

# ORTHO~RHUMATO

REVUE DE RHUMATOLOGIE, MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION, ORTHOPÉDIE ET MÉDECINE DU SPORT

BIMESTRIEL
BUREAU DE DÉPÔT CHARLEROI X
P301123

ISSN 1379-8936  
Editeur responsable: V. Leclercq  
Avenue des Fougères 6, 1950 Kraainem

## ~ ÉCHOS DE L'ACR 2017

- ~ Toxicité induite par le cobalt liée aux prothèses de hanche métal-métal
- ~ Consensus sur la prise en charge des patients souffrant d'instabilité latérale de la cheville

Retrouvez Ortho-Rhumato sur internet



*D-vital forte*  
citron 1000/880

*D-vital forte*  
orange 1000/880

*Calci-Bone D3*



WILL PHARMA



2017



2016

**Parsabiv**  
(etelcalcetide)

2015

**Repatha**  
(evolocumab)

2015

**BLINCYTO**  
(blinatumomab)

2015

**Kyprolis**  
(carfilzomib)

2015

**IMLYGIC**  
(talimogene laherparepvec)

2011

**XGEVA**  
(denosumab)

2010

**prolia**  
denosumab

2009

**Nplate**  
romiplostim

2007

**Vectibix**  
panitumumab

2004

**Mimpara**  
cinacalcet

2002

**Neulasta**  
(pegfilgrastim)

2001

**Aranesp**  
(darbepoetin alfa)

1991

**NEUPOGEN**  
(FILGRASTIM)

A new chapter in  
our innovation story

**ORTHO-RHUMATO**

Bimestriel  
6 numéros par an  
(Editions spéciales incluses)

Ortho-Rhumato est une publication réservée aux rhumatologues, orthopédistes, internistes et physiothérapeutes et médecins du sport

**TIRAGE**  
2.800 exemplaires

**RÉDACTEUR EN CHEF**  
Alex Van Nieuwenhove

**RÉDACTION**  
Dominique-Jean Bouilliez  
Erik Briers  
Pierre-Emmanuel Dumortier  
Philippe Mauclet

**SECRÉTARIAT DE RÉDACTION**  
Stéphanie Héron

**PRODUCTION**  
Denis Thyry

**PUBLICITÉ**  
France Neven  
f.neven@rnmnet.be

**ASSISTANTES SALES**  
Cécile Rysman  
Leslie Selvais

**ÉDITEUR RESPONSABLE**  
Vincent Leclercq

**ABONNEMENT ANNUEL (BELGIQUE)**  
€ 120

Tous droits réservés, y compris la traduction, même partiellement. Paraît également en néerlandais.

**COPYRIGHT**  
Reflexion Medical Network  
Varenslaan 6  
1950 Kraainem  
Tél 02/785.07.20

**ÉDITORIAL**

## UNE SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE POUR AMÉLIORER L'EFFICACITÉ DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

Les médicaments biologiques jouent un rôle de plus en plus important dans le traitement des maladies rhumatoïques inflammatoires chroniques. Vu notre longue expérience des inhibiteurs du TNF, ceux-ci représentent le premier choix en cas d'échec des traitements classiques. À côté des inhibiteurs du TNF que sont l'infliximab, l'étaanercept, l'adalimumab, le certolizumab pegol et le golimumab, nous disposons toutefois également aujourd'hui de produits tels que le rituximab (anti-CD20), le tocilizumab (anti-IL-6) et l'abatacept (anti-CTLA-4). L'efficacité de ces médicaments biologiques semble très variable d'un patient à l'autre (variabilité interindividuelle), mais elle est aussi susceptible d'évoluer avec le temps (variabilité intra-individuelle). Cette variabilité de réponse peut être gérée en optimisant le dosage (adaptation de la dose et/ou de l'intervalle entre les prises), le principe étant qu'il existe une corrélation entre le dosage, le creux de concentration sérique et la réponse thérapeutique. St. Clair et ses collègues ont décrit dès 2002 la forte variabilité du creux de concentration de l'infliximab entre patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde en dépit d'un régime de dosage fixe (1); leur étude pose également le lien entre la concentration minimale de l'infliximab et la réponse clinique. Le *therapeutic drug monitoring* (TDM) – ou surveillance des médicaments à usage thérapeutique – offre la possibilité d'optimiser le régime de dosage d'une manière sûre et financièrement efficiente. La variabilité interindividuelle du creux de concentration a été observée pour tous les médicaments biologiques disponibles, mais l'association positive entre la concentration minimale et la réponse clinique a été décrite le plus clairement pour les inhibiteurs du TNF et le tocilizumab (2, 3).

Deux stratégies sont possibles pour l'implémentation du TDM: l'une «proactive», l'autre «réactive». Une surveillance proactive suppose de suivre l'évolution du creux de concentration chez un patient en rémission. Il est nécessaire pour cela de disposer d'une valeur indicative de la concentration à cibler, car ce n'est évidemment qu'ainsi que le dosage pourra être adapté pour parvenir au niveau «thérapeutique» prédéfini. L'identification de cette valeur thérapeutique indicative revêt une grande importance pour l'implémentation clinique du TDM. Pour l'adalimumab, un creux de concentration inférieur à 5µg/mL est par exemple associé à une absence de réponse (4).

Un monitoring «réactif» consiste à suivre le creux de concentration chez un patient avec une maladie active. Sans forcément s'appuyer sur des valeurs indicatives et sur la seule base des principes fondamentaux de la pharmacocinétique, une dose plus élevée devrait logiquement déboucher sur un creux de concentration qui l'est également. Ce principe général peut toutefois être compromis par une réponse immunitaire dirigée contre le médicament biologique. Les anticorps anti-médicament (AAM) peuvent en effet accélérer la dégradation du principe actif, ce qui débouche sur une exposition plus faible au traitement et donc sur une réponse réduite. En présence d'AAM, une augmentation du dosage ne sera pas forcément efficace ni même sans danger, puisqu'elle peut aussi provoquer des réactions à la perfusion (3). Lorsque le creux de concentration est extrêmement faible, nous recommandons donc la mesure des AAM afin d'éviter les augmentations de dosage inutiles et potentiellement délétères. Les AAM dirigés contre l'infliximab sont associés à de faibles concentrations minimales, à une moins bonne réponse et à des réactions à la perfusion; un constat similaire a été posé pour l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab pegol. Des AAM ont par contre été moins fréquemment rapportés pour l'étaanercept, le rituximab, le tocilizumab et l'abatacept, et ne semblent pas avoir d'implications pour leur réponse clinique et leur sécurité.

Le TDM va donc bien au-delà de l'analyse et du rapportage du creux de concentration du médicament et représente avant tout un outil précieux pour étayer une intervention thérapeutique de manière rationnelle et objective.

### Erwin Dreesen, Ann Gils

Laboratoire des anticorps thérapeutiques et diagnostiques, département des sciences pharmaceutiques et pharmacologiques, KU Leuven

#### Références

1. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1451-9.
2. Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D, Gils A, Pascual-Salcedo D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol* 2017;9(4):101-11.
3. Medina F, Plasencia C, Goupille P, Ternant D, Balsa A, Mulleman D. Current practice for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit* 2017;39(4):364-9.
4. Jani M, Chinoy H, Warren RB, Griffiths CEM, Plant D, Fu B, et al. Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(8):2011-9.

**DÉMONSTRATION MÉDICAMENTS** : XELJANZ 5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient du citrate de tofacitinib, équivalent à 5 mg de tofacitinib. Exciipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 59,44 mg de lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé. Comprimé blanc, rond, de 13 mm de diamètre, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « J015 » sur l'autre face. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : XELJANZ en association avec du méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : Disease Modifying Antirheumatic Drugs). XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadéquat. **Posologie et mode d'administration** : Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR. **Posologie** : La dose recommandée est de 5 mg administrée deux fois par jour. **Ajustement posologique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation en association avec le méthotrexate. **Interruption et arrêt du traitement** : Le traitement par XELJANZ doit être interrompu si un patient développe une infection grave jusqu'à ce que cette dernière soit contrôlée. L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques dose-dépendantes, incluant la lymphopénie, la neutropénie et l'anémie. Comme décrit dans les Tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes inférieure à 750 cellules/mm<sup>3</sup>. **Tableau 1 : Faible numération absolue des lymphocytes (NAL)**. Données mentionnées : Valeur biologique (cellules/mm<sup>3</sup>) ; Recommandation. NAL supérieure ou égale à 750 : Le traitement doit être maintenu. NAL 500-750 : Pour une réduction persistante dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours de tests de routine), le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que la NAL soit supérieure à 750. Lorsque la NAL est supérieure à 750, reprendre 5 mg deux fois par jour. NAL inférieure à 500 : Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm<sup>3</sup>. **Tableau 2 : Faible numération absolue des neutrophiles (NAN)**. Données mentionnées : Valeur biologique (cellules/mm<sup>3</sup>) ; Recommandation. NAN supérieure à 1 000 : Le traitement doit être maintenu. NAN 500-1 000 : Pour les réductions persistantes dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours de tests de routine), le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que la NAN soit supérieure à 1 000. Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre 5 mg deux fois par jour. NAN inférieure à 500 : Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des plaquettes (NAP) inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>. **Tableau 3 : Faible taux d'hémoglobine**. Données mentionnées : Valeur biologique (g/dl) ; Recommandation. Diminution inférieure ou égale à 2 g/dl et taux supérieur ou égal à 9,0 g/dl : Le traitement doit être maintenu. Diminution supérieure à 2 g/dl ou taux inférieur à 8,0 g/dl (Confirmé par un nouveau test) : Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine se soient normalisées. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50 - 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine : 30 - 49 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent continuer à prendre une dose réduite de 5 mg une fois par jour et ce même après hémodialyse. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Classe A de Child-Pugh). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe B de Child-Pugh), la dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour. XELJANZ ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh). **Personnes âgées** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. Pour les patients âgés ayant des difficultés à avaler, les comprimés de XELJANZ 5 mg peuvent être éraasés et pris avec de l'eau. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de XELJANZ chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de XELJANZ chez les patients âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique n'est pas justifiée. **Interactions médicamenteuses** : La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex. le kétoconazole). La posologie de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex. le fluozonolol). **Mode d'administration** : Voie orale. XELJANZ est administré par voie orale, avec ou sans nourriture. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes. Insuffisance hépatique sévère. Grossesse et allaitement. **Effets indésirables** : Résumé du profil de tolérance. Les données de tolérance sont issues de études multicentriques contrôlées, en double aveugle de durées variables allant de 6 à 24 mois (Études I-IV). Au total, 6 194 patients (Études de Phases I, II, III et phase d'extension à long terme) ont été traités par XELJANZ (quelle que soit la dose), sur une durée moyenne de 313 ans. Sur 19 405 patients-années d'exposition médicamenteuse totale cumulée sur la base d'une exposition continue au XELJANZ pouvant s'étendre jusqu'à 8 ans. Tous les patients inclus dans ces études présentaient une PR modérée à sévère. L'âge moyen de la population d'étude traitée par XELJANZ était de 52,1 ans et 83,2 % de cette population était de sexe féminin. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves. Les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement par XELJANZ étaient les suivantes : pneumonie, cellulite, zona, infections des voies urinaires, diverticulite et appendicite. Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités par XELJANZ : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosis, candidose œsophagienne, zona multiforme, cytomégaloovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infestation se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée. D'autres infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours de ces études cliniques pouvaient également survenir (par ex. coccidioïdomycose). Au cours des essais cliniques contrôlés, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants : céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, diarrhée, nausées et hypertension (voir Tableau 4). **Effets indésirables (EI)** basés sur toutes les études quelle que soit leur durée. Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, la proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'un événement indésirable lors des 3 premiers mois était de 3,8 % pour les patients sous XELJANZ. Les infections les plus fréquentes, entraînant une interruption du traitement, étaient le zona et la pneumonie. **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence, définies selon la norme européenne (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186) (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206) (207) (208) (209) (210) (211) (212) (213) (214) (215) (216) (217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) (233) (234) (235) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (243) (244) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) (253) (254) (255) (256) (257) (258) (259) (260) (261) (262) (263) (264) (265) (266) (267) (268) (269) (270) (271) (272) (273) (274) (275) (276) (277) (278) (279) (280) (281) (282) (283) (284) (285) (286) (287) (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297) (298) (299) (300) (301) (302) (303) (304) (305) (306) (307) (308) (309) (310) (311) (312) (313) (314) (315) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324) (325) (326) (327) (328) (329) (330) (331) (332) (333) (334) (335) (336) (337) (338) (339) (340) (341) (342) (343) (344) (345) (346) (347) (348) (349) (350) (351) (352) (353) (354) (355) (356) (357) (358) (359) (360) (361) (362) (363) (364) (365) (366) (367) (368) (369) (370) (371) (372) (373) (374) (375) (376) (377) (378) (379) (380) (381) (382) (383) (384) (385) (386) (387) (388) (389) (390) (391) (392) (393) (394) (395) (396) (397) (398) (399) (400) (401) (402) (403) (404) (405) (406) (407) (408) (409) (410) (411) (412) (413) (414) (415) (416) (417) (418) (419) (420) (421) (422) (423) (424) (425) (426) (427) (428) (429) (430) (431) (432) (433) (434) (435) (436) (437) (438) (439) (440) (441) (442) (443) (444) (445) (446) (447) (448) (449) (450) (451) (452) (453) (454) (455) (456) (457) (458) (459) (460) (461) (462) (463) (464) (465) (466) (467) (468) (469) (470) (471) (472) (473) (474) (475) (476) (477) (478) (479) (480) (481) (482) (483) (484) (485) (486) (487) (488) (489) (490) (491) (492) (493) (494) (495) (496) (497) (498) (499) (500) (501) (502) (503) (504) (505) (506) (507) (508) (509) (510) (511) (512) (513) (514) (515) (516) (517) (518) (519) (520) (521) (522) (523) (524) (525) (526) (527) (528) (529) (530) (531) (532) (533) (534) (535) (536) (537) (538) (539) (540) (541) (542) (543) (544) (545) (546) (547) (548) (549) (550) (551) (552) (553) (554) (555) (556) (557) (558) (559) (560) (561) (562) (563) (564) (565) (566) (567) (568) (569) (570) (571) (572) (573) (574) (575) (576) (577) (578) (579) (580) (581) (582) (583) (584) (585) (586) (587) (588) (589) (590) (591) (592) (593) (594) (595) (596) (597) (598) (599) (600) (601) (602) (603) (604) (605) (606) (607) (608) (609) (610) (611) (612) (613) (614) (615) (616) (617) (618) (619) (620) (621) (622) (623) (624) (625) (626) (627) (628) (629) (630) (631) (632) (633) (634) (635) (636) (637) (638) (639) (640) (641) (642) (643) (644) (645) (646) (647) (648) (649) (650) (651) (652) (653) (654) (655) (656) (657) (658) (659) (660) (661) (662) (663) (664) (665) (666) (667) (668) (669) (670) (671) (672) (673) (674) (675) (676) (677) (678) (679) (680) (681) (682) (683) (684) (685) (686) (687) (688) (689) (690) (691) (692) (693) (694) (695) (696) (697) (698) (699) (700) (701) (702) (703) (704) (705) (706) (707) (708) (709) (710) (711) (712) (713) (714) (715) (716) (717) (718) (719) (720) (721) (722) (723) (724) (725) (726) (727) (728) (729) (730) (731) (732) (733) (734) (735) (736) (737) (738) (739) (740) (741) (742) (743) (744) (745) (746) (747) (748) (749) (750) (751) (752) (753) (754) (755) (756) (757) (758) (759) (760) (761) (762) (763) (764) (765) (766) (767) (768) (769) (770) (771) (772) (773) (774) (775) (776) (777) (778) (779) (780) (781) (782) (783) (784) (785) (786) (787) (788) (789) (790) (791) (792) (793) (794) (795) (796) (797) (798) (799) (800) (801) (802) (803) (804) (805) (806) (807) (808) (809) (810) (811) (812) (813) (814) (815) (816) (817) (818) (819) (820) (821) (822) (823) (824) (825) (826) (827) (828) (829) (830) (831) (832) (833) (834) (835) (836) (837) (838) (839) (840) (841) (842) (843) (844) (845) (846) (847) (848) (849) (850) (851) (852) (853) (854) (855) (856) (857) (858) (859) (860) (861) (862) (863) (864) (865) (866) (867) (868) (869) (870) (871) (872) (873) (874) (875) (876) (877) (878) (879) (880) (881) (882) (883) (884) (885) (886) (887) (888) (889) (890) (891) (892) (893) (894) (895) (896) (897) (898) (899) (900) (901) (902) (903) (904) (905) (906) (907) (908) (909) (910) (911) (912) (913) (914) (915) (916) (917) (918) (919) (920) (921) (922) (923) (924) (925) (926) (927) (928) (929) (930) (931) (932) (933) (934) (935) (936) (937) (938) (939) (940) (941) (942) (943) (944) (945) (946) (947) (948) (949) (950) (951) (952) (953) (954) (955) (956) (957) (958) (959) (960) (961) (962) (963) (964) (965) (966) (967) (968) (969) (970) (971) (972) (973) (974) (975) (976) (977) (978) (979) (980) (981) (982) (983) (984) (985) (986) (987) (988) (989) (990) (991) (992) (993) (994) (995) (996) (997) (998) (999) (1000) (1001) (1002) (1003) (1004) (1005) (1006) (1007) (1008) (1009) (1010) (1011) (1012) (1013) (1014) (1015) (1016) (1017) (1018) (1019) (1020) (1021) (1022) (1023) (1024) (1025) (1026) (1027) (1028) (1029) (1030) (1031) (1032) (1033) (1034) (1035) (1036) (1037) (1038) (1039) (1040) (1041) (1042) (1043) (1044) (1045) (1046) (1047) (1048) (1049) (1050) (1051) (1052) (1053) (1054) (1055) (1056) (1057) (1058) (1059) (1060) (1061) (1062) (1063) (1064) (1065) (1066) (1067) (1068) (1069) (1070) (1071) (1072) (1073) (1074) (1075) (1076) (1077) (1078) (1079) (1080) (1081) (1082) (1083) (1084) (1085) (1086) (1087) (1088) (1089) (1090) (1091) (1092) (1093) (1094) (1095) (1096) (1097) (1098) (1099) (1100) (1101) (1102) (1103) (1104) (1105) (1106) (1107) (1108) (1109) (1110) (1111) (1112) (1113) (1114) (1115) (1116) (1117) (1118) (1119) (1120) (1121) (1122) (1123) (1124) (1125) (1126) (1127) (1128) (1129) (1130) (1131) (1132) (1133) (1134) (1135) (1136) (1137) (1138) (1139) (1140) (1141) (1142) (1143) (1144) (1145) (1146) (1147) (1148) (1149) (1150) (1151) (1152) (1153) (1154) (1155) (1156) (1157) (1158) (1159) (1160) (1161) (1162) (1163) (1164) (1165) (1166) (1167) (1168) (1169) (1170) (1171) (1172) (1173) (1174) (1175) (1176) (1177) (1178) (1179) (1180) (1181) (1182) (1183) (1184) (1185) (1186) (1187) (1188) (1189) (1190) (1191) (1192) (1193) (1194) (1195) (1196) (1197) (1198) (1199) (1200) (1201) (1202) (1203) (1204) (1205) (1206) (1207) (1208) (1209) (1210) (1211) (1212) (1213) (1214) (1215) (1216) (1217) (1218) (1219) (1220) (1221) (1222) (1223) (1224) (1225) (1226) (1227) (1228) (1229) (1230) (1231) (1232) (1233) (1234) (1235) (1236) (1237) (1238) (1239) (1240) (1241) (1242) (1243) (1244) (1245) (1246) (1247) (1248) (1249) (1250) (1251) (1252) (1253) (1254) (1255) (1256) (1257) (1258) (1259) (1260) (1261) (1262) (1263) (1264) (1265) (1266) (1267) (1268) (1269) (1270) (1271) (1272) (1273) (1274) (1275) (1276) (1277) (1278) (1279) (1280) (1281) (1282) (1283) (1284) (1285) (1286) (1287) (1288) (1289) (1290) (1291) (1292) (1293) (1294) (1295) (1296) (1297) (1298) (1299) (1300) (1301) (1302) (1303) (1304) (1305) (1306) (1307) (1308) (1309) (1310) (1311) (1312) (1313) (1314) (1315) (1316) (1317) (1318) (1319) (1320) (1321) (1322) (1323) (1324) (1325) (1326) (1327) (1328) (1329) (1330) (1331) (1332) (1333) (1334) (1335) (1336) (1337) (1338) (1339) (1340) (1341) (1342) (1343) (1344) (1345) (1346) (1347) (1348) (1349) (1350) (1351) (1352) (1353) (1354) (1355) (1356) (1357) (1358) (1359) (1360) (1361) (1362) (1363) (1364) (1365) (1366) (1367) (1368) (1369) (1370) (1371) (1372) (1373) (1374) (1375) (1376) (1377) (1378) (1379) (1380) (1381) (1382) (1383) (1384) (1385) (1386) (1387) (1388) (1389) (1390) (1391) (1392) (1393) (1394) (1395) (1396) (1397) (1398) (1399) (1400) (1401) (1402) (1403) (1404) (1405) (1406) (1407) (1408) (1409) (1410) (1411) (1412) (1413) (1414) (1415) (1416) (1417) (1418) (1419) (1420) (1421) (1422) (1423) (1424) (1425) (1426) (1427) (1428) (1429) (1430) (1431) (1432) (1433) (1434) (1435) (1436) (1437) (1438) (1439) (1440) (1441) (1442) (1443) (1444) (1445) (1446) (1447) (1448) (1449) (1450) (1451) (1452) (1453) (1454) (1455) (1456) (1457) (1458) (1459) (1460) (1461) (1462) (1463) (1464) (1465) (1466) (1467) (1468) (1469) (1470) (1471) (1472) (1473) (1474) (1475) (1476) (1477) (1478) (1479) (1480) (1481) (1482) (1483) (1484) (1485) (1486) (1487) (1488) (1489) (1490) (1491) (1492) (1493) (1494) (1495) (1496) (1497) (1498) (1499) (1500) (1501) (1502) (1503) (1504) (1505) (1506) (1507) (1508) (1509) (1510) (1511) (1512) (1513) (1514) (1515) (1516) (1517) (1518) (1519) (1520) (1521) (1522) (1523) (1524) (1525) (1526) (1527) (1528) (1529) (1530) (1531) (1532) (1533) (1534) (1535) (1536) (1537) (1538) (1539) (1540) (1541) (1542) (1543) (1544) (1545) (1546) (1547) (1548) (1549) (1550) (1551) (1552) (1553) (1554) (1555) (1556) (1557) (1558) (1559) (1560) (1561) (1562) (1563) (1564) (1565) (1566) (1567) (1568) (1569) (1570) (1571) (1572) (1573) (1574) (1575) (1576) (1577) (1578) (1579) (1580) (1581) (1582) (1583) (1584) (1585) (1586) (1587) (1588) (1589) (1590) (1591) (1592) (1593) (1594) (1595) (1596) (1597) (1598) (1599) (1600) (1601) (1602) (1603) (1604) (1605) (1606) (1607) (1608) (1609) (1610) (1611) (1612) (1613) (1614) (1615) (1616) (1617) (1618) (1619) (1620) (1621) (1622) (1623) (1624) (1625) (1626) (1627) (1628) (1629) (1630) (1631) (1632) (1633) (1634) (1635) (1636) (1637) (1638) (1639) (1640) (1641) (1642) (1643) (1644) (1645) (1646) (1647) (1648) (1649) (1650) (1651) (1652) (1653) (1654) (1655) (1656) (1657) (1658) (1659) (1660) (1661) (1662) (1663) (1664) (1665) (1666) (1667) (1668) (1669) (1670) (1671) (1672) (1673) (1674) (1675) (1676) (1677) (1678) (1679) (1680) (1681) (1682) (1683) (1684) (1685) (1686) (1687) (1688) (1689) (1690) (1691) (1692) (1693) (1694) (1695) (1696) (1697) (1698) (1699) (1700) (1701) (1702) (1703) (1704) (1705) (1706) (1707) (1708) (1709) (1710) (1711) (1712) (1713) (1714) (1715) (1716) (1717) (1718) (1719) (1720) (1721) (1722) (1723) (1724) (1725) (1726) (1727) (1728) (1729) (1730) (1731) (1732) (1733) (1734) (1735) (1736) (1737) (1738) (1739) (1740) (1741) (1742) (1743) (1744) (1745) (1746) (1747) (1748) (1749) (1750) (1751) (1752) (1753) (1754) (1755) (1756) (1757) (1758) (1759) (1760) (1761) (1762) (1763) (1764) (1765) (1766) (1767) (1768) (1769) (1770) (1771) (1772) (1773) (1774) (1775) (1776) (1777) (1778) (1779) (1780) (1781) (1782) (1783) (1784) (1785) (1786) (1787) (1788) (1789) (1790) (1791) (1792) (1793) (1794) (1795) (1796) (1797) (1798) (1799) (1800) (1801) (1802) (1803) (1804) (1805) (1806) (1807) (1808) (1809) (1810) (1811) (1812) (1813) (1814) (1815) (1816) (1817) (1818) (1819) (1820) (1821) (1822) (1823) (1824) (1825) (1826) (1827) (1828) (1829) (1

**ORTHO-RHUMATO**EDITORIAL BOARD

Thierry Appelboom  
 Yves Boutsen  
 Jean-Pierre Castiaux  
 André Debruyne  
 Luc De Clerck  
 Filip De Keyser  
 Luc De Smet  
 Jean-Pierre Devogelaer  
 Patrick Durez  
 Chris Goossens  
 Michel Malaise  
 Herman Mielants  
 Stefaan Poriau  
 Jean-Yves Reginster  
 Renno Roelandt  
 Jean-Jacques Rombouts  
 Serge Steinfeld  
 Wim Stevens  
 Jan Van Zundert  
 René Verdonk  
 Jan Victor  
 Johan Waes



Membre de l'Union des Editeurs  
de la Presse Périodique

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable du contenu des articles signés, qui engagent la responsabilité de leurs auteurs. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande une vérification extérieure des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques recommandées.

**SOMMAIRE****ÉDITORIAL**
**UNE SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE POUR AMÉLIORER  
L'EFFICACITÉ DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES**

 Erwin Dreesen, Ann Gils (KU Leuven)
 

---

3

**ORTHO**
**TOXICITÉ INDUITE PAR LE COBALT LIÉE AUX PROTHÈSES  
DE HANCHE MÉTAL-MÉTAL**

 Laura Leyssens (UGent), et al.
 

---

6

**CONGRÈS**
**ÉCHOS DE L'ACR 2017**

 Jean-Claude Lemaire
 

---

13

**ORTHO**
**CONSENSUS SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS  
SOUFFRANT D'INSTABILITÉ LATÉRALE DE LA CHEVILLE**

 Frederick Michels, Filip Stockmans, Giovanni Matricali (AZ Groeninge et UZ Leuven)
 

---

20

**NOUVEAUTÉS EN RHUMATOLOGIE**
**REVUE DE LA LITTÉRATURE**

 Heidi Van de Keere
 

---

24

**IMAGES ET MOUVEMENT**
**HÉMATOME ÉPIDURAL RACHIDIEN SPONTANÉ  
EN CAS DE DORSALGIE AIGÛE**

 Aliaksandr Anisau (UGent), et al.
 

---

34

**ORTHO**
**DOULEUR NOCTURNE PERSISTANTE À LA CHEVILLE  
CHEZ UN JEUNE JOUEUR DE BASKET-BALL**

 Karolien Vleugels, et al. (UZ Antwerpen)
 

---

38

**AGENDA**

42

# TOXICITÉ INDUITE PAR LE COBALT LIÉE AUX PROTHÈSES DE HANCHE MÉTAL-MÉTAL

Laura Leyssens<sup>1</sup>, Bart Vinck<sup>1,2</sup>, Catherine Van Der Straeten<sup>3,4</sup>, Leen Maes<sup>1,5</sup>

1. Groupe de recherche sur les Sciences de la parole, du langage et de l'audition, UGent

2. Département de Pathologie de la parole, du langage et d'audiologie, University of Pretoria, Afrique du Sud

3. Département de Chirurgie et d'Oncologie, des Sciences musculo-squelettiques et de Technologie, Imperial College London, Royaume-Uni

4. Faculté de Médecine et des Sciences de la santé, UGent

5. Département d'Audiologie clinique, UZ Gent

Le cobalt est un composant essentiel de la prothèse de hanche métal-métal (MM), posée chez des patients qui présentent une articulation très endommagée. Au cours des 10 dernières années, plusieurs études de cas ont rapporté une toxicité systémique chez des patients porteurs d'une telle prothèse, et certains fabricants ont retiré leurs implants du marché en raison de pourcentages de révision élevés à court terme. L'inquiétude qui a suivi a entraîné une multitude d'études cliniques et expérimentales sur les mécanismes sous-jacents et la relation dose-réaction de la toxicité systémique induite par le cobalt. Malgré tous les efforts consentis ces dernières années, il n'existe toujours aucun critère uniforme pour la détection précoce des manifestations toxiques systémiques dues au cobalt, et le suivi des patients portant une prothèse de hanche MM dépend principalement de l'orthopédiste traitant. Dans cet article, nous dressons un aperçu des découvertes récentes et des informations manquantes sur les effets potentiellement toxiques du cobalt aux niveaux local et systémique, les facteurs impliqués et la relation dose-réaction de la toxicité systémique induite par le cobalt.

## INTRODUCTION

Au quotidien, l'homme est relativement souvent en contact avec le cobalt (Co) et ses composés. D'une part, il s'agit d'un oligoélément, indispensable (en petites quantités) à la croissance et au fonctionnement optimaux de plusieurs organismes. Ainsi, il joue un rôle biologique en tant que composant métallique de la vitamine B12, aussi appelée cyanocobalamine. D'autre part, certains composés du cobalt peuvent se révéler toxiques pour l'environnement et le corps humain après une exposition excessive.

L'organisme entre principalement en contact avec cet élément par l'alimentation ou des compléments alimentaires, en inhalant de l'air, ou via de l'eau potable ou des particules du sol polluées au cobalt. Ensuite, certains professionnels

peuvent y être exposés dans l'industrie du diamant, de la peinture, des pigments et des carbures métalliques. Enfin, le cobalt est aussi utilisé en médecine. Dans les années 1950-60, des préparations à base de chlorure de cobalt (CoCl<sub>2</sub>) étaient utilisées pour traiter l'anémie, en raison de leur effet stimulant sur la production d'hémoglobine et de globules rouges (1). Aujourd'hui, ce métal entre dans la composition de toutes sortes de dispositifs orthopédiques, comme des vis métalliques, et des prothèses de genou ou de hanche.

La prothèse de hanche métal-métal (MM) a une longue histoire. La première génération a été introduite dans les années 50, pour être progressivement remplacée 10 ans plus tard par des articulations métal-polyéthylène (MP), moins chères et moins sujettes au risque de friction (2, 3).

Cependant, à plus long terme, les prothèses MP se sont révélées plus sensibles à l'usure, entraînant des complications périprothétiques telles que l'ostéolyse et la dislocation de la prothèse (4). Leur popularité a donc décliné. Parallèlement, des innovations au niveau des prothèses MM ont permis d'accroître la durabilité des implants, qui ont dès lors été jugés adaptés pour les patients plus jeunes (5). Ces prothèses MM «de deuxième génération» représentent finalement 10% de toutes les prothèses de hanche posées dans les pays développés entre 1990 et 2010 (6). Toutefois, il y a quelques années, ce type de prothèse a suscité des inquiétudes, après que plusieurs fabricants ont retiré leurs implants du marché en raison de pourcentages de révision étonnamment élevés à court terme. D'autres implants, comme la prothèse de resurfacement de hanche de Birmingham, se sont montrés particulièrement efficaces, surtout chez les patients jeunes et actifs.

Aujourd'hui, les prothèses MM sont utilisées dans deux types d'arthroplastie: l'arthroplastie totale de hanche (ATH) (**Figure 1**) et l'arthroplastie de resurfacement de hanche (ARH) (**Figure 2**). Dans ce dernier cas, l'os du fémur du patient est conservé et recouvert d'un composant métallique, ce qui favorise la mobilité et la durabilité. Pour ces raisons, cette prothèse est souvent posée chez des patients jeunes (7).

Figure 1: Prothèse totale de hanche métal-métal avec petite (A) et grande tête fémorale (B).



Figure 2: Prothèse de resurfacement de hanche métal-métal.



### IONS COBALT ET CHROME DES PROTHÈSES DE HANCHE MM

La prothèse de hanche MM se compose principalement de cobalt et de chrome (Cr), et peut contenir d'autres métaux (par ex. du molybdène, de l'aluminium, du nickel) en petites quantités. La formation d'ions cobalt et chrome résulte de deux processus. La friction entre les surfaces d'articulation produit bon nombre de particules d'usure, dont la taille est de l'ordre du nanomètre (8). Les ions se forment alors à cause de la corrosion entre ces particules et les surfaces métalliques (9). Le processus d'usure est donc la cause première de la formation d'ions métalliques, et peut être aggravé par des facteurs tels qu'une pose non optimale de la prothèse (10). Une usure accrue augmente à son tour la libération d'ions métalliques. Les ions Co et Cr libérés se lient à des protéines du liquide synovial et d'autres tissus adjacents, et peuvent se retrouver dans la circulation sanguine et lymphatique (11).

Plusieurs études ont démontré un lien évident entre une concentration ionique systémique élevée et l'usure accrue et/ou l'apparition de complications périprothétiques (12-14). Sur la base de cette conclusion, plusieurs chercheurs et organismes de santé ont défini des valeurs limites pour identifier les patients dont la prothèse présente une usure accrue et qui risquent donc davantage de complications locales (12, 15-17), aussi appelées réactions tissulaires locales indésirables (ALTR – *adverse local tissue reactions*) (5, 18). Toutefois, la sensibilité et la spécificité de ces valeurs se sont révélées assez moyennes dans l'ensemble. Aujourd'hui, il semble y avoir un consensus sur le fait que les concentrations ioniques systémiques (dans le sang/l'urine) doivent faire l'objet d'une interprétation prudente, de même que sur l'importance des examens cliniques complémentaires tels que l'imagerie.

## TOXICITÉ SYSTÉMIQUE DES PROTHÈSES DE HANCHE MM

Dans certains cas, la pénétration des ions métalliques dans la circulation sanguine et lymphatique peut causer des réactions toxiques systémiques. Les ions cobalt seraient plus toxiques que les ions chrome, en raison de leur plus grande solubilité dans l'eau et de leur capacité accrue à se lier à des biomolécules telles que l'ADN (acide désoxyribonucléique), l'ARN (acide ribonucléique) et les protéines (19).

Ces 10 dernières années, plusieurs études de cas se sont penchées sur la toxicité systémique chez les patients porteurs d'une prothèse de hanche MM. Tower (20) a baptisé ce phénomène «cobaltisme arthroprothétique», qui semble se manifester cliniquement par un syndrome réversible caractérisé par un ensemble variable de symptômes neurologiques, cardiologiques et endocriniens.

Plusieurs éléments indiquent que la concentration systémique de cobalt constitue le facteur clé du développement de manifestations toxiques systémiques (13, 21). Les taux de cobalt (dans le sang) rapportés dans les études de cas susmentionnées sont toutefois très variables (21), ce qui suggère que des facteurs liés au patient et la durée de l'exposition jouent également un rôle dans le risque de toxicité systémique et sa manifestation clinique. Il n'existe donc encore aucune valeur-seuil uniforme au-dessus de laquelle la probabilité de toxicité systémique est très importante et des actions thérapeutiques sont nécessaires.

Ces dernières années, un groupe de recherche spécifique s'est attaché à déterminer la relation dose-réaction pour les effets systémiques du cobalt sur la santé (11, 22). Les chercheurs ont élaboré un modèle biocinétique pour le cobalt, basé à la fois sur les données toxicologiques humaines et animales disponibles et sur les nouvelles études humaines concernant la prise orale de cobalt. Le modèle donne une estimation de la concentration systémique de cobalt associée à divers effets sur la santé. Selon ces résultats, des concentrations de cobalt jusqu'à 300µg/l ne présenteraient aucun danger chez des individus sains. Compte tenu de la variabilité interindividuelle et de l'exposition à long terme, les chercheurs recommandent d'appliquer un facteur de sécurité de 3 et d'envisager des actions thérapeutiques à partir

de concentrations de 100µg/l. Toutefois, dans plusieurs des études de cas susmentionnées, les taux étaient inférieurs à 100µg/l. L'équipe souligne donc que les personnes plus sensibles au cobalt peuvent déjà présenter des symptômes à des concentrations plus faibles. Cette vulnérabilité est liée à la dissociation du cobalt dans le sang humain (sérum). En temps normal, la majorité des ions cobalt se lient aux protéines sériques telles que l'albumine, et seule une infime partie se comportent comme des ions  $Co^{2+}$  libres (23, 24), considérés comme la forme toxique primaire (25). Certaines affections pathologiques (par ex. l'insuffisance rénale, la carence en fer chronique, l'état septique et l'alcoolisme) peuvent faire basculer l'équilibre entre les ions cobalt libres et ceux liés à l'albumine en faveur des premiers, ce qui augmente le risque de toxicité systémique (1). Toutes les pathologies à l'origine de cet effet ne sont pas encore connues.

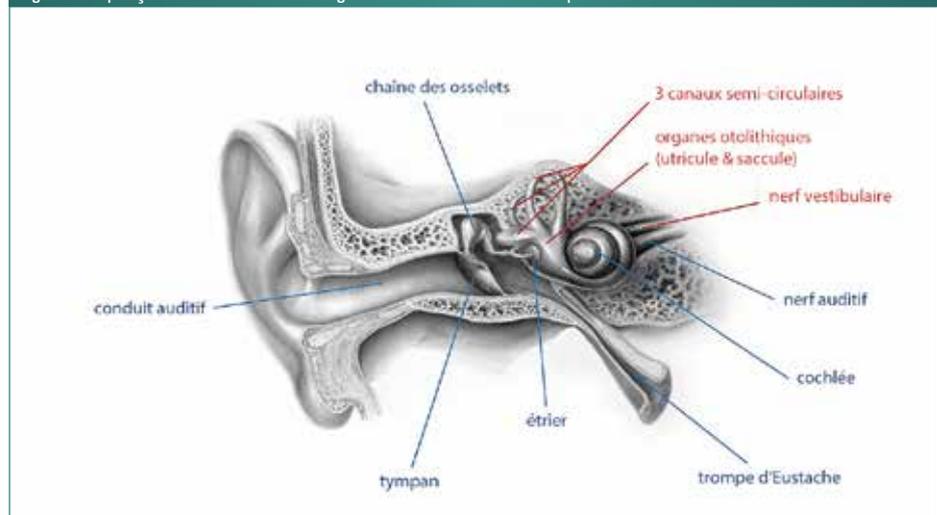
## BIOMARQUEURS NEUROSENSORIELS PRÉCOCES DU COBALTISME ARTHROPROTHÉTIQUE

D'après les données ci-dessus, il est clair que l'estimation du risque de toxicité systémique induite par le cobalt est une question complexe, et que la simple mesure de la concentration sanguine ou urinaire ne suffit pas. D'autres examens cliniques sont nécessaires, surtout chez les patients porteurs d'une prothèse de hanche MM, qui sont exposés au cobalt sur le long terme (26).

Dans ce contexte, notre groupe de recherche a lancé un projet il y a 2 ans, qui vise à étudier l'effet du cobalt (issu de prothèses de hanche MM) sur la fonction de l'organe de l'audition et de l'équilibre (**Figure 3**). Voici un bref résumé du raisonnement de l'étude.

Selon une revue systématique récente (21) des études de cas publiées sur le cobaltisme arthroprothétique,

Figure 3: Aperçu de l'anatomie de l'organe de l'audition et de l'équilibre.



des symptômes audiovestibulaires (par ex. des acouphènes, une perte auditive, des vertiges, une instabilité) ont été signalés dans 52% des cas. Dans la plupart des cas, une révision de la prothèse de hanche a permis de soulager, voire de supprimer totalement les symptômes, ce qui suggère une relation de cause à effet avec l'exposition au cobalt de la prothèse de hanche. Plusieurs chercheurs ont déjà recommandé d'ajouter une évaluation de la fonction auditive au dépistage des patients chez qui l'on soupçonne une toxicité systémique (13, 21, 27).

Des études ont démontré que les structures audiovestibulaires sont en général extrêmement sensibles aux dommages toxiques, souvent liés aux médicaments (par ex. les aminoglycosides, le cisplatine). Jusqu'à présent, le potentiel ototoxique du cobalt n'avait été examiné que chez des animaux. Ces études avaient prouvé une dégénérescence dépendant de la dose et de la durée au niveau des cellules ciliées externes cochléaires et du ganglion spiral (28, 29).

Les mécanismes sous-jacents responsables de la mort cellulaire dans les structures cochléaires ne sont pas encore très bien connus (30), et aucune preuve expérimentale de dommages induits par le cobalt au niveau de l'organe de l'équilibre (vestibulotoxicité) n'a encore été apportée.

La vulnérabilité connue des structures audiovestibulaires aux agents toxiques et les rapports fréquents de symptômes auditifs et/ou vestibulaires chez des patients qui présentent une prothèse de hanche MM et des signes de toxicité systémique nous a incités à évaluer la fonction auditive et d'équilibre de manière systématique et objective chez les patients portant une prothèse de hanche MM. Voici dès lors la principale hypothèse de ce projet d'étude: les structures audiovestibulaires pourraient contribuer à la détection précoce de la toxicité systémique induite par le cobalt.

#### Références

1. Paustenbach DJ, Tvermoes BE, Unice KM, Finley BL, Kerger BD. A review of the health hazards posed by cobalt. *Crit Rev Toxicol* 2013;43(4):316-62.
2. Chamley J, Cupic Z. The nine and ten year results of the low-friction arthroplasty of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1973;95:9-25.
3. Amstutz HC, Grigoris P. Metal on metal bearings in hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1996;329:11-34.
4. Mohanty M. Cellular basis for failure of joint prosthesis. *Biomed Mater Eng* 1996;6(3):165-72.
5. Jacobs JJ, Urban RM, Hallab NJ, Skipor AK, Fischer A, Wimmer MA. Metal-on-metal bearing surfaces. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(2):69-76.
6. Jiang Y, Zhang K, Die J, Shi Z, Zhao H, Wang K. A systematic review of modern metal-on-metal total hip resurfacing vs standard total hip arthroplasty in active young patients. *J Arthroplasty* 2011;26(3):419-26.
7. De Smet K, Campbell P, Van Der Straeten C. Introduction. In: De Smet K, Campbell P, Van Der Straeten C. (Eds.), *The Hip Resurfacing Handbook. A Practical Guide to the Use and Management of Modern Hip Resurfacings*. 2013. Woodhead Publishing Limited, Oxford, Cambridge, Philadelphia, New Delhi, pp. 27-31.
8. Doorn PF, Campbell PA, Worrall J, Benya PD, McKellop HA, Amstutz HC. Metal wear particle characterization from metal on metal total hip replacements: transmission electron microscopy study of periprosthetic tissues and isolated particles. *J Biomed Mater Res* 1998;42(1):103-11.
9. Kop AM, Swarts E. Corrosion of a hip stem with a modular neck taper junction: a retrieval study of 16 cases. *J Arthroplasty* 2009;24(7):1019-23.
10. Langton D, Jameson S, Joyce T, Webb J, Nargol AVF. The effect of component size and orientation on the concentrations of metal ions after resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(9):1143-51.
11. Paustenbach DJ, Galbraith DA, Finley BL. Interpreting cobalt blood concentrations in hip implant patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(2):98-112.
12. Sidaginamale RP, Joyce TJ, Lord JK, et al. Blood metal ion testing is an effective screening tool to identify poorly performing metal-on-metal bearing surfaces. *Bone Joint Res* 2013;2(5):84.
13. Van Der Straeten C, Van Quickenborne D, Pennynck S, De Smet K, Victor J. Systemic toxicity of metal ions in a metal-on-metal hip arthroplasty population. *Bone Joint J* 2013;95(Suppl. 34):187.
14. Lardanchet J-F, Taviaux J, Arnalsteen D, Gabrion A, Mertl P. One-year prospective comparative study of three large-diameter metal-on-metal total hip prostheses: serum metal ion levels and clinical outcomes. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012;98(3):265-74.
15. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2010. Medical Device Alert of the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency on All Metal-on-metal (MoM) Hip Replacements (MDA/2010/033).
16. Mayo Clinic, Test Catalog. Test ID: COS (80084) Cobalt, Serum <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/80084>. (Accessed 17 December 2016)
17. Van Der Straeten C, Grammatopoulos G, Gill HS, Calistri A, Campbell P, De Smet K. The 2012 Otto Aufranc Award: the interpretation of metal ion levels in unilateral and bilateral hip resurfacing. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(2):377-85.
18. Chalmers BP, Perry KI, Taunton MJ, Mabry TM, Abdel MP. Diagnosis of adverse local tissue reactions following metal-on-metal hip arthroplasty. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2016;9(1):67-74.
19. Van Der Straeten C. The Genesis and aftermath of metal ions and particles in metal-on-metal hip arthroplasty. 2013. Ghent University, Ghent, Belgium (dissertation).
20. Tower SS. Arthroprosthetic cobaltism: identification of the at-risk patient. *Alaska Med* 2010; 52:28-32.
21. Gessner BD, Steck T, Woelber E, Tower SS. A systematic review of systemic cobaltism after wear or corrosion of chrome-cobalt hip implants. *J Patient Saf* 2015; <http://dx.doi.org/10.1097/pts.0000000000000220>
22. Tvermoes BE, Paustenbach DJ, Kerger BD, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Review of cobalt toxicokinetics following oral dosing: implications for health risk assessments and metal-on-metal hip implant patients. *Crit Rev Toxicol* 2015;45(5):367-87.
23. Kerger BD, Gerads R, Gurleyuk H, Thuett KA, Finley BL, Paustenbach DJ. Cobalt speciation assay for human serum, Part I: Method for measuring large and small molecular cobalt and proteinbinding capacity using size exclusion chromatography with inductively coupled plasma-mass spectroscopy detection. *Toxicol Environ Chem* 2013;95(4):687-708.
24. Kerger BD, Tvermoes BE, Unice KM, Finley BL, Paustenbach DJ, Galbraith DA. Cobalt speciation assay for human serum, Part II: Method validation in a study of human volunteers ingesting cobalt (II) chloride dietary supplement for 90 days. *Toxicol Environ Chem* 2013;95(4):709-18.
25. Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology – a brief update. *Sci Total Environ* 2012;432:210-5.
26. Leysens L, Vinck B, Van Der Straeten C, Wuyts F, Maes L. Cobalt toxicity in humans - A review of the potential sources and systemic health effects. *Toxicology* 2017;387:43-56.
27. Zywił M, Chierian J, Banerjee S, et al. Systemic cobalt toxicity from total hip arthroplasties review of a rare condition Part 2 measurement, risk factors, and stepwise approach to treatment. *Bone Joint J* 2016;98(1):14-20.
28. Apostoli P, Catalani S, Zaghini A, et al. High doses of cobalt induce optic and auditory neuropathy. *Exp Toxicol Pathol* 2013;65(6):719-27.
29. Li P, Ding D, Salvi R, Roth JA. Cobalt-induced ototoxicity in rat postnatal cochlear organotypic cultures. *Neurotox Res* 2015;28:209-21.
30. Roth JA, Salvi R. Ototoxicity of Divalent Metals. *Neurotox Res* 2016;30:268-82.

# ACR 2017, San Diego 3-8 novembre: focus sur le sarilumab (Kevzara®)

## LE SARILUMAB, UN ATOUT EN CAS DE POLY-ARTHRITE RHUMATOÏDE ET DIABÈTE? (1)

Les sujets avec polyarthrite rhumatoïde (PR) ont un risque accru de diabète de type 2 (D2) qui s'expliquerait par une diminution de la sensibilité à l'insuline et par des anomalies de fonction des cellules β du pancréas.

Des taux élevés d'IL-6 constituent un facteur de risque indépendant de D2, et une étude a montré que le blocage du récepteur de l'IL-6 augmentait la sensibilité à l'insuline. Sur cette base, une analyse post-hoc des données cumulées des études de phase III MOBILITY et TARGET a été effectuée afin d'évaluer, par rapport à un placebo, les effets du sarilumab (150 ou 200mg toutes les 2 semaines) associé à des traitements de fond synthétiques conventionnels (csDMARD) sur la glycémie à jeun et l'HbA1c de sujets atteints de PR avec (D2+, n = 179) ou sans D2 (D2-, n = 1.803).

Pour mémoire, le sarilumab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à la fois aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, inhibant ainsi les voies de signalisation médiées par cette interleukine.

Les résultats montrent que, par rapport aux valeurs initiales, l'association sarilumab + csDMARD est associée à 24 semaines:

- à une diminution significative du taux d'HbA1c à la fois chez les D2+ (de -0,21 à -0,43%) et les D2- (de -0,15 à -0,28%), tandis qu'il reste stable avec le placebo (de +0,07 à +0,17%) (**Figure 1**);
- à une diminution significative de la glycémie à jeun chez les D2+ (de -11 à -17mg/dl), mais pas chez les D2- (+0,6 à +0,9mg/dl).

Ces modifications ne peuvent être expliquées par les variations de poids, celles-ci étant en moyenne inférieures à 2% et non significativement différentes chez les D2+ (de -0,5 à +1,45kg) et les D2- (de +0,25 à +1,10kg).

Dans cette analyse, la sécurité d'emploi du sarilumab était similaire chez les D2+ et les D2-.

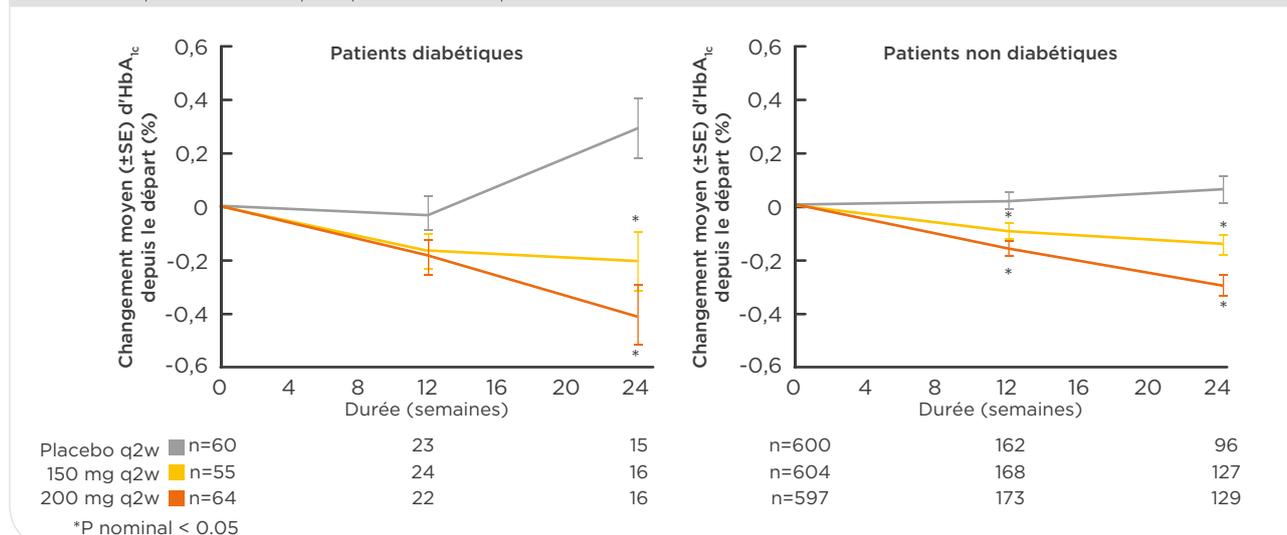
Les investigateurs concluent que chez des sujets avec PR, le sarilumab associé à des csDMARD réduit plus que le placebo la glycémie à jeun et l'HbA1c des D2+ et l'HbA1c des D2-, ces réponses étant indépendantes de l'usage des corticoïdes et de la réponse clinique (ACR50 ou DAS 28-CRP). Reste à élucider le mécanisme en cause et à démontrer la pertinence clinique de ces données préliminaires pour la prise en charge des patients atteints de PR et diabétiques. À suivre.

## MONARCH: L'EFFICACITÉ DU SARILUMAB S'INSCRIT DANS LA DURÉE (2)

L'étude randomisée de phase III MONARCH a enrôlé des adultes avec PR pour lesquels le méthotrexate n'était pas ou plus une option (contre-indication, intolérance ou réponse inadéquate) et qui ont reçu une monothérapie par sarilumab (200mg toutes les 2 semaines) ou adalimumab (40mg tous les 15 jours). Les résultats à 24 semaines ont montré la supériorité du sarilumab en termes de réduction d'activité de la maladie et d'amélioration de la fonction. Au total, 321 patients ont complété l'étude et 320 ont participé à une phase d'extension en non-aveugle de 24 semaines: 155 qui sont passés de l'adalimumab au sarilumab (bras permutation) et 165 qui sont restés sous sarilumab (bras poursuite).

Figure 1

La combinaison sarilumab + csDMARD est associée, à 24 semaines, à une diminution significative du taux d'HbA1c tant chez les patients diabétiques que non diabétiques.



**Tableau 1**

Résultats d'efficacité de la phase d'extension de MONARCH.

Variante d'intérêt	Bras poursuite	Bras permutation
DAS28-ESR		
- Faible activité $\leq 3,2$	47,9% $\rightarrow$ 58,8%	16,1% $\rightarrow$ 49,7%
- Rémission $< 2,6$	29,7% $\rightarrow$ 42,4%	7,7% $\rightarrow$ 40,0%
CDAI		
Rémission $\leq 2,8$	7,9% $\rightarrow$ 18,8%	3,2% $\rightarrow$ 12,3%
SDAI		
Rémission $\leq 3,3$	10,3% $\rightarrow$ 22,4%	3,9% $\rightarrow$ 14,8%
HAQ-DI		
Amélioration $\geq 0,3$	68,5% $\rightarrow$ 66,7%	55,5% $\rightarrow$ 63,9%

L'analyse à 24 semaines montre que:

- les résultats cliniques continuent de s'améliorer dans le bras poursuite;
- les pourcentages de succès des patients du bras permutation tendent à rejoindre ceux du bras poursuite et que les petites différences observées sont non significatives.

Le **tableau 1** reprend les variables d'intérêt au début  $\rightarrow$  à la fin de la période d'extension pour les deux bras.

La sécurité d'emploi du sarilumab constatée dans la période d'extension était similaire à celle de la phase randomisée de l'étude, et aucun signal nouveau n'a été relevé.

### SARILUMAB: D'ASCERTAIN À EXTEND (3)

L'essai randomisé ASCERTAIN a évalué en double aveugle la sécurité d'emploi du sarilumab (150 ou 200mg SC toutes les 2 semaines) et du tocilizumab (4mg/kg IV toutes les 4 semaines augmentés si nécessaire à 8mg/kg) chez des patients avec PR recevant des csDMARD et ne tolérant pas le méthotrexate ou y répondant de façon inadéquate. Le travail présenté est une analyse post-hoc des données des patients

ayant complété ASCERTAIN et enrôlés dans la phase non aveugle EXTEND (n = 175), durant laquelle tous ont reçu du sarilumab 200mg SC toutes les 2 semaines.

L'analyse montre que:

- les réponses DAS28-CRP et CDAI observées dans ASCERTAIN sont maintenues ou améliorées dans EXTEND jusqu'à la 60<sup>e</sup> semaine;
- indépendamment du traitement reçu dans ASCERTAIN, il y a augmentation des proportions de patients atteignant les seuils des variables d'intérêt (réponses ACR20/50/70 et faible activité/rémission DAS28-CRP et CDAI) après 12 et 24 semaines dans EXTEND;
- ce sont les patients traités initialement par tocilizumab puis traités par sarilumab 200mg chez qui sont documentées les plus fortes augmentations de taux de rémission et de faible activité;
- il y a plus de patients qui sont devenus répondeurs parmi ceux qui étaient initialement traités par sarilumab 150mg ou par tocilizumab que parmi ceux qui sont restés à la dose de 200mg de sarilumab.

La **figure 2** visualise les proportions de patients devenus répondeurs DAS28-CRP après 12 et 24 semaines dans EXTEND.

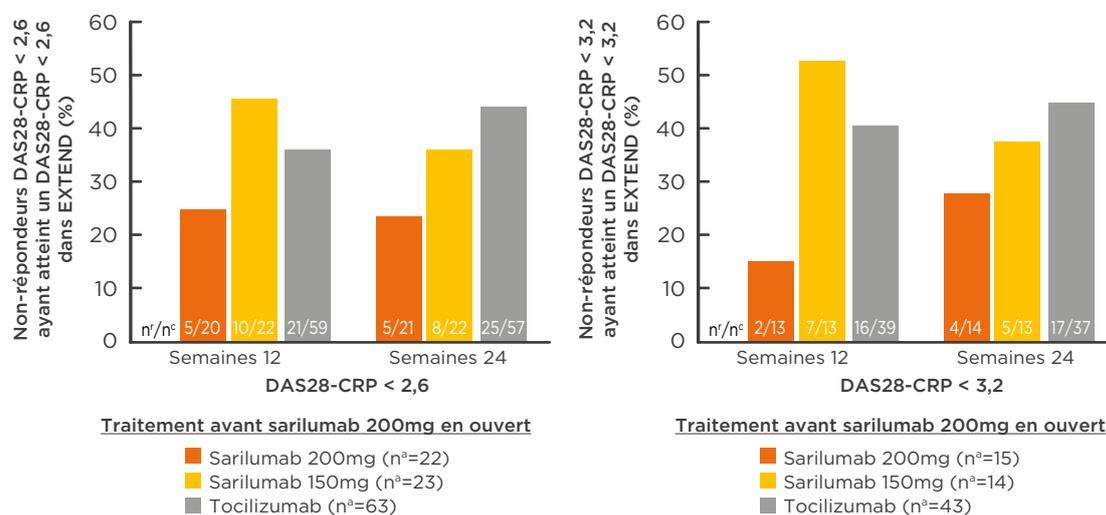
Aucun signal particulier de sécurité n'a été relevé dans EXTEND. Infections et neutropénies étaient les effets secondaires les plus fréquemment rapportés, ce qui concorde avec les données issues des essais randomisés contrôlés. Les investigateurs concluent que faire passer les non-répondeurs au tocilizumab au régime sarilumab 200mg SC toutes les 2 semaines peut s'avérer une option favorable.

#### Références

1. D'après la communication orale de Mark Genovese. The Effect of Sarilumab in Combination with Dmards on Fasting Glucose and Glycosylated Hemoglobin in Patients with Rheumatoid Arthritis with and without Diabetes. Abstract 1822.
2. D'après Gerd R Burmester et al. Efficacy and Safety of Switching from Adalimumab to Sarilumab in an Open-Label Extension of a Phase 3 Monotherapy Trial in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. Abstract 2482.
3. D'après P Emery et al. Efficacy of Sarilumab in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Previously Received Sarilumab or Tocilizumab. Abstract 2468.

**Figure 2**

Proportions de patients devenus répondeurs DAS28-CRP après 12 et 24 semaines dans EXTEND.



n<sup>o</sup>: non-répondeurs définis comme les patients qui, à l'inclusion dans EXTEND, n'ont pas atteint le seuil de réponse  
n<sup>o</sup>: nombre de patients répondeurs  
n<sup>o</sup>: nombre de patients qui ont complété l'étude parmi les non répondeurs à l'inclusion, à ce moment donné

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Kevzara 150 mg, solution injectable en seringue préremplie / Kevzara 150 mg, solution injectable en stylo prérempli / Kevzara 200 mg, solution injectable en seringue préremplie / Kevzara 200 mg, solution injectable en stylo prérempli **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Solution injectable 150 mg : Chaque seringue préremplie unidose contient 150 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (131,6 mg/ml). Chaque stylo prérempli unidose contient 150 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (131,6 mg/ml). Solution injectable 200 mg : Chaque seringue préremplie unidose contient 200 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (175 mg/ml). Chaque stylo prérempli unidose contient 200 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (175 mg/ml). Le sarilumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable : Solution stérile transparente, incolore à jaune pâle, de pH environ 6,0. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Kevzara est indiqué en association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Kevzara peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX n'est pas adapté (voir rubrique 5.1). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR. Les patients traités par Kevzara doivent recevoir la carte patient. **Posologie** : La posologie recommandée de Kevzara est de 200 mg toutes les 2 semaines, administrée en injection sous-cutanée. En cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques, une réduction de la posologie de 200 mg toutes les 2 semaines à 150 mg toutes les 2 semaines est recommandée. **Modification de la posologie** : Le traitement par Kevzara doit être interrompu chez les patients qui développent une infection grave et ce jusqu'à ce que cette infection soit contrôlée. L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles bas, c'est-à-dire un nombre absolu de neutrophiles (NAN) inférieur à 2 000/mm<sup>3</sup>. L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/mm<sup>3</sup>. Modifications de la posologie recommandées en cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques (voir rubriques 4.4 et 4.8) :

Prix: demande en cours

Nombre absolu de neutrophiles bas (voir rubrique 5.1)	
Paramètre biologique (cellules/mm <sup>3</sup> )	Recommandation
NAN supérieur à 1000	Conserver la posologie de Kevzara existante.
NAN entre 500 et 1000	Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit > 1 000/mm <sup>3</sup> . Le traitement par Kevzara peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
NAN inférieure à 500	Arrêter le traitement par Kevzara.
Nombre de plaquettes bas	
Paramètre biologique (cellules x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Recommandation
Entre 50 et 100	Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit > 100 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> . Le traitement par Kevzara peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
Inférieure à 50	Après confirmation par des examens répétés, arrêter le traitement par Kevzara.
Anomalies des enzymes hépatiques	
Paramètre biologique	Recommandation
ALAT > 1 x et ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN)	Envisager une modification de la posologie des DMARDs associés en fonction de l'état clinique.
ALAT > 3 x et ≤ 5 x LSN	Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit < 3 x LSN. Le traitement par Kevzara peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
ALAT > 5 x LSN	Arrêter le traitement par Kevzara.

**Dose oubliée** : En cas d'oubli d'une injection de Kevzara, si l'oubli est constaté dans les 3 jours, l'injection doit être réalisée immédiatement. L'injection suivante devra être réalisée à la date initialement prévue. Si l'oubli est de 4 jours ou plus, l'injection devra être réalisée à la date prévue de l'injection suivante sans doubler la dose. **Populations spéciales** : **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Kevzara n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique** : La sécurité et l'efficacité de Kevzara n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance hépatique, y compris chez les patients présentant une sérologie positive au virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC) (voir rubrique 4.4). **Personnes âgées** : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Kevzara chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Utilisation par voie sous-cutanée. L'intégralité du contenu (1,14 ml) de la seringue préremplie ou du stylo prérempli doit être administrée par injection sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) doivent être alternés à chaque injection. Ne pas injecter Kevzara dans une peau sensible, lésée, présentant des ecchymoses ou des cicatrices. L'injection de Kevzara peut être effectuée par le patient lui-même ou par un aidant si le professionnel de santé considère cela approprié. Une formation appropriée à la préparation et à l'administration de Kevzara doit être dispensée aux patients et/ou aux aidants avant utilisation. Pour plus d'informations sur l'administration de ce médicament, voir la rubrique 6.6. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infections sévères actives (voir rubrique 4.4). **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Kevzara au cours des études cliniques ont été : neutropénies, augmentation des ALAT, érythème au site d'injection, infections des voies aériennes supérieures et infections des voies urinaires. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections (voir rubrique 4.4). **Tableau 1 : Effets indésirables dans les études cliniques contrôlées** Description de certains effets indésirables Infections Dans la population contrôlée versus placebo, les taux d'infections ont été de 84,5 ; 81,0 et 75,1 événements pour 100 patients-années, dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD, respectivement. Les infections les plus fréquemment rapportées (5 à 7 % des patients) étaient des infections des voies aériennes supérieures, des infections des voies urinaires et des rhinopharyngites. Les taux d'infections graves ont été de 4,3 ; 3,0, et 3,1 événements pour 100 patients-années, dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD, respectivement. Dans la population de sécurité long terme Kevzara + DMARD, les taux d'infections et d'infections graves ont été de 57,3 et 3,4 événements pour 100 patients-années, respectivement. Les infections graves les plus fréquemment observées comprenaient la pneumonie et la cellulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Les taux globaux d'infections et d'infections graves dans la population recevant Kevzara en monothérapie ont été cohérents avec les taux obtenus dans la population Kevzara + DMARD. **Perforation gastro-intestinale** Dans la population contrôlée versus placebo, un patient recevant le traitement par Kevzara a présenté une perforation gastro-intestinale (GI) (0,11 événement pour 100 patients-années). Dans les données de sécurité à long terme Kevzara + DMARD, le taux de perforations GI a été de 0,14 événement pour 100 patients-années. Les cas de perforation gastro-intestinale rapportés consistaient principalement en des complications d'une diverticulite, y compris des perforations GI basses et des abcès GI bas. La plupart des patients ayant développé des perforations gastro-intestinales prenaient en association des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticostéroïdes ou du méthotrexate. La contribution relative de ces médicaments pris en association avec Kevzara dans le développement de perforations gastro-intestinales n'est pas connue (voir rubrique 4.4). Aucun cas de perforation gastro-intestinale n'a été rapporté dans la population recevant Kevzara en monothérapie. **Réactions d'hypersensibilité** Dans les études contrôlées versus placebo, la proportion de patients pour lesquels le traitement a été interrompu en raison de réactions d'hypersensibilité a été supérieure chez ceux traités par Kevzara (0,9 % dans le groupe 200 mg, 0,5 % dans le groupe 150 mg) par rapport à ceux recevant le placebo (0,2 %). Les taux d'interruptions en raison d'une hypersensibilité dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et celle recevant Kevzara en monothérapie ont été comparables à ceux de la population contrôlée versus placebo. Dans la population contrôlée versus placebo, des effets indésirables graves consistant en des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés chez 0,2 % des patients traités par Kevzara 200 mg toutes les 2 semaines + DMARD. Aucun cas n'a été rapporté dans le groupe Kevzara 150 mg toutes les 2 semaines + DMARD. **Réactions au site d'injection** Dans les études contrôlées versus placebo, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 9,5 %, 8 % et 1,4 % des patients recevant Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg et le placebo, respectivement. Ces réactions au site d'injection (comprenant érythème et prurit) ont été de sévérité légère chez la majorité des patients. Chez deux patients sous Kevzara (0,2 %), le traitement a été interrompu en raison de réactions au site d'injection. **Anomalies des paramètres biologiques** Pour permettre une comparaison directe de la fréquence des anomalies des paramètres biologiques entre le groupe recevant le placebo et celui recevant le traitement actif, les données utilisées ont été celles des semaines 0 à 12, période qui a précédé la possibilité pour les patients de passer du placebo au Kevzara. **Nombre de neutrophiles** Des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous d'une valeur de 1 000/mm<sup>3</sup> ont été rapportées chez 6,4 % et 3,6 % des patients des groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD, respectivement. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo + DMARD. Des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous de 500/mm<sup>3</sup> ont été rapportées chez 2,8 % et 0,6 % des patients dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD, respectivement. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo + DMARD. Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et la population recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur la numération plaquettaire ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo. Aucun événement hémorragique n'a été associé aux diminutions du nombre de plaquettes. **Enzymes hépatiques** Les anomalies des enzymes hépatiques sont résumées dans le Tableau 2. Chez les patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du schéma thérapeutique telle qu'une interruption de Kevzara ou une réduction de la posologie a entraîné une diminution ou une normalisation des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.2). Ces élévations n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, ni à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique (voir

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures Infection des voies urinaires Rhinopharyngite Herpès buccal
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Fréquent	Neutropénie Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypercholestérolémie Hypertriglycéridémie
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Transaminases augmentées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Erythème au site d'injection Prurit au site d'injection

placebo + DMARD. Des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous d'une valeur de 500/mm<sup>3</sup> ont été rapportées chez 2,8 % et 0,6 % des patients dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD, respectivement. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo + DMARD. Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et la population recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur la numération plaquettaire ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo. Aucun événement hémorragique n'a été associé aux diminutions du nombre de plaquettes. **Enzymes hépatiques** Les anomalies des enzymes hépatiques sont résumées dans le Tableau 2. Chez les patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du schéma thérapeutique telle qu'une interruption de Kevzara ou une réduction de la posologie a entraîné une diminution ou une normalisation des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.2). Ces élévations n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, ni à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique (voir

	Placebo + DMARD (N = 661)	Kevzara 150 mg + DMARD (N = 660)	Kevzara 200 mg + DMARD (N = 661)	Kevzara en monothérapie, toute dose (N = 467)
ASAT > 3 x LSN – 5 x LSN	0 %	1,2 %	1,1 %	1,1 %
ASAT > 5 x LSN	0 %	0,6 %	0,2 %	0 %
ALAT > 3 x LSN – 5 x LSN	0,6 %	3,2 %	2,4 %	1,9 %
ALAT > 5 x LSN	0 %	1,1 %	0,8 %	0,2 %

après l'instauration du traitement par Kevzara + DMARD dans la population contrôlée versus placebo. À la Semaine 4, le taux moyen de LDL montrait une augmentation de 14 mg/dl, le taux moyen de triglycérides, une augmentation de 23 mg/dl, et le taux moyen de HDL, une augmentation de 3 mg/dl. Après la Semaine 4, aucune nouvelle augmentation n'a été observée. Aucune différence significative n'a été relevée entre les doses. Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et la population recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur les paramètres lipidiques ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo. **Immunogénicité** Comme toutes les protéines thérapeutiques, Kevzara possède un potentiel d'immunogénicité. Dans la population contrôlée versus placebo, 4,0 %, 5,6 % et 2,0 % des patients traités par Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD respectivement, avaient eu des anticorps anti-médicaments (*anti-drug antibody*, ADA). Des anticorps neutralisants (*neutralizing antibody*, NAb) ont été détectés chez 1,0 %, 1,6 % et 0,2 % des patients sous Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg et placebo, respectivement. Dans la population recevant Kevzara en monothérapie, les observations ont été comparables à celles faites dans la population Kevzara + DMARD. La formation d'anticorps anti sarilumab est susceptible de modifier la pharmacocinétique de Kevzara. Aucune corrélation n'a été observée entre la formation d'anticorps anti sarilumab et une perte d'efficacité ou la survenue d'effets indésirables. La détection d'une réponse immunitaire est très dépendante de la sensibilité et de la spécificité des méthodes de dosage utilisées et des conditions d'analyse. C'est pourquoi, comparer l'incidence des anticorps sur Kevzara avec l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres médicaments, peut induire en erreur. **Affections malignes** Dans la population contrôlée versus placebo, des affections malignes sont survenues avec une fréquence identique chez les patients recevant Kevzara + DMARD et chez ceux recevant placebo + DMARD (1,0 événement pour 100 patients-années). Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et la population recevant Kevzara en monothérapie, la fréquence de survenue des affections malignes a été cohérente avec celle observée dans la population contrôlée versus placebo (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **En Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles. Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) **En Luxembourg** : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Sanofi-Aventis Groupe, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, France. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1196/001 - EU/1/17/1196/002 - EU/1/17/1196/003 - EU/1/17/1196/004 - EU/1/17/1196/005 - EU/1/17/1196/006 - EU/1/17/1196/007 - EU/1/17/1196/008 - EU/1/17/1196/009 - EU/1/17/1196/010 - EU/1/17/1196/011 - EU/1/17/1196/012 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27 juin 2017 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 08/2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

# ÉCHOS DE L'ACR 2017

Jean-Claude Lemaire

La réunion annuelle de l'*American College of Rheumatology* s'est déroulée sous le doux soleil de Californie, à San Diego, du 3 au 8 novembre 2017. Glanées à votre attention lors des 3 sessions plénières et des conférences de presse officielles, voici quelques communications qu'il nous a semblé utile de porter à la connaissance des cliniciens en raison de leur côté pratique ou parce qu'elles méritent réflexion. Bonne lecture.

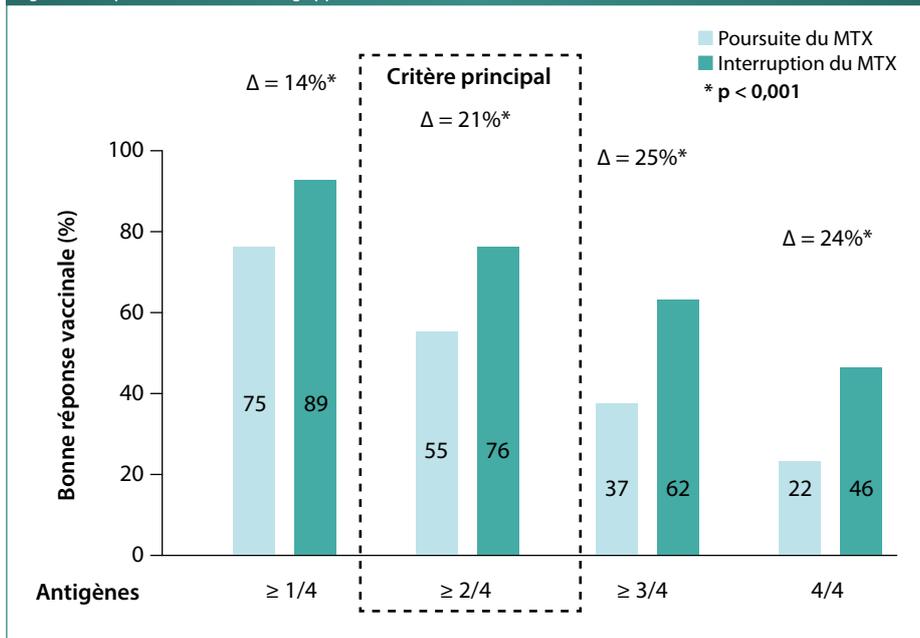


## POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, IMMUNOSUPPRESSION ET VACCINATIONS

Le risque accru d'infections sévères chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) est un fait avéré qui s'explique à la fois par le fonctionnement anormal du système immunitaire lié à la maladie elle-même et par les traitements immunosuppresseurs qui sont très souvent employés – en particulier le méthotrexate (MTX) – comme traitements de fond visant à modifier le cours évolutif de la maladie. Ces deux facteurs constituent une incitation à une couverture vaccinale optimale (y compris contre la grippe saisonnière) des sujets atteints de PR et recevant de tels traitements. Le souci est qu'une diminution de la réponse à plusieurs vaccins a été rapportée chez les sujets recevant du MTX.

Ceci a incité une équipe coréenne (1) à évaluer l'impact de diverses modalités d'administration de ce médicament sur la préservation d'une bonne réponse à la vaccination antigrippale. Sur base des résultats de premiers travaux, un essai prospectif randomisé contrôlé comparant 2 stratégies de vaccination antigrippale chez 316 patients atteints de PR et traités par MTX a été mis sur pied. Après administration d'un vaccin antigrippal quadrivalent, la randomisation allouait les patients à un bras poursuite du traitement par MTX (n = 156) ou à un bras interruption du traitement pendant 2 semaines (n = 160). La réponse vaccinale était appréciée d'après le titre d'antigènes vis-à-vis des souches du vaccin, et une augmentation d'un facteur 4 définissait une bonne réponse vaccinale.

Figure 1: Réponse vaccinale antigrippale.



### AMÉLIORATION DE LA RÉPONSE VACCINALE

L'analyse a été menée en intention de traiter et montre qu'il y a significativement plus de patients ayant une bonne réponse vaccinale pour au moins 2 des 4 souches virales (critère principal d'évaluation) dans le bras interruption que dans le bras poursuite, respectivement 76% versus 55% ( $p < 0,001$ ). Cette supériorité de bonnes réponses vaccinales dans le bras interruption est en fait retrouvée pour l'ensemble des 4 souches contenues dans le vaccin (Figure 1).

Cet essai montre donc que suspendre l'administration du MTX pour une courte période de 2 semaines après la vaccination antigrippale permet de limiter l'impact négatif sur la réponse au vaccin. Il est important de signaler également que cette interruption temporaire du MTX ne s'est pas accompagnée d'une augmentation significative du nombre de patients développant une recrudescence d'activité de leur PR.

Selon Jin Kyun Park (Séoul, Corée du Sud), qui présentait ces résultats, il est très probable que cette même approche pourrait aussi être utilisée pour la vaccination contre la pneumonie à pneumocoque ou encore contre le zona, 2 vaccins qui contribuent à réduire le risque infectieux des patients atteints de PR.

### OSTÉOPOROSE: LES «VACANCES THÉRAPEUTIQUES» DANS LA VRAIE VIE

Les bisphosphonates ralentissent la perte osseuse caractéristique de l'ostéoporose et contribuent ainsi à diminuer le risque de fracture. La rémanence de l'effet des bisphosphonates est classiquement considérée comme étant de l'ordre d'1 an, mais l'on dispose en réalité d'assez peu de

données fiables sur la question. Dommage car, comme dans toutes les affections chroniques, la tentation est grande de s'octroyer de temps en temps des périodes de «vacances thérapeutiques». Mais peut-on succomber à la tentation sans trop de risque?

Pour répondre à cette question, une équipe américaine (2) mandatée par les NIH a évalué l'impact de l'arrêt du traitement par bisphosphonate sur le risque de fracture de hanche chez des femmes ostéoporotiques traitées au long cours de façon effective (traitement continu d'au moins 3 ans avec une

adhérence thérapeutique d'au moins 80%). Le travail présenté à San Diego par Jeffrey Curtis (Birmingham, États-Unis) concerne 156.236 femmes correspondant à ce profil au sein des dossiers Medicare des années 2006 à 2014. L'âge moyen de ces femmes était de 78,5 ans, et les bisphosphonates les plus utilisés étaient l'alendronate (72%) et l'acide zolédronique (16%).

### 40% DE VACANCES MÉDICAMENTEUSES

Dans le cadre d'un suivi médian de 2,1 ans, les investigateurs rapportent, d'une part, que 3.745 fractures de hanche ont été documentées et, d'autre part, que 40,1% des femmes ont arrêté le traitement par bisphosphonate pendant au moins 6 mois, dont seules 12,7% ont ultérieurement recommencé un traitement. L'analyse a été menée avec un ajustement pour les facteurs confondants classiques (race, revenu médian, habitat, scores densitométriques ou comorbidités, autres médicaments utilisés, statut vitaminique D). Elle révèle que les taux de fractures de hanche sont les plus faibles chez les femmes qui continuent à prendre le traitement par bisphosphonate et qu'ils augmentent au fur et à mesure que des vacances médicamenteuses sont prises et qu'elles se prolongent. L'augmentation du risque par rapport aux femmes continuant leur traitement est relativement modeste pour les interruptions allant de 3 mois à moins d'1 an, puis on observe une augmentation nette du risque, celle-ci atteignant 39% pour 2 ans et plus d'interruption.

Au final, cette étude de vraie vie valide la notion d'1 an de rémanence de l'effet des bisphosphonates et fournit des éléments utiles pour guider les médecins dans la planification d'un traitement anti-ostéoporotique sur le long terme.

**Tableau 1: Incidence (%) des infections sévères chez les nouveau-nés dont les mères atteintes de PR étaient ou non exposées à des biothérapies en fonction de la prise simultanée de corticoïdes systémiques lors du 3<sup>e</sup> trimestre.**

	Exposition +	Exposition -	OR (IC95%)
<b>Toute période de grossesse</b>	<b>4,0%</b>	<b>2,6%</b>	<b>1,56 (0,61-3,97)</b>
- sans corticoïdes	2,3%	4,0%	0,55 (0,17-1,78)
- avec corticoïdes	6,4%	1,0%	7,13 (0,90-56,47)
<b>Continuée au 3<sup>e</sup> trimestre</b>	<b>3,5%</b>	<b>2,6%</b>	<b>1,36 (0,47-3,96)</b>
- sans corticoïdes	1,1%	4,0%	0,26 (0,05-1,34)
- avec corticoïdes	7,4%	1,0%	8,37 (0,97-72,11)

**BIOTHÉRAPIES ET GROSSESSE:  
FOCUS SUR LES INFECTIONS DU NOUVEAU-NÉ**

La barrière placentaire autorise le passage passif ou actif de certains éléments maternels; il existe notamment un transfert de certains sous-types d'immunoglobulines G et, par conséquent, de certaines biothérapies éventuellement prises par les femmes pendant leur grossesse.

L'analyse de cohorte observationnelle nord-américaine (registres des États-Unis et du Canada) présentée lors de l'ACR 2017 par Christina Chambers (La Jolla, États-Unis) avait pour objectif de déterminer si la prise de biothérapies par des femmes enceintes atteintes de PR s'accompagnait d'un risque accru d'infection sévère (définie comme justifiant une hospitalisation au cours de la première année de vie post-natale) chez le nouveau-né (3).

Au total, 1.184 femmes enceintes suivies entre 2004 et 2016 constituaient la population de l'étude: 252 atteintes de PR et traitées par biothérapie, 463 atteintes de PR mais non traitées par biothérapie et 469 n'ayant ni PR ni traitement par biothérapie. Parmi les femmes atteintes de PR et traitées par biothérapie, la dernière dose avait été administrée au cours du 3<sup>e</sup> trimestre dans 61% des cas.

**DES DONNÉES RASSURANTES**

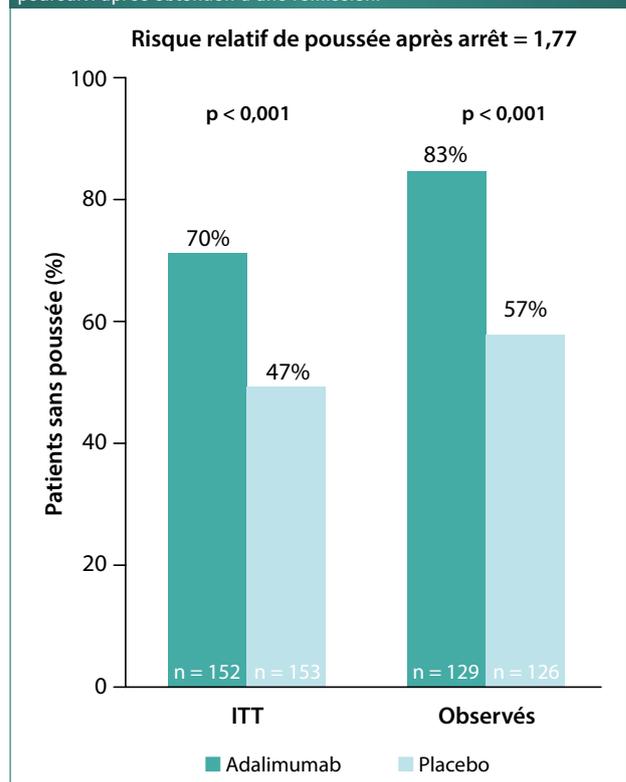
L'analyse ne retrouve pas d'augmentation significative d'infection sévère chez les femmes atteintes de PR ayant reçu des biothérapies par rapport aux femmes atteintes de PR n'en ayant pas reçu, le ratio des risques relatifs (OR) étant de 1,56, mais avec des intervalles de confiance à 95% (IC 95%) relativement larges et incluant l'unité (0,61-3,97). À noter un OR de 1,36 tout aussi non significatif (0,47-3,96) lorsque sont considérées les femmes ayant reçu une biothérapie après la 32<sup>e</sup> semaine. Comme le suggèrent les données reprises dans le **tableau 1**, il se pourrait en fait que l'augmentation numérique constatée soit plus le fait d'une éventuelle corticothérapie associée que de la biothérapie.

**ARRÊTER LES ANTI-TNF DANS  
LES SPONDYLOARTHROSES AXIALES  
N'EST PAS UNE BONNE IDÉE**

Le risque de reprise évolutive de la spondylarthrite ankylosante est élevé en cas d'arrêt des anti-TNF, mais en est-il de même dans d'autres formes d'expression de la maladie, en particulier dans les formes non radiographiques?

ABILITY-3 est une étude qui a concerné 673 patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique (maladie cliniquement active avec au moins un signe objectif d'inflammation en IRM et/ou une CRP ultrasensible élevée). Ces patients ont d'abord tous été traités en non aveugle par adalimumab (ADA) 40mg toutes les 2 semaines pendant 28 semaines. À l'issue de cette période 1, les 305 patients dont le score ASDAS-CRP était < 1,3 ont été randomisés vers un bras arrêt de l'ADA et administration d'un placebo (n = 153) ou vers un bras poursuite de l'ADA (n = 152) pendant 40 semaines (période 2 menée en double aveugle). Le critère principal de jugement était la proportion de patients qui, à l'issue des deux périodes (semaine 68), n'avaient pas présenté de poussée (définie comme un score ASDAS ≥ 2,1 lors de 2 visites consécutives) pendant la période 2.

**Figure 2: Plus de patients sans poussée à S68 quand l'anti-TNF est poursuivi après obtention d'une rémission.**



## IRM positive et diagnostic de spondyloarthrite: une étude menée en Belgique recommande la plus grande prudence

Ce n'est pas tous les jours qu'un travail belge est sélectionné par le service de presse de l'ACR, alors ne gâchons pas notre plaisir et imprégnons-nous du message ô combien utile qui en découle

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) détecte avec une grande sensibilité les lésions inflammatoires (œdème médullaire) et les lésions structurelles (sclérose, érosions, dégénérescence graisseuse sous-chondrale, ankylose) évocatrices de spondyloarthrite axiale (axSpA). Cependant, sa spécificité est loin d'être parfaite et l'on connaît mal la prévalence de ces manifestations dans la population générale.

Le stress mécanique étant considéré comme un facteur important dans le développement des axSpA, une équipe gantoise\* a évalué l'impact d'un programme intensif uniforme d'activités physiques chez 22 jeunes recrues chez qui une IRM des sacro-iliaques a été réalisée avant et à l'issue des 6 semaines du programme. Les clichés avant et après ont été analysés par 3 lecteurs entraînés ne connaissant pas les dates de réalisation des clichés et n'ayant pas notion des éventuelles données cliniques.

Thomas Renson, du service de rhumatologie de Gand, a détaillé les résultats en faisant d'abord état d'une prévalence initiale très élevée des lésions recherchées, indiquant que sur la totalité des 22 sujets, 9 (41%) présentaient au moins une zone d'œdème médullaire et 6 (27%) au moins une lésion structurelle. Cependant, l'influence du stress lié aux activités physiques intenses semble, en tout cas dans la population étudiée, relativement modeste puisqu'à l'issue des 6 semaines du programme, le nombre de sujets avec lésions structurelles n'avait pas varié, tandis que le nombre de sujets avec au moins une zone d'œdème médullaire passait de 9 à 11 sur les 22 (50%). Chez les sujets avec lésions inflammatoires, le nombre moyen de lésions était de  $2,4 \pm 0,4$  au départ et de  $3,7 \pm 1,3$  à la semaine 6.

Enfin, il a mentionné qu'initialement, 5 sujets (23%) présentaient un œdème médullaire qui satisfaisait à la définition d'IRM positive de l'ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) et qu'il y en avait 8 (36%) à l'issue des 6 semaines du programme (positivité conservée pour 4 sujets, positivité perdue pour 1 sujet et positivité acquise à la semaine 6 pour 4 sujets).

Au total, la forte prévalence initiale des lésions inflammatoires, y compris de celles correspondant à une IRM positive, retrouvée au sein de la population jeune active souligne la nécessité absolue d'interpréter les clichés IRM dans l'ensemble du contexte clinique. Les anciens maîtres affirmaient que l'on ne pouvait pas faire de diagnostic positif sur la seule base de ce qui était appelé à l'époque les examens paracliniques; ils n'avaient pas tort. Souvenons-nous en.

\*Varkas G, de Hooge M, Renson T, et al. Presence of bone marrow edema and structural lesions on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints in young military recruits before and after 6 weeks of intensive physical training.

## RISQUE ÉLEVÉ DE POUSSÉE

En analyse selon l'intention de traiter, Robert Landewé (Amsterdam, Pays-Bas) a rapporté que ce critère avait été documenté chez 70% des patients du bras poursuite de l'ADA et chez 47% des patients arrêt de l'ADA, soit un différentiel de 23% ( $p < 0,001$ ) qui indique un risque relatif de poussée plus élevé de 77% en cas d'arrêt de l'ADA (4). Les résultats sont du même ordre (**Figure 2**) quand ne sont pris en compte que les patients réellement sous traitement, respectivement 83% versus 57% ( $\Delta 26\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Les principaux critères secondaires évalués sont également en faveur de la poursuite de l'ADA, notamment la constatation d'un nombre moins élevé de sujets perdant leur statut de maladie inactive à 68 semaines (67% dans le bras arrêt versus 43% dans le bras poursuite de l'ADA;  $p < 0,001$ ). À noter encore que 43% des 68 patients retraités par ADA après la survenue de la poussée n'étaient pas revenus au stade d'inactivité de la maladie (ASDAS-CRP  $< 1,3$ ) 12 semaines après la réintroduction de l'ADA.

En conclusion, l'EULAR a raison de déconseiller l'arrêt soudain des anti-TNF dans les spondyloarthrites en rémission, et ce travail montre que cela vaut aussi pour les formes pouvant faire croire qu'elles sont moins à risque.

## INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES DE CORTICOÏDES ET PROGRESSION DE LA GONARTHROSE

Les infiltrations de corticoïdes n'ont pas forcément bonne presse dans la prise en charge des gonarthroses. En témoignent par exemple les résultats d'une étude randomisée contrôlée récente montrant que la réalisation systématique d'injections intra-articulaires de triamcinolone pendant 2 ans sur base trimestrielle ne faisait pas mieux que le placebo sur le plan des douleurs et était associée à un plus grand degré de perte de volume cartilagineux en IRM (5). Une telle administration régulière de longue durée n'étant cependant pas très fréquente en pratique clinique, la question de l'impact des infiltrations de corticoïdes sur le plan de la progression structurelle de la gonarthrose restait posée.

À San Diego, Jie Wei (Changsha, Chine) a présenté des données issues d'une analyse de la cohorte observationnelle OAI (*OsteoArthritis Initiative*) portant sur des sujets avec gonarthrose qui n'avaient jamais été infiltrés avant leur inclusion (6). Globalement, 144 patients ayant reçu au moins une infiltration de corticoïdes dans le cadre d'un suivi moyen de 8 ans ont été comparés à 548 patients témoins n'ayant jamais été infiltrés durant cette même période (utilisation d'un score de propension avec appariement de 4 témoins pour chaque patient infiltré). La progression structurelle était appréciée au travers de

l'évolution des stades de Kellgren-Lawrence, des modifications du pincement articulaire ou du recours à la mise en place d'une prothèse de genou. La comparaison des 2 groupes de patients a bénéficié d'un ajustement pour l'âge, le sexe, l'IMC, le niveau d'éducation, le niveau initial de douleur du genou, les antécédents de traumatisme du genou, le niveau d'activité physique, l'utilisation d'AINS et le score de Kellgren-Lawrence initial.

Le risque de progression structurelle apprécié par le score de Kellgren-Lawrence ou la pose de prothèse est 2,7 fois plus élevé (IC 95%: 1,9-3,9) chez les patients infiltrés que chez les témoins, ce qui correspond à des incidences respectives de progression de 91 versus 35 par 1.000 patients-année. L'analyse du pincement articulaire n'indique pour sa part qu'un risque de progression multiplié par 1,6 (IC 95%: 1,04-2,48) chez les patients infiltrés, correspondant à des incidences respectives de progression de 95 versus 70 par 1.000 patients-année, ce qui pourrait indiquer un impact relativement modéré des corticoïdes intra-articulaires sur la progression radiographique spontanée

#### PEU DE CERTITUDES, BEAUCOUP DE QUESTIONS

Cette communication, supposée éclairer le débat, n'y a certainement pas mis fin et a fait l'objet de multiples questions, remarques et critiques plus ou moins acerbes.

Ainsi, le fait que les patients infiltrés avaient un niveau initial de douleur plus élevé que les témoins (scores algiques WOMAC respectifs  $5,61 \pm 3,7$  et  $4,8 \pm 4,3$ ;  $p < 0,05$ ) signifie que ces patients étaient d'emblée plus à risque de progression rapide. On a aussi regretté le manque de renseignements sur les corticoïdes utilisés et sur le motif des injections, l'absence d'évaluation de la douleur et de clichés radiographiques juste avant les infiltrations, l'absence d'analyse du lien entre le nombre d'infiltrations et la progression et le manque d'informations sur divers paramètres locaux (œdème osseux, lésions méniscales, épanchement) indicateurs de plus grand risque. Dans la mesure où de nombreux facteurs susceptibles de conduire à la destruction n'ont pas été pris en compte, il paraît difficile de conclure que les injections intra-articulaires de corticoïdes sont responsables des résultats présentés. Elles peuvent certes être impliquées, mais ne sont qu'un élément parmi d'autres et, par ailleurs, faut-il le rappeler, elles sont surtout utilisées dans les formes les plus sévères de gonarthrose.

#### APPROCHE INDIVIDUALISÉE DE LA MAINTENANCE PAR RITUXIMAB DANS LES VASCULARITES À ANCA

Le rituximab (RTX) a prouvé son intérêt en traitement d'induction et de maintien jusqu'à 2 ans chez les patients atteints de vascularites à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

L'objectif de MAINRITSAN2 – un essai multicentrique français randomisé mené en non aveugle dont les résultats ont été présentés par Pierre Charles (Paris, France) – était d'évaluer la probabilité de rechute en dépit d'un traitement par RTX, en fonction du statut ANCA et du taux de lymphocytes B CD19 chez des sujets en rémission complète après un traitement d'induction (7). Au total, 162 patients ont été inclus (117 granulomatoses avec polyangéite et 45 polyangéites microscopiques). Dans le bras contrôle, les patients ( $n = 81$ ) recevaient une perfusion de RTX (500mg) à J0 puis à J14 post-randomisation, puis systématiquement tous les 6 mois après la date de la première perfusion. Dans le bras expérimental ( $n = 81$ ), les patients recevaient une perfusion de RTX (500mg) à J0, puis ensuite à intervalles de 3 mois jusqu'au mois 18 si les lymphocytes CD19 devenaient dosables ( $> 0/mm^3$ ) ou si les ANCA réapparaissaient ou augmentaient. Le critère d'évaluation principal était le nombre de rechutes à 28 mois (évaluation indépendante par un comité ne connaissant pas le bras de randomisation des patients).

#### LES DEUX OPTIONS SE VALENT

Le nombre médian de perfusions de RTX était de 3 (2 à 4) dans le bras expérimental, alors que les patients du bras contrôle ont reçu 5 perfusions. On a constaté 14 rechutes chez 13 patients du bras expérimental et 8 rechutes chez 8 patients dans le bras contrôle, la différence n'étant toutefois pas significative ( $p = 0,22$ ). Pas de différence significative non plus en termes de survie sans rechute: 83,8% (IC 95%: 76,1-92,3) dans le bras expérimental et 86,4% (79,2-94,2) dans le bras contrôle ( $p = 0,58$ ). Par ailleurs, les 2 stratégies ont été tolérées de façon similaire: présence d'au moins un effet secondaire sérieux chez 32,1% des patients du bras expérimental et chez 38,3% des patients du bras contrôle ( $p = 0,51$ ).

Sur base de ces données, les investigateurs concluent que l'administration individualisée de RTX en fonction des paramètres immunologiques n'est pas moins efficace que le traitement systématique pour le maintien de la rémission et que la réduction du nombre de perfusions peut-être un élément à faire entrer en ligne de compte pour choisir entre les 2 options.

#### PROTHÈSES ARTICULAIRES ET RISQUE INFECTIEUX: RÔLE PRÉPONDÉRANT DE LA CORTICOTHÉRAPIE

Un arrêt temporaire des traitements de fond biologiques est classiquement recommandé avant des interventions chirurgicales lourdes telles que la mise en place de prothèses. Cette recommandation est consécutive à la crainte d'infections pouvant avoir des conséquences extrêmement graves chez des sujets immunodéprimés. Pour autant, son bien-fondé est mal étayé et, de plus, le risque pourrait varier selon le type de molécules employées puisque les modes d'action sont différents.

Tableau 2: Risque relatif ajusté (IC 95%) d'infection prothétique selon la dose de corticoïdes.

	Risque relatif ajusté	p
Pas de corticoïde	Référence	-
≤ 5mg/j	1,28 (0,89-1,85)	0,18
5-10mg/j	1,22 (0,77-1,92)	0,40
> 10mg/j	2,17 (1,18-3,99)	0,01

Une analyse rétrospective américaine des données de 8.694 sujets atteints de PR chez qui une prothèse de genou ou de hanche avait été mise en place entre 2006 et 2014 a été menée afin de vérifier tout cela (8). Elle montre qu'environ 10% des sujets ont développé une infection sévère (nécessitant une hospitalisation) endéans les 30 jours de l'intervention (8). Ce pourcentage n'est pas influencé par la nature de la biothérapie reçue au cours des mois précédant l'intervention (2 mois pour l'infliximab, l'étanercept, l'adalimumab, le tocilizumab et l'abatacept; 4 mois pour le rituximab). À 12 mois, il est fait état de 3,1 infections de prothèse/100 patients, ici encore sans différence entre les différentes biothérapies.

### LA CORTICOTHÉRAPIE, VOILÀ L'ENNEMI

L'élément très intéressant de ce travail présenté par Michael George (Philadelphie, États-Unis) est la démonstration d'un rôle indiscutable de la corticothérapie dans la survenue des infections. Ce risque est déjà perceptible dès 5mg de prednisone ou équivalent, et pour 10mg et plus, on rapporte une incidence plus que doublée d'infections de prothèse (**Tableau 2**).

En l'état, l'étude ne permet pas de séparer les résultats entre les patients avec arrêt ou avec poursuite de la biothérapie, mais il semble a priori préférable de réduire la durée d'arrêt de la biothérapie utilisée plutôt qu'instaurer

ou augmenter une corticothérapie pour que le patient ne pâtit pas de cet arrêt temporaire. Une sous-analyse portant spécifiquement sur l'abatacept montre d'ailleurs que les mêmes deux types de risques infectieux ne sont pas augmentés lorsque l'arrêt n'intervient que 4 semaines avant l'intervention et documente également l'existence d'une relation dose-dépendante entre corticoïde et infections (9). Globalement, tout cela montre que la corticothérapie a plus d'impact sur le risque infectieux que la nature de la biothérapie utilisée avant l'intervention et que les classiques fenêtres thérapeutiques pré-intervention peuvent probablement être raccourcies, voire supprimées.

### Références

1. Park JK, Shin K, Ha JY, et al. Temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks improves immunogenicity of seasonal Influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69 (suppl 10) Abstract 827.
2. Curtis JR, Chen R, Li Z, et al. The impact of the duration of bisphosphonate drug holidays on hip fracture rates. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10) Abstract 828.
3. Chambers CD, Johnson DL, Luo Y, et al. Serious or opportunistic infections in infants born to pregnant women with rheumatoid arthritis and treated with a biologic medication. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10) Abstract 1785.
4. Landewé RBM, Sieper J, Mease PJ, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10) Abstract 1787.
5. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1967-75.
6. Lei GH, Zeng C, Wei J, et al. Dose intra-articular injection of corticosteroids increase the risk of knee osteoarthritis progression? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2017;69 (suppl 10) Abstract 1788.
7. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et al. Comparison of individually tailored vs systematic rituximab regimens to maintain ANCA-associated vasculitis remissions: results of a prospective, randomized-controlled, phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69 (suppl 10) Abstract 2754.
8. George MD, Baker J, Winthrop K, et al. Comparative risk of biologic therapies in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective arthroplasty. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10): Abstract 2755.
9. George MD, Baker J, Winthrop K, et al. Timing of abatacept infusions before elective arthroplasty and the risk of post-operative infection. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10): Abstract 2786.

# Prolia®

P.P. 180,25 €

7,90 EUR ou 11,90 EUR\*  
pour vos patientes  
pour 6 mois de traitement

## Pour elle, il n'y a pas de petites chutes

Fracture  
de la hanche<sup>1</sup>



Fracture  
non vertébrale<sup>1</sup>



Nouvelle fracture  
vertébrale<sup>1</sup>



**Prolia 60 mg solution injectable en seringue préremplie 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Prolia 60 mg solution injectable en seringue préremplie. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque seringue préremplie contient 60 mg de denosumab dans 1 mL de solution (60 mg/mL). Le denosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. **Excipient à effet notoire :** Chaque mL de solution contient 47 mg de sorbitol (E420). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore à légèrement jaune. **4. INFORMATIONS CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures (voir rubrique 5.1). Chez les hommes atteints de cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif, Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales. **4.2 Posologie et mode d'administration : Posologie :** La posologie recommandée de Prolia est de 60 mg administrée en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D (voir rubrique 4.4). Les patients traités par Prolia doivent recevoir la notice et la carte d'information au patient. La durée totale optimale d'un traitement anti-résorbeur de l'ostéoporose (y compris le denosumab et les bisphosphonates) n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être ré-évaluée périodiquement sur la base des bénéfices et des risques potentiels liés à la prise du denosumab chez chaque patient, particulièrement après 5 ans de traitement ou plus (voir rubrique 4.4). **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 pour les recommandations relatives à la surveillance de la calcémie). **Insuffisance hépatique :** La sécurité et l'efficacité du denosumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). **Population âgée (≥ 65 ans) :** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. **Population pédiatrique :** Prolia ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité de Prolia n'ont pas été étudiées chez ces patients. Chez l'animal, l'inhibition du complexe RANK/RANK ligand (RANKL) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire (voir rubrique 5.3). **Mode d'administration :** Par voie sous-cutanée. L'administration doit être réalisée par une personne formée de manière appropriée à la technique d'injection. Pour les instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination, voir rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Hypocalcémie (voir rubrique 4.4). **4.8 Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquents avec Prolia (retrouvés chez plus d'un patient sur dix) sont les douleurs musculo-squelettiques et les douleurs aux extrémités. Des cas peu fréquents de cellulite, de rares cas d'hypocalcémie, d'hypersensibilité, d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture fémorale atypique (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8 - Description de certains effets indésirables) ont été observés chez les patients traités par Prolia. **Résumé des effets indésirables :** Les données ci-dessous (tableau 1) décrivent les effets indésirables rapportés dans le cadre d'essais cliniques de phase II et III chez des patients atteints d'ostéoporose et de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif ; et/ou les effets indésirables issus de notifications spontanées. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables (voir ci-dessous) : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence et de classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Tableau 1. Effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'ostéoporose et des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif : **Infections et infestations :** Fréquent : Infection du tractus urinaire, Infection des voies respiratoires supérieures ; Peu fréquent : Diverticulite<sup>1</sup>, Cellulite<sup>1</sup>, Infection de l'oreille. **Affections du système immunitaire :** Rare : Hypersensibilité médicamenteuse<sup>1</sup>, Réaction anaphylactique<sup>1</sup>. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Rare : Hypocalcémie<sup>1</sup>. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Sciatique. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Constipation, Gêne abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : Rash, Eczéma. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Très fréquent : Douleurs dans les membres, Douleur musculo-squelettique<sup>1</sup> ; Rare : Ostéonécrose de la mâchoire<sup>1</sup>, Fractures fémorales atypiques<sup>1</sup> ; Fréquence indéterminée : Ostéonécrose du conduit auditif externe<sup>2</sup>. <sup>1</sup> Voir paragraphe Description de certains effets indésirables. <sup>2</sup> Voir rubrique 4.4. L'analyse des données poolées de l'ensemble des études cliniques de phase II et de phase III, contrôlées contre placebo, a mis en évidence la survenue d'un syndrome pseudo-grippal avec un taux brut d'incidence de 1,2 % dans le groupe denosumab et de 0,7 % dans le groupe placebo. Bien que cette différence ait été identifiée par une analyse poolée, elle n'a pas été mise en évidence par une analyse stratifiée. **Description de certains effets indésirables : Hypocalcémie :** Au cours de deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, une diminution de la calcémie (< 1,88 mmol/L) après administration de Prolia a été observée chez environ 0,05 % des patientes (2 sur 4 050). Il n'a pas été rapporté de diminution de la calcémie (< 1,88 mmol/L) ni dans les deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des patients recevant un traitement hormono-ablatif, ni dans l'essai clinique de phase III contrôlé contre placebo mené chez des hommes atteints d'ostéoporose. Après commercialisation, de rares cas d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été signalés principalement chez des patients ayant un risque élevé d'hypocalcémie, traités par Prolia, la majorité des cas survenant durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement. Les exemples de manifestations cliniques d'hypocalcémie symptomatique sévère incluent un allongement de l'intervalle QT, une tétanie, des convulsions et un état mental altéré (voir rubrique 4.4). Les symptômes d'hypocalcémie au cours des études cliniques avec le denosumab incluaient des paresthésies ou des raideurs musculaires, des contractions, des spasmes et des crampes musculaires. **Infections cutanées :** Dans les essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo, l'incidence globale des infections cutanées a été similaire dans les groupes placebo et Prolia, que ce soit chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (placebo [1,2 %, 50 sur 4 041] versus Prolia [1,5 %, 59 sur 4 050]) ; chez des hommes atteints d'ostéoporose (placebo [0,8 %, 1 sur 120] versus Prolia [0 %, 0 sur 120]) ; et chez les patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif (placebo [1,7 %, 14 sur 845] versus Prolia [1,4 %, 12 sur 860]). Des infections cutanées nécessitant une hospitalisation, correspondant principalement à des cas de cellulite, ont été rapportées chez 0,1 % (3 sur 4 041) des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique recevant le placebo versus 0,4 % (16 sur 4 050) de celles recevant Prolia. L'incidence des infections cutanées rapportées comme graves a été similaire dans les groupes placebo (0,6 %, 5 sur 845) et Prolia (0,6 %, 5 sur 860) au cours des essais menés dans le cancer du sein et de la prostate. **Ostéonécrose de la mâchoire :** L'ONM a été rarement rapportée, chez 16 patients, dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'ostéoporose et chez des patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif incluant un total de 23 148 patients (voir rubrique 4.4). Treize de ces cas d'ONM sont survenus chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique pendant l'extension de l'essai clinique de phase III allant jusqu'à 10 ans de traitement par Prolia. L'incidence de l'ONM était de 0,04 % à 3 ans, 0,06 % à 5 ans et 0,44 % à 10 ans de traitement par Prolia. Le risque d'ONM a augmenté avec la durée de l'exposition à Prolia. **Fractures atypiques du fémur :** Dans le programme d'études cliniques menées dans l'ostéoporose, des fractures fémorales atypiques ont été rapportées, avec une fréquence rare, chez les patients traités par Prolia (voir rubrique 4.4). **Diverticulite :** Une différence dans la survenue des événements indésirables de type diverticulite a été observée (1,2 % denosumab, 0 % placebo) dans un seul essai clinique de phase III contrôlé contre placebo, mené chez des patients atteints de cancer de la prostate recevant un traitement anti-androgénique. L'incidence de diverticulite a été comparable entre les groupes de traitements que ce soit chez les femmes ménopausées ou les hommes atteints d'ostéoporose, et chez les femmes atteintes de cancer du sein non-métastatique traitées par un inhibiteur de l'aromatase. **Réactions d'hypersensibilité liées au médicament :** Après commercialisation, de rares événements d'hypersensibilité liés au médicament, incluant rash, urticaire, gonflement du visage, érythème et des réactions anaphylactiques ont été rapportés chez des patients recevant Prolia. **Douleurs musculo-squelettiques :** Des douleurs musculo-squelettiques, y compris des cas graves, ont été rapportées chez des patients traités par Prolia après la commercialisation. Dans les essais cliniques, les douleurs musculo-squelettiques étaient très fréquentes dans le groupe denosumab et dans le groupe placebo. Les douleurs musculo-squelettiques ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient peu fréquentes. **Autres populations particulières : Insuffisance rénale :** Au cours des essais cliniques, en l'absence de supplémentation en calcium, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 mL/min) ou dialysés ont présenté un risque plus élevé de développer une hypocalcémie. Un apport adapté de calcium et de vitamine D est important chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance ; EUROSTATION II ; Place Victor Horta, 40/40 ; B-1060 Bruxelles ; www.afmps.be ; adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments ; Villa Louvigny - Allée Marconi ; L-2120 Luxembourg ; http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** s.a. Amgen, 5 Avenue Ariane, B-1200 Bruxelles, tél 02/775.27.11. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** EU/1/10/618/003. **Statut légal de délivrance :** Médicament sur prescription médicale. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** septembre 2017.

AMGEN

\* 7,90 EUR pour les bénéficiaires préférentiels et 11,90 EUR pour les bénéficiaires ordinaires ; RRR = Réduction relative des risques  
1. Cummings ST et al. N Engl J Med 2009;361:756-765 - Réduction du risque relatif de fractures dans l'étude FREEDOM - n = 7.808  
E.R. s.a. Amgen Avenue Ariane 5, 1200 Bruxelles - BL-P-162-0815-112318(4) - Date de création 18 octobre 2017

prolia®  
denosumab  
ACT BEFORE IMPACT

# CONSENSUS SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUFFRANT D'INSTABILITÉ LATÉRALE DE LA CHEVILLE

Frederick Michels, Filip Stockmans, Giovanni Matricali

Service d'Orthopédie, AZ Groeninge et UZ Leuven

Cet article est basé sur une étude publiée récemment dans la revue de l'*European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery & Arthroscopy* (1). Les résultats de cette étude ont été présentés en septembre à Bordeaux, lors du congrès de l'*Ankle Instability Group* de l'*ESSKA-AFAS*. À cette occasion, des spécialistes issus de 32 pays s'étaient réunis pour aborder un thème précis, intitulé *New Insights in the Treatment of Chronic Ankle Instability*.

## INTRODUCTION

Les entorses de la cheville sont les blessures sportives les plus fréquentes. Si la plupart des patients peuvent reprendre leurs activités normales dans les 4 à 8 semaines, 10 à 30% développent une instabilité chronique qui nécessite un traitement complémentaire. Dans un premier temps, ce traitement est non chirurgical. Des exercices de stabilisation et de proprioception sous la supervision d'un kinésithérapeute sont ici indiqués. Si cette stratégie ne permet pas d'obtenir une amélioration suffisante, une intervention chirurgicale doit toutefois être envisagée. Depuis quelques années, les procédures mini-invasives sont de plus en plus utilisées (2). L'introduction de ces nouvelles techniques a élargi nos possibilités, mais de nombreuses questions persistent (**Tableau 1**), auxquelles il est malheureusement extrêmement difficile de répondre au moyen d'études scientifiques factuelles. En attendant que de nouvelles études soient menées, il est intéressant de voir s'il existe actuellement des positions convergentes entre les spécialistes concernés. Les points de discussion sont également très intéressants et illustrent la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Tableau 1: Questions relatives à la prise en charge de l'instabilité latérale de la cheville.

Quelles sont les techniques d'imagerie utiles?
Quels sont les patients qui entrent en ligne de compte pour une opération?
Une intervention chirurgicale est-elle envisageable pour les patients présentant une instabilité fonctionnelle?
À partir de quel moment peut-on envisager une intervention chirurgicale?
Quelles sont les indications d'une reconstruction?
Certains facteurs liés au patient influencent-ils le choix de la technique chirurgicale à utiliser?
Comment évaluer une instabilité sous-talienne?
Est-il préférable de reconstruire à la fois le ligament talo-fibulaire antérieur (LTFA) et le ligament calcanéofibulaire (LCF)?

L'étude sur laquelle nous nous appuyons visait à définir des directives sur la base de la littérature actuelle et d'un questionnaire envoyé à 32 chirurgiens orthopédiques. Tous les chirurgiens participants sont spécialisés en chirurgie du pied et de la cheville ou en chirurgie du sport. Ils jouissent d'une grande expérience clinique dans

le domaine de l'instabilité de la cheville et ont publié des travaux scientifiques à ce sujet. Un pourcentage de réponse de 94% (30/32) a été obtenu. Au total, les participants avaient contribué à 123 publications évaluées par les pairs à propos de l'instabilité de la cheville.

Les définitions suivantes ont été utilisées dans l'étude (3):

- **instabilité fonctionnelle de la cheville:** sensation subjective de dérobement de la cheville, alors qu'aucune anomalie n'est constatée au niveau de la mobilité du talus par rapport au tibia;
- **instabilité mécanique de la cheville:** laxité pathologique de l'articulation tibio-talienne, associée à une sensation de dérobement de la cheville;
- **réparation ligamentaire:** suture des ligaments articulaires endommagés (par ex. procédure de Broström) (4);
- **reconstruction ligamentaire:** remplacement des ligaments articulaires endommagés par d'autres tissus (locaux, autogreffe, allogreffe). Une reconstruction peut être anatomique ou non anatomique. À l'heure actuelle, les reconstructions non anatomiques (par ex. téno-dèse) sont moins recommandées, car elles influencent la biomécanique normale et peuvent, de ce fait, contribuer à une usure précoce. Aussi ne seront-elles pas abordées dans la suite de cet article.

### IMAGERIE PRÉOPÉRATOIRE

Il est recommandé d'effectuer systématiquement les radiographies suivantes: clichés de la cheville en position debout (latéral, antéropostérieur, mortaise) et clichés bilatéraux comparatifs de l'axe de l'arrière-pied (3, 5).

L'utilisation de clichés en stress n'est pas systématique. Les clichés en stress ont une haute spécificité, mais une faible sensibilité. Parmi les participants à notre étude, 60% n'ont pas recours à ce type de radiographies. Ils se fient davantage à leur propre évaluation clinique.

Quelque 87,6% des répondants ont déclaré utiliser régulièrement l'IRM. Cette technique offre un avantage complémentaire, puisqu'elle permet également de visualiser les lésions associées (par ex. lésions du cartilage, œdème osseux, souris articulaires, etc.).

### INSTABILITÉ FONCTIONNELLE DE LA CHEVILLE

Les causes de l'instabilité fonctionnelle de la cheville ne sont pas encore totalement connues. Plusieurs hypothèses ont été avancées: troubles proprioceptifs et musculaires, tissu cicatriciel, ligaments articulaires endommagés, instabilité sous-talienne non identifiée et micro-instabilité. En réalité, les dernières causes citées peuvent également être considérées comme de nature mécanique. La grande

majorité (86,7%) des spécialistes participants estimaient qu'une intervention chirurgicale pouvait être envisagée, mais seulement après une période d'au moins 3 à 6 mois de traitement non chirurgical (supervision par un kinésithérapeute, exercices de renforcement des stabilisateurs actifs de la cheville, exercices de proprioception). Avant d'avoir recours à la chirurgie, il importe de vérifier la présence éventuelle d'autres problèmes pouvant expliquer les symptômes, comme un raccourcissement du muscle gastrocnémien, un pincement des parties molles, des lésions des tendons péroniers et une coalition tarsienne. Compte tenu de l'incertitude entourant la cause de l'affection, les avis divergeaient quant à la technique chirurgicale à utiliser. Dans l'ensemble, les spécialistes préconisaient toutefois une approche endoscopique, qui permet de mieux évaluer le problème.

### INSTABILITÉ MÉCANIQUE DE LA CHEVILLE

Pour les patients présentant une instabilité mécanique, une intervention chirurgicale était envisagée après au moins 3 mois de traitement non chirurgical. Dans notre étude, une réparation ligamentaire demeurait l'option privilégiée par 76,7% des spécialistes interrogés.

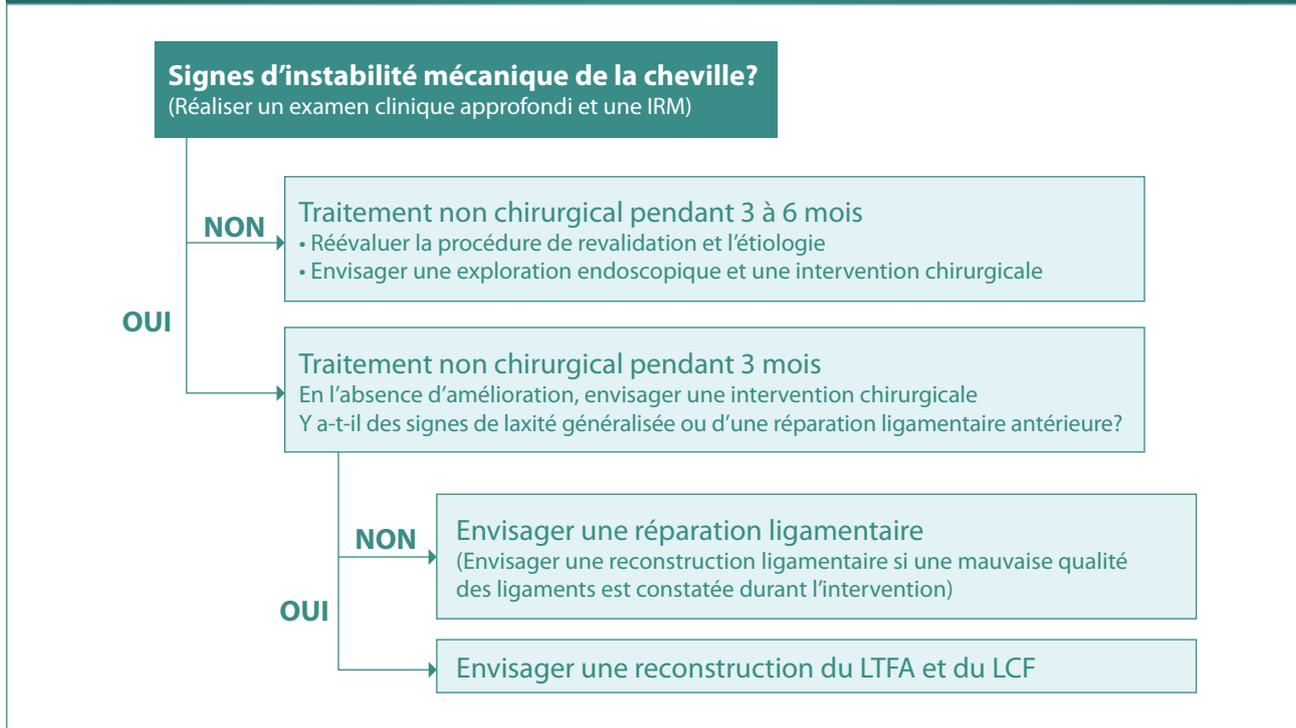
### FACTEURS LIÉS AU PATIENT

Différents facteurs susceptibles d'influencer le choix du traitement ont été décrits dans la littérature. Dans l'étude, les spécialistes participants ont été interrogés à propos des facteurs suivants: obésité, osselet > 1cm, sport de haut niveau, hyperlaxité ligamentaire généralisée, radiographie en stress positive, lésion du ligament calcanéo-fibulaire à l'IRM et mauvaise qualité des ligaments constatée durant l'intervention. Une reconstruction était préférée à une réparation ligamentaire uniquement en cas d'hyperlaxité ligamentaire généralisée ou de mauvaise qualité des ligaments constatée pendant l'opération. Lorsqu'une réparation ligamentaire était planifiée, les spécialistes choisissaient généralement de réparer à la fois le ligament talo-fibulaire antérieur et le ligament calcanéo-fibulaire.

### INSTABILITÉ SOUS-TALIENNE

La biomécanique et l'anatomie de l'articulation sous-talienne sont plus complexes que celles de l'articulation tibio-talienne. L'instabilité sous-talienne est toujours très difficile à observer. À l'examen clinique, elle est difficile à distinguer d'une instabilité tibio-talienne, étant donné leur présence souvent concomitante. La radiographie en stress de l'articulation sous-talienne est parfois utilisée, mais sa fiabilité est sérieusement remise en question. À l'avenir, un examen en 3 dimensions pourrait être d'une réelle utilité à cet égard. Pour l'instant, le diagnostic et le traitement

Figure 1: Algorithme de traitement.



de l'instabilité sous-talienne font toujours l'objet de nombreuses discussions entre les spécialistes. Des études plus approfondies sont nécessaires pour apporter davantage d'éclaircissements à ce sujet.

## CONCLUSION

Les résultats de cette étude mettent en lumière plusieurs points de convergence entre les experts. Sur la base de ces positions communes, un algorithme de traitement a été proposé (**Figure 1**). Dans l'attente de nouvelles études scientifiques factuelles dans ce domaine, cet algorithme peut servir de directive pour la prise en charge des patients souffrant d'instabilité latérale de la cheville.

## Références

1. Michels F, Pereira H, Calder J, Matricali G, Glazebrook M, Guillo S, Karlsson J; ESSKA-AFAS Ankle Instability Group. Searching for consensus in the approach to patients with chronic lateral ankle instability: ask the expert. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017 Apr 25. doi: 10.1007/s00167-017-4556-0.
2. Michels F, Cordier G, Guillo S, Stockmans F; ESSKA-AFAS Ankle Instability Group. Endoscopic ankle lateral ligament graft anatomic reconstruction. *Foot Ankle Clin* 2016;21:665-80.
3. Guillo S, Bauer T, Lee JW, et al. Consensus in chronic ankle instability: aetiology, assessment, surgical indications and place for arthroscopy. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99:S411-419.
4. Broström L. Sprained ankles. V. Treatment and prognosis in recent ligament ruptures. *Acta Chir Scand* 1966;132:537-50.
5. Tourné Y, Besse JL, Mabit C. Chronic ankle instability. Which tests to assess the lesions? Which therapeutic options? *Orthop Traumatol Surg Res* 2010;96:433-46.

# La puissance en marche!

	Prix public €	Ticket modérateur €	
		normal	préf.
30 mg x 7 compr	8,33		
30 mg x 28 compr	12,77	2,87	1,72
30 mg x 98 compr	29,71	8,04	4,78
60 mg x 7 compr	13,28		
60 mg x 28 compr	42,54		
60 mg x 98 compr	41,44	10,83	6,44
90 mg x 5 compr	9,48		
90 mg x 28 compr	21,98	6,06	3,64
90 mg x 98 compr	43,44	11,31	6,72
120 mg x 7 compr	13,28		
120 mg x 28 compr	42,54		



 **Bon pour votre profil**  
 **100% original et bon marché**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** ARCOXIA 30 mg comprimés pelliculés. ARCOXIA 60 mg comprimés pelliculés. ARCOXIA 90 mg comprimés pelliculés. ARCOXIA 120 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 30, 60, 90 ou 120 mg d'etoricoxib. Excipients à effet notoire : comprimé à 30 mg : 1,3 mg de lactose (sous forme monohydraté); comprimé à 60 mg : 2,7 mg de lactose (sous forme monohydraté); comprimé à 90 mg : 4,0 mg de lactose (sous forme monohydraté); comprimé à 120 mg : 5,3 mg de lactose (sous forme monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés (comprimés). Comprimés à 30 mg : comprimés biconvexes, en forme de pomme, de couleur bleu-vert, avec l'inscription "101" sur une face et "ACX 30" sur l'autre. Comprimés à 60 mg : comprimés biconvexes, en forme de pomme, de couleur vert foncé, avec l'inscription "200" sur une face et "ARCOXIA 60" sur l'autre. Comprimés à 90 mg : comprimés biconvexes, en forme de pomme, de couleur blanche, avec l'inscription "202" sur une face et "ARCOXIA 90" sur l'autre. Comprimés à 120 mg : comprimés biconvexes, en forme de pomme, de couleur vert pâle, avec l'inscription "204" sur une face et "ARCOXIA 120" sur l'autre. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Arcoxia est indiqué chez les adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la spondylarthrite ankylosante (SA) et soulagement de la douleur et des signes inflammatoires associés à la crise de goutte. Arcoxia est indiqué chez les adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus dans le traitement de courte durée de la douleur modérée associée à une chirurgie dentaire. La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3, 4.4). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires de l'etoricoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1). **Arthrose** La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour. Chez certains patients, lorsque le soulagement des symptômes est insuffisant, une augmentation de la dose à 60 mg une fois par jour peut améliorer l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique, d'autres traitements doivent être envisagés. **Polyarthrite rhumatoïde** La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Chez certains patients, lorsque le soulagement des symptômes est insuffisant, une augmentation de la dose à 90 mg une fois par jour peut améliorer l'efficacité. Une fois le patient stabilisé, une diminution de la dose à 60 mg une fois par jour peut être appropriée. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique, d'autres traitements doivent être envisagés. **Spondylarthrite ankylosante** La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Chez certains patients, lorsque le soulagement des symptômes est insuffisant, une augmentation de la dose à 90 mg une fois par jour peut améliorer l'efficacité. Une fois le patient stabilisé, une diminution de la dose à 60 mg une fois par jour peut être appropriée. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique, d'autres traitements doivent être envisagés. **Douleur aiguë** Pour les cas de douleur aiguë, l'etoricoxib ne devra être utilisé que pendant la phase symptomatique aiguë. **Arthrite goutteuse aiguë** La dose recommandée est de 120 mg une fois par jour. Lors des essais cliniques, l'etoricoxib a été administré pendant 8 jours. **Douleur post-opératoire après chirurgie dentaire** La dose recommandée est de 90 mg une fois par jour, limitée à 3 jours au maximum. Certains patients peuvent avoir besoin d'un antalgique post-opératoire en plus d'ARCOXIA pendant la période de traitement de 3 jours. Des doses supérieures à celles recommandées pour chacune des indications n'ont pas, soit démontré d'efficacité supplémentaire, soit été étudiées. Par conséquent : Dans l'arthrose, la dose de 60 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. Dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, la dose de 90 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. Dans l'arthrite goutteuse aiguë, la dose de 120 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. La durée du traitement se limitera à 8 jours maximum. Dans la douleur post-opératoire après chirurgie dentaire, la dose de 90 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. La durée du traitement se limitera à 3 jours au maximum. **Populations particulières Patients âgés** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé. Comme avec d'autres médicaments, la prudence est requise chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). **Patients avec insuffisance hépatique** Quelle que soit l'indication, chez les patients ayant une atteinte hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), la dose de 60 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. Chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), la dose de 30 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. L'expérience clinique est particulièrement limitée chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée et la prudence est recommandée. Il n'y a aucune expérience clinique chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère (score de Child-Pugh  $\geq 10$ ); par conséquent, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez ces patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). **Patients avec insuffisance rénale** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $\geq 30$  ml/min (voir rubrique 5.2). L'utilisation d'etoricoxib est contre-indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4). **Population pédiatrique** L'etoricoxib est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans (voir rubrique 4.3). **Mode d'administration** ARCOXIA est administré par voie orale et peut être pris avec ou sans aliments. Lorsqu'un soulagement rapide est nécessaire, il est à noter que l'efficacité du médicament est plus précoce si l'etoricoxib est administré sans aliments. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI). \* Patients qui, après la prise d'acide acétylsalicylique ou la prise d'AINS y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2), présentent un bronchospasme, une rhinite aiguë, des polypes nasaux, un œdème de Quincke, une urticaire ou des réactions de type allergique. Grossesse et allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3). Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique  $< 25$  g/l ou score de Child-Pugh  $\geq 10$ ). Clairance de la créatinine estimée  $< 30$  ml/min. Enfants et adolescents de moins de 16 ans. Maladie inflammatoire de l'intestin. Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV). Hypertension artérielle non convenablement contrôlée et dont les valeurs sont, de façon persistante, supérieures à 140/90 mmHg. Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire). **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Dans les essais cliniques, la sécurité d'emploi de l'etoricoxib a été évaluée chez 9295 sujets, dont 6757 atteints d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde (PR), de lombalgies chroniques basses ou de spondylarthrite ankylosante (environ 600 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités pendant au moins un an). Au cours des études cliniques, le profil des effets indésirables a été similaire chez les patients atteints d'arthrose ou de PR traités par l'etoricoxib pendant au moins un an. Dans une étude clinique portant sur la crise de goutte, des patients ont été traités par l'etoricoxib 120 mg une fois par jour, pendant huit jours. Le profil des événements indésirables dans cette étude a été, de façon générale, similaire à celui rapporté dans les études combinées portant sur l'arthrose, la PR et la lombalgie chronique. Dans un programme évaluant la sécurité cardiovasculaire à partir des résultats rassemblés de trois études contrôlées versus comparateur actif, 17 412 patients présentant une arthrose ou une PR ont été traités par l'etoricoxib (60 ou 90 mg) pendant une durée moyenne d'environ 18 mois. Les données de sécurité et les détails de ce programme sont présentés en rubrique 5.1. Dans des études cliniques portant sur la douleur dentaire aiguë post-opératoire après chirurgie et incluant 614 patients traités par etoricoxib (90 mg ou 120 mg), le profil des événements indésirables dans ces études a été, de façon générale, similaire à celui rapporté dans les études combinées portant sur l'arthrose, la PR et les lombalgies chroniques basses. **Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau** Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo lors des études cliniques, chez des patients atteints d'arthrose, de PR, de lombalgies chroniques basses ou de spondylarthrite ankylosante traités par l'etoricoxib 30 mg, 60 mg ou 90 mg jusqu'à la dose recommandée pendant une période allant jusqu'à 12 semaines dans les études du Programme MEDAL pendant une période allant jusqu'à 3,5 ans, dans les études de courte durée portant sur la douleur aiguë pendant une période allant jusqu'à 7 jours ainsi que depuis la mise sur le marché du médicament (voir tableau I). **Tableau I : Classe de systèmes d'organes Réactions indésirables Catégorie de fréquence\*** Infections et infections alvéolaires: Fréquent ; gastro-entérite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires ; Peu fréquent. Affections hématologiques et du système lymphatique anémie (essentiellement en relation avec des saignements gastro-intestinaux), leucopénie, thrombopénie ; Peu fréquent. Affections du système immunitaire hypersensibilité ; Peu fréquent. Angio-œdème, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et compris choc ; Rare. Troubles du métabolisme et de la nutrition œdème/rétention hydrique ; Fréquent ; augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids ; Peu fréquent. Affections psychiatriques anxiété, dépression, diminution de l'acuité intellectuelle, hallucinations ; Peu fréquent ; confusion ; agitation ; Rare. Affections du système nerveux étourdissements, céphalées ; Fréquent ; dysgueusie, insomnie, paresthésie/hypoesthésie, somnolence ; Peu fréquent. Affections oculaires vision trouble, conjonctivite ; Peu fréquent. Affections de l'oreille et du labyrinthe acouphènes, vertiges ; Peu fréquent. Affections cardiaques palpitations, arythmie ; Fréquent ; fibrillation auriculaire, tachycardie ; Fréquent ; insuffisance cardiaque congestive, modifications non spécifiques de l'ECG, angor, infarctus du myocarde ; Peu fréquent. Affections vasculaires hypertension artérielle ; Fréquent ; bouffées vasomotrices, accident vasculaire cérébral, accident ischémique cérébral transitoire, poussée hypertensive ; vasculature ; Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales bronchospasme ; Fréquent ; toux, dyspnée, épistaxis ; Peu fréquent. Affections gastro-intestinales douleur abdominale ; Très fréquent ; constipation, flatulence, gastrite, brûlures épigastriques/reflux acide, diarrhée, dyspepsie/gêne épigastrique, nausées, vomissements, œsophagie, ulcération buccale ; Fréquent ; ballonnement abdominal, modification du péristaltisme, sécheresse buccale, ulcère gastro-duodénal, ulcères gastriques et compris perforation gastro-intestinale et hémorragie, syndrome du côlon irritable, pancréatite ; Peu fréquent. Affections hépatobiliaires élévation de l'ALAT, élévation de l'ASAT ; Fréquent ; hépatite ; Rare ; insuffisance hépatique ; icteré ; Rare ; Affections de la peau et du tissu sous-cutané ecchymoses ; Fréquent ; œdème facial, prurit, rash cutané, érythème ; Peu fréquent ; syndrome de Stevens-Johnson\*, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ; érythème pigmenté fixe ; Rare ; Affections musculo-squelettiques et systémiques crampes musculaires/spasme, douleur musculo-squelettique/raideur ; Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires élévation de la créatininémie, insuffisance rénale/al térlation rénale ; (voir rubrique 4.4) ; Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration asthénie/fatigue, syndrome pseudo-grippal ; Fréquent ; douleur thoracique ; Peu fréquent. Investigations élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatine phosphokinase, hyperkaliémie, élévation de l'acide urique ; Peu fréquent ; diminution de la natrémie ; Rare ; Catégorie de fréquence : définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée lors des essais cliniques. Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), Fréquent ( $\geq 1/100$ ),  $< 1/100$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ), Rare ( $\geq 1/10000$ ), Très rare ( $< 1/10000$ ). \* Cet effet indésirable a été identifié lors de la surveillance post-commercialisation. La fréquence rapportée a été estimée d'après la fréquence la plus élevée observée dans les données issues des essais cliniques regroupés par indication et dose approuvée. † La catégorie de fréquence « Rare » a été définie selon les recommandations relatives au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (rév. 2, sept. 2009) d'après une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour 0 événement compte tenu du nombre de sujets traités par ARCOXIA dans l'analyse de données de phase III regroupés par dose et indication (N = 15 470). ‡ L'hypersensibilité inclut les termes « allergie », « allergie médicamenteuse », « hypersensibilité médicamenteuse », « hypersensibilité », « hypersensibilité non spécifique », « réaction d'hypersensibilité » et « allergie non spécifique ». § D'après l'analyse d'essais cliniques au long cours effectués contre placebo et comparateur actif, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été associés à un risque accru d'événements artériels thrombotiques graves, dont infarctus du myocarde et accident ischémique cérébral. D'après les données existantes, l'augmentation du risque absolu pour de tels événements ne devrait pas dépasser 1 % par an (peu fréquent). Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation d'AINS et ne peuvent être exclus pour l'etoricoxib : néphrotoxique et compris néphrite interstitielle et syndrome néphrotique. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles (Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail: [adversedrugreactions@afg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afg-afmps.be)) ; **Luxembourg** : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** ARCOXIA 30 mg : plaquettes (BE303886), ARCOXIA 60 mg : plaquettes (BE239531) & Façons (BE387387), ARCOXIA 90 mg : plaquettes (BE239547) & Façons (BE387396), ARCOXIA 120 mg : plaquettes (BE239556) & Façons (BE387405). **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** ARCOXIA 30 mg, Date de première autorisation : 15.10.2007 / Date de dernier renouvellement : 13.02.2012, ARCOXIA 60, 90, 120 mg, Date de première autorisation : 26.08.2002 / Date de dernier renouvellement : 13.02.2012. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**: 04/2016. **Délivrance**: sur prescription médicale. **DATE DE LA PUBLICITE** : 10/2017. 1. SKP Arcoxia 04/2016. BELUX/ARC/17/09/0008.

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

Heidi Van de Keere

### LE CANAKINUMAB PEUT-IL RÉDUIRE L'INCIDENCE/ LA MORTALITÉ DU CANCER DU POUMON EN CAS D'ATHÉROSCLÉROSE?

Une étude publiée dans *The Lancet* suggère que l'anti-inflammatoire canakinumab peut réduire significativement l'incidence/la mortalité du cancer du poumon chez des patients souffrant d'athérosclérose.

Souvent, les cancers se développent dans des zones d'inflammation chronique. Un traitement inadéquat de l'inflammation pourrait jouer un rôle dans l'apparition et la progression des tumeurs, ainsi que dans la formation de métastases. L'inflammation joue un rôle notable en particulier dans le développement du cancer du poumon. L'activation inflammatoire au niveau du poumon est en partie médiée par l'activation de l'inflammasome NLRP3 (*Nod-Like Receptor Protein 3*), qui induit la production locale d'interleukine-1 $\beta$  active. Ce processus peut contribuer à l'apparition d'une fibrose chronique et d'un cancer. Dans des modèles murins, il a déjà été démontré que l'activation de l'inflammasome et de la pro-interleukine-1 $\beta$  peut stimuler le caractère invasif et la croissance de la tumeur, ainsi que la dissémination des métastases. L'inhibition de l'interleukine-1 $\beta$  pourrait donc constituer une option supplémentaire dans le traitement du cancer, en partie du moins sur une base inflammatoire.

L'équipe de recherche dirigée par Paul M. Ridker a réalisé une analyse complémentaire de l'étude CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) – un essai randomisé qui évalue les effets de l'inhibition de l'interleukine-1 $\beta$  en cas d'athérosclérose –, dans le but de déterminer si l'inhibition, au moyen du canakinumab, d'un produit majeur de l'inflammasome NLRP3 pouvait avoir une influence sur l'incidence du cancer. Pour cette étude randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo, 10.061 patients souffrant d'athérosclérose ont été recrutés. Tous avaient été victimes d'un infarctus du myocarde, n'avaient aucun antécédent de cancer et présentaient des valeurs de protéine C réactive ultra sensible (hsCRP pour high-sensitivity C-reactive protein) supérieures ou égales à 2mg/l. Après randomisation, les sujets ont reçu du canakinumab (50mg, 150mg ou 300mg par voie sous-cutanée,

tous les 3 mois) ou un placebo. Pendant la période de suivi, les chercheurs ont consigné les cas de cancer diagnostiqués. Les concentrations de hsCRP (en moyenne 6mg/l contre 4,2mg/l;  $p < 0,0001$ ) et d'interleukine-6 (3,2 contre 2,6ng/l;  $p < 0,0001$ ) étaient significativement plus élevées chez les sujets chez qui un cancer avait été diagnostiqué durant la période de suivi que chez ceux qui n'avaient pas développé de cancer. Au cours d'un suivi médian de 3,7 ans, le canakinumab, en comparaison avec le placebo, a contribué à une diminution dose-dépendante de respectivement 26-41% et 25-43% des concentrations de hsCRP et d'interleukine-6 ( $p$  à chaque fois  $< 0,0001$ ). La mortalité globale par cancer ( $n = 196$ ) était nettement plus faible dans le groupe englobant tous les sujets ayant reçu du canakinumab que dans le groupe témoin ( $p = 0,0007$ ). L'incidence du cancer du poumon ( $n = 129$ ) était significativement inférieure dans le groupe qui avait reçu 150mg et 300mg de canakinumab (HR: respectivement 0,61 et 0,33). La mortalité par cancer du poumon était significativement moins élevée dans le groupe ayant reçu 300mg de canakinumab que dans le groupe placebo. Toutefois, les infections potentiellement mortelles ou sepsis ont été plus fréquents chez les sujets sous canakinumab que chez ceux sous placebo. La mortalité globale n'était pas très différente entre les deux groupes.

Ridker et ses collaborateurs estiment que ces résultats suggèrent qu'un traitement anti-inflammatoire par canakinumab, ciblant la voie de signalisation médiée par l'interleukine-1 $\beta$ , pourrait réduire significativement l'incidence/la mortalité du cancer du poumon. D'autres études devront cependant être menées dans le cadre formel du dépistage et du traitement du cancer.

Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:1833-42.

## TOFACITINIB ET ARTHRITE PSORIASIQUE

*The New England Journal of Medicine* publie deux études au sujet du tofacitinib en cas d'arthrite psoriasique. Philip Mease et ses collègues démontrent que le tofacitinib est plus efficace qu'un placebo chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique qui n'ont précédemment pas obtenu de résultats sous DMARD conventionnels. L'équipe de Dafna Gladman arrive à la conclusion que le tofacitinib réduit davantage l'activité de la maladie que le placebo chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique, après une réponse insuffisante sous anti-TNF.

L'arthrite psoriasique touche 6 à 42% des patients souffrant de psoriasis, avec des inflammations au niveau des articulations périphériques, des tendons, des ligaments et du squelette axial. Les recommandations thérapeutiques actuelles préconisent, en traitement initial, des DMARD (*Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs*) synthétiques conventionnels, du type méthotrexate, suivis d'un agent biologique (anti-TNF, inhibiteurs de l'IL-12, de l'IL-23 et de l'IL-17) ou de l'aprémilast chez les patients présentant une réponse inadéquate aux DMARD conventionnels. En outre, ces dernières années, on porte un intérêt croissant aux inhibiteurs des Janus kinases (JAK). Nous savons par exemple aujourd'hui que le tofacitinib influence l'action d'un certain nombre de cytokines impliquées dans la pathogenèse de l'arthrite psoriasique.

Mease et ses collègues rapportent les résultats d'*Oral Psoriatic Arthritis Trial (OPAL) Broaden*, une étude de phase III qui a évalué l'efficacité et la sécurité du tofacitinib par rapport à l'adalimumab chez des patients souffrant d'arthrite psoriasique active, présentant une réponse inadéquate à au moins un DMARD synthétique conventionnel. Après la randomisation (2:2:2:1:1), les patients ont reçu du tofacitinib 5mg 2x/jour par voie orale (n = 107), du tofacitinib 10mg 2x/jour par voie orale (n = 104), de l'adalimumab 40mg/2 semaines SC (n = 106), un placebo + switch aveugle vers 5mg de tofacitinib au bout de 3 mois (n = 52) ou un placebo + switch aveugle vers 10mg de tofacitinib au bout de 3 mois (n = 53). Les critères d'évaluation primaires étaient le nombre de patients présentant une réponse ACR20 (*American College of Rheumatology 20*) ( $\geq 20\%$  d'amélioration par rapport au départ du nombre d'articulations douloureuses ou enflées et d'au moins 3 autres domaines importants sur 5) au bout de 3 mois, et une modification du score HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) au bout de 3 mois. Au bout de 3 mois, les pourcentages de réponse ACR20 atteignaient 50% dans le groupe tofacitinib 5mg et 61% dans le groupe tofacitinib 10mg, versus 33% dans le groupe placebo (p = 0,01 pour 5mg par rapport au placebo; p < 0,001 pour 10mg par rapport au placebo). Dans le groupe adalimumab, le chiffre atteignait 52%. La modification moyenne du score HAQ-DI depuis le début du traitement atteignait -0,35 sous tofacitinib 5mg et -0,40 sous tofacitinib 10mg,

versus -0,18 sous placebo (p = 0,006 pour 5mg par rapport au placebo; p < 0,001 pour 10mg par rapport au placebo); dans le groupe adalimumab, elle était de -0,38.

Mease et ses collègues concluent que l'efficacité du tofacitinib était supérieure au placebo au bout de 3 mois chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique ayant préalablement échoué sous DMARD conventionnels. Ils ont toutefois signalé qu'on a noté davantage d'effets indésirables sous tofacitinib que sous placebo.

Gladman et ses collègues ont présenté les résultats d'*OPAL Beyond*, une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec du tofacitinib chez des patients souffrant d'arthrite psoriasique active, ayant présenté une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF. Après la randomisation (2:2:1:1), 395 patients ont reçu du tofacitinib 5mg 2x/jour (n = 132), du tofacitinib 10mg 2x/jour (n = 132), un placebo avec switch vers 5mg de tofacitinib 2x/jour au bout de 3 mois (n = 66) ou un placebo avec switch vers 10mg de tofacitinib 2x/jour au bout de 3 mois (n = 65). Les critères d'évaluation primaires étaient le pourcentage de patients présentant une réponse ACR20 et une amélioration du score HAQ-DI au bout de 3 mois. 50% des patients du groupe 2 x 5mg de tofacitinib ont obtenu une réponse ACR20. Ce pourcentage atteignait 47% sous 2 x 10mg de tofacitinib et 24% dans les groupes placebo (p < 0,001 pour les deux comparaisons). Les modifications moyennes correspondantes du score HAQ-DI atteignaient -0,39 et -0,35, versus -0,14 (p < 0,001 pour les deux comparaisons).

Gladman et ses collègues concluent que le tofacitinib réduit davantage l'activité de la maladie que le placebo chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique, après une réponse insuffisante sous anti-TNF. Ils ont eux aussi signalé que les effets indésirables étaient plus fréquents sous tofacitinib que sous placebo.

Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50.

Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:1525-36.

## AMYOTROPHIE SPINALE: DANS QUELLE MESURE LES TRAITEMENTS INNOVANTS SONT-ILS PROMETTEURS?

*The New England Journal of Medicine* publie deux études concernant des traitements innovants, générateurs d'un certain espoir pour le traitement de l'amyotrophie spinale. Dans un éditorial annexé, Ans van der Ploeg analyse ce que cela peut signifier pour les patients et leur famille.

L'amyotrophie spinale (AS) est une affection neuromusculaire héréditaire qui entraîne une atrophie musculaire et une insuffisance respiratoire. Les enfants présentant la forme la plus sévère survivent rarement plus de 2 ans. L'affection est due à des anomalies au niveau du gène *Survival Motor Neuron 1* (SMN1). Un gène paralogue, *SMN2*, produit également la protéine SMN, mais en beaucoup moins grande quantité. Toutefois, la présence de plusieurs copies de *SMN2* peut entraîner une production accrue de la protéine SMN normale. Ceci explique le large spectre de sévérité de l'affection. La forme la plus grave et la plus prévalente est l'AS de type 1, qui représente 60% des cas. Deux études présentées dans *The New England Journal of Medicine* se ciblent sur cette forme d'AS. Les approches thérapeutiques dans ces deux études visent un même objectif: augmenter la production d'une protéine SMN normale dans les motoneurons afin d'améliorer la fonction motrice et la survie.

Jerry Mendell et ses collègues ont évalué la thérapie génique, au moyen de l'administration intraveineuse unique d'un adénovirus (scAAV9) comme vecteur dans lequel on a introduit la séquence SMN1 humaine normale. Richard Finkel et ses collègues ont étudié à leur tour l'effet de l'administration intrathécale répétée de nusinersen, un oligonucléotide antisens. Cette étude multicentrique, randomisée, avec contrôle factice, avait été précédée de plusieurs études de phase I-II plus petites chez des enfants souffrant d'AS de type 1 et des enfants âgés de 2-14 ans, souffrant d'AS de type 2 ou 3, avec des résultats globalement favorables. La thérapie génique au moyen de scAAV9 n'est pour le moment pas encore acceptée pour un usage clinique, tandis que la FDA a autorisé, en 2016, l'utilisation du nusinersen chez les enfants et les adultes souffrant d'AS; l'EMA a donné son accord cette année.

Tant Mendell que Finkel ont noté une amélioration significative des résultats moteurs et de la survie. Dans l'étude avec le nusinersen, qui portait sur 112 enfants chez qui les symptômes avaient débuté avant l'âge de 6 mois, significativement plus d'enfants recevant du nusinersen ont obtenu de bons résultats moteurs, comparativement au groupe témoin. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'étude a été arrêtée prématurément. Toutefois, du moins selon

van der Ploeg, des améliorations restent possibles: seuls 8% des enfants pouvaient s'asseoir de manière autonome et seul 1% était capable de se tenir debout. Les meilleurs résultats ont été observés chez les enfants traités dans les 13 semaines suivant le début des symptômes.

L'étude portant sur la thérapie génique avec le scAAV9 était une étude ouverte, de phase I-II, portant sur 15 patients. Trois patients ont reçu une dose faible, et 12 une dose élevée. C'est surtout le groupe «dose élevée» qui a montré des résultats favorables: 9 patients étaient capables de s'asseoir de manière autonome pendant au moins 30 secondes, tandis que 2 étaient capables de marcher à 4 pattes, voire de marcher sans aide. Lors du dernier contact, tous les patients étaient encore en vie à l'âge de 20 mois et, dans le groupe recevant la dose élevée, 7 patients sur 10 n'avaient pas besoin de ventilation.

Selon van der Ploeg, il est difficile de comparer les deux études. Pour elle, un avantage important de la thérapie génique est qu'elle ne nécessite qu'une seule administration, tandis qu'un traitement par nusinersen nécessite des administrations intrathécales répétées, probablement à vie. van der Ploeg souligne encore que le suivi est encore court dans ces deux études, et que la durée des effets est encore incertaine. Si l'expression du gène scAAV9 devait diminuer au fil du temps, il se peut qu'on ne puisse pas répéter cette thérapie, en raison de la présence d'anticorps anti-AAV. Les deux pistes sont prometteuses, mais aucune ne s'avère encore curative à l'heure actuelle. De plus amples études devront démontrer s'il pourrait éventuellement être utile de débiter le traitement avant que les symptômes n'apparaissent, ou de combiner les deux traitements. Enfin, lors de la prise de décisions, il est également important de tenir compte du coût.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32.

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713-22.

van der Ploeg AT. The dilemma of two innovative therapies for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1786-87.

## HYDROXYCHLOROQUINE EN RHUMATOLOGIE: SOUVENT SURDOSÉE

Rebekah Braslow et ses collègues concluent d'une revue rétrospective que les rhumatologues américains prescrivent souvent l'hydroxychloroquine à une dose plus élevée que celle préconisée dans les recommandations actuelles. Les résultats sont publiés dans le périodique *Ophthalmology*.

Voilà déjà plus de 4 siècles que l'hydroxychloroquine fait partie de l'arsenal pharmacothérapeutique dans les pays occidentaux, après que son activité antimalarique a été découverte dans les Andes péruviennes. À l'heure actuelle, ce médicament est essentiellement utilisé en rhumatologie, notamment pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde et du lupus systémique. À côté de cela, de nouvelles indications émergent, notamment dans le cadre du traitement du cancer. La toxicité oculaire de l'hydroxychloroquine, suffisamment connue, impose un suivi ophtalmologique rigoureux de tous les patients traités chroniquement par ce médicament. Les observations des dernières années ont documenté une toxicité rétinienne liée à la dose chez 20% des patients au bout de 20 ans de prise. C'est pour cette raison qu'en 2011, l'*American Academy of Ophthalmology* a formulé des recommandations pour la posologie et le monitoring, afin de définir les patients à haut risque et de mettre au point des tests adaptés pour repérer la toxicité rétinienne. Les recommandations ont été mises à jour en 2016. Celles de 2011 conseillaient la dose de 6,5mg/kg du poids corporel idéal, tandis que la mise à jour de 2016 préconise 5,0mg/kg du poids corporel mesuré.

Étant donné l'utilisation de plus en plus fréquente de l'hydroxychloroquine au sein de la population rhumatologique de patients de la NorthShore University américaine, Rebekah Braslow et ses collègues ont décidé d'analyser les tendances au niveau du comportement de prescription. Concrètement, les investigateurs ont voulu se faire une meilleure idée du respect – ou non – de l'application, par les rhumatologues, des recommandations de 2011 et des adaptations posologiques suggérées en 2016. Pour cette

revue rétrospective, Braslow et son équipe se sont basés sur les dossiers médicaux électroniques disponibles dans un système de soins de santé intégré. Concrètement, les participants étaient tous des patients rhumatologiques qui avaient débuté un traitement par hydroxychloroquine et qui avaient été vus par un ophtalmologue de NorthShore entre 2009 et 2016 (n = 554). Près de 50% d'entre eux avaient commencé avec une dose initiale supérieure à la dose préconisée dans les recommandations de 2011, et 47% recevaient une dose initiale supérieure à la dose préconisée par la mise à jour de 2016. L'introduction de ces recommandations n'a eu aucun effet visible sur la posologie de l'hydroxychloroquine. Une analyse distincte de tous les patients qui recevaient une dose d'entretien au moment de l'étude a révélé une posologie trop élevée chez 297 des 527 patients, selon les recommandations de 2016.

Braslow conclut qu'environ la moitié des patients de la population étudiée recevaient une dose initiale d'hydroxychloroquine supérieure à la dose maximale recommandée et que la dose d'entretien était également trop élevée chez environ la moitié des patients. Toujours selon les auteurs, ces données suggèrent que les recommandations de consensus de 2011 n'ont eu aucun effet visible sur le comportement de prescription des rhumatologues et qu'il y a peu de raisons de croire que la mise à jour de 2016 sera mieux appliquée, à moins qu'on s'attelle à l'optimisation du comportement de prescription.

Braslow R, Shiloach, Macsai M, et al. Adherence to hydroxychloroquine dosing guidelines by rheumatologists. *Ophthalmology* 2017;124:604-8.

## EXERCICE PHYSIQUE ET MORTALITÉ

L'exercice physique, qu'il soit récréatif ou non, est associé à une diminution du risque de décès et du nombre d'événements cardiovasculaires, et ce, dans les pays à revenus faibles, moyens et élevés. C'est ce que suggère une étude de Scott Lear et ses collègues, parue dans *The Lancet*.

Les maladies cardiovasculaires restent la principale cause de décès dans le monde, et leur impact économique est important. En dépit d'une diminution de la mortalité

cardiovasculaire dans les pays à revenus élevés, on a noté une augmentation à l'échelle mondiale de 41% entre 1990 et 2013. Ceci provient surtout d'une augmentation dans

► les pays à revenus faibles et moyens. En effet, à l'heure actuelle, 70% des décès cardiovasculaires enregistrés dans le monde se produisent dans ces pays, où ils constituent la principale cause de mortalité. Les estimations indiquent également qu'un quart (23%) de la population mondiale bouge trop peu, et l'Organisation Mondiale de la Santé veut voir ce pourcentage diminuer de 10% d'ici 2020. Bon nombre d'études conduites dans des pays à revenus élevés ont démontré une relation inverse significative entre l'exercice physique et la morbi-mortalité cardiovasculaire. On dispose de peu de données du même type concernant les pays à revenus faibles et moyens, et elles restent limitées à quelques études. En outre, les études consacrées à l'activité physique se sont surtout ciblées sur l'exercice physique récréatif (fréquent dans les pays à revenus élevés, beaucoup moins dans les pays plus pauvres), et comportaient moins de preuves au sujet d'autres formes d'exercice physique (travaux ménagers, déplacements, activité professionnelle).

Scott Lear et ses collègues présentent, dans *The Lancet*, les résultats de PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiologic*), une étude prospective conduite dans 17 pays ayant différents niveaux de revenus, qui a évalué si l'exercice physique est associé à une diminution du risque de décès et du nombre de maladies cardiovasculaires dans des pays ayant différents niveaux de revenus, et si ces relations varient en fonction de la nature de l'exercice physique. Dans chaque pays, des données au sujet de l'activité physique totale ont été collectées sur base du questionnaire IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*), à propos d'habitants âgés de 35 à 70 ans, provenant tant de régions rurales que de régions urbaines. Les participants présentant des maladies cardiovasculaires préexistantes étaient exclus de l'analyse. La mortalité et les maladies cardiovasculaires ont été consignées durant

en moyenne 6,9 ans de suivi. Les critères cliniques d'évaluation primaires étaient la mortalité plus une maladie cardiovasculaire importante (mortalité cardiovasculaire, infarctus myocardique, AVC ou insuffisance cardiaque), survenant ensemble ou séparément. Les effets de l'exercice physique sur la mortalité et les maladies cardiovasculaires ont été corrigés pour des facteurs sociodémographiques et d'autres facteurs de risque. Entre janvier 2003 et décembre 2010, 168.916 personnes ont été incluses, parmi lesquelles 141.945 ont complété le questionnaire IPAQ en entier. Les analyses se sont limitées à 130.843 participants indemnes de maladies cardiovasculaires préexistantes.

Comparativement à l'exercice physique faible [ $< 600$  équivalents métaboliques (MET)  $\times$  min/semaine ou  $< 150$  min./semaine d'exercice physique d'intensité modérée], l'exercice modéré ( $600-3.000$  MET  $\times$  min. ou  $150-750$  min/semaine) et plus intense ( $> 3.000$  MET  $\times$  min. ou  $> 750$  min./semaine) était associé à une diminution systématique de la mortalité (*hazard ratio*: 0,80 et 0,65;  $p < 0,0001$ ) et des maladies cardiovasculaires importantes (0,86; 0,78-0,93;  $p < 0,001$ ). Une augmentation de l'exercice physique était associée à une diminution du risque cardiovasculaire et de la mortalité cardiovasculaire, et ce, que les pays aient des revenus élevés, moyens ou faibles. En outre, les investigateurs ont constaté que tant l'exercice récréatif que non récréatif produisait cet effet.

Enfin, Lear et ses collègues indiquent que l'augmentation de l'exercice physique constitue une mesure simple, peu onéreuse et largement applicable, à même de réduire la mortalité et les maladies cardiovasculaires dans la population d'âge moyen.

Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet online publication* 21 sept. 2017.

## ARRÊT CARDIAQUE BRUTAL LORS D'UN SPORT DE COMPÉTITION CHEZ LES JEUNES

Un arrêt cardiaque chez des personnes jeunes pratiquant un sport de compétition n'est pas souvent dû à une cardiopathie structurelle. Dès lors, un dépistage ne pourra pas prévenir tous les problèmes de ce type chez des personnes jeunes durant le sport. Telle est la conclusion que Cameron Landry et ses collègues ont tirée d'une étude rétrospective parue dans *The New England Journal of Medicine*.

Un arrêt cardiaque brutal chez des personnes jeunes durant la pratique d'un sport de compétition constitue un événement rare, mais tragique. Bon nombre de disciplines prévoient un dépistage cardiaque, partant de l'hypothèse que la plupart des cas d'arrêt cardiaque brutal durant le sport intensif peuvent être évités en identifiant les personnes à

risque et en les excluant du sport de compétition, ou en prenant des mesures thérapeutiques préventives adaptées dans certaines circonstances. L'incidence rapportée de mort subite cardiaque – arrêt cardiaque brutal entraînant le décès – chez les sujets jeunes ( $< 35$  ans) varie de 1,0 à 6,4 cas/100.000 années-patients. L'incidence de mort subite

► cardiaque durant le sport dans la population générale est estimée à 0,46 cas/100.000 années-patients. L'incidence précise d'arrêt cardiaque brutal chez des sujets jeunes durant le sport n'est toujours pas claire. Ceci peut en partie être attribué à l'imperfection de l'enregistrement des données dans les études antérieures. La plupart des études se sont ciblées sur des personnes qui n'ont pu être réanimées. Les survivants n'ont souvent pas été inclus. On postule que les programmes de dépistage pour les sportifs, visant à prévenir un arrêt cardiaque brutal durant le sport, peuvent identifier les athlètes à risque, mais leur efficacité reste controversée.

Landry et ses collègues ont conduit une étude dans laquelle ils ont tenté de dresser la carte de tous les cas d'arrêt cardiaque brutal lors d'activités sportives, ainsi que leur cause, dans une région spécifique du Canada. Pour cette étude rétrospective, ils se sont penchés sur la *Rescu Epistry cardiac arrest database*, qui contient des données au sujet des arrêts cardiaques extra-hospitaliers rapportés dans cette région. Le but était de se faire une meilleure idée de tous les arrêts cardiaques survenus en dehors de l'hôpital entre 2009 et 2014 chez des personnes de 12-45 ans, durant la pratique d'un sport. Les cas ont été évalués comme un arrêt cardiaque brutal (cause cardiaque) ou un événement résultant d'une cause non cardiaque, et ce, sur la base des rapports des ambulanciers, des hôpitaux, des autopsies et d'interviews des patients et de leurs proches, notamment. Lors d'une observation correspondant en tout à 18,5 millions d'années-personnes, 74 cas d'arrêt cardiaque brutal ont été rapportés durant la pratique d'un sport; 16 d'entre eux se sont produits lors d'un sport de compétition, et 58 durant un sport récréatif. L'incidence d'arrêt cardiaque brutal lors d'un sport de compétition atteignait 0,76 cas/100.000 années-athlètes, 43,8% des athlètes étant encore en vie au moment où ils ont quitté l'hôpital. Parmi ces athlètes de compétition, 2 décès ont été attribués à une cardiomyopathie hypertrophique et aucun à une cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit. Concernant 3 cas d'arrêt cardiaque brutal survenu durant un sport de compétition, les investigateurs pensent que le risque aurait potentiellement pu être détecté si l'athlète avait au préalable bénéficié d'un dépistage.

Les investigateurs concluent que l'arrêt cardiaque brutal dû à une cardiopathie structurelle n'est pas un phénomène fréquent chez les sujets jeunes durant la pratique d'un sport de compétition.

Landry CH, Allan KS, Connelly KA et al. Sudden cardiac arrest during participation in competitive sports. *N Engl J Med* 2017;377:1943-53.

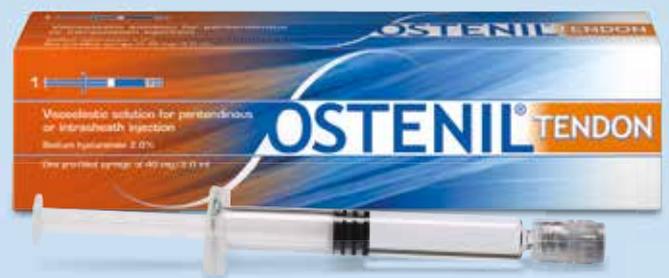


**OSTENIL® TENDON**

## Pour le traitement des douleurs et de la limitation de la mobilité en cas d'affections des tendons.

Le traitement consiste en une série de 2 injections au total, avec un intervalle d'une semaine entre chaque.

OSTENIL® TENDON : 2 % d'acide hyaluronique et du mannitol.



OSTENIL® TENDON est un dispositif médical stérile disponible en pharmacie sous le code CNK : 2907-293. Le code de notification INAMI est disponible, sur demande.

 **TRB CHEMEDICA**

Fabricant :  
TRB CHEMEDICA AG · Boîte postale 1129 · 85529 Haar/München, Allemagne  
info@trbchemedica.be · www.trbchemedica.be

## Utilisation d'Otezla® dans l'arthrite psoriasique: expérience, défis et opportunités

Tel était l'intitulé de la présentation du professeur Rik Lories (KU Leuven) lors d'une réunion scientifique organisée par Celgene.

**T**raiter un patient atteint d'arthrite psoriasique signifie prendre en charge les multiples aspects de cette affection. Parmi eux, on retrouve bien entendu l'atteinte cutanée et articulaire, mais aussi de fréquentes manifestations du syndrome métabolique, en particulier l'obésité et les anomalies glycémiques. La morbi-mortalité cardiovasculaire représente une autre facette de la maladie et ne semble pas uniquement liée aux anomalies métaboliques. Enfin, ont été plus récemment mises en évidence des anomalies neuropsychiques – dépression et tendances suicidaires notamment –, dont la nature primaire (partie intégrante de la maladie) ou secondaire (retentissement de la maladie) reste débattue. La prise en charge efficace et durable des multiples facettes et degrés de sévérité des atteintes possibles représente donc un véritable défi.

### De multiples visages cliniques<sup>1</sup>

Ainsi, sur le plan strictement articulaire, il peut s'agir:

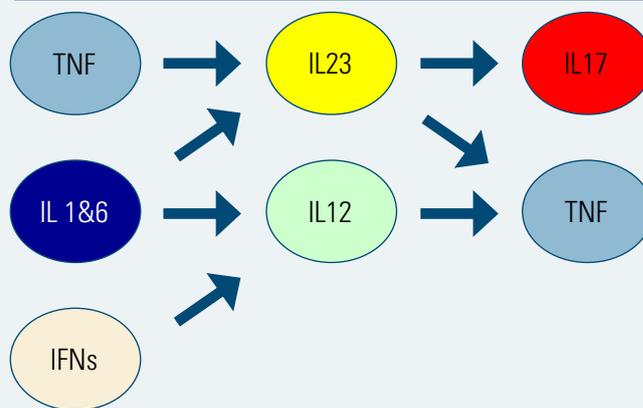
- d'une atteinte touchant plusieurs ou seulement quelques articulations périphériques;
- d'une atteinte limitée aux interphalangiennes proximales et/ou distales des mains ou des pieds, souvent accompagnée de lésions unguéales;
- d'une atteinte axiale évoquant initialement une spondylarthrite;
- d'une atteinte des structures tendineuses isolée (enthésite) ou combinée à une atteinte des articulations des doigts/orteils (dactylite), souvent autant, voire plus handicapante qu'une atteinte articulaire proprement dite.

Ces différentes manifestations peuvent coexister chez un même malade.

### Une certaine simplicité biologique

Versant positif de cette diversité clinique, les différentes atteintes sont sous la dépendance d'un nombre limité de cytokines contre lesquelles nous disposons d'armes efficaces (anti-TNF, anti-IL-12/23 et anti-IL-17). Dans la cascade de mise en jeu des différentes cytokines, l'IL-23 et l'IL-12 semblent jouer un rôle central puisque, directement ou sous l'influence du TNF, de l'IL-1 et de l'IL-6 ainsi que des interférons, elles génèrent notamment du TNF et de l'IL-17, dont la responsabilité dans les atteintes cutanées et articulaires axiales ou périphériques a été clairement démontrée<sup>2</sup> (Figure 1).

Figure 1: L'IL-23 et l'IL-12 semblent jouer un rôle central dans la cascade de mise en jeu des différentes cytokines.



## Focus sur Otezla®

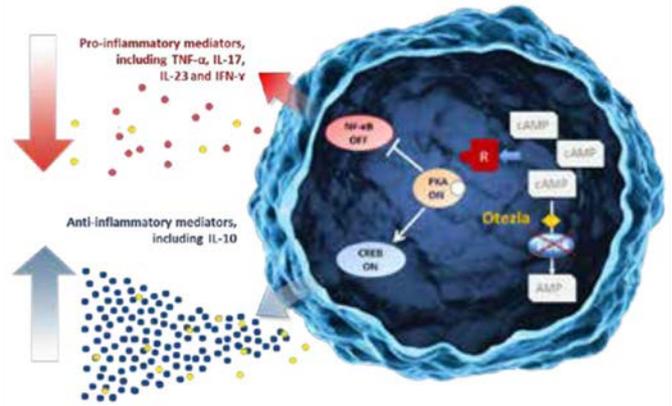
Otezla® est un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 4, une enzyme qui module la production par les cellules immunitaires de plusieurs médiateurs de l'inflammation (**Figure 2**). Elle augmente le relargage de composés pro-inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$ , l'IL-17, l'IL-23 et l'IFN- $\gamma$  et, à l'inverse, diminue celui de composés anti-inflammatoires tels que l'IL-10 et le TGF- $\beta$ . En inhibant cette enzyme, Otezla® contribue donc à diminuer l'inflammation à la fois en réduisant les composés pro-inflammatoires et en augmentant les composés anti-inflammatoires, notamment l'IL-10<sup>3,4</sup>.

Contrairement aux anticorps monoclonaux (biothérapies), qui neutralisent les médiateurs pro-inflammatoires au niveau des protéines effectrices, Otezla® module la production de ces médiateurs au niveau de l'expression de l'ARN messager. Il est possible que cette différence de mode d'action contribue à l'action favorable d'Otezla® à la fois sur les lésions cutanées et sur l'atteinte articulaire<sup>4</sup>.

## Des directives souvent complexes

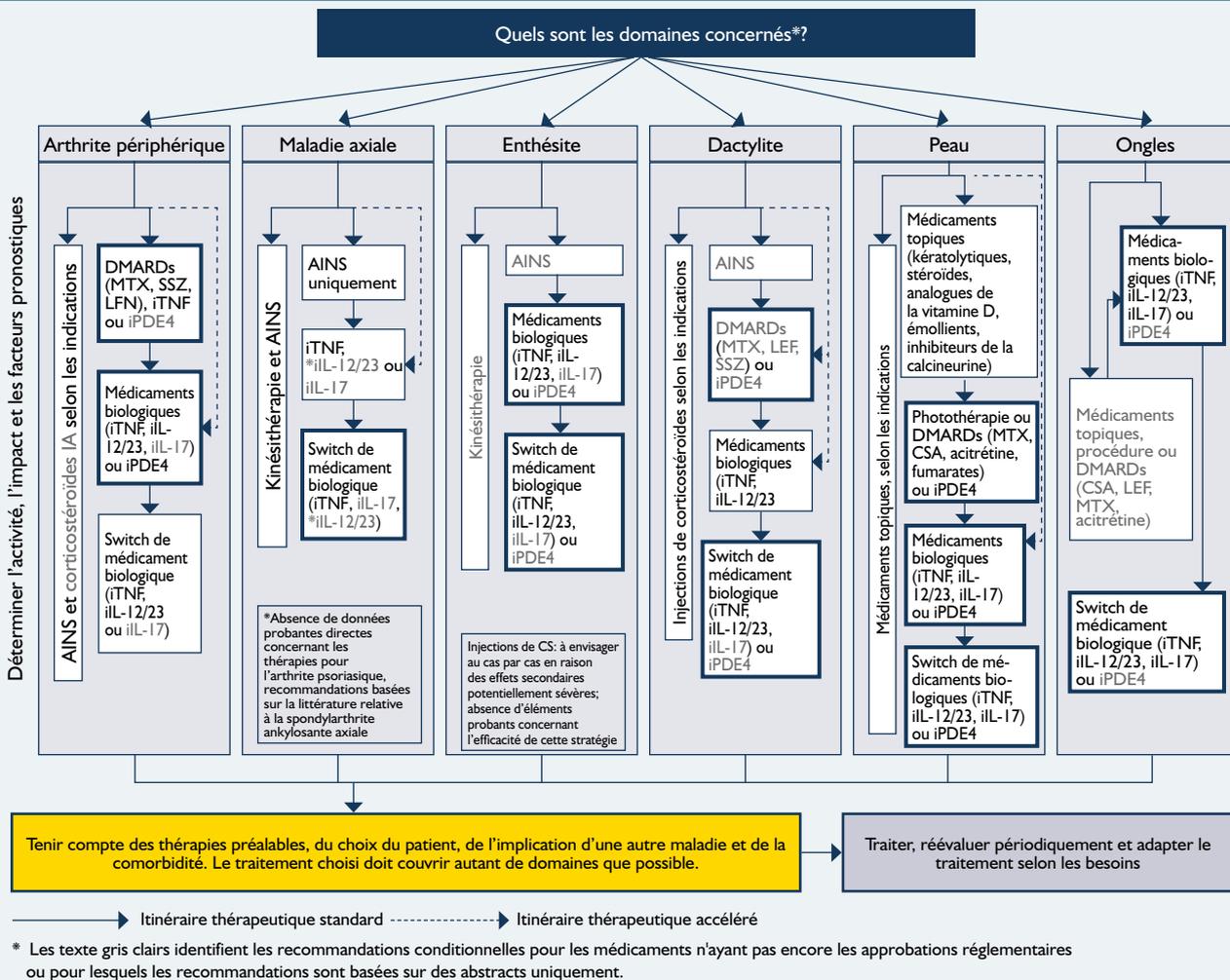
Les directives en vigueur rendent compte de façon plus ou moins évidente de la multiplicité des tableaux cliniques de l'arthrite

**Figure 2:** Otezla® est un inhibiteur de la PDE4<sup>3,4</sup>



psoriasique et des options thérapeutiques à leur opposer. Celles du GRAPPA sont probablement les plus accessibles pour les praticiens car, en se basant sur les principales atteintes possibles, elles sont très parlantes et permettent de proposer rapidement aux patients le traitement le plus approprié à leur état (**Figure 3**).

**Figure 3: Les directives du GRAPPA sont basées sur les principales manifestations de l'arthrite psoriasique<sup>5</sup>.**



L'approche adoptée par l'EULAR est plus difficile d'accès pour le clinicien car le cheminement poursuivi est moins intuitif, basé essentiellement sur un diagnostic initial puis des recommandations qui suivent une gradation progressive des traitements. Pour logique qu'elle soit, cette approche par étape contribue probablement à retarder le moment où le patient accédera aux traitements les plus appropriés à son cas particulier.

## Trois cas cliniques

Pour rendre compte de la diversité des visages cliniques de l'arthrite psoriasique et illustrer l'intérêt d'une prescription adéquate d'Otezla®, trois cas cliniques soigneusement choisis ont été présentés.

- Le premier concerne une consœur ayant un psoriasis cutané et qui développe des douleurs articulaires. Un rhumatologue est consulté et divers traitements sont successivement essayés (AINS, corticoïdes, glucosamine), sans succès durable et avec perte progressive de fonction. Un traitement par méthotrexate est alors mis en œuvre, également sans grand succès. L'apparition d'érosions au niveau des doigts confirme le diagnostic d'arthrite psoriasique qui avait été évoqué. L'essai obligatoire du méthotrexate requis par les autorités de santé ayant été effectué, la patiente est mise sous Otezla®, qui entraîne une réponse cutanée endéans les 3 semaines et une réponse articulaire endéans les 4 semaines, au prix de quelques nausées qui s'atténuent progressivement. La patiente est sous traitement depuis maintenant 12 mois.
- Le deuxième cas fait référence à une dame âgée chez qui les diagnostics de polyarthrite rhumatoïde séronégative et d'arthrite psoriasique ont successivement été envisagés et qui, au fil du temps, a essayé pratiquement tous les traitements disponibles (sulfasalazine, léflunomide, méthotrexate, corticoïdes, étanercept, adalimumab). Elle reçoit encore uniquement méthotrexate et corticoïdes à faible dose en raison de l'existence de nombreuses comorbidités, dont une rhinosinusite infectieuse chronique ayant conduit à l'arrêt des anti-TNF et une ostéoporose traitée par bisphosphonate, ayant entraîné une ostéonécrose de la mâchoire avec création d'une fistule qui s'infecte chaque fois que l'on augmente les doses de méthotrexate pour contrer une poussée inflammatoire. Dès sa mise à disposition, Otezla® a été proposé à cette patiente dont le traitement était clairement sous-optimal. Initiative fructueuse puisque la fistule s'est refermée et que les poussées aiguës de sinusite à répétition ont disparu. En parallèle, l'activité de sa maladie était mieux contrôlée sur le plan cutané et articulaire et l'on constatait une réduction de l'inflammation attestée par une réduction nette de la CRP.
- Le dernier cas clinique est celui d'un homme se plaignant de douleurs au tendon d'Achille et présentant une dactylite des pieds qui empêche toute activité sportive, ce qui perturbe beaucoup cet ancien athlète. Ici encore plusieurs traitements ont été essayés sans succès (AINS, sulfasalazine) et le patient est (dit être?) intolérant au

méthotrexate. La mise sous Otezla® a résolu le problème de l'enthésite en 6 semaines et, dans le même temps, a réduit fortement (mais encore incomplètement) la dactylite. La disparition des douleurs aux pieds a permis la reprise d'activités physiques de loisirs pour la plus grande satisfaction du patient.

Ces trois cas ne doivent pas occulter le fait que le succès n'est pas toujours au rendez-vous, comme par exemple des résultats parfois mitigés dans les atteintes axiales.

### CAS N°1 – Un diagnostic tardif

- Antécédents de psoriasis cutané et de douleurs articulaires
- Traitements antérieurs: AINS, corticoïdes, glucosamine
- Douleur persistante et apparition d'érosions au niveau des doigts
- Confirmation du diagnostic d'arthrite psoriasique
- Initiation du méthotrexate, sans succès
- Initiation d'Otezla®

### CAS N°2 – Un cas compliqué

- Dame âgée
- Nombreuses comorbidités
- Sinusite chronique récidivante
- Fistule buccale avec ostéonécrose de la mâchoire
- Traitements antérieurs: sulfasalazine, léflunomide, méthotrexate, corticoïdes, étanercept, adalimumab
- Initiation d'Otezla®

### CAS N°3 – Des blessures sportives qui ne l'étaient pas

- Ancien athlète
- Antécédents de blessures à répétition
- Présence de douleurs au tendon d'Achille + dactylite des pieds
- Traitements antérieurs: AINS, sulfasalazine
- Initiation d'Otezla®

## En guise de conclusion

Les questions, réflexions et remarques qui ont suivi la présentation attestent de la multiplicité des tableaux rencontrés en pratique clinique et de la difficulté du choix d'une orientation thérapeutique qui soit à la fois rapidement pertinente et durablement efficace. Pour soulager leurs patients, d'aucuns préfèrent la spécificité des biothérapies, d'autres privilégient le spectre plus large de l'immunomodulation. Il n'existe pas de profil typique de patient plus enclin à répondre positivement à Otezla®, même si les enthésites et les dactylites semblent être des indications de choix.

**Au fil des commentaires, il est apparu en tout cas qu'Otezla® pouvait souvent être un moyen de retarder de façon efficace, sûre et durable le passage aux biothérapies, étape considérée à juste titre comme un point de non-retour.**

### Références

1. Moll & Wright. Semin Arthritis Rheum 1973;3(1):55-78.
2. Iwasaki & Medzhitov. Nature Immunology 2015;16:343-53.
3. Summary of product characteristics OTEZLA® - [www.e-compendium.be](http://www.e-compendium.be).
4. Schafer P, et al. Biochemical Pharmacology 2012;83:1583-90.
5. Coates LC, et al. Arthritis Rheumatol 2016. doi: 10.1002/art.39573

Prix public (TVA incl.):  
 Otezla 10, 20, 30 mg 27 comp.: 386,18€  
 Otezla 30mg 56 comp.: 791,29€

**Otezla**<sup>®</sup>  
 (apremilast) 30mg  
 comprimés pelliculés

- ◆ **Mode d'action unique:** seul inhibiteur oral de la PDE4 qui module un réseau de cytokines pro- et anti-inflammatoires<sup>1,2</sup>
- ◆ **Efficacité soutenue sur les multiples manifestations de la PsA:** enthésites, dactylites, peau, ongles...<sup>1-7</sup>
- ◆ **Profil de sécurité favorable:** pas d'augmentation du risque d'infections sévères ou de malignité<sup>\*1,2,8,9</sup>
- ◆ **Oral et simple d'utilisation:** absence de surveillance laboratoire et de dépistage de la tuberculose<sup>1,2</sup>



DÉJÀ PLUS  
 DE 220.000  
 PATIENTS  
 TRAITÉS\*

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. DENOMINATION DU MÉDICAMENT: Otezla 10 mg comprimés pelliculés, Otezla 20 mg comprimés pelliculés, Otezla 30 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'apremilast. Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'apremilast. Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'apremilast. Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 57 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Chaque comprimé pelliculé contient 171 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé de 10 mg rose en forme de losange d'une longueur de 8 mm portant la mention « APR » gravée sur une face et « 10 » sur l'autre face. Comprimé pelliculé de 20 mg marron en forme de losange d'une longueur de 10 mm portant la mention « APR » gravée sur une face et « 20 » sur l'autre face. Comprimé pelliculé de 30 mg beige en forme de losange d'une longueur de 12 mm portant la mention « APR » gravée sur une face et « 30 » sur l'autre face. INFORMATIONS CLINIQUES: Indications thérapeutiques: Rhumatisme psoriasique: Otezla, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur (voir rubrique 5.1 du RCP). Psoriasis: Otezla est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie). Posologie et mode d'administration: Le traitement par Otezla doit être initié par des spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique. Posologie: La dose recommandée d'apremilast est de 30 mg deux fois par jour par voie orale, le matin et le soir à environ 12 heures d'intervalle, sans conditions de prise alimentaire. Un schéma d'initiation du traitement doit être appliqué comme indiqué dans le tableau 1. Aucun nouveau schéma d'initiation n'est nécessaire après ce schéma initial. Tableau 1 : Schéma d'initiation du traitement Jour 1: Matin: 10 mg, Jour 2: Matin: 10 mg, Soir: 10 mg, Jour 3: Matin: 10mg, Soir: 20 mg, Jour 4: Matin: 20 mg, Soir: 20 mg, Jour 5: Matin: 20 mg, Soir: 30 mg, À partir du Jour 6: Matin: 30 mg, Soir: 30 mg. Si un patient oublie de prendre une dose, celle-ci doit être prise le plus rapidement possible. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise et la prochaine dose doit être prise au moment habituel. Au cours des études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 24 premières semaines de traitement. En l'absence de signes de bénéfice thérapeutique après 24 semaines, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. La réponse du patient au traitement doit être évaluée régulièrement. Il n'existe pas d'expérience clinique au-delà de 52 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP). Populations particulières: Sujets âgés: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour cette population de patients (voir rubriques 4.8 et 5.2 du RCP). Patients atteints d'insuffisance rénale: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose d'apremilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min estimée par l'équation de Cockcroft Gault). Pour le schéma d'initiation du traitement dans ce groupe, il est recommandé de prendre la dose d'apremilast en utilisant le schéma posologique du matin seulement présenté dans le tableau 1 et d'omettre les doses du soir (voir rubrique 5.2 du RCP). Patients atteints d'insuffisance hépatique: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP). Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de l'apremilast chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration. Voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques de phase III ont été des affections gastro-intestinales (GI), incluant diarrhée (15,7 %) et nausées (13,9 %). Ces effets indésirables GI ont été généralement de sévérité légère à modérée, 0,3 % des cas de diarrhée et 0,3 % des cas de nausées étant décrits comme sévères. En général, ces effets indésirables sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement et se sont résolus en quatre semaines. Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : infections des voies respiratoires supérieures (8,4 %), céphalées (7,9 %) et céphalées de tension (7,2 %). Dans l'ensemble, les effets indésirables ont été en majorité jugés comme étant de sévérité légère ou modérée. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement au cours des 16 premières semaines ont été la diarrhée (1,7 %) et les nausées (1,5 %). L'incidence globale des effets indésirables graves a été faible et n'a pas montré d'atteinte de systèmes d'organes spécifiques. Des réactions d'hypersensibilité ont été observées peu fréquemment dans les études cliniques de l'apremilast (voir rubrique 4.3). Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables observés chez les patients traités par l'apremilast sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (SOC) et fréquence. Au sein de chaque SOC et groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables ont été déterminés à partir des données du programme de développement clinique de l'apremilast. Les fréquences des effets indésirables sont celles rapportées dans les groupes traités par l'apremilast dans les quatre études de phase III menées dans le rhumatisme psoriasique (n = 1 945) ou dans les deux études de phase III menées dans le psoriasis (le tableau 2 présente la fréquence la plus élevée observée dans chaque regroupement de données). Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000). Tableau 2. Synthèse des effets indésirables rapportés lors du traitement du rhumatisme psoriasique (RP) et/ou du psoriasis (PSOR). Infections et infestations: Fréquent: Bronchite, Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinopharyngite\*. Affections du système immunitaire: Peu fréquent: Hypersensibilité. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquent: Appétit diminué\*. Affections psychiatriques: Fréquent: Insomnie, Dépression. Affections du système nerveux: Fréquent: Migraine\*, Céphalées de tension\*, Céphalées\*. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: Toux. Affections gastro-intestinales: Très fréquent: Diarrhée\*, Nausées\*. Fréquent: Vomissements\*, Dyspepsie, Selles fréquentes, Douleur abdominale haute\*, Reflux gastro-œsophagien. Peu fréquent: Hémorragie gastro-intestinale. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent: Dorsalgie\*. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: Fatigue. Investigations: Peu fréquent: Perte de poids. \* Au moins un de ces effets indésirables a été rapporté comme grave. Description de certains effets indésirables: # Dans les études cliniques et depuis la commercialisation, des cas peu fréquents d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés ; des cas de suicide ont été signalés après la commercialisation. Les patients et soignants doivent être avertis qu'ils doivent informer le médecin en cas d'idées suicidaires (voir rubrique 4.4 du SPC). Perte de poids: Le poids des patients a été mesuré de façon systématique dans les études cliniques. La perte de poids moyenne observée chez les patients traités par l'apremilast pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines a été de 1,99 kg. Au total, 14,3 % des patients traités par l'apremilast ont présenté une perte de poids de 5 à 10 %, tandis qu'une perte de poids de plus de 10 % a été rapportée chez 5,7 % des patients. La perte de poids n'a eu de répercussions cliniques significatives chez aucun de ces patients. Au total chez 0,1 % des patients, le traitement par l'apremilast a été arrêté en raison de l'effet indésirable de perte de poids. Se reporter à la mise en garde supplémentaire à la rubrique 4.4 concernant les patients présentant une insuffisance pondérale au début du traitement. Populations particulières: Sujets âgés: Globalement, il n'a pas été observé dans les études cliniques de différences du profil de tolérance chez les patients âgés de 65 ans et plus et les adultes plus jeunes, âgés de moins de 65 ans. Patients atteints d'insuffisance hépatique: Le profil de tolérance de l'apremilast n'a pas été évalué chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis avec une insuffisance hépatique. Patients atteints d'insuffisance rénale: Dans les études cliniques menées dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, le profil de sécurité a été comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Le profil de tolérance de l'apremilast n'a pas été évalué dans les études cliniques chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis avec une insuffisance rénale modérée ou sévère. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@fagg.afmps.be. Luxembourg: Direction de la Santé : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Celgene Europe Ltd. 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Royaume Uni. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/4/981/001-003. MODE DE DÉLIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: 08/12/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. Résumé des caractéristiques du produit OTEZLA® (www.e-compendium.bg) ; 2. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report for Apremilast. November 20, 2014 ; 3. Schafer PH, et al. Cell Signal. 2014;26(9):2016-2029 ; 4. Lebwohl MG, et al. J Am Acad Dermatol. 2014;70(5):871-881 ; 5. Kavanaugh A, et al. Presented at: the 2015 ACR/ARHP Annual Meeting; November 7-11, 2015; San Francisco, CA. Abstract 2843 ; 6. Papp K, et al. Presented at: the 2015 ACR/ARHP Annual Meeting; November 7-11, 2015; San Francisco, CA. Abstract 2889 ; 7. Gladman D et al. Presented at the 2015 EULAR Annual Meeting, 10-13 June 2015, Rome, Italy (oral presentation) ; 8. Mease PJ et al. Presented at: the Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2014, June 11-14, 2014; Paris, France. Abstract SAT0408 ; 9. E. D. Deeks. Drugs DOI 10.1007/s40265-015-0439-1

\*Observé vs placebo dans les études cliniques; PsA: arthrite psoriasique; PDE4: phosphodiesterase 4.

\*\*Nombre total de patients ayant été traités par Otezla dans le monde depuis la mise sur le marché en Avril 2014, non compris les patients des études cliniques.

# HÉMATOME ÉPIDURAL RACHIDIEN SPONTANÉ EN CAS DE DORSALGIE AIGUË

Aliaksandr Anisau<sup>1</sup>, Filip M. Vanhoenacker<sup>1,2,3</sup>, Johan Vangeneugden<sup>4</sup>

1. Faculté de Médecine et des Sciences de la santé, UGent

2. Service de Radiologie, AZ Sint-Maarten, Duffel-Mechelen

3. Service de Radiologie, UZ Antwerpen

4. Service de Neurochirurgie, AZ Sint-Maarten, Duffel-Mechelen

Un homme âgé se présente en consultation en raison de l'apparition soudaine de dorsalgies sévères et de paresthésies dans les membres inférieurs. La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) montrent une lésion épidurale rachidienne, diagnostiquée dans un premier temps comme un méningiome. Toutefois, ni l'évolution clinique ni le schéma de prise de contraste observé à l'IRM ne suggèrent un méningiome. Après une réévaluation minutieuse, le diagnostic d'hématome épidural rachidien spontané est posé. Une IRM de contrôle réalisée 10 semaines plus tard montre une résorption totale de la lésion.

## CONTEXTE CLINIQUE

Un homme de 75 ans consulte pour des douleurs très intenses apparues subitement dans la région lombaire et des paresthésies au niveau des membres inférieurs. Il n'a été victime d'aucun traumatisme au préalable. La tomodensitométrie (TDM) du rachis lombaire révèle la présence d'une structure fusiforme hyper-dense dans l'espace épidural postérieur au niveau de L2 (**Figures 1a et 1b**). Une IRM complémentaire réalisée 3 jours plus tard confirme la lésion dans l'espace épidural postérieur, avec compression du sac dural. Sur les images pondérées en T2, la lésion présente un signal hétérogène essentiellement hypo-intense (**Figures 2a et 2b**). Sur les images pondérées en T1 avec suppression de graisse, la lésion a également un aspect hétérogène, avec des zones hyper- à hypo-intenses (**Figures 2c, 2d et 2e**). Après injection intraveineuse d'un produit de contraste à base de gadolinium, la lésion ne présente aucun rehaussement (**Figures 2d et 2e**). Dans un premier temps, un méningiome épidural rachidien est diagnostiqué. Compte tenu de

la stabilisation des symptômes et de l'absence de symptômes neurologiques progressifs, une intervention invasive n'est pas envisagée. Dix semaines plus tard, une IRM de contrôle montre une résorption totale de la lésion (**Figures 3a et 3b**). Le diagnostic d'hématome épidural rachidien spontané (HERS) est posé sur la base de l'analyse des caractéristiques de signal de la lésion, du schéma de prise de contraste et de l'évolution clinique.

Figure 1a: TDM (sans contraste) du rachis lombaire, fenêtre tissus mous, coupe axiale au niveau de L2. Flèche verte: lésion spontanée hyper-dense dans le canal rachidien, sur la face dorsale du sac dural.

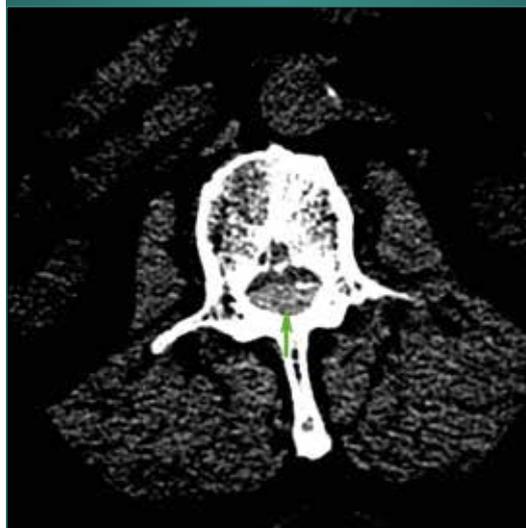


Figure 1b: TDM (sans contraste) du rachis lombaire, fenêtre tissus mous, coupe sagittale. Flèche verte: lésion hyper-dense au niveau dorsal dans l'espace épidural postérieur à hauteur de L2.



Figure 2a: IRM du rachis lombaire, coupe axiale pondérée en T2 au niveau de L2. Flèche verte: l'hématome contient essentiellement des composants hypo-intenses en T2 (interprétation des caractéristiques de signal de l'hématome: voir tableau 2). Flèche bleue: le sac dural contenant la queue de cheval est comprimé et poussé vers la face ventrale. Flèche rouge: la graisse épurale n'est pas visible au niveau de l'hématome (interprétation: voir tableau 3).

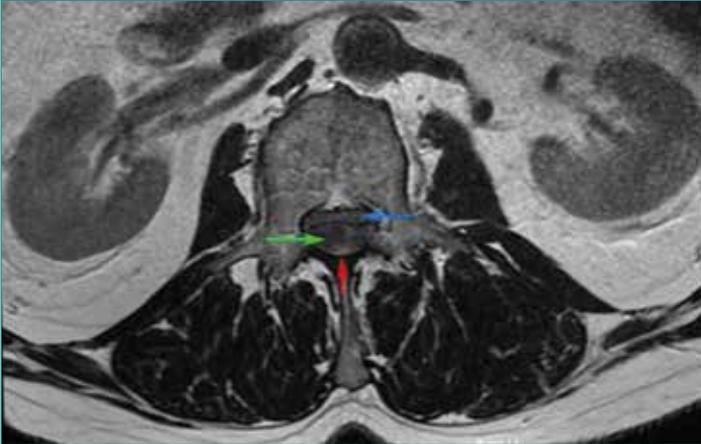


Figure 2b: IRM du rachis lombaire, séquence pondérée en T2, 3 coupes sagittales côte à côte. Cercle rouge: hématome épidual rachidien fusiforme, majoritairement hypo-intense en T2, au niveau de la face dorsale du sac dural. Flèches jaunes: ramifications durales crânienne et caudale de l'hématome, qui ressemblent au «signe de la queue durale» d'un méningiome (interprétation: voir tableau 3).

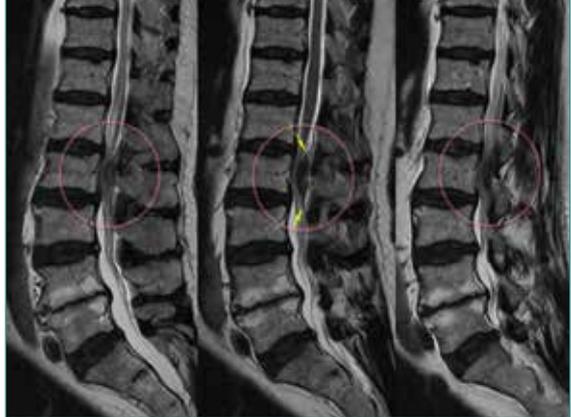


Figure 2c: IRM du rachis lombaire, coupe axiale pondérée en T1 avec suppression de graisse au niveau de L2. Flèche verte: l'hématome contient des composants aussi bien hypo- qu'hyper-intenses en T1. Flèche bleue: sac dural.

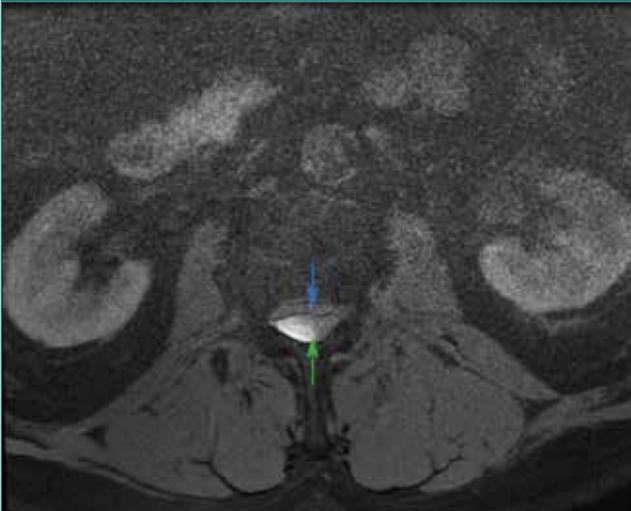


Figure 2d: IRM du rachis lombaire, coupe axiale pondérée en T1 avec suppression de graisse après injection intraveineuse d'un produit de contraste à base de gadolinium au niveau de L2. Après injection intraveineuse de gadolinium, la lésion ne présente aucune prise de contraste.

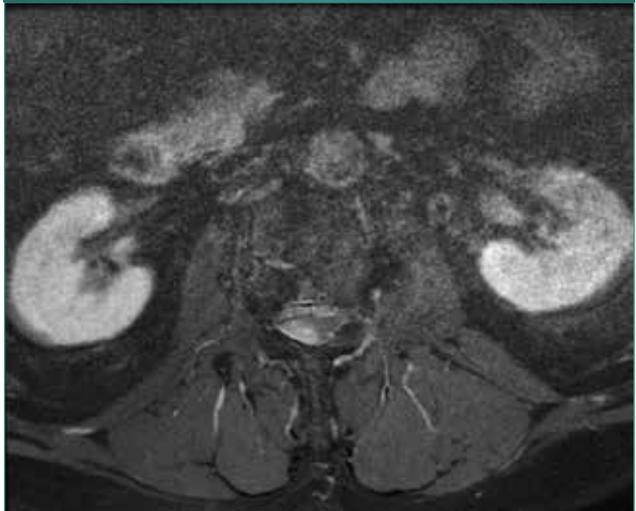
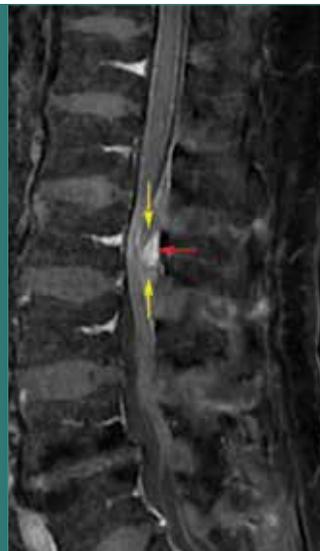


Figure 2e: IRM du rachis lombaire, coupe sagittale pondérée en T1 avec suppression de graisse. Flèche rouge: composant de l'hématome hyper-intense en T1. Flèches jaunes: composants de l'hématome hypo-intenses en T1. Après injection intraveineuse de gadolinium, la lésion ne présente aucune prise de contraste manifeste.



## COMMENTAIRE

### DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Avec une incidence annuelle de 1/1.000.000, l'HERS est une lésion rare qui représente moins de 1% de l'ensemble des processus expansifs rachidiens (1, 3). La plupart des HERS apparaissent entre 50 et 80 ans (1). Un HERS peut survenir partout dans le canal rachidien, mais se développe généralement au niveau des jonctions cervico-thoracique et thoraco-lombaire chez l'adulte, et de la jonction cervico-thoracique chez l'enfant. Dans la majorité des cas, l'hématome est limité à 2 ou 3 niveaux vertébraux, mais il peut aussi s'étendre sur l'ensemble du canal rachidien (4).

### TABLEAU CLINIQUE

Le tableau clinique typique inclut des douleurs intenses apparaissant subitement au niveau du dos ou de la nuque,

généralement suivies de signes neurologiques déficitaires dus à la compression du contenu du canal rachidien. Les symptômes les plus courants incluent la parésie, les troubles de la sensibilité, les paresthésies, les réflexes pathologiques et l'incontinence/la rétention urinaire et fécale. La vitesse à laquelle les signes neurologiques se manifestent après l'apparition des douleurs peut toutefois aller de quelques minutes à plusieurs jours (1, 2, 5).

### PATHOGENÈSE

La pathogenèse de l'HERS fait toujours débat. Les affections associées et les facteurs déclenchants potentiels décrits dans la littérature sont résumés dans le **tableau 1**. Un HERS se forme vraisemblablement à la suite d'une hémorragie dans le plexus veineux épidual postérieur. Une origine artérielle ou multifactorielle (artérioveineuse) est moins probable (1-4).

### IMAGERIE

S'il s'agit d'une hémorragie aiguë ou subaiguë, la TDM sans contraste montre une lésion hyper-dense. Toutefois, l'IRM constitue la technique de prédilection pour évaluer les répercussions de la lésion sur le contenu du canal rachidien. Les caractéristiques de signal d'un HERS sur un cliché d'IRM varient en fonction du degré d'ancienneté de la lésion et de l'oxygénation. Dans les 24 heures suivant sa formation, l'hématome est iso-intense sur les images pondérées en T1 et hyper-intense sur les images pondérées en T2. Au-delà de 24 heures, le signal devient hyper-intense en T1 et hypo-intense en T2 (1, 7). Chez notre patient, l'IRM a été réalisée 3 jours après l'apparition des symptômes, ce qui correspond à la phase aiguë à subaiguë d'une hémorragie. Les différents stades d'un hématome, le statut biochimique sous-jacent et les caractéristiques de signal IRM correspondantes sont décrits dans le **tableau 2**.

Après l'injection intraveineuse d'un produit de contraste à base de gadolinium, un hématome épidual rachidien peut parfois se rehausser. Lorsque l'hémorragie est toujours active, on observe un rehaussement au centre de l'hématome. Un rehaussement périphérique est

généralement dû à une hyperhémie réactive et à un épaississement de la dure-mère (4). L'angiographie spinale ne joue aucun rôle dans la détection d'un HERS, mais peut être utile si une malformation artérioveineuse sous-jacente est suspectée (3, 4). Chez notre patient, l'HERS présentait des ramifications durales crânienne et caudale qui, sur les images sagittales (**Figure 2b**), ressemblaient au «signe de la queue durale» observé en cas de méningiome.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le **tableau 3** reprend les principaux diagnostics différentiels ainsi que les caractéristiques cliniques et radiologiques correspondantes.

### PRONOSTIC

Les deux principaux facteurs pronostiques sont la sévérité des signes neurologiques déficitaires avant l'opération et l'intervalle de temps entre l'apparition des symptômes et l'intervention chirurgicale (4).

Tableau 1: Affections associées et facteurs déclenchants potentiels décrits dans la littérature.

Affections associées	Facteurs déclenchants
Malformation artérioveineuse	Thrombolyse
Propension accrue aux hémorragies (coagulopathie, hémophilie, leucémie, prise d'anticoagulants)	Accouchement
	Interventions rachidiennes (chirurgie, ponction lombaire, anesthésie épidurale)
Hypertension	Mouvement brusque de la nuque, toux, étournement, pression
Athérosclérose	
Néoplasie	
Hémangiome	
Consommation de cocaïne	
Spondylarthrite ankylosante	
Polyarthrite rhumatoïde	
Maladie spinale de Paget	
Grossesse	

Tableau 2: Les différents stades d'un hématome, le statut biochimique sous-jacent et les caractéristiques de signal IRM correspondantes.

Stade	Pigment sanguin	IRM
Hyper-aigu (< 12 heures)	Oxyhémoglobine	T1: iso-intense T2: hyper-intense
Aigu (1-3 jours)	Désoxyhémoglobine	T1: hypo-intense T2: hypo-intense
Subaigu précoce (3-7 jours)	Méthémoglobine intracellulaire	T1: hyper-intense T2: hypo-intense
Subaigu tardif (7-14 jours)	Méthémoglobine extracellulaire	T1: hyper-intense T2: hyper-intense
Chronique (> 14 jours)	Hémosidérine	T1: hypo-intense T2: hypo-intense

Tableau 3: Les principaux diagnostics différentiels.

Diagnostic différentiel	Imagerie	Tableau clinique
Hématome sous-dural rachidien	Tissu adipeux épidural généralement visible au niveau de la lésion	- Plus rare que l'HER(S) - Évolution clinique plus rapide
Méningiome	- T1: iso-intense - T2: iso-intense à légèrement hyper-intense - Produit de contraste à base de gadolinium: prise de contraste rapide et homogène - Signe de la queue dural - Lésion rarement purement épidurale; généralement sous-durale avec éventuellement un composant épidural	- Troubles chroniques s'accroissant progressivement - Apparition aiguë de symptômes peu probable
Abcès épidural rachidien	Stade phlegmoneux: - T1: iso-intense à légèrement hyper-intense - T2: iso-intense à légèrement hyper-intense - Produit de contraste à base de gadolinium: prise de contraste homogène  Pus encapsulé (abcès): - T1: hypo-intense - T2: hyper-intense - Produit de contraste à base de gadolinium: prise de contraste périphérique	- Fièvre, malaise - Souvent, ostéomyélite ou discite septique concomitante - Souvent, antécédents récents de manipulation rachidienne
Autres masses (épidurales) rachidiennes: hémangiome, schwannome, métastase, etc.		

## TRAITEMENT

Le traitement standard est la décompression par laminectomie dans un délai de 12 à 48 heures (1-4). En cas de malformation artério-veineuse sous-jacente, une embolisation est indiquée (3). Une approche conservatrice peut être envisagée en cas de stabilisation du tableau clinique, à condition de suivre scrupuleusement l'évolution clinique, en raison du risque de récurrence de l'hémorragie (1-5).

## CONCLUSION

Un HERS est une cause rare de dorsalgie subite. Une analyse minutieuse de l'emplacement de la lésion, des caractéristiques de signal et du schéma de prise de contraste sur l'IRM de la colonne vertébrale, ainsi qu'une interprétation correcte du contexte clinique sont essentielles pour poser le bon diagnostic.

## Références

1. Liu WH, Hsieh CT, Chiang YH, Chen GJ. Spontaneous spinal epidural hematoma of thoracic spine: a rare case report and review of literature. *Am J Emerg Med* 2008;26(3):384.e1-2.
2. Hsieh CT, Chang CF, Lin EY, Tsai TH, Chiang YH, Ju DT. Spontaneous spinal epidural hematomas of cervical spine: report of 4 cases and literature review. *Am J Emerg Med* 2006;24(6):736-40.
3. Yu JX, Liu J, He C, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma: a study of 55 cases focused on the etiology and treatment strategy. *World Neurosurgery* 2017;98:546-54.
4. Messerer M, Dubourg J, Diabira S, Robert T, Hamlat A. Spinal epidural hematoma: not always an obvious diagnosis. *Eur J Emerg Med* 2012;19(1):2-8.
5. Kirwan R, Saigal G, Faingold R, O'Gorman A. Nontraumatic acute and subacute enhancing spinal epidural hematoma mimicking a tumor in a child. *Pediatr Radiol* 2004;34(6):499-502.
6. Sato N, Sze G. Extradural spinal meningioma: MRI. *Neuroradiology* 1997;39(6):450-2.
7. Parizel PM, Makkat S, Van Miert E, Van Goethem JW, Van den Hauwe L, De Schepper AM. Intracranial hemorrhage: principles of CT and MRI interpretation. *Eur Radiol* 2001;9(11):1770-83.

# DOULEUR NOCTURNE PERSISTANTE À LA CHEVILLE CHEZ UN JEUNE JOUEUR DE BASKET-BALL

Karolien Vleugels<sup>1</sup>, Mathias van den Broek<sup>1</sup>, Jan Gielen<sup>2</sup>, Johan Somville<sup>1</sup>

1. Service d'Orthopédie, UZ Antwerpen

2. Service de Radiologie, UZ Antwerpen

L'ostéome ostéoïde (OO) est la 4<sup>e</sup> tumeur osseuse bénigne la plus fréquente. Cette affection se caractérise par un nidus constitué d'os – à différents stades de maturité – contenant un stroma composé de tissu conjonctif hypervascularisé. L'OO se manifeste généralement entre 10 et 20 ans et cause des douleurs nocturnes, qui peuvent être soulagées grâce à la prise d'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. La TDM est l'examen de prédilection; elle permet de visualiser un nidus central avec un épaississement du cortex, une sclérose réactionnelle et éventuellement un œdème médullaire en périphérie. En guise de traitement, l'ablation par radiofréquence guidée par TDM est préférée à la résection chirurgicale.

## DISCUSSION CLINIQUE

Un jeune homme de 19 ans se présente en consultation en raison d'une douleur persistante à la cheville droite lorsqu'il joue au basket-ball. La nuit aussi, il ressent des douleurs dans la cheville médiale, qui peuvent toutefois être soulagées grâce à la prise d'aspirine. L'examen clinique ne montre rien de particulier, le pied et la cheville étant parfaitement mobiles. Une lésion ostéochondrale étant suspectée, une IRM est directement réalisée. Cette dernière montre un œdème osseux intense au niveau de la tête et du col du talus, ainsi qu'un œdème des parties molles à hauteur du périoste. La lésion ressemble à un nidus avec une sclérose périphérique et un foyer minéralisé à l'intérieur (**Figure 1**). Une TDM complémentaire confirme cette lésion corticale radiotransparente avec nidus central au milieu du col du talus, qui coïncide avec un ostéome ostéoïde (**Figure 2**). Le nidus est enlevé via ablation par radiofréquence guidée par TDM.

## DISCUSSION: OSTÉOME OSTÉOÏDE

### PRÉSENTATION CLINIQUE

L'ostéome ostéoïde (OO) est la 4<sup>e</sup> tumeur osseuse bénigne la plus fréquente après l'ostéochondrome, la tumeur à cellules géantes et l'ostéoblastome (1). Il peut apparaître à

Figure 1: La coupe coronale pondérée en T2 de la cheville droite montre un important œdème au niveau du talus médial. La lésion ressemble à un nidus avec sclérose périphérique.

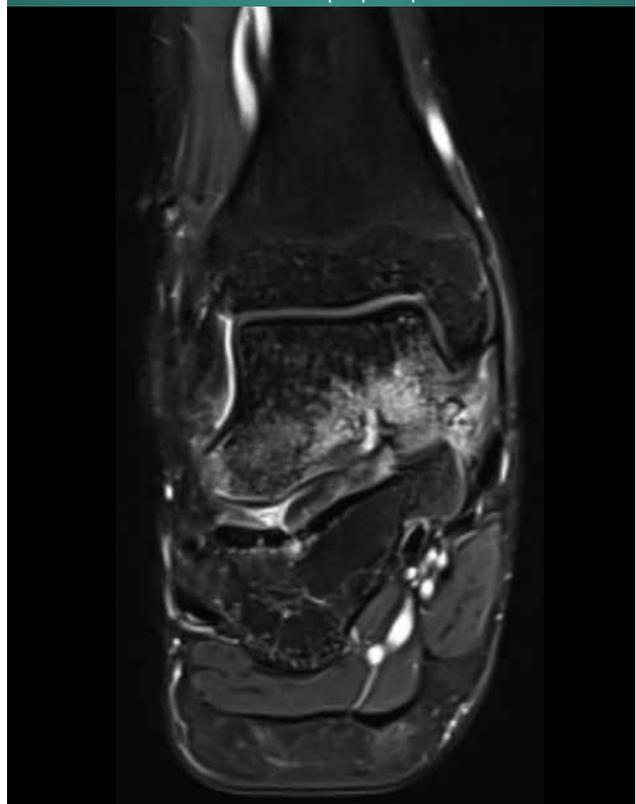


Figure 2: La TDM montre une lésion corticale radiotransparente avec un nidus central au milieu du col du talus, tant sur les coupes coronale que sagittale.



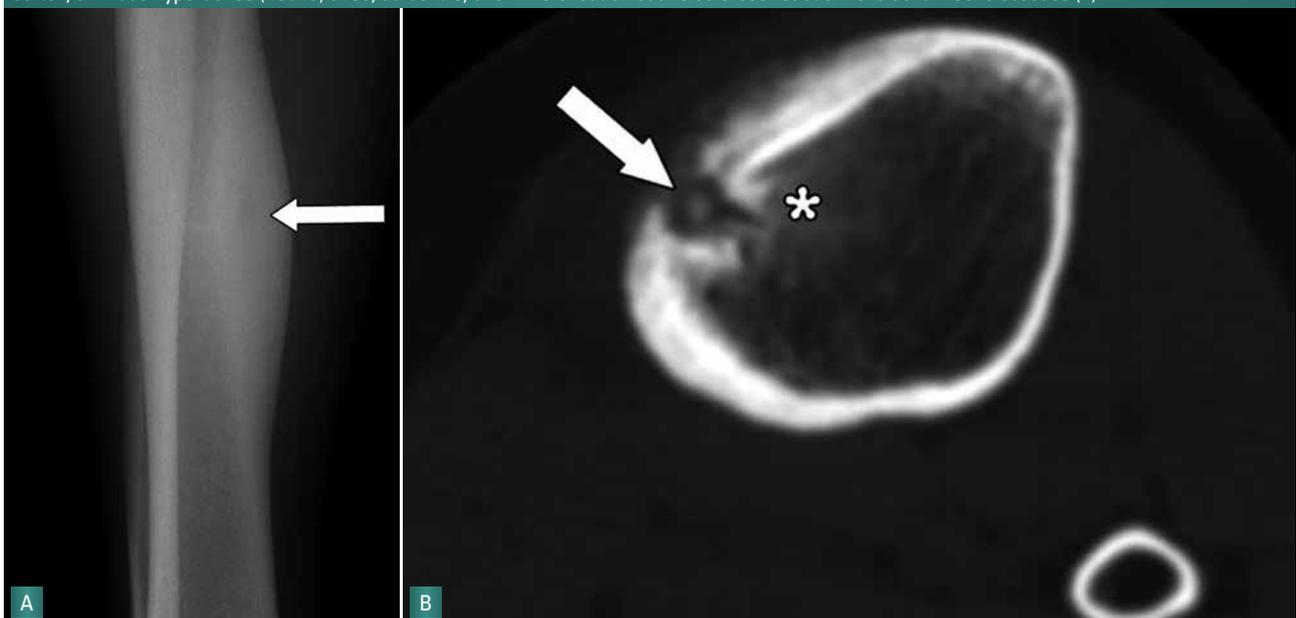
tout âge, mais se manifeste généralement entre 5 et 20 ans. L'incidence est plus élevée chez les hommes. L'OO se caractérise par des douleurs nocturnes qui s'atténuent après la prise d'aspirine ou d'autres AINS. La lésion osseuse se développe principalement sous le périoste, au niveau de la métaphyse ou de la diaphyse d'os longs tels que le fémur et le tibia, mais peut aussi apparaître à d'autres endroits (2).

**IMAGERIE**

Sur les clichés radiographiques conventionnels, un OO se présente généralement comme un nidus intracortical avec

un épaississement fusiforme du cortex, une sclérose réactionnelle et éventuellement un œdème médullaire. Le nidus est rond ou ovale, mesure généralement moins de 2cm et apparaît comme une zone radiotransparente en raison de la sclérose réactionnelle (**Figure 3A**). La TDM est l'examen de prédilection en cas de suspicion d'un OO (3, 4). Sur la TDM, le nidus est généralement bien délimité, de forme ronde ou ovale, et hypo-dense. Au centre, on peut voir une zone hyper-dense correspondant à un ostéoïde minéralisé (**Figure 3B**). L'IRM ne permet pas toujours d'identifier les petits foyers, en raison de l'intensité de signal identique du

Figure 3: A) La radiographie conventionnelle d'un OO sous-périosté sur la diaphyse du tibia montre un nidus radiotransparent (flèche) entouré d'un cortex épaissi. B) La TDM d'un OO intracortical sur la métaphyse proximale du tibia montre une réaction du périoste, un épaississement du cortex, un nidus hypo-dense (flèche) avec, au centre, une minéralisation et une sclérose réactionnelle de la moelle osseuse (4).



nidus et de l'os cortical. En revanche, elle permet de visualiser la moelle osseuse et les anomalies articulaires environnantes. Le nidus proprement dit est hypo-dense sur les images pondérées en T1 et peut prendre une coloration variable sur les images en T2, en fonction du degré de minéralisation du noyau du nidus. Après injection de gadolinium, le nidus présente généralement un rehaussement marqué (3, 4). Sur la scintigraphie osseuse, le nidus central apparaît comme une zone hyper-intense, tandis que le tissu sclérosé réactionnel périphérique est moins intense. Ce phénomène est également appelé «signe de la double densité» (3).

### HISTOPATHOLOGIE

L'examen histopathologique montre le nidus avec, au centre, une zone de forte activité ostéoblastique et, en périphérie, une zone de résorption osseuse ostéoclastique. Les ostéoblastes sont responsables de l'os ostéoïde et immature. À mesure que le nidus se développe, l'os immature se densifie et se sclérose (2, 5). La taille, l'épaisseur et la minéralisation des trabécules varient d'une lésion à l'autre, mais aussi d'un emplacement à l'autre au sein d'une même lésion. Les trabécules ostéoïdes sont principalement entourés d'ostéoblastes. Une fine couche de tissu fibrovasculaire se forme autour du nidus (2).

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel dépend de la taille et de l'emplacement de la lésion, mais aussi de la présentation clinique (2). Différentes affections telles qu'une infection, l'arthrite inflammatoire et non inflammatoire, les fractures de stress, les hémangiomes et les abcès intracorticaux, les chondroblastomes et les ostéoblastomes peuvent avoir une présentation clinique similaire à celle d'un OO (4). La combinaison du tableau clinique typique et des observations réalisées lors des examens d'imagerie permet généralement de poser le bon diagnostic.

Lorsque l'OO est associé à des altérations inflammatoires telles qu'une forte réaction périostée, une hypertrophie synoviale considérable et un œdème osseux et des parties molles, le diagnostic peut parfois être difficile à établir. Chez les sujets jeunes, une réaction périostée peut également se manifester en cas d'ostéomyélite ou de tumeurs malignes (par ex. sarcome d'Ewing).

### TRAITEMENT

Des études récentes montrent qu'une approche attentiste conservatrice permet d'obtenir une diminution des symptômes dans les 6 à 15 ans. La prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens permet de réduire cette période à 2-3 ans. Lorsqu'un traitement médicamenteux ne suffit pas, une intervention mini-invasive, telle qu'une excision ou une ablation par radiofréquence (ARF) guidée par TDM, est l'option privilégiée (6).

Différentes techniques percutanées ont déjà été décrites pour le traitement de l'OO: exérèse à la tréphine, cryoablation, ARF et coagulation au laser (2). L'ARF guidée par TDM et la résection chirurgicale ont le même taux de réussite, mais la première occasionne moins de complications chirurgicales. La complication la plus fréquente est une nécrose cutanée localisée (7). Dans le cadre de cette ARF ou thermocoagulation guidée par TDM, l'emplacement précis du nidus est déterminé à l'aide d'une TDM, après quoi la sonde est placée dans le nidus et chauffée jusqu'à 85°C (8, 9). L'ARF guidée par TDM a un taux de réussite de 99% en première intention et de 100% en deuxième intention (10).

La MR-HIFU (*Noninvasive High-Intensity Focused Ultrasound*) est une nouvelle technique totalement non invasive qui permet d'administrer la dose de rayonnement thérapeutique par voie transcutanée, sans endommager la peau. Les premiers résultats obtenus avec cette nouvelle technique sont prometteurs (9, 11).

### Références

- Hakim DN, Pelly T, Kulendran M, Caris JA. Benign tumours of the bone: A review. *J Bone Oncol* 2015;4(2):37-41.
- Boscaino PJ, Cousins GR, Kulshreshtha R, Oliver TB, Papagelopoulos PJ. Osteoid osteoma. *Orthopedics* 2013;36(10):792-800.
- Allen SD, Saifuddin A. Imaging of intra-articular osteoid osteoma. *Clin Radiol* 2003;58(11):845-52.
- Chai JW, Hong SH, Choi JY, et al. Radiologic diagnosis of osteoid osteoma: from simple to challenging findings. *Radiographics* 2010;30(3):737-49.
- Ciftedemir M, Tuncel SA, Usta U. Atypical osteoid osteomas. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25(1):17-27.
- Atesok KI, Alman BA, Schemitsch EH, Peyser A, Mankin H. Osteoid osteoma and osteoblastoma. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19(11):678-89.
- Volkmer D, Sichlau M, Rapp TB. The use of radiofrequency ablation in the treatment of musculoskeletal tumors. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(12):737-43.
- Bourgault C, Vervoort T, Szymanski C, Chastanet P, Maynou C. Percutaneous CT-guided radiofrequency thermocoagulation in the treatment of osteoid osteoma: a 87 patient series. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014;100(3):323-7.
- Sharma KV, Yarmolenko PS, Celik H, et al. Comparison of noninvasive high-intensity focused ultrasound with radiofrequency ablation of osteoid osteoma. *J Pediatrics* 2017;190:222-8.
- Rehnitz C, Sprengel SD, Lehner B, et al. CT-guided radiofrequency ablation of osteoid osteoma: correlation of clinical outcome and imaging features. *Diagn Interv Radiol* 2013;19(4):330-9.
- Napoli A, Bazzocchi A, Scipione R, et al. Noninvasive therapy for osteoid osteoma: a prospective developmental study with MR imaging-guided high-intensity focused ultrasound. *Radiology* 2017;285(1):186-96.

OSTENIL®

OSTENIL® PLUS

OSTENIL® MINI

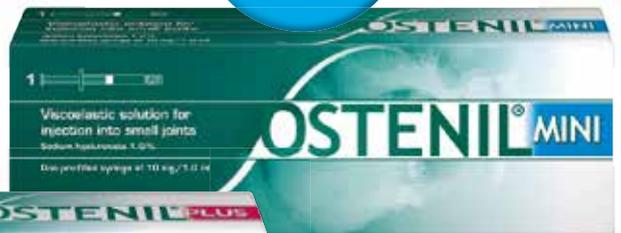


## Gamme OSTENIL®

Diminue les douleurs articulaires  
Améliore la fonction articulaire  
Traitement de l'arthrose

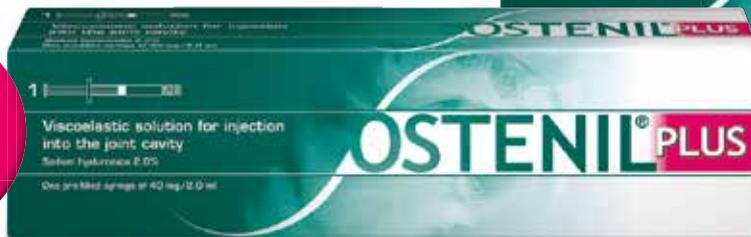


1%  
en acide  
hyaluronique –  
2 ml



1%  
en acide  
hyaluronique –  
1 ml

2%  
en acide  
hyaluronique  
+  
mannitol



 TRB CHEMEDICA

Fabricant :  
TRB CHEMEDICA AG · Boîte postale 1129 · 85529 Haar/München, Allemagne · info@trbchemedica.be · www.trbchemedica.be

## AGENDA

## NATIONAL

## ULB – HÔPITAL ÉRASME

## Surgical decision making in shoulder instability

18/01/2018 – 19h00-20h30 – Salle Orthopédie, 2S 2230, Hôpital Érasme, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles  
Info: [www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/formations/surgical-decision-making-shoulder-instability](http://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/formations/surgical-decision-making-shoulder-instability)

## Chirurgie percutanée de l'avant-pied

01/03/2018 – 19h00-20h30 – Salle Orthopédie, 2S 2230, Hôpital Érasme, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles  
Info: [www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/formations/chirurgie-percutanee-de-l-avant-pied](http://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/formations/chirurgie-percutanee-de-l-avant-pied)

## Séminaires du vendredi matin

08h00-08h30, salle de séminaire, 2<sup>e</sup> étage sud, Hôpital Érasme, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles  
12/01/2018 Arthroplastie unicompartmentale du genou (Th. Kyriakidis)  
19/01/2018 Lésions du scaphoïde carpien – apport de l'arthroscopie (L. Van Overstraeten)  
26/01/2018 Traitement mini-invasif des fractures thalamicque du calcaneus (H. Sahli)  
02/02/2018 Rupture du tibia antérieur (A. Safar)  
09/02/2018 Lésions du biceps à l'épaule: ténotomie ou ténodèse arthroscopique? (P. Pierreux)  
16/02/2018 Fractures de fragilité du pelvis de la personne âgée (T. Charles)  
23/02/2018 Fonction de l'épaule après intervention de Bankart et remplissage de Hill-Sachs arthroscopique (P. Remy, S. Koulischer, S. Constantini, F. Mulpas)  
Info: [www.vbot.be/images/secretariaat/2017/programme%20semi-conferences%202017-2018.pdf](http://www.vbot.be/images/secretariaat/2017/programme%20semi-conferences%202017-2018.pdf)

## Brussels hand/upper limb arthroscopy workshop

01-02/02/2018 – Lab for functional anatomy, Campus Erasme (CP619), route de Lennik 808, 1070 Bruxelles  
Info: [www.sorbocot.be/index.php/agenda/event/200-brussels-hand-upper-limb-arthroscopy-workshop-1-2-february](http://www.sorbocot.be/index.php/agenda/event/200-brussels-hand-upper-limb-arthroscopy-workshop-1-2-february)  
<http://www.brusselshandsymposium.eu/index.php?menu=6>

## AZ MONICA

## Multidisciplinaire aanpak van sportgerelateerde rugletsels en degeneratieve rugpijn

13/01/2018 – 09h00-14h00 – Bluepoint Congres Centrum, Filip Williotstraat 9, 2600 Berchem  
Info: [www.azm-events.be](http://www.azm-events.be)

## FORMATION EN RADIOPROTECTION AU CHR CITADELLE

19/02/2018 – 18h30-21h45 – CHR de la Citadelle, salle Cathédrale  
Info: [www.sorbocot.be/index.php/agenda/event/207-formation-en-radioprotection-au-chr-citadelle](http://www.sorbocot.be/index.php/agenda/event/207-formation-en-radioprotection-au-chr-citadelle)

2<sup>ND</sup> CONGRESS ON INNOVATION AND EVIDENCE  
IN KNEE SURGERY

23/02/2018 – Aula Ghent University, Voldersstraat 24, 9000 Gent  
Info: [www.caosbelgium2018.org](http://www.caosbelgium2018.org)

## CHU DE LIÈGE

## Biobanks provide unique opportunities for discovery research and translation

23/03/2018 – 16h00-17h30 – CHU de Liège, GIGA tower, Léon Fredericq Auditorium, 5<sup>th</sup> floor, B34, Avenue de l'hôpital 11, 4000 Liège  
Info: [http://www.giga.uliege.be/cms/c\\_196864/fr/biobanks-provide-unique-opportunities-for-discovery-research-and-translation](http://www.giga.uliege.be/cms/c_196864/fr/biobanks-provide-unique-opportunities-for-discovery-research-and-translation)

## BELGIAN BONE CLUB

## Clinical update symposium: How to manage osteoporosis before 50

20/01/2018 – 08h30-13h00 – Musée du Cinquantenaire, 1000 Bruxelles  
Info: [www.bbonehealth.org/clinical-update-symposium-2018](http://www.bbonehealth.org/clinical-update-symposium-2018)

## KBVR/SRBR

## Radioprotection full course

01/03/2018 – Dolce La Hulpe, Chaussée de Bruxelles 135, 1310 La Hulpe  
Info: [www.elseverywhere.com](http://www.elseverywhere.com)

## Radioprotection Refresher Course for Bone Densitometry Users

02/03/2018 – Dolce La Hulpe, Chaussée de Bruxelles 135, 1310 La Hulpe  
Info: [www.elseverywhere.com](http://www.elseverywhere.com)

## 2018 'Bone Curriculum' Symposium

03/03/2018 – Dolce La Hulpe, Chaussée de Bruxelles 135, 1310 La Hulpe  
Info: [www.elseverywhere.com](http://www.elseverywhere.com)

## INTERNATIONAL

## JANUARY

## ACR Winter Rheumatology Symposium

20-26/01/2018, Snowmass Village (USA)  
Info: [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)

## Congrès Snow 2018 – Kinesportmed

20-27/01/2018, Morgins (Suisse)  
Info: [www.kinesportmed.com](http://www.kinesportmed.com)

## FEBRUARY

## Brussels Hand European Symposium

03/02/2018, Brussels (Belgium)  
Info: [brusselshandsymposium.eu](http://brusselshandsymposium.eu)

5<sup>th</sup> Systemic Sclerosis World Congress 2018

15-17/02/2018, Bordeaux (France)  
Info: <http://web.aimgroupinternational.com/2018/sclerosiscongress/>

38<sup>th</sup> European Workshop for Rheumatology Research 2018

22-24/02/2018, Geneva (Switzerland)  
Info: [www.ewrr.org](http://www.ewrr.org)

## MARCH

## Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)

06-10/03/2018, New Orleans (USA)  
Info: [www.aaos.org/annual/](http://www.aaos.org/annual/)

## Combined meeting Belgian Association of Pediatric Orthopaedics (BAPO) &amp; Werkgroep Kinderorthopedie Nederland (WKO)

09/03/2018, Amsterdam (The Netherlands)  
Info: <http://kinderorthopedie.nl>

8<sup>th</sup> Annual Oxford Bone Infection Conference

22-23/03/2018, Oxford (United Kingdom)  
Info: <http://hartleytaylor.co.uk/OBIO/>

11<sup>th</sup> European Workshop Lupus Meeting 2018

21-24/03/2018, Düsseldorf (Germany)  
Info: [www.lupus2018.com](http://www.lupus2018.com)

## APRIL

## WCO-IOF-ESCEO 2018

19-22/04/2018, Krakow (Poland)  
Info: [wco-iof-esceo.org](http://wco-iof-esceo.org)

## OARSI 2018 World Congress on Osteoarthritis

26-29/04/2018, Liverpool (United Kingdom)  
Info: [www.oarsi.org/events/oarsi-2018-world-congress](http://www.oarsi.org/events/oarsi-2018-world-congress)

# JOB Health

Le 1<sup>er</sup> service de recrutement  
100% dédié à la santé

## Augmentez vos chances de trouver le bon candidat!

Jobhealth® publie vos annonces de recrutement dans tous nos médias, ainsi que sur notre site [www.jobhealth.be](http://www.jobhealth.be)



**NOUVEAU!**  
INSÉREZ  
VOS OFFRES  
AUSSI DANS NOTRE  
**NEWSLETTER**



# JOB Health

Contactez-nous sans plus attendre!

Natalie Van de Walle - [n.vandewalle@rmnet.be](mailto:n.vandewalle@rmnet.be) - T. 02 785 05 44

