

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 4

#### REPONSES n°: 1

Le bilan biologique révèle un syndrome inflammatoire : augmentation de la VS et de la CRP. L'hyperleucocytose liée à une polynucléose neutrophile et la thrombocytose confirment le syndrome inflammatoire. L'hypothèse diagnostique la plus probable est une polyarthrite rhumatoïde (PR). En effet, il existe :

- un syndrome inflammatoire,
- des douleurs articulaires bilatérales (2 genoux) touchant plusieurs articulations avec l'atteinte classique des métacarpophalangiennes
- l'horaire des douleurs (réveil nocturne) et la raideur matinale
- une discrète synovite.

Il faut, en outre, noter que cette pathologie touche une femme (trois fois plus touchées que les hommes) et se révèle souvent entre 40 et 50 ans.

#### REPONSES n°: 2

Les examens biologiques complémentaires vont comporter une recherche de facteurs rhumatoïdes (auto-Ac anti IgG, en général de classe IgM). Ils ne sont pas spécifiques de la PR et leur sensibilité est de 60 à 70 %. Ils peuvent être recherchés par des techniques immunonéphélométriques et par technique ELISA (surtout pour rechercher d'autres anticorps que des IgM). Les techniques d'agglutination sur lame, Latex ou Waaler-Rose, ne sont plus recommandées.

Une recherche d'Ac anti-peptides citrullinés (anti-CCP) est également réalisée par une technique ELISA. Elle est positive dans 60 à 70 % des cas et très spécifique. Les Ac anti-nucléaires (recherchés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2) ne sont positifs que dans 20 à 40 % des PR et à un titre faible. Il n'y a pas d'Ac anti ADN natif ce qui contribue à exclure un lupus systémique.

#### REPONSES n°: 3

Dans ce contexte, les effets secondaires du méthotrexate les plus fréquents sont :

- digestifs : nausées, diarrhée, stomatite
- hépatiques : augmentation des transaminases (arrêt transitoire ou définitif si  $> 3$  N), fibrose exceptionnelle
- pulmonaires : pneumopathie interstitielle
- hématologiques : leucopénie, thrombopénie, pancytopenie
- infectieuses : infections opportunistes.

La toxicité rénale apparaît pour des durées de traitement plus longues et/ou des doses plus importantes.

La surveillance biologique est indispensable et comporte numération et formule sanguine, transaminases, créatininémie toutes les semaines puis tous les mois.

#### REPONSES n°: 4

La réaction inflammatoire s'est accentuée depuis le premier examen et il est apparu une anémie. L'hyperprotidémie et l'hypercellularité avec prédominance de polynucléaires neutrophiles dans le liquide articulaire témoignent d'une réaction inflammatoire locale.

S'il s'agissait d'une synovite septique, la cellularité serait plus élevée, généralement  $> 50$  G/L.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 4 (suite)

#### REPONSES n°: 5

Le phénomène initial est une inflammation provoquée par un agent inconnu (agents bactériens, viraux...), suivie par le recrutement de lymphocytes T et B, dont des lymphocytes autoréactifs.

Dans un environnement inflammatoire, ces lymphocytes sont activables par les auto antigènes accessibles localement, se différencient en cellules effectrices productrices de cytokines (lymphocytes T, type Th1 : interféron gamma et TNF) et d'auto-anticorps (lymphocytes B).

L'activation des macrophages (interféron gamma) et la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1 et IL-6) entretiennent les phénomènes inflammatoires locaux, la prolifération des synoviocytes et des fibroblastes.

Les lésions cartilagineuses et osseuses sont dues à l'action de nombreuses enzymes (métalloprotéases) et à l'activation des ostéoclastes.

#### REPONSES n°: 6

La biothérapie instaurée est représentée par des médicaments anti-TNF. Ces molécules vont agir en neutralisant l'activité du TNFalpha qui est impliqué dans la physiopathologie de la PR.

Les molécules utilisées sont :

- un Ac monoclonal chimérique "infliximab" (Rémicade®)
- un Ac monoclonal humain "adalimumab" (Humira®)
- une protéine de fusion : la chaîne p75 du récepteur du TNF associée au domaine Fc d'une IgG1 humaine : "etanercept" (Enbrel®).

Ces médicaments sont réservés au traitement des PR sévères, actives et réfractaires aux traitements de fond dont le méthotrexate (ou en première intention devant l'existence initiale de signes de sévérité : lésions structurales). Ils sont toujours associés à l'administration de méthotrexate.

Les effets secondaires observés sont :

- inflammation locale au point d'injection, surtout pour l'Etanercept,
- céphalées, nausées, fièvre,
- production d'Ac neutralisants pour les Ac non humanisés,
- production d'auto-Ac en particulier Ac anti-ADN qui disparaissent à l'arrêt du traitement,
- complications infectieuses en particulier réactivation d'une tuberculose latente et infections opportunistes,
- neuropathies démyélinisantes.

Avant de prescrire un de ces médicaments, il faut exclure l'existence d'une tuberculose latente (examen radiologique, intra-dermoréaction à la tuberculine, tests in vitro permettant de détecter la production d'IFN-gamma par les lymphocytes activés par des antigènes spécifiques de Mycobactéries tuberculeuses). En cas de doute, un traitement anti-tuberculeux est instauré avant de démarrer le traitement par anti-TNF.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 4 (suite)

#### REPONSES n°: 7

Chez les patients en échec d'au moins un traitement par anti-TNF, on dispose de :

- l'anti-CD20 (rituximab, Mabthéra®), anticorps monoclonal humain dirigé contre les lymphocytes B. Il n'est utilisé qu'en association avec le méthotrexate (en 2009). Pour limiter les réactions allergiques, une perfusion de méthylprednisolone est systématiquement associée.
- IL-1Ra (anakinra, Kineret®), antagoniste du récepteur de l'IL-1 est également utilisable en association avec le méthotrexate chez des patients pour lesquels la réponse au méthotrexate seule n'est pas satisfaisante.
- CTLA4-Ig (abatacept, Orencia®), ligand soluble du récepteur CD28 des lymphocytes T, bloquant les signaux de costimulation.
- Anti-IL-6 (tocilizumab, Roactemra®), anticorps monoclonal neutralisant l'IL-6.