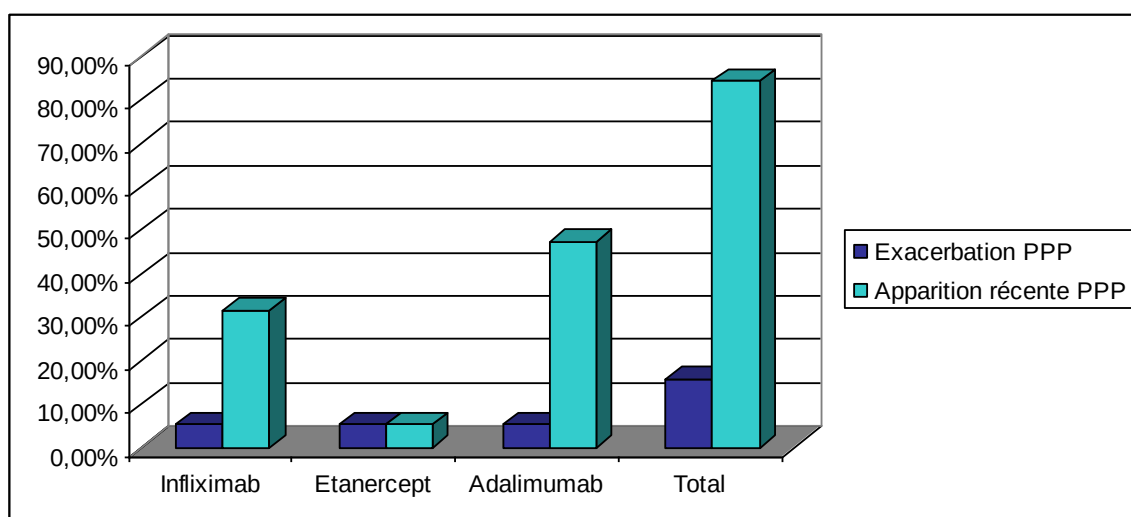
6- ANTECEDENTS DE PSORIASIS

Parmi les 57 patients, 18 (31,58%) ont présenté une aggravation de leur psoriasis et 38 (66,67%) ont développé un psoriasis *de novo*. Un cas n'était pas renseigné.



Graphique 23 : Exacerbation et apparition de psoriasis

Parmi les cas de psoriasis palmoplantaires, 3 (15,78%) correspondaient à une exacerbation de la pathologie et 16 (84,21%) à une apparition récente.



Graphique 24 : Exacerbation apparition de PPP

Les antécédents familiaux ne sont pas suffisamment renseignés pour que ces données puissent être exploitées.

7- EVOLUTION

L'évolution du psoriasis est très variable en fonction de chaque individu. On dénombre 23 améliorations des lésions, dont 15 suite à un arrêt de l'anti-TNF α concerné et 7 malgré la poursuite du traitement. Parmi ces patients, 16 avaient reçu un traitement symptomatique (dermocorticoïdes le plus souvent).

14 patients n'ont pas vu leurs lésions s'améliorer dont 6 malgré un arrêt de l'anti-TNF α et 7 en poursuivant le traitement. Un traitement symptomatique avait été mis en place chez 8 de ces patients.

Il y a eu 8 cas de switch vers un autre anti-TNF α , 6 ont eu une évolution favorable et 2 n'ont pas eu d'amélioration du psoriasis.

L'évolution est inconnue pour 19 patients.

C- CONCLUSION

Entre 2002 et le mois de Septembre 2009, la Base Nationale de Pharmacovigilance rapporte 57 cas de patients ayant développé un psoriasis sous anti-TNF α , qu'ils aient ou non des antécédents de psoriasis. 19 sont des psoriasis pustuleux palmoplantaires. Bien que ce soit celui qui ait obtenu son AMM le plus tard, l'adalimumab recense plus de la moitié des cas (10) contre 7 sous infliximab et 2 sous étanercept. Il y aurait donc plus de risques de développer un psoriasis pustuleux palmoplantaire sous adalimumab par rapport à l'infliximab et l'étanercept.

On observe une prédominance féminine et un pic d'apparition chez les patients âgés de 40 à 50 ans. Ces données recoupent celles de l'épidémiologie du psoriasis pustuleux palmoplantaire. Nous ne savons pas si les patients étaient fumeurs ou non.

Les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaires sont retrouvés plus fréquemment chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (ou de spondylarthrite ankylosante pour les cas de psoriasis en général).

La polyarthrite rhumatoïde étant une pathologie plutôt féminine, il est donc logique de retrouver une majorité de femmes parmi les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaire.

Les délais d'apparition de psoriasis sont très variables et peuvent aller de la première injection à 7 années. Le délai moyen est de 14 mois environ et de 15 mois pour le psoriasis pustuleux

palmoplaire. Mais la majorité des cas sont assez précoces et surviennent durant la première année de traitement par anti-TNF α .

L'apparition *de novo* est plus fréquente que l'aggravation : 38 nouveaux psoriasis contre 18 exacerbations. Il n'a pas été possible d'exploiter les données concernant les antécédents familiaux par manque de renseignements. On note une large majorité d'apparition récente de psoriasis avec les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) par rapport à l'étanercept.

L'évolution est difficile à suivre car il manque des données (plusieurs cas sont non renseignés) et il existe une grande variation interindividuelle. Cependant la majorité des patients ont vu leurs lésions s'améliorer grâce à l'arrêt de l'anti-TNF α concerné et/ou à la mise en place d'un traitement symptomatique. Ces traitements sont le plus souvent des médicaments topiques, notamment des dermocorticoïdes.

Il n'est également pas possible de voir s'il s'agit d'un effet dose-dépendant, car la posologie n'est pas renseignée dans la majorité des cas.

II- ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

A- METHODE

Nous avons fait une recherche d'articles sur PubMed et Google Scholar en croisant les termes suivants : anti-TNF alpha, infliximab, étanercept, adalimumab, psoriasis, psoriasis pustuleux palmoplaire. Cette recherche a été effectuée sans imposer de limites.

Comme pour l'analyse de la Base Nationale de Pharmacovigilance, les données concernant l'âge, le genre, le délai d'apparition du psoriasis, ainsi que la notion d'antécédent ont été rassemblées dans un tableau afin de pouvoir les analyser.

B- RESULTATS

Parmi les articles retrouvés dans la littérature, on dénombre 174 personnes qui ont eu un psoriasis durant leur traitement par anti-TNF α . Parmi ces 174 patients, on dénombre 184 cas d'apparition de psoriasis, certains ayant développé cette pathologie suite à l'administration de plusieurs anti-TNF α différents.

Ces cas sont regroupés dans le tableau ci-après.

Patient	Sexe	Age (ans)	Maladie	Anti-TNF α	Eruption	Délai (mois)	ATCD (personnel/familial)	Ref
1	F	60	PR	Infliximab	Eruption pustuleuse palmoplantaire	1,5	NR/NR	[102]
2	NR	NR	Psoriasis	Etanercept	Psoriasis pustuleux	NR	Oui/NR	[103]
3	NR	NR	Psoriasis	Etanercept	Psoriasis en gouttes	NR	Oui/NR	[103]
4	H	45	SA	Infliximab	PPP	3,25	Non/Non	[104]
5	H	44	SA	Infliximab	PPP	8,5	Non/Non	[104]
6	F	44	SA	Infliximab	PPP	5,75	Non/Non	[104]
7	F	47	PR	Infliximab	Psoriasis	2	Non/Non	[105]
8	F	55	PR	Etanercept	Psoriasis	3	Non/Non	[105]
9	F	63	PR	Adalimumab	Exanthème papulopustulaire	1	Non/NR	[106]
10	F	46	MC	Infliximab	Dermatite psoriasique	1	Non/NR	[107]
11	H	36	RCH	Infliximab	Psoriasis et PPP	5,5	Non/Non	[108]
12	H	32	SA	Infliximab	Psoriasis	1	Non/NR	[109]
13	F	27	SA	Infliximab	PPP	10	Non/NR	[109]
14	H	25	SA	Etanercept	PPP	7	Oui/NR	[109]
15	F	34	SA	Etanercept	PPP	4	Oui/NR	[109]
16	F	41	Fasciite de Shulman	Infliximab	PPP	1	Non/Non	[110]
17	F	50	PR	Adalimumab	PPP	3	Non/NR	[111]
18	F	29	MC	Infliximab	Psoriasis inverse	13,5	Non/Non	[112]
19	H	41	SA+MC	Infliximab	Pustulose palmoplantaire	3,5	NR/NR	[113]
20	F	62	PR	Infliximab	PPP	5,5	NR/NR	[113]
21	NR	NR	PR	Adalimumab	Eruption psoriasiforme	9	NR/NR	[114]
22	NR	NR	PR	Adalimumab	Psoriasis en gouttes	48	NR/NR	[114]
23	NR	NR	PR	Adalimumab	Eruption psoriasiforme	16	NR/NR	[114]
24	F	37	PR	Infliximab	Psoriasis	9,5	NR/NR	[115]
25	F	33	SA	Infliximab	Psoriasis+PPP	9	Non/Non	[116]
26	F	65	PR	Adalimumab	Psoriasis+PPP	8	Non/Non	[116]
27	H	49	Maladie de Behcet	Infliximab	Psoriasis	6	Non/Non	[116]
28	H	43	Maladie de Behcet	Infliximab	Psoriasis+PPP	6	Non/Non	[116]

Patient	Sexe	Age (ans)	Maladie	Anti-TNF α	Eruption	Délai (mois)	ATCD (personnel/familial)	Ref
29	F	48	PR	Etanercept	Psoriasis+PPP	6	Non/Non	[116]
30	F	62	PR	Infliximab	Psoriasis pustuleux+PPP	1,5	Oui/NR	[117]
31	F	50	PR	Infliximab	Psoriasis pustuleux+PPP	1,5	Non/Non	[117]
32	F	32	RCH ou MC	Etanercept	Exacerbation PPP	1		
33	H	19	RCH ou MC	Infliximab	Psoriasis pustuleux généralisé	NR	Non/Non	[118]
34	H	39	MC	Infliximab	Psoriasis pustuleux généralisé	NR	Non/Non	[118]
35	F	61	PR	Infliximab	PPP	1	Non/Non	[119]
36	F	70	PR	Infliximab	PPP	NR	NR/NR	[120]
37	H	56	SA	Infliximab	Psoriasis	13,5	Non/Non	[121]
38	H	55	PR	Infliximab	Psoriasis	4	Non/NR	[121]
39	H	32	SA	Adalimumab	PPP	20	Non/NR	[122]
40	H	52	Psoriasis	Infliximab	Psoriasis pustuleux plantaire	5	Non/NR	[122]
41	F	42	Psoriasis	Etanercept	Psoriasis en gouttes	2	Oui/NR	[122]
42	F	54	Psoriasis	Etanercept	Psoriasis en gouttes	<1 (15 j)	Oui/NR	[122]
43	H	40	Psoriasis	Etanercept	Psoriasis en gouttes	1	Oui/NR	[122]
44	F	58	Psoriasis	Etanercept	Psoriasis en gouttes	14	Oui/NR	[122]
45	H	56	Psoriasis	Etanercept	Psoriasis en gouttes	3	Oui/NR	[122]
46	F	30	PR	Etanercept	Psoriasis en gouttes	18	Oui/NR	[122]
47	H	35	Psoriasis+RP	Etanercept	Psoriasis	2	Non/Non	[123]
48	H	47	SAPHO	Infliximab	Psoriasis	2	Oui/NR	[124]
49	H	43	SAPHO	Infliximab	Pustulose palmoplantaire	1,5	Oui/NR	[125]
50	F	13	AJI	Etanercept	Pustulose palmoplantaire	6	Oui/NR	[125]
51	H	49	SA	Infliximab	Psoriasis inverse	24	Non/Non	[126]
52	F	68	RP	Infliximab	Psoriasis pustuleux	8	Non/NR	[127]
53	F	54	PR	Adalimumab	Psoriasis	NR	Oui/NR	[127]
54	F	19	MC	Infliximab	Psoriasis en gouttes	10	Non/Oui	[127]
55	F	47	PR	Infliximab	Psoriasis	36	Non/Oui	[128]
56	F	29	SA	Infliximab	Psoriasis en gouttes	5,5	Non/Non	[128]
					PPP	13,5	Non/Non	[128]

Patient	Sexe	Age (ans)	Maladie	Anti-TNF α	Eruption	Délai (mois)	ATCD (personnel/familial)	Ref
57	F	77	PR+MC	Adalimumab Etanercept	PPP Rechute	15 NR	Oui/NR	[129]
58	F	41	PR	Adalimumab Etanercept Infliximab	Psoriasis+PPP Rechute psoriasis Rechute psoriasis	14 <1 (3 sem) <1 (2 sem)	Non/Non	[130]
59	F	69	PR	Etanercept	PPP	1	Oui/Non	[130]
60	F	65	PR	Adalimumab	Psoriasis en plaques	<1 (1 ^{ère} inj)	Non/Non	[130]
61	H	38	PR	Infliximab Adalimumab	Psoriasis en plaques Rechute	3 1,5	Oui/Oui	[130]
62	F	67	PR	Adalimumab	Psoriasis pustuleux	5	Non/Oui	[130]
63	F	49	PR	Infliximab	Psoriasis pustuleux	8	Oui/Non	[130]
64	F	49	PR	Etanercept	Psoriasis en plaques	1	Oui/Non	[130]
65	F	63	PR	Etanercept	Psoriasis en plaques	2	Non/Non	[130]
66	F	40	PR	Adalimumab	Psoriasis+PPP	11	Non/Non	[130]
67	F	41	PR	Etanercept	PPP	26	Non/Non	[131]
68	F	59	Psoriasis+RP	Infliximab	Psoriasis en plaques+Psoriasis en gouttes	12	Oui/Non	[131]
69	F	53	PR	Etanercept	Psoriasis en plaques	17	Oui/Non	[131]
70	F	66	PR	Etanercept	Psoriasis en plaques+lésions en gouttes	4	Non/Non	[131]
71	H	51	Arthrite séronégative	Etanercept	Psoriasis	12	Non/Non	[131]
72	F	48	PR	Etanercept	Psoriasis	3	Non/Non	[131]
73	F	19	AJI	Adalimumab	Psoriasis pustuleux	3	Non/Oui	[131]
74	F	41	PR	Infliximab	Psoriasis en plaques+PPP	2	Non/Non	[131]
75	F	52	PR	Infliximab	PPP	24	Non/Non	[131]
76	F	78	PR	Infliximab	Psoriasis	2	Non/Non	[131]
77	H	56	PR	Adalimumab	PPP	62	Non/Non	[131]
78	H	50	PR	Infliximab	Psoriasis en plaques	12	Non/Non	[131]
79	F	55	PR	Adalimumab	Psoriasis en plaques+PPP	36	Non/Non	[131]
80	H	49	PR	Adalimumab	PPP	5	Non/Non	[131]
81	F	37	PR	Etanercept	Psoriasis en plaques puis pustuleux	24	Non/Non	[131]

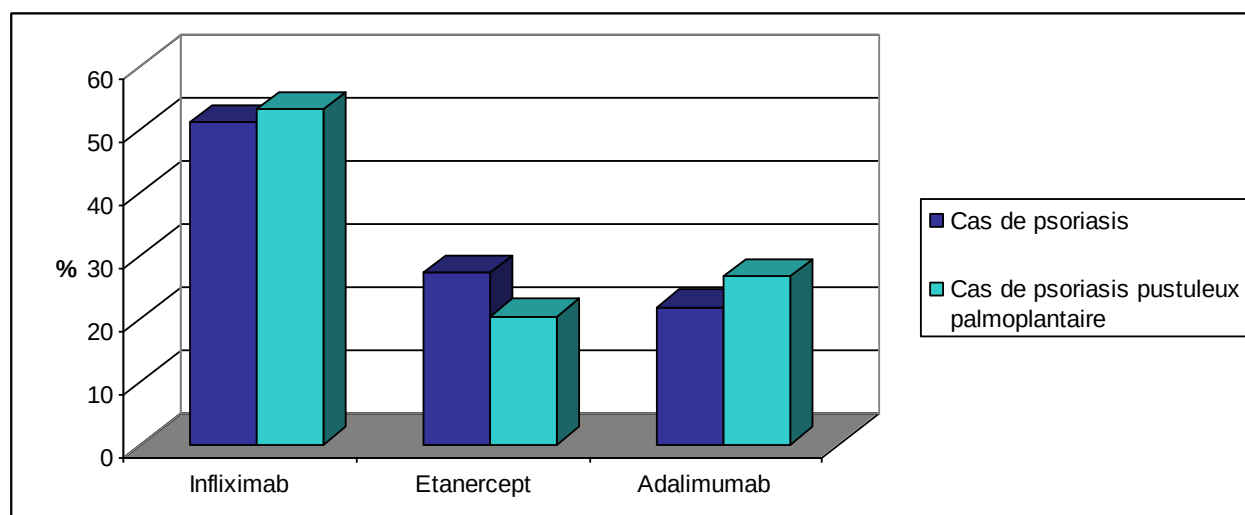
Patient	Sexe	Age (ans)	Maladie	Anti-TNF α	Eruption	Délai (mois)	ATCD (personnel/familial)	Ref
82	H	37	PR	Infliximab	Eruption psoriasiforme	10	NR/NR	[132]
83	F	50	PR	Infliximab	PPP	1	Non/NR	[132]
84	F	58	PR	Adalimumab	PPP	9	Non/NR	[132]
85	F	71	PR	Etanercept	PPP	10	Non/NR	[133]
86	F	44	PR	Etanercept	Psoriasis en plaques	6	Non/NR	[133]
87	H	39	Arthrite non classée	Adalimumab	Psoriasis en plaques	6	Oui/NR	[133]
88	H	19	SA	Infliximab	Psoriasis	2	Non/NR	[133]
89	H	63	PR	Etanercept	Psoriasis	<1 (2 sem)	Oui/NR	[133]
90	F	54	PR	Adalimumab	PPP	8	Non/NR	[133]
91	F	27	SA	Infliximab	Psoriasis	17	Non/NR	[133]
92	H	45	SA	Infliximab	PPP	4	Non/NR	[133]
93	H	21	MC	Infliximab	Psoriasis	5	Non/NR	[134]
94	F	29	MC	Infliximab	PPP	4,5	Non/NR	[134]
95	F	30	MC	Infliximab	Psoriasis en plaques	6,75	Non/NR	[134]
96	F	42	MC	Infliximab	Psoriasis	6,25	NR/NR	[134]
97	F	47	SA	Infliximab	Psoriasis	3,5	Non/Non	[135]
98	F	70	PR	Infliximab	Psoriasis	43,5	Non/Non	[136]
99	F	53	MC	Infliximab	Psoriasis	7,5	Non/Non	[136]
				Etanercept	Rechute	<1 (1 ^{ère} inj)		
100	F	32	MC	Infliximab	Psoriasis	1,5	Non/Non	[136]
				Etanercept	Rechute	<1 (2 sem)		
101	F	56	SA+MC	Infliximab	Psoriasis	10,75	Non/Non	[136]
102	H	39	SA	Infliximab	PPP	11	Non/non	[136]
103	F	63	PR	Etanercept	Psoriasis	9	Non/Non	[136]
104	F	38	MC	Infliximab	PPP	3,5	Non/Non	[137]
105	H	28	MC	Infliximab	Psoriasis pustuleux	21,5	Non/Non	[138]
106	F	65	PR	Infliximab	Psoriasis	48	Non/Non	[139]
107	F	45	PR	Adalimumab	PPP	1	Non/Non	[139]

Patient	Sexe	Age (ans)	Maladie	Anti-TNF α	Eruption	Délai (mois)	ATCD (personnel/familial)	Ref
108	F	48	SA	Etanercept Infliximab	PPP Rechute	NR NR	Non/Non	[139]
109	F	39	Fasciite de Shulman	Infliximab	Psoriasis en plaques+PPP	3,5	Non/Non	[140]
110	F	42	PR	Infliximab	Psoriasis pustuleux palmaire	16	NR/NR	[141]
111	F	42	PR	Infliximab	PPP	30	Non/Non	[142]
112	F	32	PR	Infliximab	PPP	7	Non/Non	[142]
113	F	37	PR	Infliximab Etanercept	Lésions papulopustuleuses plantaires Récurrence psoriasis sur tout le corps	1 1,5	Non/Non	[143]
114	H	40	TRAPS	Etanercept	Psoriasis en plaques+PPP	3	Non/Oui	[144]
115	F	27	PR	Adalimumab	Pustulose palmoplantaire	18	Non/Non	[145]
116	F	25	PR	Infliximab	Pustulose plantaire	10	Non/Non	[145]
117	F	46	PR	Etanercept	Pustulose palmaire	3	Non/Non	[145]
118	F	22	SpA	Adalimumab	PPP	1	Oui/Non	[146]
119	H	54	SA	Adalimumab	Psoriasis	1	Non/Non	[146]
120	H	46	SA+RCH	Adalimumab	Psoriasis en plaques	2	Non/Non	[146]
121	H	49	SA	Etanercept	Psoriasis en plaques	3	Non/Non	[146]
122	F	43	PR	Etanercept	PPP	1,5	Oui/Oui	[146]
123	F	44	RP	Etanercept	Psoriasis	10	Oui/Non	[146]
124	F	39	PR	Adalimumab	Psoriasis en plaques	3	Non/Non	[146]
125	F	46	PR	Etanercept	Psoriasis en plaques	3	Oui/Non	[146]
126	H	62	RP	Infliximab	Psoriasis en plaques	15	Non/Non	[146]
127	H	49	SA	Etanercept	Psoriasis en plaques	3	Non/Non	[146]
128	H	49	SA	Infliximab	Psoriasis	6	Non/Non	[146]
129	F	43	PR	Etanercept	PPP	2	Oui/Non	[146]
130	F	30	SA	Adalimumab	PPP	2	NR/NR	[147]
131	H	28	MC	Infliximab	Psoriasis+PPP	6	NR/NR	[147]
132	H	22	MC	Infliximab	Psoriasis	5	NR/NR	[147]
133	F	32	MC	Infliximab	PPP	8	NR/NR	[147]

Patient	Sexe	Age (ans)	Maladie	Anti-TNF α	Eruption	Délai (mois)	ATCD (personnel/familial)	Ref
134	F	51	SA	Etanercept	Psoriasis pustuleux palmaire	48	Non/NR	[148]
135	H	54	Psoriasis+RP	Etanercept	Psoriasis en gouttes+PPP	1	Oui/NR	[148]
136	H	53	Psoriasis+RP	Adalimumab	PPP	12	Oui/NR	[148]
137	F	24	MC	Infliximab	Psoriasis en gouttes	24	Non/NR	[148]
138	F	38	Psoriasis+RP	Adalimumab	Exacerbation PPP	1,5	Oui/NR	[149]
139	F	24	SA	Infliximab	Psoriasis pustuleux généralisé	3,5	Non/Non	[150]
140	H	22	MC	Infliximab	Eruption pustuleuse généralisée	1,5	Non/Non	[150]
141	H	21	Psoriasis	Adalimumab	Psoriasis pustuleux généralisé	2	Oui/Oui	[150]
142	F	52	SAPHO	Adalimumab	Psoriasis en plaques+PPP	1	Non/Non	[150]
143	F	59	PR	Adalimumab	Psoriasis pustuleux généralisé	7	Non/Non	[150]
144	H	52	SA	Infliximab	Psoriasis en plaques+PPP	24	Non/Oui	[150]
145	F	64	PR	Adalimumab	Psoriasis en plaques	18	Non/Non	[151]
146	F	62	PR	Adalimumab	Pustulose plantaire	8	Non/Non	[151]
147	F	24	SA	Infliximab	Pustulose palmaire	8	Non/Non	[151]
148	F	29	PR	Infliximab	Psoriasis en plaques	24	Non/Non	[151]
149	H	57	SA	Infliximab	Psoriasis en gouttes	3	Non/Non	[151]
150	F	76	PR	Infliximab	Psoriasis en plaques	18	Non/Non	[151]
151	H	63	PR	Infliximab	Psoriasis palmaire+Psoriasis en gouttes	14	Non/Non	[151]
152	H	60	Maladie de Behcet	Infliximab	Pustulose palmoplantaire	1,5	Non/Non	[151]
153	H	57	SA	Infliximab	Pustulose palmoplantaire	3	Non/Non	[151]
154	H	47	PR	Infliximab	Psoriasis en plaques	26	Non/Non	[151]
155	H	60	PR	Infliximab	Pustulose palmaire	4	Non/Non	[151]
156	H	37	SA	Infliximab	Psoriasis en gouttes	42	Non/Non	[151]
157	F	35	PR	Etanercept	Plaques psoriasiformes	2	Non/Non	[152]
158	H	59	SA	Infliximab	Lésions psoriasiformes en gouttes+PPP	18	Non/Non	[152]
159	H	45	PR	Adalimumab	Plaques psoriasiformes+PPP	7	Non/Non	[152]
160	F	26	SA	Infliximab	Eruptions psoriasiformes en plaques et en gouttes	8	Non/Oui	[152]
161	H	48	RP	Infliximab	Psoriasis en plaques	26	Oui/Non	[152]

Parmi ces 184 cas de psoriasis sous anti-TNF α , 94 (51,09%) sont apparus sous infliximab, 50 (27,17%) sous étanercept et 40 (21,74%) sous adalimumab.

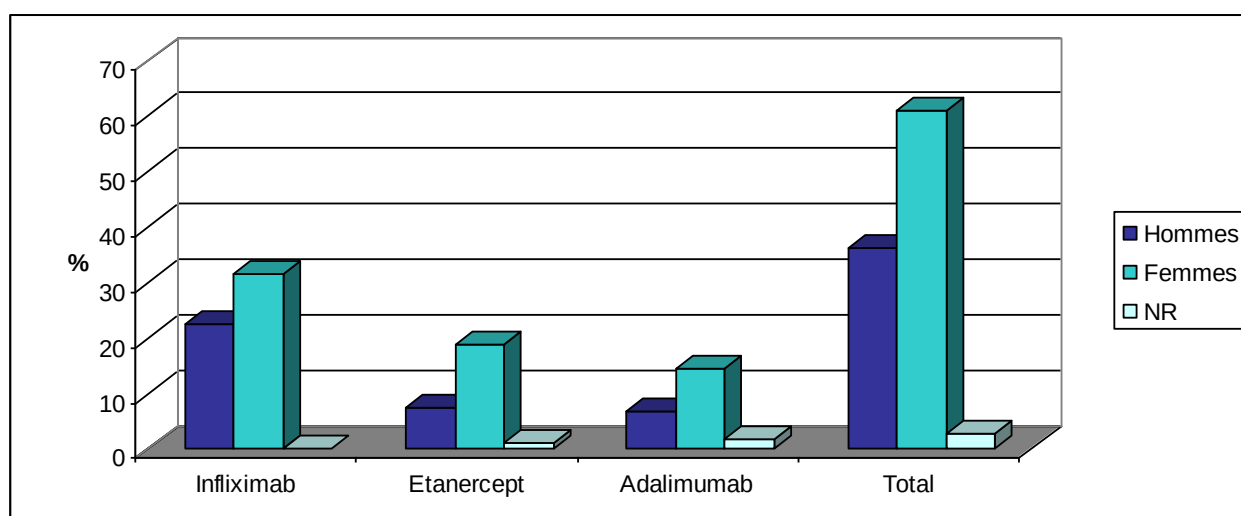
Sur ces 184 psoriasis, 79 (42,93%) sont des psoriasis pustuleux palmoplantaires, dont 42 (53,16%) sont induits par l'infliximab, 16 (20,25%) par l'étanercept et 21 (26,58%) par l'adalimumab.



Graphique 25 : Répartition des cas de psoriasis et de psoriasis pustuleux palmoplantaire selon l'anti-TNF α

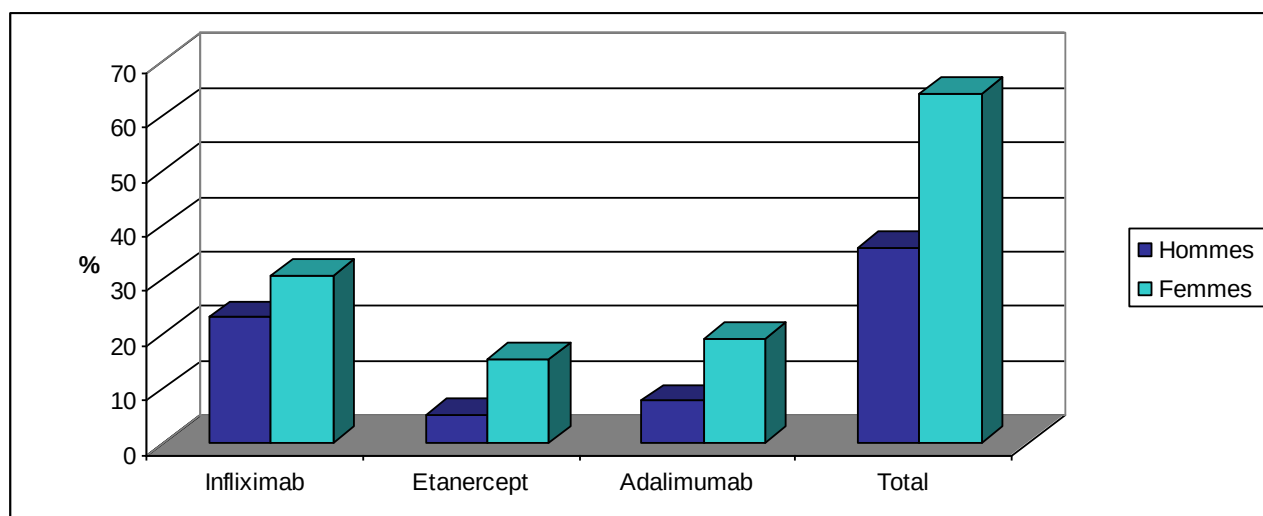
2- REPARTITION SELON LE SEXE

Parmi les 174 patients, on dénombre 106 femmes et 63 hommes, soit respectivement 60,92% et 36,21%. 5 cas (2,87%) ne sont pas renseignés.



Graphique 26 : Répartition selon le sexe pour la totalité des cas

Parmi les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaires, on recense 50 femmes (64,10%) et 28 hommes (35,90%).

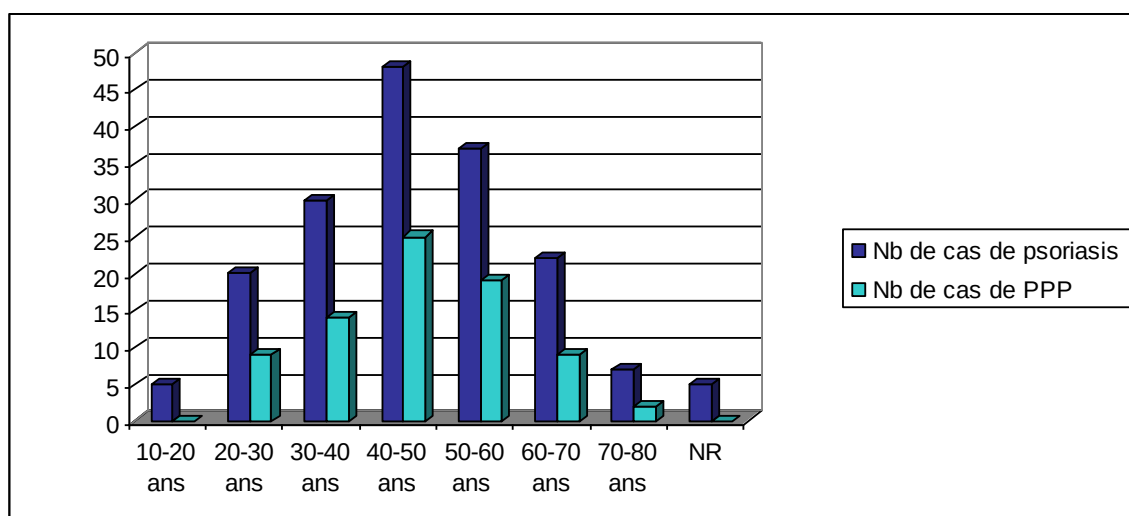


Graphique 27 : Répartition selon le sexe pour les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaires

3- AGE D'APPARITION

La moyenne d'âge d'apparition de psoriasis en général est de 45,71 ans avec pour limites 13 et 77 ans. 5 cas ne sont pas renseignés.

Pour le cas particulier du psoriasis pustuleux palmoplantaire, l'âge moyen est de 45 ans avec pour extrêmes 22 et 77 ans.

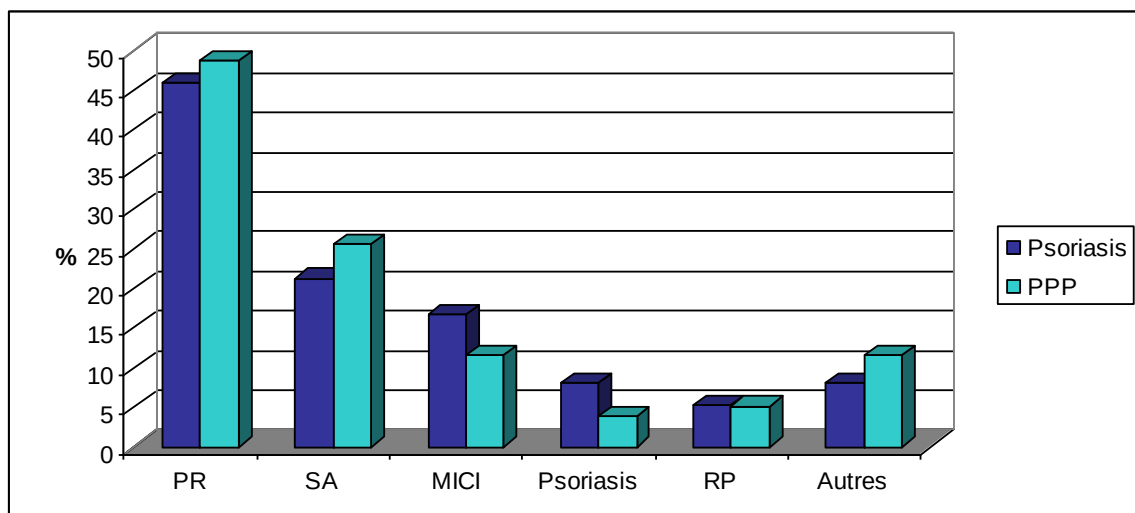


Graphique 28 : Nombre de cas de psoriasis en fonction de l'âge

4- INDICATION DE L'ANTI-TNF α

Parmi les 174 patients :

- 80 (45,98%) recevaient un anti-TNF α pour traiter une polyarthrite rhumatoïde (PR),
- 37 (21,26%) pour une spondylarthrite ankylosante (SA),
- 29 (16,67%) pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI),
- 14 (8,04%) pour traiter un psoriasis,
- 14 (8,04%) pour une autre indication, telles que la fasciite de Shulman, la maladie de Behcet, le syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose palmoplantaire, hyperostose, ostéite), le TRAPS (tumor necrosis factor-receptor-associated periodic syndrome), l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), une spondylarthropathie, une arthrite non classée,
- et 9 (5,17%) pour un rhumatisme psoriasique (RP).



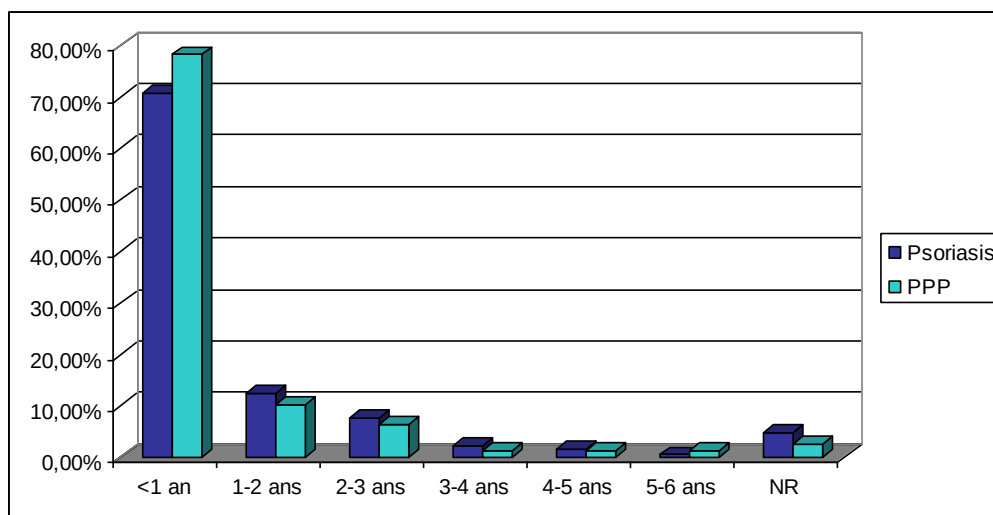
Graphique 29 : Pourcentage d'apparition de psoriasis en fonction de l'indication des 3 anti-TNF α

Pour les patients ayant développé un psoriasis pustuleux palmoplantaire, les indications citées ci-dessus sont retrouvées dans les mêmes proportions.

5- DELAI D'APPARITION

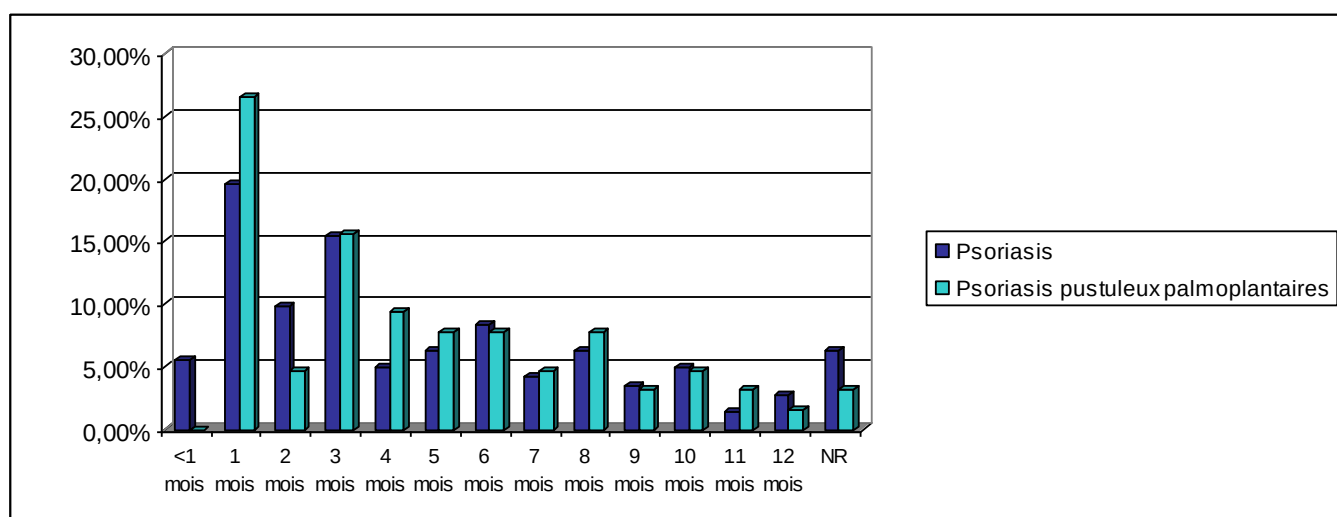
Le délai moyen d'apparition de psoriasis sous anti-TNF α est d'environ 9,18 mois, le plus tôt apparaissant dès la première injection et le plus tard au bout de 62 mois.

Les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaire apparaissent en moyenne au bout de 8,59 mois, avec pour limites 1 mois (le plus tôt) et 62 mois (le plus tard). La majorité des cas apparaissent dans la première année de traitement par anti-TNF α .



Graphique 30 : Délai d'apparition de psoriasis en général et de psoriasis pustuleux palmoplantaire

La répartition d'apparition des cas dans la première année de psoriasis en général et de PPP est représentée dans le graphique suivant.



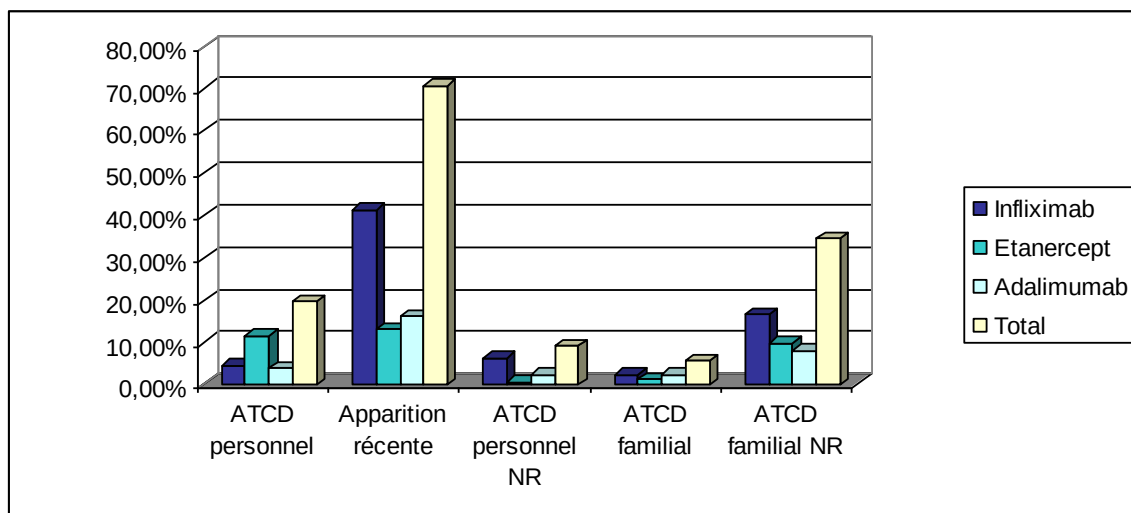
Graphique 31 : Répartition des cas d'apparition de psoriasis et de psoriasis pustuleux palmoplantaire

Le délai moyen d'apparition de psoriasis pustuleux palmoplantaire est de 7,25 mois sous infliximab, 8,12 mois sous étanercept et de 11,26 mois sous adalimumab.

6- ANTECEDENTS DE PSORIASIS

Parmi les 174 patients, 34 (19,54%) avaient un antécédent personnel de psoriasis et 123 (70,69%) ont développé un psoriasis sans avoir de précédents. 16 cas (9,19%) ne sont pas renseignés.

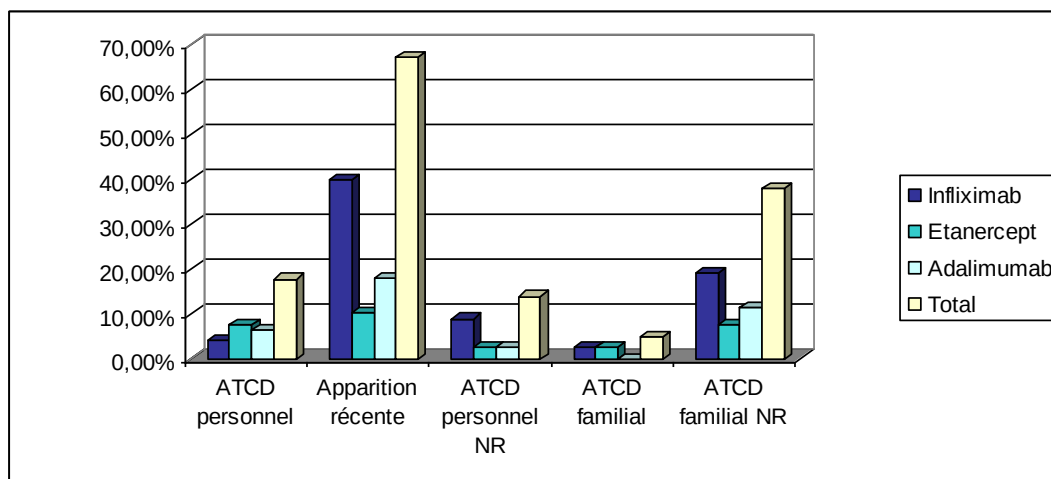
Un antécédent familial est présent chez 10 patients (5,74%) et absent chez 104 patients (59,77%). Mais 60 cas (34,48%) ne donnent pas d'information à ce sujet.



Graphique 32 : Antécédents personnels et familiaux de psoriasis

Parmi les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaire, 14 patients (17,72%) présentaient un antécédent de psoriasis et 53 (67,09%) ont développé un psoriasis *de novo*. 11 cas (13,92%) ne sont pas renseignés.

4 patients (5,06%) ont un membre de leur famille atteint de psoriasis. 30 cas (37,97%) ne sont pas renseignés.



Graphique 33 : Antécédents personnels et familiaux de psoriasis chez les patients ayant développé un PPP

7- EVOLUTION

L'évolution des lésions psoriasiques ainsi que la mise en place de traitements symptomatiques ou non est résumée dans le tableau ci-dessous.

Patient	Poursuite ou arrêt anti-TNF	Evolution	Traitement symptomatique	Switch anti-TNF	Réf
1	Arrêt	Rémission	Oui	NR	[102]
2	Arrêt	NR	NR	NR	[103]
3	Arrêt	NR	NR	NR	[103]
4	Poursuite	NR	NR	Non	[104]
5	Poursuite	NR	NR	Non	[104]
6	Poursuite	NR	NR	Non	[104]
7	Poursuite	Amélioration légère	Oui	Non	[105]
8	Poursuite	Persistance	Oui	Non	[105]
9	Arrêt	Amélioration	Non	NR	[106]
10	Arrêt	Rémission	Oui	NR	[107]
11	Arrêt	Persistance	Oui	NR	[108]
12	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[109]
13	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[109]
14	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[109]
15	Arrêt	NR	NR	NR	[109]
16	Arrêt	NR	NR	NR	[110]
17	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[111]
18	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[112]
19	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[113]
20	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[113]
21	NR	NR	NR	NR	[114]
22	NR	NR	NR	NR	[114]
23	NR	NR	NR	NR	[114]
24	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[115]
25	Arrêt	Amélioration	Non	Oui (étanercept)	[116]
26	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[116]
27	Poursuite	Amélioration légère	Oui	Non	[116]
28	Poursuite	Rémission puis rechute	Oui	Non	[116]
29	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[116]
30	Arrêt	Rémission	NR	NR	[117]
31	Arrêt	Amélioration	Oui	Oui (étanercept)	[117]
	NR	NR	NR	NR	
32	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[118]
33	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[118]
34	Arrêt	NR	Oui	NR	[119]
35	NR	NR	NR	NR	[120]
36	Arrêt	Rémission	Oui	NR	[121]
37	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[121]
38	Arrêt	NR	Oui	NR	[122]
39	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[122]
40	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[122]
41	Arrêt	Amélioration	Oui	Non	[122]
42	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[122]

Patient	Poursuite ou arrêt anti-TNF	Evolution	Traitement symptomatique	Switch anti-TNF	Réf
43	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[122]
44	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[122]
45	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[122]
46	Arrêt	Rémission	Oui	Oui (infliximab)	[123]
47	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[124]
48	Arrêt	Amélioration légère	NR	NR	[125]
49	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[125]
50	NR	NR	NR	NR	[126]
51	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[127]
52	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[127]
53	Poursuite	Rémission	Non	Non	[127]
54	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[128]
55	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[128]
56	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[128]
57	Arrêt	Amélioration	Non	Oui (étanercept)	[129]
58	Arrêt	NR	NR	NR	[130]
	Arrêt	Persistance	NR	Oui (étanercept)	
	Arrêt	Persistance	Oui	Oui (infliximab)	
	Arrêt	NR	NR	Oui (étanercept)	
59	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[130]
60	Arrêt	Amélioration	NR	Non	[130]
61	Arrêt	Amélioration	Non	Oui (adalimumab)	[130]
62	NR	NR	NR	NR	[130]
	NR	NR	NR	NR	
	NR	NR	NR	NR	
63	Poursuite	Persistance	Oui	Non	[130]
64	Poursuite	NR	Oui	Non	[130]
65	Poursuite	Stabilité	Oui	Non	[130]
66	Arrêt	Amélioration	Oui	Oui (infliximab)	[130]
67	NR	Stabilité	NR	NR	[131]
	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	
	Arrêt	Amélioration légère	Oui	Oui (étanercept)	
68	Arrêt	Amélioration légère	Oui	Oui (étanercept)	[131]
69	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[131]
70	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[131]
71	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[131]
72	Arrêt	Amélioration	Non	NR	[131]
73	Arrêt	Amélioration	Non	NR	[131]
74	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[131]
75	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[131]
76	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[131]
77	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[131]
78	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[131]
79	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[131]
80	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[131]
81	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[131]
82	Arrêt	Rémission	Non	Oui (étanercept)	[132]
83	Arrêt	Amélioration	Non	Non	[132]
84	Arrêt	Amélioration	Oui	Oui (étanercept)	[132]
85	NR	NR	NR	NR	[133]
86	NR	NR	NR	NR	[133]
87	NR	NR	NR	NR	[133]
88	NR	NR	NR	NR	[133]
89	NR	NR	NR	NR	[133]
90	NR	NR	NR	NR	[133]

Patient	Poursuite ou arrêt anti-TNF	Evolution	Traitement symptomatique	Switch anti-TNF	Réf
91	NR	NR	NR	NR	[133]
92	NR	NR	NR	NR	[133]
93	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[134]
94	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[134]
95	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[134]
96	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[134]
97	Arrêt	Amélioration	Oui	Oui (adalimumab)	[135]
98	Poursuite	Rémission	oui	Non	[136]
99	Arrêt	Rémission	Oui	Oui (étanercept)	[136]
	Poursuite	Rémission	Oui	Non	
100	Arrêt	Rémission	Non	Oui (étanercept)	[136]
	Arrêt	Rémission	Oui	NR	
101	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[136]
102	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[136]
103	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[136]
104	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[137]
105	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[138]
106	Arrêt	NR	Oui	Non	[139]
107	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[139]
108	Arrêt	Amélioration	Oui	Oui (infliximab)	[139]
	Arrêt	Amélioration	NR	Non	
109	Arrêt	Rémission	Oui	Non	[140]
110	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[141]
111	Arrêt	Persistance	Non	Oui (adalimumab)	[142]
112	Arrêt	Amélioration	Non	Oui (étanercept)	[142]
113	Arrêt	Rémission	Non	Oui (étanercept)	[143]
	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	
114	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[144]
115	NR	NR	NR	NR	[145]
116	NR	NR	NR	NR	[145]
117	NR	NR	NR	NR	[145]
118	Poursuite	Stabilité	NR	Non	[146]
119	Poursuite	Amélioration	NR	Non	[146]
120	Poursuite	Stabilité	NR	Non	[146]
121	Poursuite	Stabilité	NR	Non	[146]
122	Arrêt	Amélioration	NR	NR	[146]
123	Arrêt	Amélioration	NR	NR	[146]
124	Arrêt	Persistance	NR	NR	[146]
125	Poursuite	Stabilité	NR	Non	[146]
126	Poursuite	Rechute	NR	Non	[146]
127	Poursuite	Stabilité	NR	Non	[146]
128	Arrêt	Amélioration	NR	NR	[146]
129	Arrêt	Amélioration	NR	NR	[146]
130	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[147]
131	Arrêt	NR	NR	NR	[147]
132	Arrêt	Rémission	NR	NR	[147]
133	Arrêt	NR	NR	NR	[147]
134	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[148]
135	Arrêt	Rémission	Non	Oui (adalimumab)	[148]
136	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[148]
137	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[148]
138	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[149]
139	Arrêt	Rémission	Oui	Oui (étanercept)	[150]

Patient	Poursuite ou arrêt anti-TNF	Evolution	Traitement symptomatique	Switch anti-TNF	Réf
140	Arrêt	Rémission	Oui	NR	[150]
141	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[150]
142	Arrêt	Rémission	Oui	NR	[150]
143	Arrêt	Rémission	Oui	NR	[150]
144	Arrêt	Rémission	Oui	Oui (adalimumab)	[150]
145	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[151]
146	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[151]
147	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[151]
148	Poursuite	Amélioration	Non	Non	[151]
149	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[151]
150	Poursuite	Rémission	Oui	Non	[151]
151	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[151]
152	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[151]
153	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[151]
154	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[151]
155	Poursuite	Stabilité	Non	Non	[151]
156	Poursuite	Rémission	Non	Non	[151]
157	Arrêt	Amélioration	NR	NR	[152]
158	Poursuite	NR	NR	Non	[152]
159	Arrêt	Amélioration	NR	NR	[152]
160	Arrêt	Amélioration	NR	NR	[152]
161	Poursuite	NR	NR	Non	[152]
162	Poursuite	NR	NR	Non	[152]
163	Poursuite	NR	NR	Non	[152]
164	Poursuite	NR	NR	Non	[152]
165	Poursuite	NR	NR	Non	[152]
166	Poursuite	NR	NR	Non	[152]
167	Poursuite	NR	NR	Non	[152]
168	Arrêt	NR	NR	NR	[152]
169	Poursuite	NR	NR	Non	[152]
170	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[153]
171	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[154]
172	Arrêt	Amélioration	Oui	NR	[155]
173	Arrêt	Amélioration	Oui	Oui (influximab)	[156]
	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	
174	Poursuite	Amélioration	Oui	Non	[157]

Tableau 22 : Evolution des traitements et des lésions psoriasiques

On note une amélioration des lésions dans 124 cas (67,39%), dont 37 sont entrés en phase de rémission. Parmi ces cas :

- 61 (49,19%) ont été améliorés suite à un arrêt du traitement anti-TNF α
- 64 (51,61%) ont eu une évolution bénéfique malgré la poursuite du traitement, mais 59 ont reçu un traitement symptomatique.

Les lésions ont persisté ou sont restées stables dans 17 cas (9,24%), dont 5 suite à l'arrêt du traitement et 11 en le continuant. Un traitement symptomatique, majoritairement des dermocorticoïdes, a été mis en place chez 6 de ces personnes.

L'évolution n'est pas renseignée dans 44 cas (23,91%).

Il y a eu un switch vers un autre anti-TNF α dans 23 cas (12,50%) mais on ne dispose pas d'informations suffisantes sur l'évolution des lésions suite au changement de traitement.

C- CONCLUSION

Le nombre de patients traités par anti-TNF α dans le monde est d'environ 1,6 millions et la prévalence de psoriasis induits par ces médicaments varie de 0,6 à 5,3%. [158]

A ce jour, on retrouve dans la littérature plus de 170 patients ayant développé un psoriasis sous anti-TNF α . Un même patient peut présenter cet effet indésirable avec deux molécules différentes, ce qui explique que le nombre de cas décrits (184) soit supérieur au nombre de patients (174).

Le psoriasis est majoritairement retrouvé sous forme pustuleuse localisé au niveau palmoplantaire (42,93%) suivie par le psoriasis en plaques. Dans la population générale, la forme la plus fréquente de psoriasis est le psoriasis en plaques. Le psoriasis pustuleux palmoplantaire est une forme rare de la pathologie. Sa fréquence est beaucoup plus élevée chez les patients traités par anti-TNF α .

La majorité des cas de psoriasis pustuleux palmoplantaires sont retrouvés chez les patients sous infliximab (53,16%), puis sous adalimumab (26,58%) et sous étanercept (20,25%). L'infliximab regroupe la majorité des cas, car celui-ci est l'anti-TNF α le plus ancien et le plus utilisé. Cependant, certains pensent qu'un patient traité avec l'adalimumab a quatre fois plus de risques de développer un psoriasis qu'avec l'étanercept et trois fois plus de risques qu'avec l'infliximab. [159,160]

On ne retrouve pas de cas de psoriasis induits par les traitements de fond, ce qui montre que l'anti-TNF α joue un rôle dans l'apparition de cette éruption cutanée.

Il est important de souligner que la pathologie initiale est efficacement contrôlée lorsque survient l'apparition de manifestations cutanées psoriasiformes, suggérant fortement l'implication du blocage effectif du TNF α dans cet effet paradoxal. [105, 159]

Les patients touchés par le psoriasis pustuleux palmoplantaire sont majoritairement des femmes (63,29%) et la moyenne d'âge d'apparition est de 45 ans (extrêmes : 22 ans-77 ans). Ces données recoupent celles de l'épidémiologie du psoriasis pustuleux palmoplantaire.

Le tabac représente un facteur de risque d'apparition de ce type de psoriasis, cependant, nous ne savons pas si les patients étaient fumeurs ou non.

Cet effet indésirable est retrouvé plus fréquemment chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (48,72%), de spondylarthrite ankylosante (25,64%) et de la maladie de Crohn. Mais la polyarthrite rhumatoïde est une pathologie qui touche majoritairement les femmes [3]. Celles-ci sont donc plus susceptibles de recevoir un anti-TNF α et donc ceci peut expliquer la prédominance féminine retrouvée dans les cas de psoriasis induits par ces molécules.

Le délai moyen d'apparition est de 8,59 mois (limites : 1 mois-5 ans), mais la majorité des cas apparaissent durant le premier mois de traitement par anti-TNF α .

Comme nous l'avons vu pour les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance, l'apparition *de novo* d'un psoriasis est plus fréquente que l'aggravation d'un psoriasis préexistant (67,09% contre 13,92%). Il est intéressant de noter que pour les patients présentant des antécédents de psoriasis, celui développé lors de la prise d'anti-TNF α apparaît souvent comme un psoriasis de morphologie et de localisation différente. [159]

On note que l'apparition d'un nouveau psoriasis est plus fréquente avec les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) et l'aggravation est plus courante avec l'éta nercept. Plus de la moitié des patients ne possédaient pas d'antécédents familiaux de psoriasis et 4 patients avaient un parent atteint par cette pathologie. Mais de nombreux cas ne sont pas renseignés.

Les posologies utilisées étaient des posologies courantes, toutefois plus de la moitié des cas ne donnent pas d'information sur la dose administrée.

La majorité des patients présentant un psoriasis pustuleux palmoplantaire ont vu leurs lésions s'améliorer, que le traitement soit interrompu ou non, mais dans la plupart des cas, un traitement symptomatique a été mis en place. Ces traitements consistaient le plus souvent en l'application de traitements topiques représentés majoritairement par les dermocorticoïdes.

Chez certains patients, des patchs tests cutanés ont été réalisés. Ces tests immunoallergiques, qui se sont révélés négatifs, ne vont pas dans le sens d'une réaction immunoallergique contre l'un des anti-TNF α . Ils soutiennent plutôt la théorie d'un effet de classe. [143, 159]



Figure 32 : Psoriasis pustuleux palmoplantaires sous anti-TNF α [113, 134, 153]

III- DISCUSSION DU PARADOXE ANTI-TNF α ET INDUCTION DE PSORIASIS

A- HYPOTHESES MECANISTIQUES

L'induction de psoriasis sous anti-TNF α constitue un effet indésirable paradoxal. Ce terme désigne l'apparition d'une pathologie habituellement guérie ou améliorée par cette classe thérapeutique. [159]

Le mécanisme est encore inconnu à ce jour mais plusieurs hypothèses ont été évoquées pour tenter d'expliquer ce paradoxe. Ces théories possèdent des voies pathogéniques et mécanistiques différentes les unes par rapport aux autres [159]. Certaines sont émises plus fréquemment que d'autres et quelques unes ont même été réfutées par certains auteurs.

1- DESEQUILIBRE ENTRE TNF α ET IFN α

C'est l'hypothèse la plus décrite dans la littérature.

L'IFN α est une cytokine qui joue un rôle essentiel dans l'apparition du psoriasis. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et stimule l'activation des lymphocytes T responsables des lésions cutanées. Des études montrent que les cellules dendritiques plasmacytoïdes s'infiltrant dans la peau et sont activées pour produire de l'IFN α . Ce phénomène se produit au début du développement des lésions cutanées psoriasiques. Il a été démontré que l'IFN α produit par ces cellules est essentiel dans l'activation locale et la prolifération des cellules T pathogènes responsables du psoriasis. [161]

Le TNF α permet de réguler la production de l'IFN α à deux niveaux :

- Il inhibe la génération des cellules dendritiques plasmacytoïdes par les progéniteurs hématopoïétiques
- Il empêche la synthèse de l'IFN α par ces cellules dendritiques. [152, 160, 162, 163, 164]

Par conséquent, le blocage du TNF α conduit à une surexpression de l'IFN α au niveau cutané ce qui entraîne l'apparition des lésions psoriasiques. [146, 152, 157, 162]

On retrouve notamment une production accrue d'IFN α dans la peau des patients développant un psoriasis sous anti-TNF α (surtout au niveau de l'infiltrat lymphocytaire) par rapport aux patients avec un psoriasis en plaques dans la population générale. [148, 160]

Les blessures et les infections sont deux causes possibles de la production d'IFN α . L'inhibition du TNF α peut mimer la réaction provoquée par une infection ou un traumatisme avec pour conséquence la surexpression de l'IFN α au niveau tissulaire chez les patients prédisposés. [131, 157]

On observe également que le traitement par IFN α conduit à une aggravation ou à une induction de psoriasis. Ceci montre le rôle que joue cette cytokine dans l'apparition de psoriasis. [158]

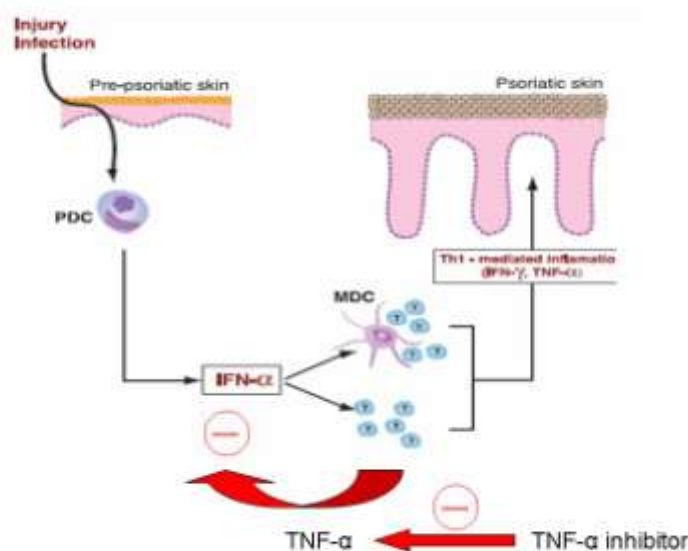


Figure 33 : Déséquilibre entre TNF α et IFN α conduisant au psoriasis [162, 165]

2- DEREGLATION DES CELLULES T

Tout comme l'excès de TNF α peut être dangereux, son inhibition excessive peut être néfaste et pourrait entraîner une réponse immunitaire avec un profil cytokinique de type Th1. [128]

Le blocage du TNF α peut provoquer une diminution de la migration des lymphocytes T de type Th1 au site de destruction articulaire chez les patients présentant une maladie auto-immune. Il y aurait donc une augmentation de lymphocytes T dans la circulation périphérique. Ceux-ci pourraient s'activer et se mobiliser au niveau de la peau. [148]

Une autre hypothèse tend à déterminer si un traitement anti-TNF α pourrait favoriser une réponse auto-immune inflammatoire et le recrutement des lymphocytes T autoréactifs au niveau cutané chez certains patients prédisposés. L'activation de cellules T auto-réactives entraînerait des lésions tissulaires. Cette dérégulation des cellules T au niveau cutané aboutirait à une prolifération des kératinocytes avec un psoriasis comme conséquence. [116, 143, 147, 149, 162]

3-AUGMENTATION DE L'EXPRESSION DU RECEPTEUR CXCR3

L'IFN α , augmenté par l'inhibition du TNF α , pourrait augmenter la production de récepteurs de chimiokines, comme le CXCR3 présents sur les lymphocytes T. Ce récepteur facilite l'infiltration des cellules T au niveau cutané, dont la concentration est augmentée au niveau des lésions psoriasiques. [116, 131, 166]

Mais malgré ces hypothèses évoquant un rôle du système immunitaire, il est nécessaire de savoir que le psoriasis est une maladie très hétérogène et que pour le psoriasis palmoplantaire, il peut y avoir une cascade immunitaire distincte de celle du psoriasis en plaques. [116]

4- FOYER INFECTIEUX

Les anti-TNF α , par leur mécanisme d'action, augmentent la susceptibilité aux infections. [149]

Par conséquent, une autre hypothèse a été évoquée. L'éruption cutanée ne serait pas un psoriasis mais une infection bactérienne due à l'inhibition du TNF α [160, 167]. Le streptocoque, notamment, peut jouer un rôle important en activant les cellules T spécifiques qui induisent les lésions cutanées. Le blocage du TNF α diminue les défenses immunitaires contre ces bactéries. [158]

Le rôle d'un foyer infectieux favorisé par l'anti-TNF α pourrait expliquer la fréquence des lésions pustuleuses palmoplantaires [146].

Mais cette hypothèse a été infirmée par les biopsies faites sur certains patients qui ont montré un psoriasis. De plus aucun patient ne présentait d'infection bactérienne au moment de l'étude. [160, 167] De plus, les pustules d'un psoriasis pustuleux palmoplantaire ne contiennent pas de germes, elles sont stériles. Ceci est en contradiction avec la théorie d'un foyer infectieux.

4- EXANTHEME

D'autres auteurs pensent qu'il ne s'agit pas d'un psoriasis mais d'une réaction d'hypersensibilité au médicament comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée qui pourrait mimer un psoriasis pustuleux palmoplantaire. [116, 158, 160, 163]

Cependant, dans les cas de pustulose exanthématique généralisée précédemment décrits, on observait l'apparition brutale d'une éruption pustuleuse généralisée, d'une fièvre et d'une neutrophilie périphérique [116]. Ici, l'éruption est localisée au niveau palmoplantaire, les patients ne présentaient pas de fièvre et le délai d'apparition est le plus souvent de quelques mois après la première injection d'anti-TNF α .

5- EXPRESSION DU TNF α DANS LES GLANDES SUDORIPARES ECCRINES

Les glandes sudoripares eccrines sont les plus nombreuses et sont localisées surtout sur la paume des mains et la plante des pieds.

Le TNF α semble jouer un rôle dans la glande sudoripare eccrine. Donc l'expression de la cytokine a été étudiée dans ces glandes et dans le conduit de celles-ci chez des personnes en bonne santé et des personnes atteintes de psoriasis pustuleux palmoplantaire. Il a été montré que les patients touchés par cette pathologie avaient un taux de TNF α diminué dans ces glandes comparés aux autres patients. Donc la fonction normale du TNF α y est donc perturbée et ceci est encore aggravé par le traitement anti-TNF α . [117, 128, 136, 151, 166]

Mais cette hypothèse ne permet pas d'expliquer tous les cas d'apparition de psoriasis pustuleux palmoplantaire sous anti-TNF α .

6- ERREUR DE DIAGNOSTIC

Certains pensent que la pathologie rhumatismale des patients a été mal diagnostiquée. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde seraient en réalité atteints de polyarthrite psoriasique et les patients avec une spondylarthrite ankylosante auraient un rhumatisme psoriasique axial. [167]

Le traitement anti-TNF α révélerait ou aggraverait le versant cutané de la pathologie. En effet, 10% des patients ayant un rhumatisme psoriasique présentent d'abord les manifestations articulaires et les lésions cutanées apparaissent plus tardivement. [116, 132, 158, 160, 163]

Mais si les patients avaient été mal diagnostiqués, l'inflammation articulaire aurait également été aggravée par le traitement, car les cytokines concernées sont les mêmes. De plus, les examens cliniques, sérologiques et radiologiques concordaient avec le diagnostic initial de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite ankylosante. [105, 116]

7- COINFESTATION A CHLAMYDIA

Chlamydia trachomatis est une bactérie intracellulaire pathogène qui est un agent étiologique commun d'une arthrite réactive. Les patients atteints de cette arthrite induite par la bactérie présentent souvent des manifestations extra-articulaires telles des lésions dermatologiques, incluant la kératodermie blénorrhagique. Cette kératodermie est une éruption psoriasiforme apparaissant principalement sur les paumes des mains et sur les plantes des pieds. On ne peut pas différencier certaines de des kératodermies, que ce soit au plan clinique ou histologique, d'un psoriasis pustuleux palmoplantaire. [145]

Il a été suggéré que les psoriasis pustuleux palmoplantaires seraient en réalité une kératodermie blénorrhagique déclenchée par *Chlamydia trachomatis*. [145, 158, 167, 169]

Suite à une étude chez certains patients, des traces d'ADN de la bactérie ont été retrouvées au niveau des régions cutanées affectées chez ces personnes. Ces patients n'avaient pas d'infection connue à *Chlamydia*. En effet, une large proportion d'infections à *Chlamydia* sont asymptomatiques, surtout chez la femme. Chez les patients traités par anti-TNF α , la kératodermie blénorrhagique pourrait être causée par une réactivation complète ou partielle de l'infection [145].

Des anticorps antichlamydia ont également été retrouvés chez des patients atteints de psoriasis pustuleux palmoplantaires. [168]

Toutefois, l'absence d'autres symptômes caractéristiques de l'arthrite réactive comme des signes oculaires (conjonctivite), une urétrite et une aggravation de l'inflammation articulaire ne plaide pas en faveur de cette hypothèse. [167]

De plus, la théorie de la coinfection à *Chlamydia* ne permet pas d'expliquer la totalité des cas.

8- POLYMORPHISME DE GENES

Le psoriasis pustuleux palmoplantaire est une dermatose pustuleuse chronique stérile et serait une entité distincte du psoriasis. Il a été montré récemment que le polymorphisme du gène TNF B (TNF β) serait associé avec l'apparition de la pustulose palmoplantaire. Le polymorphisme du gène TNF A (TNF α), quant à lui, serait plutôt lié avec le psoriasis à début précoce et non à la pustulose palmoplantaire. [170, 171]

Les anticorps monoclonaux (l'infliximab et l'adalimumab) ne fixent pas le TNF β contrairement à l'éta nercept. Ceci pourrait donc expliquer le fait que l'on retrouve plus de psoriasis pustuleux palmoplantaires sous infliximab et adalimumab qu'avec l'éta nercept.

9- PREDISPOSITION GENETIQUE

Certains pensent que les patients présentant un psoriasis en effet indésirable possèdent une prédisposition génétique indéterminée au psoriasis. [158, 160]

B- ATTITUDE A ADOPTER EN FONCTION DE LA BALANCE BENEFICE/RISQUE

Nous avons vu que les anti-TNF α apportaient une meilleure qualité de vie des patients. Mais la survenue d'un psoriasis peut remettre en cause la poursuite de ce traitement qui améliore la pathologie. C'est pourquoi, les praticiens confrontés à cette situation doivent examiner chaque cas individuellement avant de prendre une décision.

Il existe une marche à suivre lors de l'apparition d'éruptions de psoriasis pour aider les médecins dans leur prise de décision.

Il faut tout d'abord éliminer toute infection, puis demander l'avis d'un dermatologue. Lorsque le psoriasis est confirmé par biopsie, la sévérité de l'atteinte cutanée est évaluée. Il faut estimer la nécessité de maintenir l'anti-TNF α pour la pathologie traitée.

- Lorsque l'atteinte cutanée est sévère ou que le patient préfère arrêter son traitement, les administrations de TNF α sont interrompues et un traitement symptomatique est mis en place (dermocorticoïdes, kératolytiques ou analogue de la vitamine D).
- Les patients ayant une atteinte modérée (<5% de la surface corporelle) peuvent continuer l'anti-TNF α et commencer un traitement symptomatique (dermocorticoïdes, kératolytiques et analogue de la vitamine D). S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 2 ou 3 semaines, il faut envisager une photothérapie, un arrêt ou un changement d'anti-TNF α et l'ajout de méthotrexate.
- Une alternative thérapeutique doit être considérée chez les patients avec un psoriasis recouvrant plus de 5% de la surface du corps ou ayant un psoriasis pustuleux palmoplantaire. Ces patients reçoivent une thérapie locale sur les paumes des mains et la plantes des pieds sous occlusion et une photothérapie à UVB. Si les lésions persistent malgré ce traitement, une thérapie par méthotrexate, acitrétine ou ciclosporine est mis en place. L'anti-TNF α est arrêté ou changé chez les patients dont le psoriasis ne répond pas malgré le traitement systémique. [148, 159, 162]

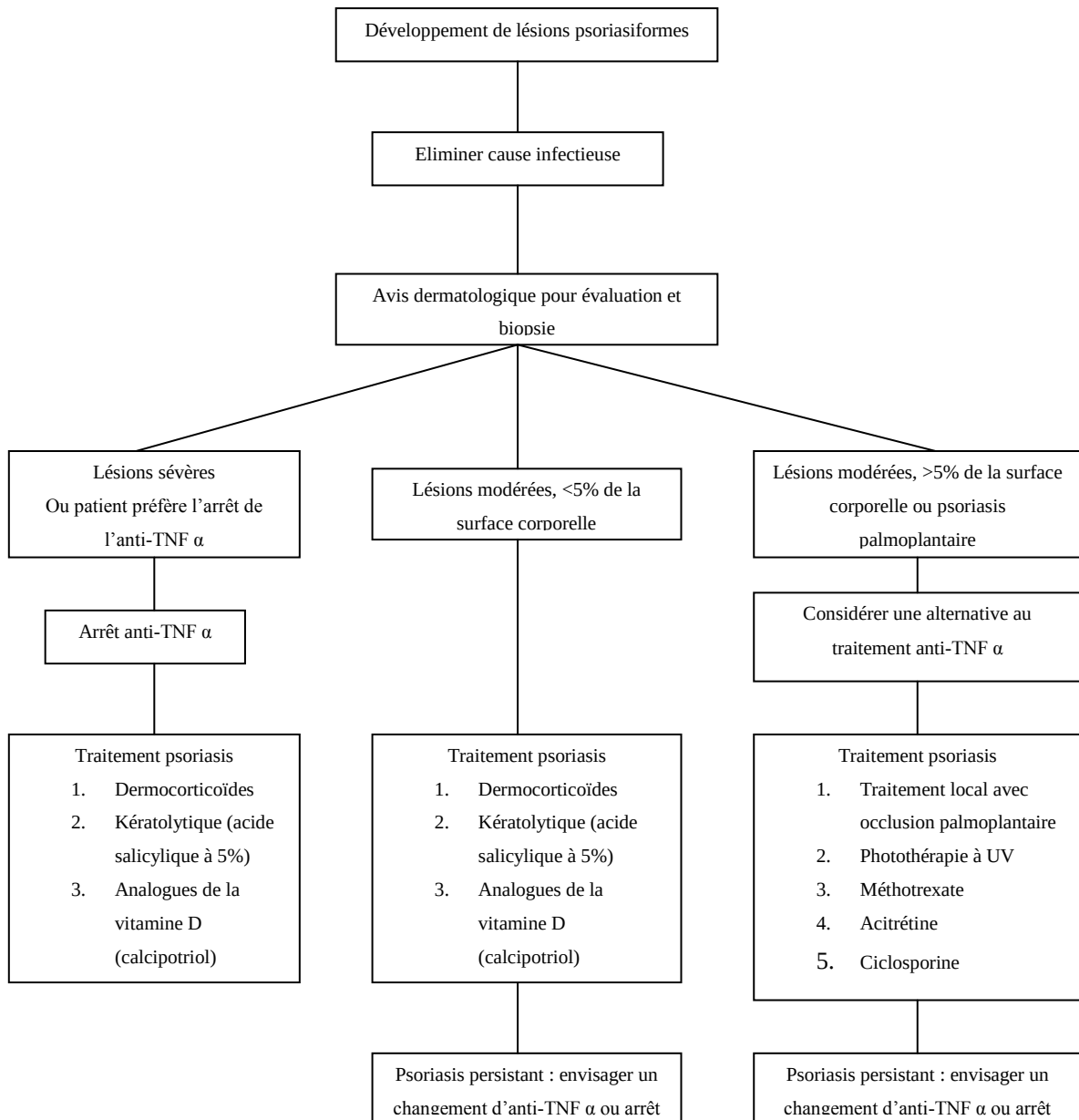


Figure 34 : Conduite à tenir en cas de psoriasis induit par les anti-TNF α [148]

Lors d'atteinte cutanée sévère et l'absence d'alternative thérapeutique, on remplace un anticorps monoclonal (infliximab et adalimumab) par l'étanercept et inversement. En seconde intention, on peut remplacer un anticorps monoclonal par un autre. [159]

CONCLUSION

Depuis une décennie, les anti-TNF α ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients tant sur le plan physique que sur le plan psychologique. Ils sont indiqués dans des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et le psoriasis en plaques.

Malgré leur excellente efficacité démontrée dans de nombreux essais, ces molécules possèdent de nombreux effets indésirables dont certains sont paradoxaux. En effet, quelques patients ont développé des psoriasis induits par les anti-TNF α . La prévalence de cet effet secondaire est de 0,6 à 5,3%.

L'analyse de la Base Nationale de Pharmacovigilance et de la littérature a permis de mettre en évidence que les psoriasis sous anti-TNF α sont majoritairement des formes pustuleuses à localisation palmoplantaire. Il existe une prédominance féminine et la plupart des patients ont entre 40 et 50 ans. Le délai d'apparition est très variable et peut être immédiat ou prendre plusieurs années. L'évolution est, elle aussi, très changeante en fonction de chaque individu mais la majorité des cas ont vu leurs lésions s'améliorer soit suite l'arrêt du traitement, soit grâce à la mise en place d'un traitement symptomatique. La prise en charge et l'arrêt ou la continuation de l'anti-TNF α dépend de la sévérité des lésions et si le patient souhaite ou non interrompre son traitement.

Le mécanisme d'action reste encore inconnu à ce jour. Plusieurs hypothèses ont cependant été évoquées afin d'expliquer ce phénomène notamment un déséquilibre entre le TNF α et l'IFN α , une dérégulation des lymphocytes T, le développement d'un foyer infectieux ou d'un exanthème atypique, un rhumatisme psoriasique non diagnostiqué, une coinfection à *Chlamydia*...

Cet effet indésirable peut survenir avec les trois anti-TNF α . Il pourrait donc s'agir d'un effet de classe. En effet, une quatrième molécule inhibitrice du TNF α a été mise sur le marché à la fin de l'année 2009 et un cas d'apparition de psoriasis avec cette molécule a été rapporté récemment. [172]

Les anti-TNF α sont des molécules très complexes. Leur efficacité est prouvée cependant il y a encore à ce jour beaucoup à découvrir sur les cascades d'activation, conduisant aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables, dont fait partie le psoriasis.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cellules de la lignée myéloïde	- 10 -
Figure 2 : Cellules de la lignée lymphocytaire.....	- 11 -
Figure 3 : Actions sur la cellule cible.....	- 12 -
Figure 4 : Différentes voies d'activation du complément.....	- 14 -
Figure 5 : Phase aiguë de la réaction inflammatoire	- 17 -
Figure 6 : Fonctions du lymphocyte T CD4.....	- 19 -
Figure 7 : Fonction du lymphocyte T CD8	- 19 -
Figure 8 : Cibles des biothérapies	- 20 -
Figure 9 : Les différentes actions du TNF alpha	- 29 -
Figure 10 : Structure de l'infliximab	- 30 -
Figure 11 : Structure de l'étanercept.....	- 31 -
Figure 12 : Structure de l'adalimumab	- 32 -
Figure 13 : Déséquilibre entre les cytokines anti-inflammatoires et proinflammatoires	- 34 -
Figure 14 : Apparences des plaques psoriasiques à S12 lors d'un traitement par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines.....	- 61 -
Figure 15 : Ordonnance d'exception.....	- 75 -
Figure 16 : Infliximab (REMICADE®).....	- 76 -
Figure 17 : Etanercept (ENBREL®).....	- 77 -
Figure 18 : Adalimumab (HUMIRA®).....	- 78 -
Figure 19 : Structure certolizumab.....	- 80 -
Figure 20 : Mécanisme de la formation de la lésion	- 86 -
Figure 21 : Rôle du TNF α dans le psoriasis	- 88 -
Figure 22 : Psoriasis en plaques	- 90 -
Figure 23 : Psoriasis du cuir chevelu	- 90 -
Figure 24 : Psoriasis en gouttes.....	- 91 -
Figure 25 : Psoriasis inversé.....	- 91 -
Figure 26 : Psoriasis de la langue.....	- 92 -
Figure 27 : Psoriasis de l'ongle.....	- 92 -
Figure 28 : Psoriasis pustuleux.....	- 93 -
Figure 29 : Psoriasis pustuleux palmoplantaire.....	- 94 -
Figure 30 : Psoriasis érythrodermique	- 94 -
Figure 31 : Rhumatisme psoriasique	- 95 -
Figure 32 : Psoriasis pustuleux palmoplantaires sous anti-TNF α	- 12 -
Figure 33 : Déséquilibre entre TNF α et IFN α conduisant au psoriasis.....	- 14 -
Figure 34 : Conduite à tenir en cas de psoriasis induit par les anti-TNF α	- 20 -

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Quelques cytokines du système immunitaire	- 13 -
Tableau 2 : Médiateurs de l'inflammation.....	- 16 -
Tableau 3 : Biothérapies commercialisées en France	- 26 -
Tableau 4 : Indications des anti-TNF alpha selon l'autorisation de mise sur le marché	- 37 -
Tableau 5 : Autres maladies auto-immunes et/ou inflammatoires systémiques au cours desquelles les anti-TNF alpha ont été testés (hors AMM)	- 38 -
Tableau 6 : Réponses ACR à la semaine 24.....	- 42 -
Tableau 7 : Résultats de l'étude ACCENT I.....	- 44 -
Tableau 8 : Résultats de l'étude CLASSIC I à la semaine 4.....	- 46 -
Tableau 9 : Résultats de l'étude CHARM	- 47 -
Tableau 10 : Score de BASDAI	- 48 -
Tableau 11 : Score de BASFI.....	- 49 -
Tableau 12 : Réponses des patients dans un essai contrôlé contre placebo	- 52 -
Tableau 13 : Résultats de l'étude I.....	- 53 -
Tableau 14 : Résultats de l'étude EXPRESS	- 56 -
Tableau 15 : Résultats d'efficacité de l'étude REVEAL à 16 semaines.....	- 59 -
Tableau 16 : Résultats d'efficacité de l'étude CHAMPION à 16 semaines.....	- 60 -
Tableau 17 : Tableau comparatif des anti-TNF α	- 81 -
Tableau 18 : Rôle des cytokines dans la formation de lésions psoriasiques	- 89 -
Tableau 19 : Hiérarchie des choix thérapeutiques	- 97 -
Tableau 20 : Psoriasis induit par les anti-TNF α	- 107 -
Tableau 21 : Psoriasis induits par les anti-TNF α	- 122 -
Tableau 22 : Evolution des traitements et des lésions psoriasiques	- 9 -

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1: Pourcentage de patients atteignant l'ACR 20 à la semaine 54	- 40 -
Graphique 2 : Proportion de patients obtenant une réponse ACR à 3 et 6 mois.....	- 41 -
Graphique 3 : Réponses ACR à la semaine 24.....	- 42 -
Graphique 4 : Résultats de l'étude ACCENT I.....	- 45 -
Graphique 5 : Résultats de l'étude CLASSIC 1 à la semaine 4.....	- 46 -
Graphique 6 : Résultats de l'étude CHARM	- 47 -
Graphique 7 : Réponses BASDAI 50 à S12.....	- 50 -
Graphique 8 : Réponses ASAS 20 à S24	- 51 -
Graphique 9 : Réponses des patients dans un essai contrôlé contre placebo	- 52 -
Graphique 10 : Réponses ASAS de l'étude I.....	- 53 -
Graphique 11 : Résultats de l'étude SPIRIT	- 55 -
Graphique 12 : Résultats de l'étude EXPRESS	- 57 -
Graphique 13 : PASI 75 à S12 et à S24	- 58 -
Graphique 14 : Résultats d'efficacité de l'étude REVEAL à 16 semaines.....	- 59 -
Graphique 15 : Résultats d'efficacité de l'étude CHAMPION à la semaine 16	- 60 -
Graphique 16 : Répartition des cas de psoriasis et de psoriasis pustuleux palmoplantaire selon l'anti-TNF α	- 107 -
Graphique 17 : Répartition selon le sexe pour la totalité des cas.....	- 108 -
Graphique 18 : Répartition selon le sexe pour les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaires.....	- 109 -
Graphique 19 : Nombre de cas de psoriasis en fonction de l'âge	- 109 -
Graphique 20 : Pourcentage d'apparition de psoriasis en fonction de l'indication des 3 anti-TNF α	- 110 -
Graphique 21 : Délai d'apparition de psoriasis en général et de psoriasis pustuleux palmoplantaire	- 111 -
Graphique 22 : Répartition des cas d'apparition de psoriasis et de psoriasis pustuleux palmoplantaire	- 111 -
Graphique 23 : Exacerbation et apparition de psoriasis	- 112 -
Graphique 24 : Exacerbation apparition de PPP	- 112 -
Graphique 25 : Répartition des cas de psoriasis et de psoriasis pustuleux palmoplantaire selon l'anti-TNF α	- 1 -
Graphique 26 : Répartition selon le sexe pour la totalité des cas.....	- 1 -
Graphique 27 : Répartition selon le sexe pour les cas de psoriasis pustuleux palmoplantaires.....	- 2 -
Graphique 28 : Nombre de cas de psoriasis en fonction de l'âge	- 2 -
Graphique 29 : Pourcentage d'apparition de psoriasis en fonction de l'indication des 3 anti-TNF α	- 3 -
Graphique 30 : Délai d'apparition de psoriasis en général et de psoriasis pustuleux palmoplantaire	- 4 -
Graphique 31 : Répartition des cas d'apparition de psoriasis et de psoriasis pustuleux palmoplantaire	- 4 -
Graphique 32 : Antécédents personnels et familiaux de psoriasis	- 5 -
Graphique 33 : Antécédents personnels et familiaux de psoriasis chez les patients ayant développé un PPP.....	- 5 -

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M, Cunin R, Masson P. *Immunité : la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires*. Bruxelles: De Boeck; 2009:1 vol. (XXIX-365 p.).
- [2] Kuby J, Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, Sautès-Fridman C. *Immunologie : le cours de Janis Kuby : avec questions de révision*. Paris: Dunod; 2008:1 vol. (XX-684 p.).
- [3] Mouthon L, G  n  reau T, Guillevin L. *Immunologie, immunopathologie* - .; 2002:1 vol. (265 p.).
- [4] Mégarbane B, Galanaud P, Dominique Emilie. Cytokines du système de défense : interleukines et chimiokines. *Médecine thérapeutique*. 1998;4(8):641-53.
- [5] Pharmacorama - Cytokines.
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Cytokine.php>
- [6] Abe K. Therapeutic Potential of Neurotrophic Factors and Neural Stem Cells Against Ischemic Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(10):1393-1408.
- [7] Teillaud J. Qu'est-ce qu'une biothérapie? L'exemple des anticorps monoclonaux. *Presse Med*. 2009;38(5):825-831.
- [8] Mouthon L. Biothérapies: vers une deuxième révolution? *Presse Med*. 2009;38(5):746-748.
- [9] Arnaud L, Haroche J, Piette J, Amoura Z. Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives? *Presse Med*. 2009;38(5):749-760.
- [10] European Medicines Agency
<http://www.emea.europa.eu>

[11] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

<http://www.afssaps.fr>

[12] Calabrese L. The yin and yang of tumor necrosis factor inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(3):251-256.

[13] Mugnier B, Bouvenot G. Les anticorps monoclonaux anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Interne*. 2000;21(10):854-862.

[14] Fautrel B, Cherin P. Intérêt des molécules anti-TNF- α dans les maladies inflammatoires et infectieuses. *La Revue de Médecine Interne*. 2000;21(10):872-888.

[15] Schottelius AJG, Moldawer LL, Dinarello CA, *et al*. Biology of tumor necrosis factor-alpha- implications for psoriasis. *Exp. Dermatol*. 2004;13(4):193-222.

[16] Pierard S, Durez P, Devogelaer JP. Les inhibiteurs du TNF alpha en 2004. *Louvain médical*. 2004;(123):286-295.

[17] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, *et al*. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35-45.

[18] Brousse C. Les inhibiteurs du TNF α : Inhibitors of TNF α . *La Revue de Médecine Interne*. 2003;24(2):123-126.

[19] Jackson JM. TNF- alpha inhibitors. *Dermatol Ther*. 2007;20(4):251-264.

[20] Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(10):601-611.

[21] Combe B. Switching between anti-TNF[alpha] agents: what is the evidence? *Joint Bone Spine*. 2004;71(3):169-171.

- [22] Wong M, Ziring D, Korin Y, *et al.* TNFalpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions. *Clin. Immunol.* 2008;126(2):121-136.
- [23] MD ABG, PhD. Infliximab for psoriasis*1. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2003;49(2):112-117.
- [24] Martin T. Anticorps anti-TNF, quelles applications, quels effets secondaires ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* 2006;46(3):261-266.
- [25] X. Mariette. Les anti-TNF dans les maladies auto-immunes et les vascularites. Dans: *Actualités néphrologiques.* Flammarion Médecine -Sciences.; 2004:81-87.
- [26] Michelet D, Salmon F, Tubach O. Risques infectieux sous anti-TNF alpha : Premiers résultats de l'enquête RATIO.
<http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/2005/CT/ct16-2-michelet.pdf>.
- [27] Farhi D, Dupin N. Biothérapies dans le psoriasis. *Presse Med.* 2009;38(5):832-843.
- [28] Levang J, Aubin F. Gestion des traitements lourds. Adalimumab : Humira®. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 2008;135(10):710-713.
- [29] Fabre S. Biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde (1) - Les anti-TNFalpha. *Médecine.* 2007;3(9):394-9.
- [30] Vidal 2009
- [31] Régent A, Mouthon L. Traitements anti-TNF[alpha] dans les maladies auto-immunes et/ou inflammatoires systémiques. *La Presse Médicale.* 2009;38(5):761-773.
- [32] Vernier G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez J, Colombel J. Epidémiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *La revue du praticien.* 2005;55:949-61.

- [33] Freeman HJ. Long-term natural history of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(11):1315-1318.
- [34] Flamant M, Bourreille A. Biothérapies et MICI : anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne*. 2007;28(12):852-861.
- [35] Société Française de Rhumatologie
<http://www.rhumatologie.asso.fr>
- [36] Lin J, Ziring D, Desai S, *et al*. TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin. Immunol*. 2008;126(1):13-30.
- [37] Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 2007;369(9570):1379-1390.
- [38] Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. *La Presse Médicale*. 2009;38(5):774-787.
- [39] La spondylarthrite ankylosante
http://www.med.univ-rennes1.fr/sisrai/art/spondylarthrite_ankylosante_p.300-301.html
- [40] Claudepierre P, Voisin M. The entheses: histology, pathology, and pathophysiology. *Joint Bone Spine*. 2005;72(1):32-37.
- [41] MD PJM, MD BSG, Metz J, *et al*. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *The Lancet*. 2000;356(9227):385-390.
- [42] Mease PJ. Spondyloarthritis update: new insights regarding classification, pathophysiology, and management. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(3):203-209.
- [43] Mariette X. Inhibiteurs du TNF-alpha en 2002 : effets indésirables, surveillance, nouvelles indications en dehors de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies. *Revue du Rhumatisme*. 2002;69(10-11):982-991.

[44] Gaudin P. Faut-il avoir peur des anti-TNF α en 2008 ? *La Revue de Médecine Interne*. 2008;29(12):971-974.

[45] Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(5):508-516.

[46] Parcours bon usage anti-TNF alpha.

http://www.lesantitnf.fr/UserFiles/Documents/GuidePro_AntiTNF_alpha.pdf.

[47] Haute Autorité de Santé

<http://www.has-sante.fr>

[48] L'échelle BASDAI.

http://ihaveoptions.ca/fr/ankylosing_spondylit/discussion_guides/basdai/.

[49] Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Perez-Ferriols MA, Fortea JM. Treatment of psoriasis with adalimumab. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2007;32(1):18-22.

[50] Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther*. 2004;17(5):427-431.

[51] Sibilia J. Les biothérapies immunomodulatrices: Une révolution thérapeutique dans les maladies auto-immunes. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2006;2006(384):34-39.

[52] Brocq O, Roux CH, Albert C, *et al.* TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):148-154.

[53] Fautrel B, Constantin A, Morel J, *et al.* Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNFalpha antagonist therapy in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2006;73(4):433-441.

[54] Thirion L, Picard D, Mejjad O, *et al.* Vasculite avec ulcérations cutanées au cours de la polyarthrite rhumatoïde : traitement par anti TNF[alpha]. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2006;133(5):453-455.

[55] Paintaud G, Lejarre F, Ternant D, Goupille P, Watier H. Les anticorps monoclonaux : une avancée thérapeutique récente et majeure. *Thérapie*. 2009;64(1):1-7.

[56] Pavy S, Allanore Y, Kahan A. Spondylarthropathies et médicaments anti-TNF[alpha]. *La Revue de Médecine Interne*. 2005;26(9):717-724.

[57] Panaccione R, Fedorak RN, Aumais G, *et al.* Review and clinical perspectives for the use of infliximab in ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(3):261-272.

[58] Humira.

http://www.ciminfo.org/bulletin/2007-Vol%207-bul_%202_%20Humira.htm

[59] Que faire en cas d'intolérance et de réactions cutanées au cours d'un traitement par anti-TNF alpha?

<http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/french/CH2h.pdf>.

[60] Zakrzewski-Jakubiak M, Zakrzewski-Jakubiak H. L'inflammation, et particulièrement le TNF-alpha, comme cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. *Pharmactuel*. 2007;40(2):84-91.

[61] De' Clari F, Salani I, Safwan E, Giannacco A. Sudden death in a patient without heart failure after a single infusion of 200 mg infliximab: does TNF-alpha have protective effects on the failing heart, or does infliximab have direct harmful cardiovascular effects? *Circulation*. 2002;105(21):E183.

[62] Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):695-698.

[63] Le CRAT : Centre de Références sur les Agents Tératogènes.

<http://www.lecrat.org>

[64] Carli P. Biothérapies : prescrites par le spécialiste mais surveillées par tous. *Le concours médical*. 131(10):363-364.

[65] Pham T, Fautrel B, Dernis E, *et al.* Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*. 2007;74(6):638-646.

[66] Thériaque.

<http://www.theriaque.org>

[67] Droitpharma.fr / Médicaments, produits et objets à statuts particuliers / Médicaments d'exception.

<http://www.droitpharma.fr/5/exception.htm>

[68] Remicade.jpg

<http://www.pharmj.com/editorial/19991211/pictures/Remicade.jpg>

[69] Enbrel.jpg

<http://saudeonline.files.wordpress.com/2007/10/enbrel.jpg>

[70] Humira.jpg

http://terander.files.wordpress.com/2009/01/feature_humira_arthritis.jpg

[71] FMC-HGE : Le choix et le bon usage des anti-TNF.

<http://www.fmcgastro.org/default.aspx?page=482>

[72] Lemay R, Poulin Y. Pharmacothérapie du psoriasis. *Québec Pharmacie*. 2006;53(3):141-50.

[73] Psoriasis. Diagnostic, évolution, physiopathologie, principes du traitement.

<http://www.assim.refer.org/psoria.htm>

[74] Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin. Exp. Immunol.* 2004;135(1):1-8.

[75] Dufour A. Le rôle des agents biologiques dans le traitement du psoriasis.

http://www.monportailpharmacie.ca/pdfs/CE/ccepp_lerole_mai06.pdf.

[76] Dubertret L. Le psoriasis : évolution et révolution. *M/S : médecine sciences.* 2006;22(2):164-171.

[77] Bécherel P. De l'approche physiopathologique à la thérapeutique. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 2009;136(Supplément 8):S472-S475.

[78] Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet.* 2007;370(9583):263-271.

[79] Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361(9364):1197-1204.

[80] Schön MP, Boehncke W. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(18):1899-1912.

[81] Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005;53(1 Suppl 1):S94-100.

[82] Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1985;13(3):450-456.

[83] Paul C, Dubertret L. Psoriasis : physiopathologie et génétique. *Médecine thérapeutique.* 1997;3(3):235-42.

[84] Accueil - Monpso.net : tout savoir sur le psoriasis et mieux le vivre.

<http://www.monpso.net/>

[85] Vereecken P, Provost P, Willaert F, Heenen M, Bentin J. Le traitement du psoriasis : sa stratégie et les nouvelles options. *Rev Med Brux.* 2007;28:336-44.

[86] Inflammationssjukdomar. Psoriasis.

<http://inflammationssjukdomar.se/hud/psoriasis/>

[87] National Psoriasis Foundation - Dedicated to finding a cure for psoriasis.

<http://www.psoriasis.org/NetCommunity/Page.aspx?pid=1336>

[88] Rozieres A, Hennino A, Nicolas J. Le TNF-alpha dans la physiopathologie du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2006;133:174-80.

[89] Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006;54(3 Suppl 2):S67-80.

[90] Bienvenue sur le Club Rhumatismes et Inflammations.

http://www.cri-net.com/base_image/display_img.asp?rubrique=psoriasis&img_nbr=5

[91] Boulinguez S. Actualités sur le psoriasis à l'EADV. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2009;136(Supplement 8):S461-S465.

[92] Nicolas J, Thivolet J. *Psoriasis: de la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext; 1997 (242 p.).

[93] Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *The Lancet*. 2007;370(9583):272-284.

[94] Bernard A, Cohen MD. DERMATOLOGY.

<http://dermatlas.med.jhmi.edu/derm/IndexDisplay.cfm?ImageID=93793409>

[95] Paul C, Stadler JF. Education thérapeutique et psoriasis : pourquoi, comment ? *Le concours médical*. 132(11):456-458.

[96] M Heenen. Le psoriasis : pathogenèse et traitement. *Rev Med Brux*. 2003;3:139-47.

[97] Descamps V. Du bon usage des nombreux traitements locaux : les adapter à la demande. *Le concours médical*. 132(11):465-467.

- [98] Dorosz P. *Dorosz Guide pratique des médicaments*. 2007 éd. Maloine; 2006. (1893 p.)
- [99] P-D. Ghislain, L. Marot. Traiter le psoriasis en ... 2010. *Louvain médical*. 125:S145-S148.
- [100] Cingoz O. Ustekinumab. *MAbs*. 2009;1(3):216-221.
- [101] Base Nationale de Pharmacovigilance
- [102] Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, *et al*. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series. *J. Rheumatol*. 2003;30(10):2287-2291.
- [103] Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, *et al*. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1627-1632; discussion 1632.
- [104] Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, *et al*. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann. Rheum. Dis*. 2003;62(9):829-834.
- [105] Dereure O, Guillot B, Jorgensen C, *et al*. Psoriatic lesions induced by antitumour necrosis factor-alpha treatment: two cases. *Br. J. Dermatol*. 2004;151(2):506-507.
- [106] Beuthien W, Mellinghoff H, von Kempis J. Skin reaction to adalimumab. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1690-1692.
- [107] Vereza MM, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT, Porta A, Fonseca E. Psoriasiform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother*. 2004;38(1):54-57.
- [108] Thurber M, Feasel A, Stroehlein J, Hymes SR. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Drugs Dermatol*. 2004;3(4):439-440.
- [109] Haibel H, Spiller I, Strasser C, *et al*. Unexpected new onset of psoriasis in treatment ankylosing spondylitis with TNF alpha blocking agents. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 1:405

- [110] Djennane S, Oro S, Lévy-Weil F, Sigal M, Feldman J. Psoriasis cutané induit par traitement anti TNF au cours d'une fasciite éosinophile. *Revue du Rhumatisme*. 2005;72:1183.
- [111] Zarnitsky C, Bravard P, Godon J, Alcaix D. Pustulose palmaire et plantaire chez une patiente traitée par Adalimumab. *Revue du Rhumatisme*. 2005;72:1195.
- [112] Peramiquel L, Puig L, Dalmau J, *et al.* Onset of flexural psoriasis during infliximab treatment for Crohn's disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005;30(6):713-714.
- [113] Starmans-Kool MJF, Peeters HRM, Houben HHML. Pustular skin lesions in patients treated with infliximab: report of two cases. *Rheumatol. Int.* 2005;25(7):550-552.
- [114] Flendrie M, Vissers WHPM, Creemers MCW, *et al.* Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res. Ther.* 2005;7(3):R666-676.
- [115] Grinblat B, Scheinberg M. Unexpected onset of psoriasis during infliximab treatment: comment on the article by Beuthien *et al.* *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1333-1334; author reply 1334.
- [116] Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2513-2518.
- [117] Michaëlsson G, Kajermo U, Michaëlsson A, Hagforsen E. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumour necrosis factor-alpha in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br. J. Dermatol.* 2005;153(6):1243-1244.
- [118] Adams DR, Buckel T, Sceppa JA. Infliximab associated new-onset psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(2):178-179.
- [119] González-López M, Blanco-Alonso R, Yáñez-Díaz S, Fernández-Llaca H. Psoriasis inducida por infliximab : unhecho paradójico. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(8):316.

[120] Goncalves DP, Laurindo I, Scheinberg MA. The appearance of pustular psoriasis during antitumor necrosis factor therapy. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(5):262.

[121] Volpe A, Caramaschi P, Carletto A, *et al*. Psoriasis onset during infliximab treatment: description of two cases. *Rheumatol. Int*. 2006;26(12):1158-1160.

[122] Goiriz R, Daudén E, Pérez-Gala S, Guhl G, García-Díez A. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. *Clin. Exp. Dermatol*. 2007;32(2):176-179.

[123] Sari I, Akar S, Birlik M, *et al*. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J. Rheumatol*. 2006;33(7):1411-1414.

[124] Cassano N, Coviello C, Loconsole F, Miracapillo A, Vena GA. Psoriasis exacerbation after a flu-like syndrome during anti-TNF-alpha therapy. *Eur J Dermatol*. 2006;16(3):316-317.

[125] Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):730-733.

[126] Peek R, Scott-Jupp R, Strike H, Clinch J, Ramanan AV. Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Ann. Rheum. Dis*. 2006;65(9):1259.

[127] Matthews C, Rogers S, FitzGerald O. Development of new-onset psoriasis while on anti-TNFalpha treatment. *Ann. Rheum. Dis*. 2006;65(11):1529-1530.

[128] Pirard D, Arco D, Debrouckere V, Heenen M. Anti-tumor necrosis factor alpha-induced psoriasiform eruptions: three further cases and current overview. *Dermatology (Basel)*. 2006;213(3):182-186.

[129] Daens S, Scheers C, Semaille P, Bentin J. Flambée d'un psoriasis cutané sous adalimumab puis sous étanercept chez une patiente souffrant de polyarthrite rhumatoïde et d'une maladie de Crohn. *Revue du Rhumatisme*. 2006;73:1161.

[130] Kary S, Worm M, Audring H, *et al.* New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor {alpha} antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):405-407.

[131] de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, *et al.* Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-{alpha} inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):223-231.

[132] Lebas D, Staumont-Sallé D, Solau-Gervais E, Flipo R, Delaporte E. Manifestations cutanées observées au cours d'un traitement par anti-TNF alpha : 11 observations. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 2007;134(4):337-342.

[133] Lee H, Song I, Friedrich M, *et al.* Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br. J. Dermatol.* 2007;156(3):486-491.

[134] Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, *et al.* Psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab. *The Journal of Dermatology.* 2007;34(7):468-472.

[135] Souteyrand A, Graffin B, Landais C, *et al.* Évolution favorable sous adalimumab d'un psoriasis sévère induit par l'infliximab. *La Revue de Médecine Interne.* 2007;28(Supplement 1):114.

[136] Cohen JD, Bournérias I, Buffard V, *et al.* Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J. Rheumatol.* 2007;34(2):380-385.

[137] Umeno J, Matsumoto T, Jo Y, *et al.* Psoriasis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13(9):1188-1189.

[138] Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Vernia P, Caprilli R. Another paradox in Crohn's disease: new onset of psoriasis in a patient receiving tumor necrosis factor-alpha antagonist. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13(8):1059-1061.

- [139] Ubriani R, Van Voorhees AS. Onset of psoriasis during treatment with TNF- α antagonists: a report of 3 cases. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):270-272.
- [140] Cavailhes A, Ingen-Housz-Oro S, Djennane S, *et al*. Survenue d'un psoriasis au cours d'un traitement par infliximab pour fasciite de Shulman. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(4 Pt 1):363-367.
- [141] Martínez-Morán C, Sanz-Muñoz C, Morales-Callaghan AM, Torrero V, Miranda-Romero A. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(10):1424-1426.
- [142] Roux CH, Brocq O, Leccia N, *et al*. New-onset psoriatic palmoplantaris pustulosis following infliximab therapy: a class effect? *J. Rheumatol*. 2007;34(2):434-437.
- [143] Richette P, Viguier M, Bachelez H, Bardin T. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a class effect? *J. Rheumatol*. 2007;34(2):438-439.
- [144] Boms S, Sehr T, Jappe U, Enk A. Erstmanifestation einer Psoriasis vulgaris bei Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertem periodischem Syndrom unter Therapie mit Etanercept. *Hautarzt*. 2008;59(8):653-655.
- [145] Carter JD, Gerard HC, Hudson AP. Psoriasiform lesions induced by tumour necrosis factor antagonists: a skin-deep medical conundrum. *Ann. Rheum. Dis*. 2008;67(8):1181-1183.
- [146] Wendling D, Balblanc J, Briançon D, *et al*. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNF α antagonist therapy. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):315-318.
- [147] Papadavid E, Gazi S, Dalamaga M, Stavrianeas N, Ntelis V. Palmoplantar and scalp psoriasis occurring during anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: a case series of four patients and guidelines for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(3):380-382.
- [148] Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: A literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Care & Research*. 2008;59(7):996-1001.

- [149] Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Nuñez-Cornejo C, *et al.* Exacerbation of psoriatic skin lesions in a patient with psoriatic arthritis receiving adalimumab. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(3):321-325.
- [150] Wollina U, Hansel G, Koch A, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):1-14.
- [151] Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Douma S, Triantafyllou A. Tumor necrosis factor-alpha antagonist-induced psoriasis: yet another paradox in medicine. *Clin. Rheumatol.* 2008;27(3):377-380.
- [152] Seneschal J, Milpied B, Vergier B, *et al.* Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br. J. Dermatol.* 2009;161(5):1081-1088.
- [153] Bordel-Gómez MT, Sánchez-Estella J, Martínez-González O, Cardeñoso-Alvarez ME. Palmoplantar psoriasis: a paradoxical adverse reaction induced by adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(4):444-445.
- [154] Manni E, Barachini P. Psoriasis induced by infliximab in a patient suffering from Crohn's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(3):841-844.
- [155] Brunasso A, Laimer M, Massone C. Paradoxical Reactions to Targeted Biological Treatments: A Way to Treat and Trigger? *Acta Derm Venerol.* 2010;90(2):183-185.
- [156] Kuhara T, Watanabe D, Iwahori Y, *et al.* Psoriasiform and pustular eruption induced by etanercept and infliximab. *Eur J Dermatol.* 2009;19(4):388-389.
- [157] Rallis E, Korfitis C, Stavropoulou E, Papaconstantis M. Onset of palmoplantar pustular psoriasis while on adalimumab for psoriatic arthritis: a 'class effect' of TNF-alpha antagonists or simply an anti-psoriatic treatment adverse reaction? *J Dermatolog Treat.* 2010;21(1):3-5.

- [158] Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(2):100-108.
- [159] Viguier M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 2010;137(1):64-71.
- [160] Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, *et al.* Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68::209 -215.
- [161] Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, *et al.* Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J. Exp. Med.* 2005;202(1):135-143.
- [162] Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South. Med. J.* 2009;102(11):1133-1140.
- [163] Fiorentino DF. The Yin and Yang of TNF- α inhibition. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):233-236.
- [164] Dutz JP. Tumor necrosis factor- α inhibition and palmoplantar pustulosis: Janus-faced therapy? *J. Rheumatol.* 2007;34(2):247-249.
- [165] Nestle FO, Gilliet M. Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for interferon alpha. *J. Invest. Dermatol.* 2005;125(5):xiv-xv.
- [166] Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009;29(9):921-927.
- [167] Ritchlin C, Tausk F. A medical conundrum: onset of psoriasis in patients receiving anti-tumour necrosis factor agents. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65::1541 -1544.

- [168] Jansén CT, Hollmén A, Pajarre R, Terho P. Antichlamydial antibodies in chronic palmoplantar pustulosis. *Acta Derm. Venereol.* 1980;60(3):263-266.
- [169] Shale M, Ghosh S. Learning the lessons of antitumour necrosis factor therapy-associated psoriasis. *Can. J. Gastroenterol.* 2009;23(10):674-676.
- [170] Hashigucci K, Niizeki H, Naruse T, et al. A clinical feature associated with polymorphisms of the TNF region in Japanese patients with palmoplantar pustulosis. *Hum. Immunol.* 2003;64(5):530-537.
- [171] Niizeki H, Naruse T, Hashigucci K, et al. Polymorphisms in the TNFA promoter region is not associated with palmoplantar pustulosis. *Tissue Antigens.* 2000;56(2):162-165.
- [172] Mocciaro F, Renna S, Orlando A, Cottone M. Severe cutaneous psoriasis after certolizumab pegol treatment: report of a case. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104(11):2867-2868.

Nom-Prénom : JOYAU Caroline

Titre de la thèse : Psoriasis pustuleux palmoplantaire induit par les anti-TNF alpha : un effet indésirable paradoxal. Analyse de la Base Nationale de Pharmacovigilance et revue de la littérature.

Résumé de la thèse : Les biothérapies sont apparues à la fin des années 70 et sont une véritable révolution thérapeutique. Parmi ces molécules, on distingue la classe des anti-TNF α qui sont des médicaments doués d'une excellente efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et le psoriasis en plaques. Il y en a trois sur le marché : l'infliximab, l'étanercept et l'adalimumab. Ces molécules, qui ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients tant sur le plan physique que psychologique, possèdent de nombreux effets indésirables dont certains sont paradoxaux. En effet, en analysant la Base Nationale de Pharmacovigilance et la littérature, on constate qu'il existe un risque accru de psoriasis chez les patients traités par anti-TNF α avec une prédominance de forme pustuleuse palmoplantaire. Malgré l'évocation de plusieurs hypothèses, le mécanisme d'action reste encore inconnu à ce jour. Les professionnels de santé doivent être sensibilisés à un tel effet paradoxal pour pouvoir estimer si la poursuite d'un traitement efficace doit être remise en cause.

Mots clés :

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------|
| - Anti-TNF α | - Biothérapie |
| - Psoriasis pustuleux palmoplantaire | - Pharmacovigilance |
| - Effet indésirable paradoxal | - Revue de la littérature |

Jury :

Président : Madame Nicole Grimaud, Maître de conférences en pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Directeur de thèse : Madame Gwenaëlle Veyrac, Docteur en médecine, Centre Régional de Pharmacovigilance, Nantes

Assesseur : Mademoiselle Michèle Hervouet, Pharmacien, rue de la Chapelle à Bouguenais

Adresse de l'auteur : 16, avenue du parc de Procé - 44100 NANTES