

# UE 90

**Pathologies autoimmunes : lupus / polyarthrite rhumatoïde**  
***Section IV question 33***

**CAS N° 1**

**Mme S dont la mère est atteinte d'une thyroïdite de Hashimoto, est âgée de 20 ans. Elle consulte son médecin traitant car elle présente des douleurs articulaires des poignets qui deviennent gênantes. Elle mentionne, par ailleurs, l'apparition d'un érythème très important sur les bras et le décolleté lorsqu'elle s'est exposée au soleil lors de ses vacances aux Antilles. Le médecin suspecte un lupus et lui prescrit des examens biologiques dont les résultats sont les suivants:**

- Anticorps antinucléaires : résultat positif, titre > 1280**
- Anticorps anti-ADN : résultat négatif**
- Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles :  
résultat positif pour les Ac anti-SSA, négatif pour les Ac anti-Sm, anti-SSB et anti-RNP**
  
- VS : 45 mm**
- CRP : 8 mg/L**
- Hémogramme normal**

**Q1- Donner les arguments cliniques et biologiques en faveur d'un diagnostic de lupus.**

**Mme S dont la mère est atteinte d'une thyroïdite de Hashimoto, est âgée de 20 ans. Elle consulte son médecin traitant car elle présente des douleurs articulaires des poignets qui deviennent gênantes. Elle mentionne, par ailleurs, l'apparition d'un érythème très important sur les bras et le décolleté lorsqu'elle s'est exposée au soleil lors de ses vacances aux Antilles. Le médecin suspecte un lupus et lui prescrit des examens biologiques dont les résultats sont les suivants:**

- Anticorps antinucléaires : résultat positif, titre > 1280**
- Anticorps anti-ADN : résultat négatif**
- Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles :  
résultat positif pour les Ac anti-SSA, négatif pour les Ac anti-Sm, anti-SSB et anti-RNP**
  
- VS : 45 mm**
- CRP : 8 mg/L**
- Hémogramme normal**

**Mme S dont la mère est atteinte d'une thyroïdite de Hashimoto, est âgée de 20 ans. Elle consulte son médecin traitant car elle présente des douleurs articulaires des poignets qui deviennent gênantes. Elle mentionne, par ailleurs, l'apparition d'un érythème très important sur les bras et le décolleté lorsqu'elle s'est exposée au soleil lors de ses vacances aux Antilles. Le médecin suspecte un lupus et lui prescrit des examens biologiques dont les résultats sont les suivants:**

- Anticorps antinucléaires : résultat positif, titre > 1280
- Anticorps anti-ADN : résultat négatif
- Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles :  
résultat positif pour les Ac anti-SSA, négatif pour les Ac anti-Sm, anti-SSB et anti-RNP
  
- VS : 45 mm
- CRP : 8 mg/L
- Hémogramme normal

## ARGUMENTS CLINIQUES: lupus cutané-articulaire

- Atteinte articulaire : arthralgies, arthrites des poignets
- Atteinte cutanée : photosensibilité  
(*vespertilio* ou *masque lupique* en aile de papillon)

Mais aussi :

- Femme jeune (20 ans): pic incidence au diagnostic, 20-30 ans, sexe ratio (9F/1H)
- Contexte familial autoimmun (Hashimoto): terrain de susceptibilité génétique

**Mme S dont la mère est atteinte d'une thyroïdite de Hashimoto, est âgée de 20 ans. Elle consulte son médecin traitant car elle présente des douleurs articulaires des poignets qui deviennent gênantes. Elle mentionne, par ailleurs, l'apparition d'un érythème très important sur les bras et le décolleté lorsqu'elle s'est exposée au soleil lors de ses vacances aux Antilles. Le médecin suspecte un lupus et lui prescrit des examens biologiques dont les résultats sont les suivants:**

- Anticorps antinucléaires : résultat positif, titre > 1280**
- Anticorps anti-ADN : résultat négatif**
- Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles :  
résultat positif pour les Ac anti-SSA, négatif pour les Ac anti-Sm, anti-SSB et anti-RNP**
  
- VS : 45 mm**
- CRP : 8 mg/L**
- Hémogramme normal**

Mme S dont la mère est atteinte d'une thyroïdite de Hashimoto, est âgée de 20 ans. Elle consulte son médecin traitant car elle présente des douleurs articulaires des poignets qui deviennent gênantes. Elle mentionne, par ailleurs, l'apparition d'un érythème très important sur les bras et le décolleté lorsqu'elle s'est exposée au soleil lors de ses vacances aux Antilles. Le médecin suspecte un lupus et lui prescrit des examens biologiques dont les résultats sont les suivants:

- **Anticorps antinucléaires : résultat positif, titre > 1280**
- **Anticorps anti-ADN : résultat négatif**
- **Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles :**  
**résultat positif pour les Ac anti-SSA, négatif pour les Ac anti-Sm, anti-SSB et anti-RNP**
  
- **VS : 45 mm**
- **CRP : 8 mg/L**
- **Hémogramme normal**

# ARGUMENTS BIOLOGIQUES

## **Bilan autoimmun :**

1- Présence d'un titre élevé d'AAN. Bien que ces autoanticorps ne soient pas retrouvés uniquement dans le lupus, ils sont présents et souvent à titre élevé dans la plupart des cas de lupus. Ils sont recherchés par IFI sur cellules Hep2.

2- Présence d'anticorps anti-SSA, autoanticorps retrouvés dans 30% des lupus, souvent associés à l'atteinte cutanée. Ils peuvent être retrouvés également dans le S. Sjögren, donc non spécifiques du lupus

3- L'absence d'Ac anti-ADN et anti-Sm n'exclut pas le diagnostic de lupus bien que ces deux autoanticorps soient spécifiques du lupus (marqueurs diagnostiques)

**Syndrome inflammatoire** : dissociation VS / CRP, caractéristique des poussées

**Bilan hématologique** : RAS ici, mais possibilité dans les poussées sévères d'anémie inflammatoire, leucopénie et/ou thrombopénie

# Stratégie diagnostique

**Etape 1**

**Ac antinucléaires totaux**

**Négatif**

**Positif**



**Etape 2**

**Ac anti-ribonucléoprotéines**

Ac anti-antigènes nucléaires solubles:  
Ac anti-SSA, -SSB, -Sm, -RNP

**Ac anti-chromatine**

Ac anti-ADN  
Ac anti-nucléosome  
Ac anti-histones

# Anticorps anti-ADN

- Marqueurs spécifiques du lupus érythémateux systémique
- **Titre corrélé avec l'évolutivité:** apparition ou augmentation du titre fait craindre une poussée, notamment une complication rénale. Une négativation ou une diminution du titre peut s'observer lors d'une rémission clinique

Marqueurs diagnostiques

Marqueurs pronostiques

Marqueurs de suivi



**IgG anti-ADN bicaténaire**

*Anticorps anti-nucléosome: idem anti-ADN  
Anticorps anti-histones : aucun intérêt sauf  
lupus iatrogènes*

# Ac anti-antigènes nucléaires solubles

Lupus cutané bénin

A rechercher dans le contexte  
d'une grossesse (lupus néonatal et  
risque de BAVc)

Marqueur diagnostique

« Marqueur pronostique »  
chez la femme enceinte

<i>Anticorps anti-ENA</i>	<i>Pathologies associées</i>
Anti-SSA	30% lupus S. Sjögren
Anti-SSB	10% lupus S. Sjögren
Anti-Sm	10-20 % lupus
Anti-RNP	30% lupus Autres conectivites...

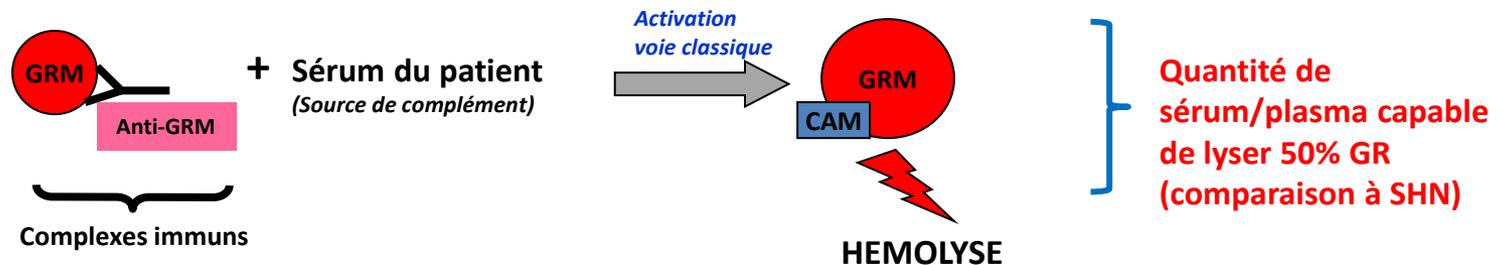
**Q2- Quels sont les examens immunologiques complémentaires manquants ? Que permettraient-ils d'évaluer ?**

# Exploration du complément



**CH50, C3, C4**

- Dosage des fractions C3 / C4 : immunonéphélométrie
- Test hémolytique CH50 : exploration fonctionnelle de la voie classique (C1, C2, C4) et de la voie finale commune (C3, formation du CAM)





**Hypocomplémentémie par consommation au moment des poussées : diminution CH50, C3, C4**

## **Marqueur de suivi**



**Déficits héréditaires associés : déficits en C1q, C2 (le plus fréquent) ou en C4**

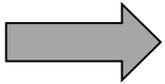


***Ac anti-C1q : marqueur d'atteinte rénale ?***

## Exploration SAPL

**Syndrome des anti-phospholipides associé au lupus ?**

**Recherche d'Ac anti-phospholipides : anti-cardiolipine et anti-β2GP1**



**Evaluation du risque thrombotique**

**Marqueurs pronostiques**

**Diagnostic différentiel  
avec PR**

**Facteur Rhumatoïde et anticorps anti-protéines citrullinées**

**Le médecin instaure le traitement suivant :**

**Prednisone 20 mg le matin**

**Hydroxychloroquine 200 mg : 1 cp matin et soir**

**Potassium chlorure 600 mg : 1 gélule matin et soir**

**Esoméprazole 20 mg : 1 cp le soir**

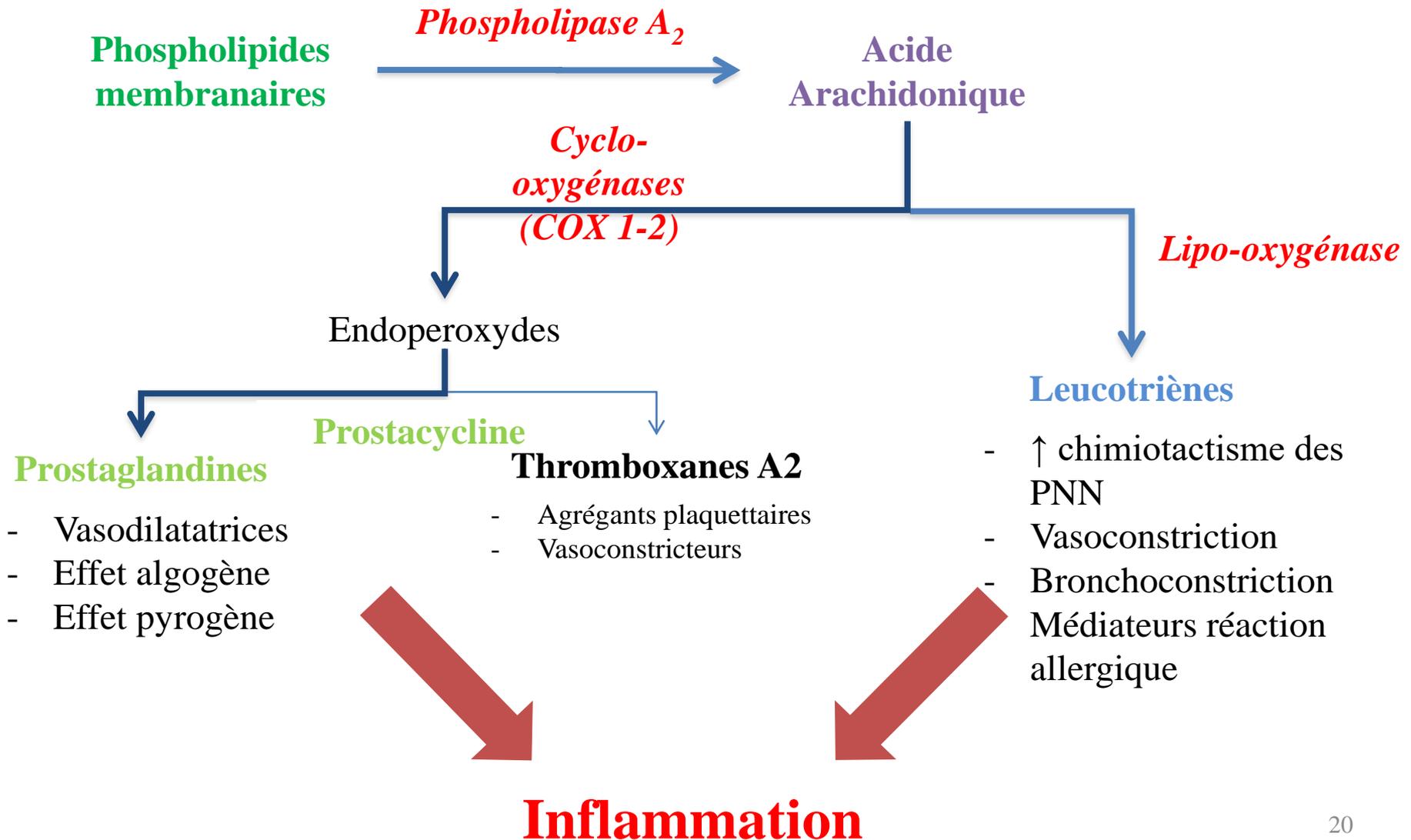
**Cacit vitamine D3<sup>®</sup> (Calcium et Vitamine D3) : 1 sachet matin et soir**

**Q3- Préciser la classe pharmacologique des 2 premiers médicaments prescrits.**

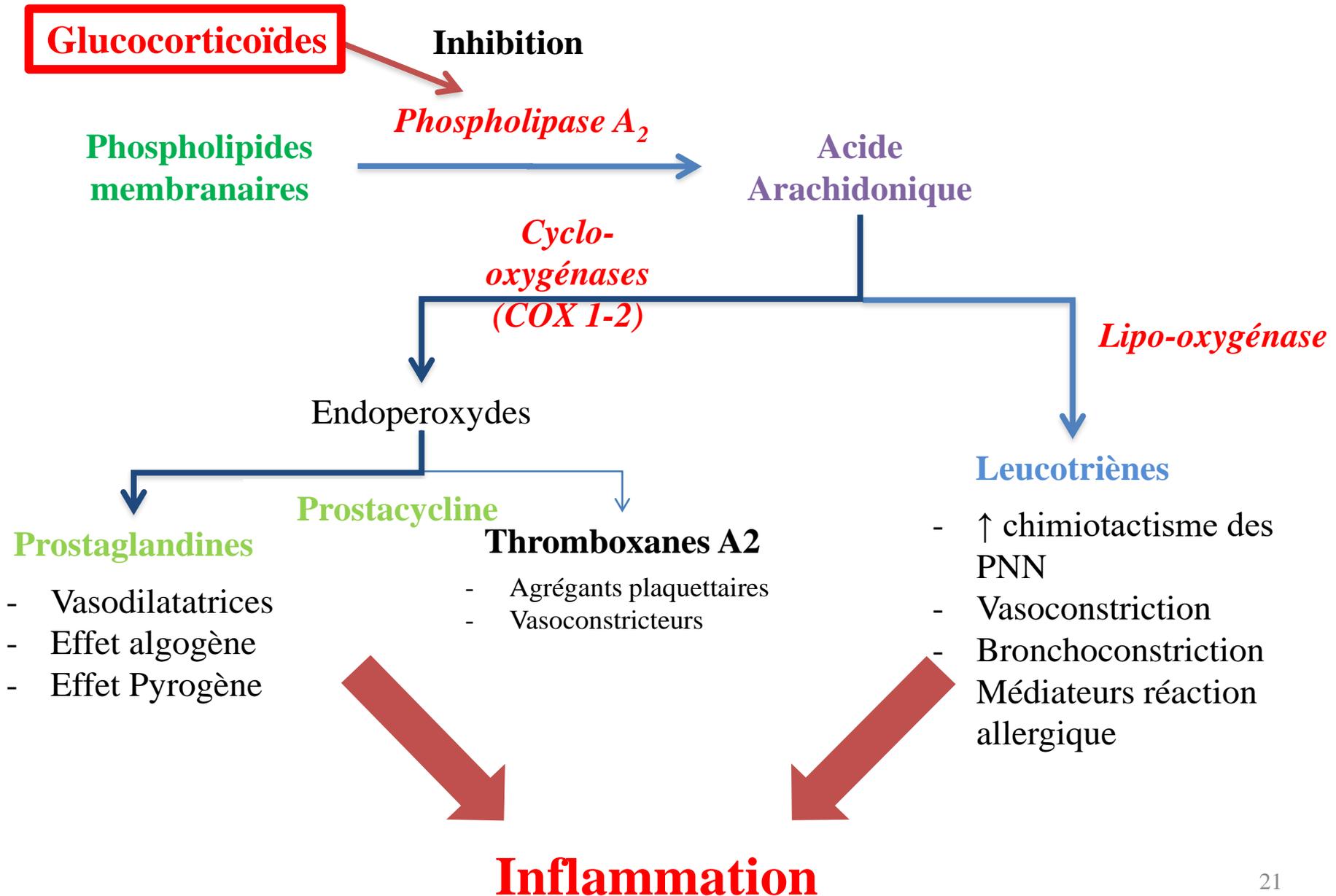
# Prednisone

- **Anti-inflammatoire stéroïdien, glucocorticoïde**
- Diminue la réponse immunitaire
- **Initié lors d'une poussée**
- **Pas en traitement de fond initial**
- En revanche, lorsqu'une corticothérapie a été instaurée à l'occasion d'une poussée, de faibles doses de corticoïdes (5 à 10 mg/j de prednisone) peuvent être maintenues au long cours

# Mécanisme de l'inflammation

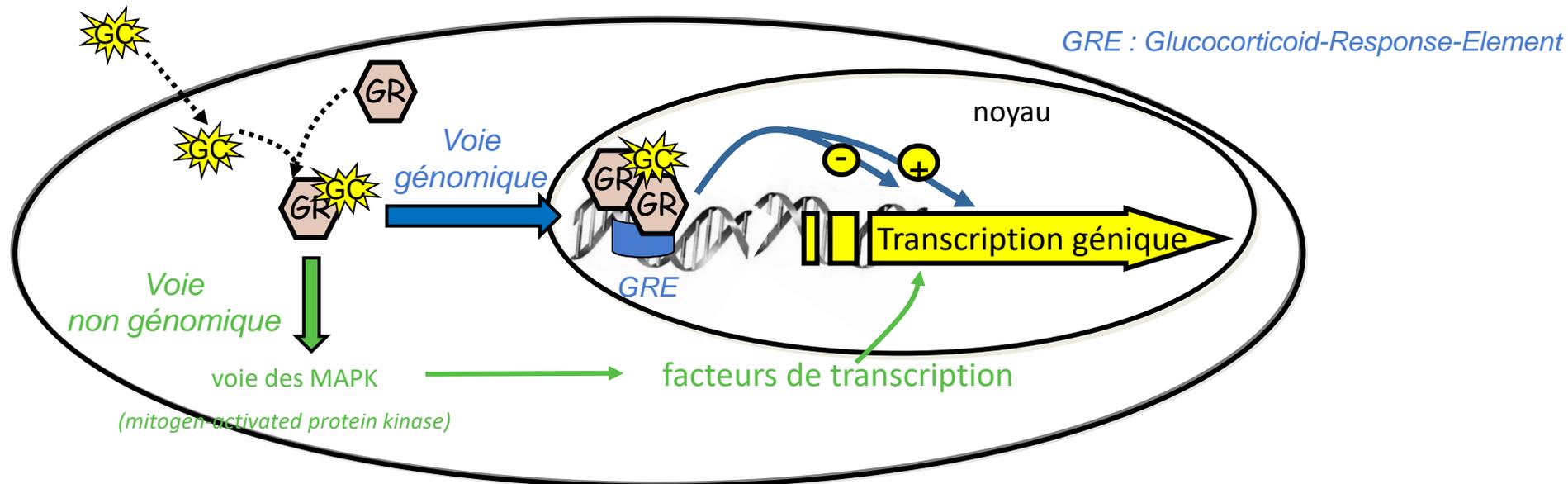


# Mécanisme d'action des glucocorticoïdes



# Propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes

glucocorticoïde = **ligand du récepteurs aux glucocorticoïdes, GR**



⬇️ synthèse d'ARNm codant pour :

- les cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$  ...)
- la cyclooxygénase-2 (COX-2)  
⇒ ⬇️ *synthèse des prostanoïdes*
- les facteurs d'adhésion cellulaire  
⇒ *redistribution des cellules inflammatoires*

⬆️ synthèse d'ARNm codant pour :

- des cytokines anti-inflammatoires (IL-10...)
- l'annexine-1  
⇒ inhibition de la PLA2  
⇒ ⬇️ *synthèse des prostanoïdes et LTs*
- R.  $\beta_2$ -adrénergique

**effets anti-inflammatoires**

### **Q3- Préciser la classe pharmacologique des 2 premiers médicaments prescrits.**

**Le médecin instaure le traitement suivant :**

**Prednisone 20 mg le matin**

**Hydroxychloroquine 200 mg : 1 cp matin et soir**

**Potassium chlorure 600 mg : 1 gélule matin et soir**

**Esoméprazole 20 mg : 1 cp le soir**

**Cacit vitamine D3<sup>®</sup> (Calcium et Vitamine D3) : 1 sachet matin et soir**

# Hydroxychloroquine

- **Antipaludéen de synthèse**
- **Cs DMARD** : conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug  
= médicaments conventionnels de synthèse antirhumatismaux modificateurs de la maladie
- Anti-inflammatoire, antirhumatismal et action antalgique
- Famille des amino-4-quinoléines (dérivé de chloroquine)
- **traitement préventif des rechutes de lupus systémique**
- traitement systémique de 1<sup>ère</sup> intention des manifestations **dermatologiques** en cas d'échec des traitements locaux
- traitement de 1<sup>ère</sup> intention des manifestations **ostéo-articulaires**

# Effet de l'hydroxychloroquine sur le lupus

- Action sur les manifestations cutanées et articulaires, voire rénales
- Prévention des poussées
- Augmentation de la survie des patients
- Diminution du risque de thrombose
- Prévention du lupus néonatal

## **Q4- Justifier la prescription de calcium et de potassium.**

**Le médecin instaure le traitement suivant :**

**Prednisone 20 mg le matin**

**Hydroxychloroquine 200 mg : 1 cp matin et soir**

**Potassium chlorure 600 mg : 1 gélule matin et soir**

**Esoméprazole 20 mg : 1 cp le soir**

**Cacit vitamine D3® (Calcium et Vitamine D3) : 1 sachet matin et soir**

# Q4- Justifier la prescription de calcium et de potassium.

**Cacit vitamine D3® (Calcium et Vitamine D3) : 1 sachet matin et soir**

- **Activité glucocorticoïde de la prednisone**

- Diminution de l'absorption intestinale du Ca : directe et/ou médiée par la vitamine D
- Augmentation de l'excrétion rénale du Ca

En plus : Ostéoporose cortico-induite

- ↓ différenciation des précurseurs ostéoblastiques
- ↑ apoptose des ostéoblastes
- Et aussi : inhibition de la synthèse protéique
- Hyper PTH secondaire à excrétion de Ca : résorption osseuse

**➔ Prévention et traitement des carences vitamino-calciques :**

Calcium 1000 mg + vit D (800 U)

Exercice physique (si ou dès que possible)

➔ Si corticothérapie : durée > 3mois +/- posologie > 7,5 mg/j

→ Bisphosphonates

→ Ostéodensitométrie en début de traitement/18 mois

## **Q4- Justifier la prescription de calcium et de potassium.**

**Le médecin instaure le traitement suivant :**

**Prednisone 20 mg le matin**

**Hydroxychloroquine 200 mg : 1 cp matin et soir**

**Potassium chlorure 600 mg : 1 gélule matin et soir**

**Esoméprazole 20 mg : 1 cp le soir**

**Cacit vitamine D3® (Calcium et Vitamine D3) : 1 sachet matin et soir**

## Q4- Justifier la prescription de calcium et de potassium.

Potassium chlorure 600 mg : 1 gélule matin et soir

- Hypokaliémie due à l'activité minéralocorticoïde résiduelle de la prednisone
  - réabsorption tubulaire de Na<sup>+</sup>
  - excrétion rénale de K<sup>+</sup> et d'eau

Effets comparés à celui du cortisol	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralocorticoïde Rétention sodée
Cortisol	1	1
Méthylprednisolone	x5	0,5
Prednisolone	x4	0,8
Prednisone	x4	0,8
Dexaméthasone	x30	0

**Q5- Des mesures hygiénodietétiques doivent-elles être associées à la prise de prednisone ? Si oui, lesquelles et pourquoi ?**

**Q5- Des mesures hygiéno-diététiques doivent-elles être associées à la prise de Prednisone ? Si oui, lesquelles et pourquoi ?**

Effets indésirables : <b>troubles métaboliques</b>	Mesures hygiéno-diététiques
Désordres hydro-électrolytiques - rétention hydrosodée (risque d'HTA) - hypokaliémie	Régime hyposodé (4 g/j) Eviter les formes effervescentes +/- apport en potassium
Ostéoporose Troubles du métabolisme phosphocalcique	Activité physique Régime riche en calcium et vitamine D Supplémentation
Diminution de la tolérance au glucose Diabète cortico-induit	Régime contrôlé en glucides
Insuffisance surrénalienne	Diminution progressive des doses Prise le matin
Prise de poids Lipodystrophie	Activité physique Régime contrôlé en lipides
Atrophie musculaire	Régime riche en protéines Activité physique

**Q5- Des mesures hygiéno-diététiques doivent-elles être associées à la prise de Prednisone ? Si oui, lesquelles et pourquoi ?**

Effets indésirables : <b>troubles psychiques</b>	Conseils
<b>Euphorie, excitation</b> Dépression Confusion <b>Insomnie</b>	Prise le matin

**Q5- Des mesures hygiénodietétiques doivent-elles être associées à la prise de Prednisone ? Si oui, lesquelles et pourquoi ?**

Effets indésirables : <b>risques infectieux</b>	Conseils
Diminution de l'immunité cellulaire	Vaccination - Grippe - Pneumocoque Surveillance des signes infectieux

**Q5- Des mesures hygiénodietétiques doivent-elles être associées à la prise de Prednisone ? Si oui, lesquelles et pourquoi ?**

Effets indésirables : autres	Conseils
Acné, hypertrichose	
Retard de cicatrisation	
Cataracte, glaucome	
Ulcères	Prise pendant un repas IPP possible

**Q6- Citer un effet secondaire de l'hydroxychloroquine.  
Quel est le suivi du traitement ?**

## Q6- Citer un effet secondaire de l'Hydroxychloroquine. Quel est le suivi du traitement ?

- **Effets secondaires de l'hydroxychloroquine**
- **Troubles cardio-vasculaires** (arythmie, bloc auriculo-ventriculaire...) du fait du risque d'allongement du QT (**surveillance cardiaque +++ avec ECG**)
- **Troubles cutanés : éruptions cutanées** , prurit, pigmentation des ongles...
- **Troubles digestifs** : douleurs, nausées, vomissements → **à prendre après le repas**
- **Acouphènes, vertiges**
- **Troubles visuels +++**

## Q6- Citer un effet secondaire de l'Hydroxychloroquine. Quel est le suivi du traitement ?

- **Troubles visuels**

→ dose-dépendant, surveillance régulière

- Fréquente :
  - troubles de l'accommodation
  - photophobie
- Peu fréquent :
  - Œdèmes
  - Dépôts cornéens (opacification : dépôts épithéliaux blancs grisâtres)
- Rare : rétinopathie avec troubles de la vision des couleurs, pouvant être irréversibles

## Q6- Citer un effet secondaire de l'Hydroxychloroquine. Quel est le suivi du traitement ?

### • Suivi ophtalmologique

- **Bilan ophtalmique avant la mise en place du traitement :**
  - examen ophtalmique classique
  - champ visuel
  - vision des couleurs
  - électrorétinogramme maculaire
- **Bilan**
  - tous les 6 mois si anomalie
  - annuel si
    - > 65 ans
    - ttt > 5ans
    - posologie > 6,5 mg/kg/j
    - IRC
  - tous les 18 mois sinon

➔ **Connaissance des signes d'alarmes :**  
Modification champ visuel - scotomes  
Modification perception des couleurs

**Un an plus tard, la patiente se présente à nouveau en consultation pour œdèmes des membres inférieurs associés à une prise de poids de 7 kg, ainsi que des douleurs articulaires touchant cette fois les doigts, la cheville et le genou droit. Sa tension artérielle est à 157/106 mmHg. Un bilan biologique est réalisé et la patiente est mise sous Furosémide 40mg x3/jour.**

**Créatininémie : 186  $\mu$ mol/L**

**Protéinurie : 3,27 g/24h**

**Hématurie : positive**

**Albuminémie : 23,4 g/L**

**Q7- Comment expliquez- vous la survenue de ces symptômes et le traitement par furosémide ?**

## Q7- Comment expliquez- vous la survenue de ces symptômes et le traitement par furosémide ?

Un an plus tard, la patiente se présente à nouveau en consultation pour **œdèmes des membres inférieurs** associés à une **prise de poids de 7 kg**, ainsi que des **douleurs articulaires** touchant cette fois les doigts, la cheville et le genou droit. Sa tension artérielle est à **157/106 mmHg**. Un bilan biologique est réalisé et la patiente est mise sous Furosémide 40mg x3/jour.

Créatininémie : 186  $\mu\text{mol/L}$

Protéinurie : 3,27 g/24h

Hématurie : positive

Albuminémie : 23,4 g/L

- **Poussée inflammatoire: extension de l'atteinte articulaire + Atteinte rénale**

Syndrome néphrotique **impur**

- Protéinurie > 3g/24h
  - Hypoalbuminémie < à 30 g/L
  - Créatininémie ↗ (IR)
- HTA  
- **Hématurie +**

Biopsie rénale (PBR) : Classification de la glomérulonéphrite

## LUPUS ET ATTEINTE RENALE

**Néphropathie lupique : atteinte principalement glomérulaire**

**Souvent asymptomatique**

**30% des cas: révélation par syndrome néphrotique**

**Parfois inaugurale, sinon 50% des cas dans la 1ère année**

**Fréquence accrue en cas de signes d'activité immunologiques**

**¼ cas évolution vers IR terminale**

	<b>SNA-GNA</b>	<b>SN</b>
<b>HTA</b>	+++	Pur : non Impur : oui
<b>IR</b>	Oui ++	Pur : non Impur : oui
<b>Protidémie</b>	N	↓↓↓ < 60 g/L (enfant < 50-55 g/L) Alb < 30 g/L (enfant < 25-30 g/L)
<b>Protéinurie</b>	< 3 g/24h Non sélective	> 3 g/24h (enfant > 50 mg/kg/24h) Pur : sélective Impur : non sélective
<b>Hématurie</b>	+++	Pur : non Impur : +
<b>Lipides</b>	N	N ou + souvent ↑ (CT+TG)

- **Furosémide (diurétique de l'anse) :**
  - limiter les œdèmes et HTA

**→ En cas d'atteinte rénale :**

- Corticothérapie à fortes doses
- Cyclophosphamide
- Mycophénolate Mofétil / Tacrolimus / Ciclosporine (hors AMM)

**Un protocole est instauré : Cyclophosphamide IV 500 mg +  
Méthylprednisolone IV 500 mg toutes les 2 semaines  
pendant 6 cures.**

**Q8- Quels sont les effets indésirables du cyclophosphamide et  
comment les prévenir ?**



## Q8- Quels sont les effets indésirables du cyclophosphamide et comment les prévenir ?

### Cyclophosphamide : agent alkylant

Effets indésirables	Prévention
<b>Toxicité hématologique</b> Neutropénie++ Anémie Thrombopénie	NFS / plaquettes avant chaque cure +/- G-CSF
<b>Risque infectieux</b>	+/- prophylaxie antibiotique, antifongique Vaccination Surveillance des infections

## Q8- Quels sont les effets indésirables du Cyclophosphamide et comment les prévenir ?

### Cyclophosphamide : agent alkylant

Effets indésirables	Prévention
<b>Tératogène</b>	Contraception : progestatifs
Risque d'aménorrhée / azoospermie transitoire ou définitive	Cryoconservation

## Q8- Quels sont les effets indésirables du Cyclophosphamide et comment les prévenir ?

### Cyclophosphamide : agent alkylant

Effets indésirables	Prévention
Nausées, vomissements	Anti-émétiques Repas fractionné

## Q8- Quels sont les effets indésirables du Cyclophosphamide et comment les prévenir ?

### Cyclophosphamide : agent alkylant (moutardes à l'azote)

Effets indésirables à fortes doses	Prévention
Risque de cystite hémorragique	<b>Hydratation</b> o 1 litre d'eau par voie orale dans les heures précédant le bolus o ou 1 litre G5% en 4 heures o ou 1 litre NaCl 0,9% si l'état cardiovasculaire le permet <b>Hyperdiurèse alcaline</b> +/- uromitexan (Mesna®)
Toxicité cardiaque	ECG avant traitement Surveillance du poids
Toxicité pulmonaire	Radio pulmonaire
Risque d'alopecie réversible	Casque réfrigérant
Stomatite, mucite	Bains de bouche

**Q9- Mme S souhaite avoir un enfant. Quels seront les risques encourus par Mme S et son futur bébé ? Dans quelles conditions cette grossesse est-elle envisageable ?**

## 1- Eviter une poussée de lupus pendant la grossesse

- Déconseillée en cas de lupus évolutif (rémission depuis au moins 6 mois)
- Surveillance des critères d'évolutivité: Vs, Ac anti-ADN, CH50....
- Traitement équilibré non tératogène



Grossesse planifiée : consultation pré-conceptionnelle

## 2- Eviter l'accident obstétrical

- Accouchement dans maternité spécialisée dans la prise en charge des grossesses à risque
- Retard de croissance *in utero*, prématurité
- **SAPL** et risque de fausses couches à répétition, mort fœtale *in utero* et risque thrombotique maternel (phlébites, embolie pulmonaire)
- **Lupus néonatal et anticorps anti-SSA** : risque de BAVc (1 à 2% des cas)

# Médicaments du lupus et grossesse

- **Cyclophosphamide : tératogène** → Planification de la grossesse
- **Autres médicaments tératogènes :**
  - Methotrexate
  - Mycophénolate mofétil
  - Thalidomide

## CRAT : médicaments possibles pendant la grossesse

Hydroxychloroquine

Corticothérapie

Azathioprine

Ciclosporine

Le CRAT

Hôpital Armand Trousseau PARIS



Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

# Contraception et lupus

- **Contraception obligatoire ...**

- MTX : à poursuivre 2 mois après arrêt du traitement
- Mycophénolate mofetil : accord de soins, contraception à poursuivre 6 semaines après l'arrêt du traitement
- Thalidomide : fiche + test de grossesse mensuel + à poursuivre 4 semaines après arrêt

- **Types de contraception**

- dispositifs intra-utérins, y compris ceux délivrant de petites doses de lévonorgestrel
- progestatifs implantables
- micropilules progestatives
- **!!! oestroprogestatifs et dérivés norpregnanes non recommandés (augmentation du risque de thrombose par les oestrogènes et dans le lupus)**

# Biothérapies et lupus

## RITUXIMAB (anti-CD20)

- Déplétion profonde et prolongée en LyB
- Hors AMM
- 2 essais randomisés : LUNAR et EXPLORER peu convaincants mais « marche » dans certains cas de lupus réfractaires

### **Grossesse :**

- *données rassurantes mais peu nombreuses*
- *non recommandé*
- *Contraception prolongée au moins 4 mois après arrêt traitement*
- *Fœtus /enfant considéré comme immunodéprimé 4 à 6 mois après la dernière injection maternelle → surveillance du risque infectieux*

## BELIMUMAB : (anti-BlyS/BAFF)

- Diminution taux LyB et taux Ac anti-ADN
- Echec association GC/HCQ/CYC ou myocardites lupiques

### **Grossesse :**

- *Contre-indiquée (absence de données)*
- *Contraception prolongée au moins 4 mois après arrêt traitement*

**CAS N° 2**

**Mme R, âgée de 45 ans, souffre depuis plusieurs semaines de douleurs articulaires et de tuméfactions au niveau des articulations métacarpophalangiennes. Les douleurs s'accompagnent de réveils nocturnes. Le matin, les articulations sont raides, mais après un dérouillage de 2 heures, les douleurs s'estompent. La patiente se présente à la consultation de rhumatologie. L'examen clinique révèle une douleur et un gonflement à la palpation des deux genoux conséquence d'une discrète synovite. Un bilan biologique est pratiqué :**

**Erythrocytes : 4,5 T/L**

**Hémoglobine : 12,5 g/dL**

**Leucocytes : 12,7 G/L**

**Plaquettes : 500 G/L**

**VS : 55 mm à la 1<sup>ère</sup> heure**

**CRP : 42 mg/L**

**Q1- Commenter ce bilan biologique et en fonction des éléments cliniques, quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable ?**

**Mme R, âgée de 45 ans, souffre depuis plusieurs semaines de douleurs articulaires et de tuméfactions au niveau des articulations métacarpophalangiennes. Les douleurs s'accompagnent de réveils nocturnes. Le matin, les articulations sont raides, mais après un dérouillage de 2 heures, les douleurs s'estompent. La patiente se présente à la consultation de rhumatologie. L'examen clinique révèle une douleur et un gonflement à la palpation des deux genoux conséquence d'une discrète synovite. Un bilan biologique est pratiqué :**

**Erythrocytes : 4,5 T/L**

**Hémoglobine : 12,5 g/dL**

**Leucocytes : 12,7 G/L**

**Plaquettes : 500 G/L**

**VS : 55 mm à la 1<sup>ère</sup> heure**

**CRP : 42 mg/L**

**Mme R**, âgée de **45 ans**, souffre depuis plusieurs semaines de **douleurs articulaires** et de **tuméfactions** au niveau des **articulations métacarpophalangiennes**. Les douleurs s'accompagnent de **réveils nocturnes**. Le matin, les articulations sont **raides**, mais après **un dérouillage de 2 heures**, les douleurs s'estompent. La patiente se présente à la consultation de rhumatologie. L'examen clinique révèle une douleur et un gonflement à la palpation des **deux genoux** conséquence d'une discrète **synovite**. Un bilan biologique est pratiqué :

**Erythrocytes : 4,5 T/L**

**Hémoglobine : 12,5 g/dL**

**Leucocytes : 12,7 G/L**

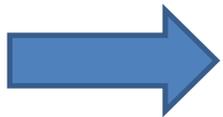
**Plaquettes : 500 G/L**

**VS : 55 mm à la 1<sup>ère</sup> heure**

**CRP : 42 mg/L**

- 1- atteinte articulaire inflammatoire : durée ? mais :**
- Arthrite des mains et des genoux (synovite)**
  - Symétrie**
  - Raideur matinale (2h)**

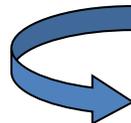
**2- syndrome inflammatoire : VS/CRP augmentées, thrombocytose, leucocytose**



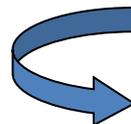
**POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**  
**(pic prévalence au diagnostic: femme 45-55 ans)**  
**Sexe ratio : 3F/1H**

## Critères de classification de la PR (ACR, 1987)

- 1- Raideur matinale > 1h
- 2- Atteintes d'au moins 3 groupes articulaires
- 3- Arthrite des articulations des mains
- 4- Arthrite symétrique

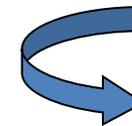
 depuis au moins 6 semaines

- 5- Nodules rhumatoïdes
- 6- Facteur rhumatoïde sérique
- 7- Modifications radiologiques

 4 critères au moins présents sur les 7

## Critères révisés (ACR/EULAR, 2010)

-  **Atteinte articulaire**
-  **Sérologie** : FR et anti-CCP
-  **Marqueurs de l'inflammation** : VS et CRP
-  **Durée des symptômes** : 6 semaines

 score > 6/10

**Q2- Quels examens biologiques complémentaires proposez-vous pour confirmer cette hypothèse ? Donner les méthodes utilisées et leurs intérêts respectifs.**

**Exploration du contexte**  
**autoimmun**

## Exploration du contexte autoimmun

Recherche d'anticorps antinucléaires totaux



**Si résultat positif**

**1- Recherche d'anticorps anti-ADN**

**2- Recherche d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles**

# **Diagnostic différentiel lupus/PR**

## **Diagnostic différentiel lupus/PR**

- 1- Antinucléaires positifs dans 30% des cas de PR**
- 2- Ac anti-ADN natif et anti-Sm toujours absents dans PR**
- 3- Symptomatologie articulaire différente: atteinte destructrice et érosive/dérouillage matinal long/âge au diagnostic**

**Marqueurs immunologiques prescrits pour  
poser le diagnostic**  
**(Cf critères de classification)**

**Marqueurs immunologiques**  
**prescrits pour poser le diagnostic**  
**(Cf critères de classification)**

## **1- Le facteur Rhumatoïde**

- Autoanticorps anti-IgG
- **Isotype IgM, IgG, IgA...**
- Marqueur peu spécifique pour la PR (lupus, infections, cancers...)
- Titres élevés et PR de mauvais pronostic
- Peu précocément positif dans les formes débutantes
- Dosé par ELISA ou néphélométrie

**Marqueurs immunologiques**  
**prescrits pour poser le diagnostic**  
**(Cf critères de classification)**

## **1- Le facteur Rhumatoïde**

- Autoanticorps anti-IgG
- **Isotype IgM, IgG, IgA...**
- Marqueur peu spécifique pour la PR (lupus, infections, cancers...)
- Titres élevés et PR de mauvais pronostic
- Peu précocément positif dans les formes débutantes
- Dosé par ELISA ou néphélométrie

## **2- Les anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP)**

- Marqueurs spécifiques
- Marqueurs de mauvais pronostic articulaire (risque érosif)
- Marqueurs précoces
- Dosés par ELISA



**Objectif : diagnostic et traitement précoces pour éviter complications articulaires érosives et déformantes irréversibles**

**Q3- Quel autre examen effectue-t-on nécessairement  
au moment de l'établissement du diagnostic ?  
A quoi sert-il ?**

**Q3- Quel autre examen effectue-t-on nécessairement au moment de l'établissement du diagnostic ?  
A quoi sert-il ?**

**Examen radiologique des articulations douloureuses et gonflées :**

- cliché de référence dans le suivi**
- évaluation de l'atteinte osseuse : érosion, pincements...**

**En raison du stade d'évolution de la maladie, le médecin instaure le traitement suivant :**

- Kétoprofène 200 mg LP mg 1 cp par jour, si besoin**
- Métoject® (Méthotrexate) : 15 mg/semaine**

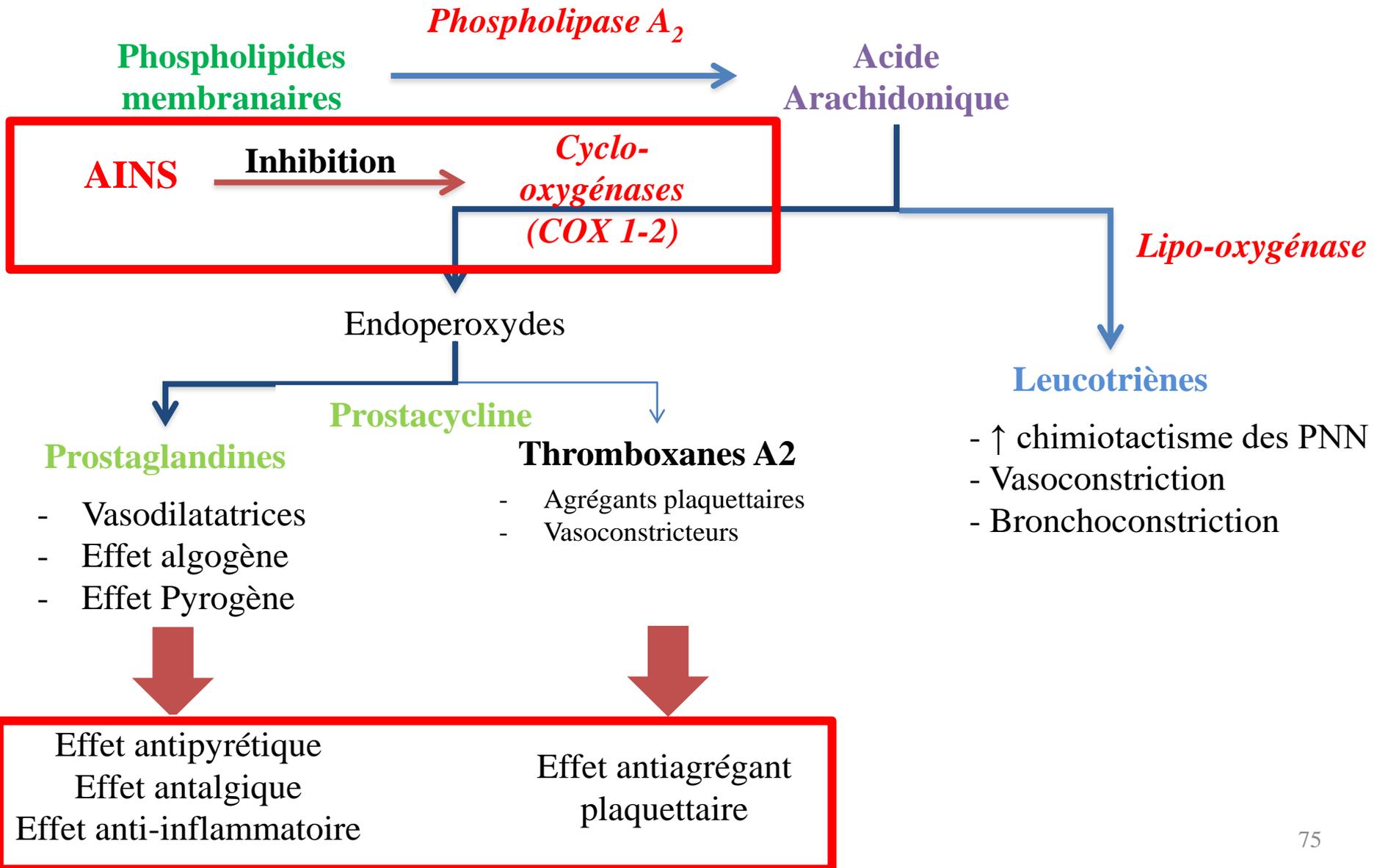
**Q4- A quelles classes thérapeutiques appartiennent ces 2 médicaments ?**

## Q4- A quelles classes thérapeutiques appartiennent ces 2 médicaments ?

**Kétoprofène 200 mg LP mg 1 cp par jour, si besoin**

- Anti-inflammatoire non stéroïdien
- Inhibiteur de la synthèse des PGs

# Mécanisme d'action



## Q4- A quelles classes thérapeutiques appartiennent ces 2 médicaments ?

**Metobject® (Méthotrexate) : 15 mg/semaine**

- Antimétabolite analogue de l'acide folique
- **Cs DMARD** : conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug  
= médicaments conventionnels de synthèse antirhumatismaux modificateurs de la maladie
- **Inhibiteur compétitif de la dihydrofolate-réductase DHFR**  
(blocage de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques)
- Inhibition de la thymidilate synthétase
- Inhibition de la AICAR transformylase
- **Supplémentation : acide folique/acide folinique pour limiter les EI**
  - **!!! À distance de la prise de méthotrexate**

**En raison du stade d'évolution de la maladie, le médecin instaure le traitement suivant :**

- Kétoprofène 200 mg LP mg 1 cp par jour, si besoin**
- Métoject® (Méthotrexate) : 15 mg/semaine**

**Q5- Justifier leur utilisation dans ce contexte diagnostique.**

**Kétoprofène 200 mg LP mg 1 cp par jour, si besoin**

- Traitement symptomatique
- Diminue l'inflammation

## Q5- Justifier leur utilisation dans ce contexte diagnostique.

### Métoject® (Méthotrexate) : 15 mg/semaine

- **Méthotrexate**

- Traitement de fond de 1<sup>ère</sup> intention de la PR
- → inhibition de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques → blocage de l'expansion clonale des lymphocytes activés
- Délai d'action > à 1 mois
- Posologie 7,5 à 15mg **1x/semaine**
- => Jusqu'à 25mg/semaine
  
- Alternative en 1<sup>ère</sup> intention : Leflunomide (Arava®)

**Q6- Par quelles voies le méthotrexate peut-il être administré dans le traitement de cette maladie ?**

## Q6- Par quelles voies le méthotrexate peut-il être administré dans le traitement de cette maladie ?

- **Orale**
  - F élevée (80-100%) si doses  $\leq 30 \text{ mg/m}^2$
  - saturation de l'absorption si doses supérieures  $> \text{à } 30 \text{ mg/m}^2$
  - absorption incomplète si doses  $> 80 \text{ mg/m}^2$
- **Parentérale** : **SC** Stylo ou seringue pré-remplie, aiguille SC déjà montée
  - si mauvaise tolérance digestive
  - Bonne F : 100%
- **Problème d'observance : 1 administration / semaine**



Risque d'erreur d'administration tous les jours  
Modification des AMM, mise en place de feuillets  
(rappel des modalités de prise des traitements)

# Méthotrexate : 1 fois / semaine, jour de prise à noter sur l'ordonnance



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Novembre 2016

### Méthotrexate par voie orale : Décès liés à des erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire

*Information destinée aux rhumatologues, dermatologues, médecins généralistes, oncologues, internistes, urgentistes, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers, infirmières libérales, directeurs de soins, personnel soignant et directeurs d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)*

R



- La prise de méthotrexate par voie orale doit s'effectuer **une seule fois par semaine et la posologie doit s'exprimer en mg/semaine et en nombre de comprimés/semaine quelle que soit l'indication.**
- Il est rappelé au prescripteur qu'il est nécessaire **de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être administré. Ce jour doit être déterminé avec le patient.**
- **Les patients âgés et/ou présentant des troubles cognitifs doivent bénéficier d'une attention particulière du fait du risque plus important d'erreur de prise.** Un passage à l'administration par voie sous cutanée d'une spécialité à base de méthotrexate ayant les mêmes indications que la voie orale, est à envisager chez ces patients.
- Mise à disposition d'un feuillet à remettre par le pharmacien d'officine aux patients lors de la délivrance de leur traitement en ville.
- Mise à disposition d'un feuillet destiné aux EHPAD et aux établissements de santé.  
Pour les établissements de santé, ce feuillet sera à diffuser par les pharmaciens aux services de soins à chaque dispensation de méthotrexate. Ce feuillet doit être conservé par le personnel soignant avec le traitement du patient.



Cette information doit être largement diffusée auprès des professionnels de santé de votre service.

FEUILLETS À REMETTRE  
AUX PATIENTS

# MÉTHOTREXATE

MODALITÉS DE PRISE DES COMPRIMÉS

## A l'attention des patients traités par méthotrexate par voie orale

Plusieurs patients sous méthotrexate ont pris leurs comprimés tous les jours au lieu d'une seule fois par semaine. Ce type d'erreur est dangereux : il conduit à un surdosage qui peut provoquer des effets indésirables graves, pouvant être d'issue fatale.

**MÉTHOTREXATE**  
**VOIE ORALE**  
Une prise  
1 jour par semaine

- 1 ⚠️ Soyez vigilants et respectez strictement la prise 1 seule fois par semaine (prise unique).
- 2 Si ce n'est pas déjà fait, discutez avec votre médecin du jour qui vous convient le mieux.
- 3 Demandez à votre pharmacien de l'indiquer sur la boîte de votre médicament ou sur cette fiche.
- 4 Pour éviter toute erreur sur le jour de prise, reportez aussi la date dans votre agenda ou sur un calendrier.

## Pharmacien d'officine

- s'assurer que le patient comprend les modalités de prise du méthotrexate, et notamment sa fréquence
- indiquer sur le feuillet destiné au patient et sur la boîte le jour de prise et lui remettre le feuillet à chaque délivrance

### A REMPLIR PAR VOTRE PHARMACIEN

(cette fiche est à conserver avec votre traitement) :

NOM DU MÉDICAMENT PRESCRIT :

\_\_\_\_\_

Dose par semaine (mg)

Nombre de comprimé(s)  
PAR SEMAINE  
EN 1 PRISE UNIQUE

COCHEZ LE JOUR DE PRISE DES COMPRIMÉS (ET UNIQUEMENT 1 JOUR PAR SEMAINE) :

	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI	SAMEDI	DIMANCHE
Nombre de comprimé(s)							

**Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou un service médical d'urgences (15).**

#### SYMPTÔMES LIÉS AU SURDOSAGE

Un surdosage peut se traduire par un ou plusieurs des symptômes suivants : ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles.

Pour toute question ou pour plus d'information, consultez la notice présente dans la boîte ou contactez votre médecin ou votre pharmacien.

**A l'attention des pharmaciens hospitaliers et des directeurs d'EHPAD pour transmission lors de chaque dispensation**

Plusieurs patients sous méthotrexate ont reçu des comprimés tous les jours au lieu d'une seule fois par semaine. Ce type d'erreur peut conduire à un surdosage qui peut provoquer des effets indésirables graves, pouvant être d'issue fatale.

**MÉTHOTREXATE**  
**VOIE ORALE**  
**Une prise**  
**1 jour par semaine**

- 1** Soyez **vigilants** et veillez à ce que le médicament soit pris **uniquement 1 seule fois** dans la semaine (prise unique).
- 2** Il est important de demander au patient le jour habituel de prise de méthotrexate et de l'indiquer dans son dossier, sur la boîte du médicament et sur cette fiche.

**A REMPLIR PAR LE SERVICE DE SOINS**

(cette fiche est à conserver avec le traitement du patient) :

NOM DU MÉDICAMENT PRESCRIT :

Dose par semaine (mg)

NOM DU PATIENT :

Nombre de comprimé(s)  
**PAR SEMAINE**  
**EN 1 PRISE UNIQUE**

COCHEZ LE JOUR DE PRISE DES COMPRIMÉS (ET UNIQUEMENT 1 JOUR PAR SEMAINE) :

	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI	SAMEDI	DIMANCHE
Nombre de comprimé(s)							

**Si le patient a reçu plus de comprimés qu'il n'aurait dû, prévenez le médecin et arrêtez le traitement.**

**SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT**

**1. Un surdosage peut se traduire par un ou plusieurs des symptômes suivants :** ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles, réactions hématologiques telles que leucopénie, thrombocytopénie, anémie et pancytopénie. Des décès par surdosage ont été rapportés: ils sont le plus souvent liés à une septicémie ou un choc septique, une insuffisance rénale ou une aplasie médullaire.

**2. Traitement recommandé, qui doit être prescrit par le médecin, en cas de surdosage (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit) :** le patient peut être pris en charge par une unité de soins intensifs appropriée. La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration le plus tôt possible du folinate de calcium (et non d'acide folique). La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium. Un surdosage important nécessite une hyperhydratation alcaline afin de limiter sa précipitation et/ou celle de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. L'hémodialyse à haut débit et l'hémo perfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate.

Document validé par la NHT

## pharmaciens d'établissements de santé

diffuser aux services de soins, à chaque dispensation de méthotrexate, le feuillet destiné aux établissements de santé

**Q7- Quels sont les effets indésirables du Méthotrexate ?  
En quoi consiste le suivi biologique et clinique?**

## Q7- Quels sont les effets indésirables du Méthotrexate ? En quoi consiste le suivi biologique et clinique?

Effets indésirables	Suivi
Toxicité hématologique Thrombopénie, leucopénie	NFS/plaquettes Tous les 15 jours pendant 3 mois Puis tous les mois
Toxicité hépatique	Transaminases, albumine, bilirubine Tous les mois
Risque infectieux	Vaccination Surveillance des infections
Alopécie, érythème	Caque réfrigérant, anti H1
Intolérance digestive (fréquente) Nausées, vomissements Douleurs abdominales Stomatite Diarrhées ++	Changement de voie d'administration Anti-émétique Hygiène buccale
Toxicité pulmonaire (peu fréquent) : pneumopathie interstitielle	Radiographie pulmonaire
Tératogène	Contraception obligatoire
Toxicité rénale (à fortes doses)	Bilan rénal ; clairance de la créatinine Tous les mois

# Méthotrexate et interactions médicamenteuses

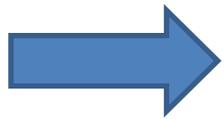
## Contre-indications

- Triméthoprim
  - Aspirine à doses antalgiques avec MTX >20 mg/semaine
- Compétition au niveau de la sécrétion tubulaire du MTX  
→ accumulation du MTX et augmentation de sa toxicité hématologique
- 
- Vaccins vivants (fièvre jaune, varicelle, ROR)

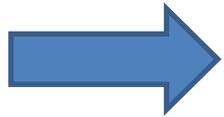
**Après plusieurs changements de posologie, en raison de la progression de la maladie, le médecin souhaite proposer à Mme R une biothérapie.**

**Q8- Quelles sont les biothérapies ayant l'AMM pour cette maladie (structure et cible) ?**

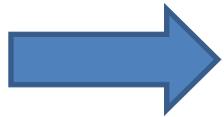
# Cibles potentielles



**Les cytokines pro-inflammatoires**

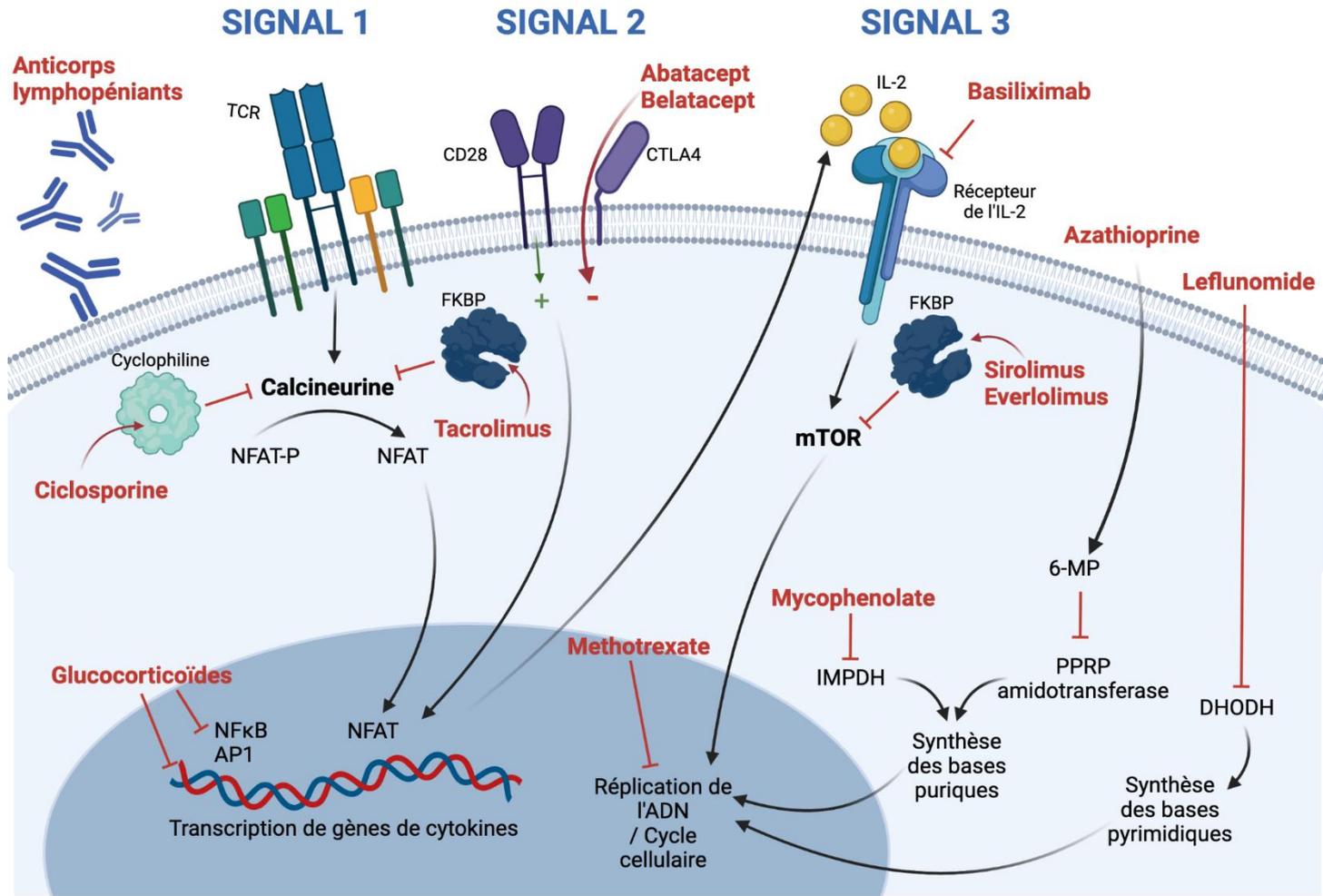


**Les cellules productrices des autoanticorps : les lymphocytes B**



**L'activation lymphocytaire T**

DCI	Cible	structure	Voie
<b>Inhibiteurs du TNFalpha</b>			
<b>étanercept</b>	TNFalpha	Protéine de fusion (p75 – Fc IgG1)	SC
<b>infliximab</b>		Anticorps monoclonal chimérique	IV
<b>adalimumab</b>		Anticorps monoclonal humain	SC
<b>certolizumab pegol</b>		Fragment Fab' d'Ac humanisé recombinant conjugué à du PEG	SC
<b>golimumab</b>		Anticorps monoclonal humain	SC
<b>Anti-interleukines</b>			
<b>tocilizumab</b>	Récepteur de l'IL6	Anticorps monoclonal humanisé	IV ou SC
<b>sarilumab</b>		Anticorps monoclonal humain	SC
<b>anakinra</b>	Antagoniste du Récepteur de l'IL1	Protéine recombinante	SC
<b>Anti lymphocyte T</b>			
<b>abatacept</b>	CD28	Protéine de fusion (CTLA4- FcIgG1)	IV puis SC
<b>Anti lymphocyte B</b>			
<b>rituximab</b>	CD20	Anticorps monoclonal chimérique	IV



## Mécanismes d'action des immunosuppresseurs

**Q9- En quoi consiste le bilan pré-thérapeutique d'un traitement par biothérapie ?**

# **PISTER LE RISQUE INFECTIEUX**

# PISTER LE RISQUE INFECTIEUX

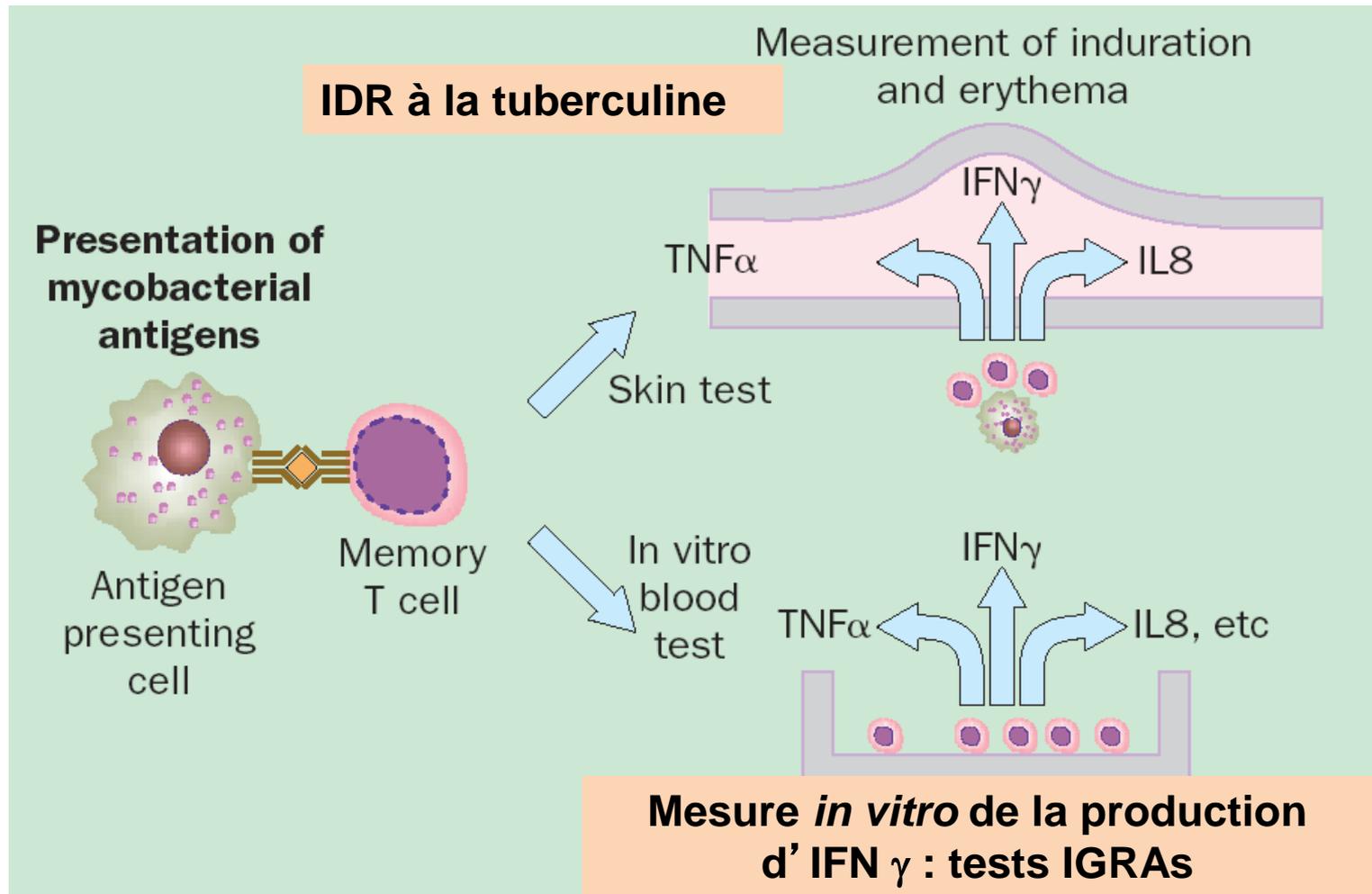


**Contre-indications :**  
**infections sévères (sepsis, abcès, infection opportuniste)**

- **Sérologies virales : HCV, HBV, VIH**
- **Recherche foyer infectieux (soins bucco-dentaires)**

- **Exploration de l'infection tuberculeuse**
  - **Radiographie de thorax**
  - **Intradermoréaction à la tuberculine ou Tests IGRAs**
- **Contrôle et mise à jour des vaccinations**
  - **préconisation: vaccination grippe, pneumococcique, COVID-19**
  - **Vaccins vivants atténués CI !**

# Exploration de l'infection tuberculeuse latente (ITL)



## **PISTER LE RISQUE NEOPLASIQUE**



**Contre-indications :**

**ATCD cancers solides ou hémopathies malignes**

- **Consultation auprès dermatologue si lésion cutanée suspecte**
- **NFS Plaquettes**

## **EXPLORATION FONCTION RENALE / HEPATIQUE**

## **EXPLORATION CONTEXTE AUTOIMMUN**

**Q10- Quels sont les dosages réalisés lors d'une perte de réponse clinique à un traitement par biothérapie? Quel sera l'impact des résultats de ces dosages sur la prise en charge thérapeutique?**

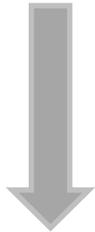
**Q10- Quels sont les dosages réalisés lors d'une perte de réponse clinique à un traitement par biothérapie? Quel sera l'impact des résultats de ces dosages sur la prise en charge thérapeutique?**

**Dosage des taux résiduels (TR) de la biothérapie**

**Dosage des Ac anti-biothérapie**

# Bonne réponse clinique

TR élevés



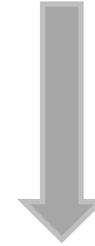
**Epargne**

*Diminution des doses  
ou augmentation de l'intervalle  
entre injections : **désescalade  
thérapeutique***



Optimisation

TR faibles

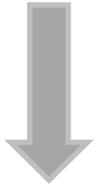


**Prévention échappement  
thérapeutique**

*Augmentation des doses  
ou diminution de l'intervalle  
entre injections*

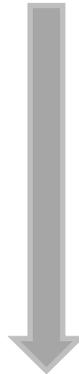
# Perte de réponse clinique

TR élevés



**Switch** vers autre  
autre biothérapie ou  
tsDMARD

TR faibles  
sans Ac  
anti-biothérapie



**Optimisation**  
*Augmentation des doses  
ou diminution de l'intervalle  
entre injections*

Présence d'Ac  
anti-biothérapie



- **Si titres faibles:**  
ajout immunosuppresseur,  
augmentation des doses
- **Si titres élevés: switch** vers  
autre biothérapie ou tsDMARD