

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

~ LA DOULEUR DANS LE MONDE DU SPORT

- ~ Détection des anticorps antinucléaires au moyen de l'immunofluorescence indirecte
- ~ Les effets immunologiques de la vitamine D

Retrouvez Ortho-Rhumato
sur internet



XELJANZ[®]
[tofacitinib citrate]
5 mg tablets



	P.P.	TM*
Cosentyx [®] 2x150 mg	€ 1.119,46	€ 11,90
Cosentyx [®] 1x150 mg	€ 564,27	€ 11,90

Droit au but !

**Pour un avenir
rapidement meilleur**

**pour vos patients
souffrant de
spondylarthrite !¹**



▼ 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 la notice complète pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Dénomination** : Cosentyx 150 mg solution injectable, en seringue préremplie / Cosentyx 150 mg solution injectable, en stylo prérempli **Composition** : Chaque seringue préremplie contient 150 mg de sécukinumab* dans 1 ml / Chaque stylo prérempli contient 150 mg de sécukinumab dans 1 ml. *Le sécukinumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A. Le sécukinumab est un anticorps de classe IgG1/k produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Pour la liste complète des excipients, voir la notice complète. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable en seringue préremplie (injection). La solution est claire et incolore à jaune pâle / Solution injectable en stylo prérempli (stylo SensoReady). La solution est claire et incolore à jaune pâle. **Indications thérapeutiques** : Psoriasis en plaques : Cosentyx est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Rhumatisme psoriasique : Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate. Spondylarthrite ankylosante : Cosentyx est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. **Posologie** : Cosentyx est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx est indiqué. **Psoriasis en plaques**. La dose recommandée est de 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg. **Rhumatisme psoriasique**. Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNF α (anti-TNF α -IR), la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg. Pour les autres patients, la dose recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. **Spondylarthrite ankylosante**. La dose recommandée est de 150 mg par injection sous-cutanée avec une dose initiale aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 puis tous les mois en traitement d'entretien. Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 16 semaines de traitement. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines. Populations particulières : **Patients âgés (65 ans et plus)** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. **Insuffisance rénale / insuffisance hépatique** : Cosentyx n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune posologie ne peut être recommandée. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Cosentyx chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Contre-indications** : Réactions d'hypersensibilité sévères au principe actif ou à l'un des excipients. Infection évolutive et cliniquement grave (par exemple une tuberculose active). **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : voir notice complète. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables observés lors des études cliniques menées dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante ainsi que ceux observés au cours de la commercialisation sont répertoriés par classe de systèmes-organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes-organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Liste des effets indésirables observés lors des études cliniques ¹ et au cours de la commercialisation : **Infections et infestation** : Très fréquent : Infections des voies respiratoires hautes ; Fréquent : Herpès buccal ; Peu fréquent Candidose buccale ; Peu fréquent : Pied d'athlète (Tinea pedis) ; Peu fréquent : Otite externe ; Fréquence indéterminée : Candidoses cutanées et muqueuses (y compris candidoses œsophagiennes). **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Peu fréquent : Neutropénie. **Affections du système immunitaire** : Rare : Réactions anaphylactiques. **Affections oculaires** : Peu fréquent : Conjonctivite. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquent : Rhinorrhée. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent : Urticaire. ¹Études cliniques (phase III) contrôlées versus placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, de RP et de SA exposés à 300 mg, 150 mg ou à un placebo pendant une durée maximale de traitement de 12 semaines (psoriasis) ou 16 semaines (RP et AS). Description des réactions indésirables sélectionnées : voir notice complète. 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. **Mode de délivrance** : Médicament soumis à prescription médicale. **Titulaire et numéros de l'autorisation de mise sur le marché** : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. EU/1/14/980/001- EU/1/14/980/007. **Date de la mise à jour du texte** : 15.08.2017 BE1802776255 - 14/02/2018

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
Philippe Mauclet

SECRETARIAT DE RÉDACTION
Stéphanie Héron

PRODUCTION
Denis Thiry

PUBLICITÉ
France Neven
f.neven@rmnet.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**

FRACTURES DE LA CLAVICULE: L'INCIDENCE ET LE RECOURS AU TRAITEMENT OPÉRATOIRE EN AUGMENTATION EN BELGIQUE

Jusque dans les années '90, les fractures de la clavicule faisaient très majoritairement l'objet d'un traitement conservateur. Depuis quelque temps, plusieurs études prospectives et rétrospectives ont toutefois démontré que les fractures diaphysaires déplacées traitées par voie opératoire guérissaient mieux et débouchaient sur une amélioration fonctionnelle plus rapide (1). Pour autant, il n'existe pas encore de consensus autour des effets à long terme du rétablissement opératoire ou des coûts associés à ce type de fracture (2-5), qui continuent donc à faire débat parmi les chirurgiens traumatologues et orthopédistes.

Nous avons récemment réalisé une étude en nous basant sur les codes de nomenclature Inami associés au diagnostic et au traitement des fractures de la clavicule (6), ce qui nous a permis d'évaluer le nombre de patients victimes d'une fracture de ce type dans notre pays entre 2006 et 2015, soit 23.357 femmes (33%) et 47.515 hommes (67%) au total. Il est frappant de constater que l'incidence du problème a sensiblement augmenté au cours de ces 10 années, passant de 57,3 pour 100.000 personnes en 2006 à 70,2 pour 100.000 personnes en 2015; l'évolution est parallèle dans les deux sexes. La nomenclature de l'Inami ne permet malheureusement pas de distinguer précisément les différents types de fracture de la clavicule, mais sur la base des données d'autres études épidémiologiques, nous pouvons néanmoins postuler qu'il s'agit majoritairement de fractures diaphysaires (7, 8).

Le constat le plus marquant qui ressort de nos recherches est l'augmentation du pourcentage de patients ayant fait l'objet d'un traitement opératoire, qui est passé de 11,5% en 2006 à 21,9% en 2015 (augmentation de 190% environ). On est ici particulièrement frappé par les différences qui existent entre la Belgique francophone et la Flandre, la proportion de patients opérés pouvant être jusqu'à 10% plus élevée dans le Nord du pays. L'augmentation du pourcentage de patients opérés est principalement le fait des sujets masculins de 30 à 60 ans; chez les femmes, la tendance est également présente mais un peu moins marquée. Nous avons également pu déduire des données de l'Inami qu'un nombre croissant de patients sont opérés à l'hôpital de jour, dont la part est passée de 10% des traitements opératoires en 2006 à environ 15% en 2015.

Sur la base des résultats de recherches récentes de grande qualité, nous sommes convaincus que, chez les patients actifs, l'approche opératoire est préférable en présence d'une fracture diaphysaire déplacée (1). Cette tendance s'impose d'ailleurs de plus en plus en Belgique tant francophone que néerlandophone, même s'il subsiste entre les deux groupes linguistiques une différence de 10% que nous ne sommes pas en mesure d'expliquer; un tel fossé est néanmoins loin d'être inédit (9). L'amélioration du rétablissement opératoire nous semble intéressante d'un point de vue tant clinique qu'économique (rétablissement fonctionnel meilleur et plus rapide, reprise du travail plus précoce, guérison accélérée), et c'est également pour cette raison que nous pensons que l'augmentation du nombre d'interventions réalisées à l'hôpital de jour est positive. Il nous semble toutefois que les plus grandes avancées restent encore à réaliser dans le domaine des irritations liées au matériel d'ostéosynthèse (dont elles peuvent parfois imposer le retrait). On peut donc s'attendre à ce que les recherches futures se concentrent sur le recours à des plaques minimalement invasives, mieux ajustées et moins prédominantes (10).

Michiel Herteleer^{1,2}, Harm Hoekstra^{1,3}, Stefaan Nijs^{1,3}

1. Traumatologie, UZ Leuven
2. Département des Systèmes organiques, KU Leuven
3. Département de Développement & Régénération, KU Leuven

Références sur www.ortho-rhumato.be

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

ORTHO-RHUMATOEDITORIAL 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



UPP
 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.

OR163F

SOMMAIRE**ÉDITORIAL****FRACTURES DE LA CLAVICULE: L'INCIDENCE ET LE RECOURS AU TRAITEMENT OPÉRATOIRE EN AUGMENTATION EN BELGIQUE**

Michiel Herteleer, Harm Hoekstra, Stefaan Nijs (KU Leuven)

3

RHUMATO**DÉTECTION DES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES AU MOYEN DE L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE**

Lieve Van Hoovels, Stefanie Van den Bremt (Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis, Alost), Xavier Bossuyt (UZ Leuven)

6

SPORT**LA DOULEUR DANS LE MONDE DU SPORT**

Kevin Kuppens, Iris Coppieters, Anneleen Malfliet (VUB)

13

NOUVEAUTÉS EN RHUMATOLOGIE**REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Heidi Van de Keere

18

MÉTABOLISME OSSEUX**LES EFFETS IMMUNOLOGIQUES DE LA VITAMINE D**

An-Sofie Vanherwegen, Chantal Mathieu et Conny Gysemans (KU Leuven)

25

IMAGES ET MOUVEMENT**UNE COMPLICATION RARE DE LA GROSSESSE DANS LA RÉGION DU SACRUM**

Aliaksandr Anisau, Filip M. Vanhoenacker (AZ Sint-Maarten, Duffel-Mechelen)

31

CONGRÈS

WCO-IOF-ESCEO, CRACOVIE, 19-22 AVRIL 2018

HISTOIRE(S) D'OS

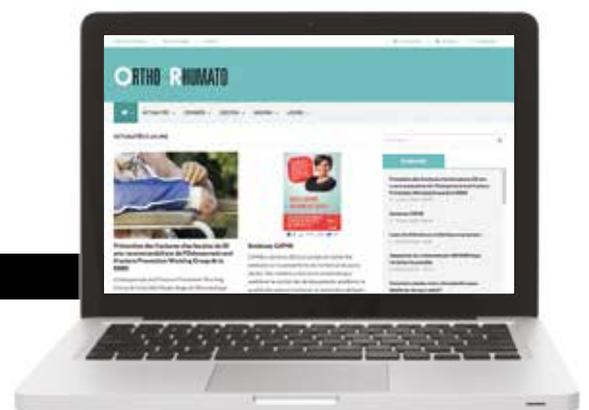
Dominique-Jean Bouilliez (rédaction interne)

36

AGENDA

42

Retrouvez Ortho-Rhumato sur internet

www.ortho-rhumato.be

DÉTECTION DES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES AU MOYEN DE L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

Lieve Van Hoovels¹, Stefanie Van den Bremt¹, Xavier Bossuyt²

1. Laboratoire clinique, Onze-Lieve-Vrouwenziekenhuis, Alost

2. Médecine de laboratoire, UZ Leuven

La détermination de la présence d'anticorps antinucléaires (AAN) est essentielle au diagnostic de maladies auto-immunes (MAI) du tissu conjonctif. Le dépistage des AAN à l'aide de l'immunofluorescence indirecte (IFI) varie considérablement d'un laboratoire à l'autre. Ces variations résultent en partie de différences dans les substrats cellulaires, mais elles s'expliquent également par l'interprétation subjective des aspects des AAN observés par IFI et de l'intensité de la fluorescence. Récemment, des systèmes automatisés ont été mis au point pour l'IFI des AAN. Les appareils de ce type favorisent la reconnaissance des aspects et permettent d'objectiver l'intensité de la fluorescence. Plus l'intensité est élevée, plus la probabilité de MAI est importante. L'automatisation devrait permettre une harmonisation plus efficace de l'analyse de l'IFI des AAN. Pour garantir la qualité des résultats signalés, il importe que les laboratoires réalisent des évaluations de cette qualité qui englobent tout le processus d'analyse de l'IFI des AAN. Des initiatives internationales telles que l'ICAP (*International Consensus of Anti-nuclear antibody Pattern*, www.anapatterns.org) contribuent à une harmonisation du compte rendu des aspects des AAN observés par IFI. Toutefois, malgré les initiatives nationales et internationales en la matière, les résultats de l'IFI des AAN restent encore difficiles à échanger entre laboratoires.

ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

La détection d'anticorps antinucléaires (AAN) est essentielle au diagnostic de maladies auto-immunes (MAI) du tissu conjonctif (1-3). Ce groupe de MAI comprend le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sjögren, la sclérose systémique, la myosite et la maladie du tissu conjonctif mixte. Ces MAI ont plusieurs symptômes cliniques en commun et se caractérisent par la présence d'AAN. Leur détection est donc essentielle au dépistage ou au diagnostic de ces affections (4-9).

DÉTECTION DES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES EN LABORATOIRE

IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

La technique de l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur des cellules de carcinome laryngé humain (substrat HEP-2) est considérée comme LA référence pour le dépistage des AAN, surtout en raison de sa haute sensibilité (1). La **figure 1** illustre le principe de l'IFI des AAN. Dans un premier temps, le substrat, qui est fixé sur une lame de microscope, est mis en incubation avec le sérum du patient.

Si celui-ci contient des AAN, ils se lient à leurs auto-antigènes spécifiques sur le substrat de cellules humaines. Cette liaison est ensuite rendue visible via une deuxième incubation avec des anticorps (obtenus à partir d'une chèvre ou d'un lapin) dirigés contre les IgG humaines (anti-IgG). Ces anticorps sont associés à un marqueur fluorescent, généralement de l'isothiocyanate de fluorescéine, qui peut être mis en évidence par un microscope à fluorescence (10, 11).

Si le test IFI pour AAN est positif, un examen complémentaire est indiqué afin de détecter la spécificité antigénique des auto-anticorps. Il s'agit de déterminer si ce sont des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (ENA) ou contre l'ADN double brin. Cependant, il s'est avéré que le dépistage des AAN par IFI n'est pas assez sensible pour mettre en évidence certains auto-anticorps anti-ENA, tels que les anticorps anti-SS-A/Ro60, anti-ribosome P et anti-Jo-1 (12). En cas de forte suspicion clinique de la présence de ces anticorps, il est recommandé de contacter le laboratoire et de procéder immédiatement aux tests de confirmation.

Certains AAN forment un aspect de fluorescence caractéristique sur un substrat HEp-2. Les 4 principaux aspects sont les suivants: homogène, moucheté, nucléolaire et centromère (**Figure 2A-D**). L'aspect des AAN peut renseigner sur la spécificité antigénique de l'anticorps sous-jacent (11). De plus, le signalement d'un aspect d'AAN décrit plus récemment, l'aspect DFS (*Dense Fine Speckled*) (**Figure 2E**), peut être utile, car la présence de ce type d'AAN peut indiquer l'absence d'une MAI au niveau du tissu conjonctif (13, 14).

Outre le résultat qualitatif (négatif/positif), il importe de donner une indication de la quantité d'AAN (titrage ou intensité de la fluorescence), car un titrage plus élevé est synonyme de risque accru de MAI (15, 16).

VARIATION DE L'IFI DES AAN ENTRE LABORATOIRES

Les variations entre laboratoires concernant le signalement des AAN sont actuellement décrites par différents

programmes (inter)nationaux de contrôle de la qualité (2, 17). Ces programmes mettent en évidence de grandes variations, ce qui n'est pas surprenant étant donné les importantes différences qui existent à divers niveaux: substrats HEp-2, processus de fixation des substrats sur les lames des microscopes, type de conjugué (anti-IgG: monospécifiques dirigés contre les chaînes lourdes d'immunoglobulines ou dirigés contre les chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines), qualité des microscopes à fluorescence et interprétation du résultat de l'IFI des AAN. Tant l'interprétation de l'intensité de l'IFI des AAN que la reconnaissance des aspects sont subjectives et exigent de l'expertise (18).

Par ailleurs, le résultat de l'analyse de l'IFI des AAN dépend également de la dilution du sérum utilisée lors du dépistage. Dans les laboratoires belges, celle-ci varie entre 1/40 et 1/160 (2). Il importe d'établir au niveau local que la spécificité du test par rapport à la population de contrôle saine s'élève à environ 95% avec la dilution utilisée (11).

HARMONISATION DU DIAGNOSTIC DES AAN EN LABORATOIRE

SYSTÈMES AUTOMATISÉS POUR L'IFI DES AAN

Étant donné le rôle essentiel de l'IFI dans le dépistage des AAN, sa qualité doit être constante (3). Or l'évaluation visuelle et donc subjective de cette analyse la rend difficile à harmoniser. De plus, l'analyse nécessite un travail important. De ce fait, l'IFI ne permet pas de répondre aux exigences économiques et qualitatives élevées auxquelles les laboratoires cliniques doivent satisfaire de nos jours (19, 20).

Pour faire face aux manquements de l'analyse manuelle de l'IFI des AAN, une méthode avec microscopes automatisés a été mise au point. Ces systèmes automatisent l'enregistrement et l'analyse des images de l'IFI. Ils permettent également d'envoyer les images par voie électronique dans le dossier médical des patients. Cette approche permet une interprétation simple et plus standardisée. Elle fournit non seulement une appréciation qualitative (positive/négative)

Figure 1: Principe de réaction de l'immunofluorescence indirecte (10).

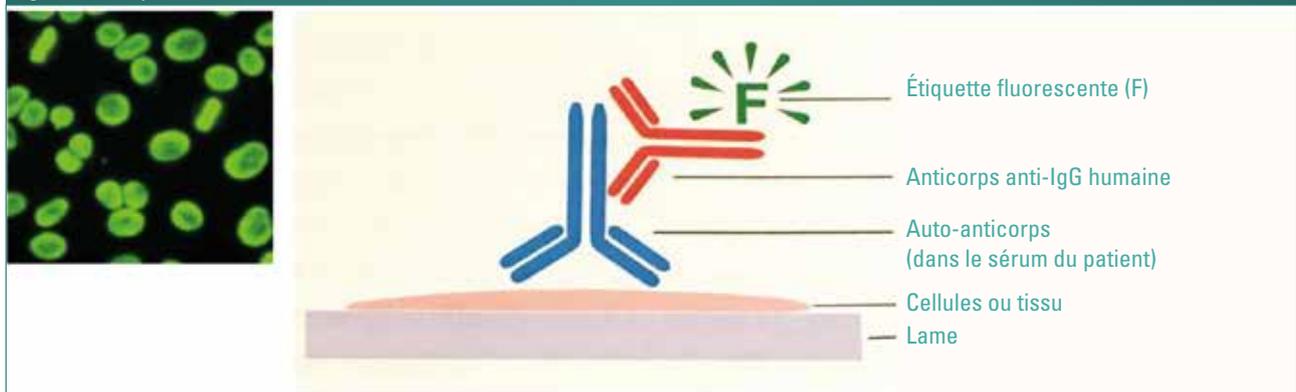


Figure 2: Aspects de fluorescence des anticorps antinucléaires révélés à l'aide de l'immunofluorescence indirecte automatisée (NOVA View®, Inova, États-Unis) sur lignée cellulaire HEp-2. A: homogène; B: centromère; C: moucheté; D: nucléolaire; E: DFS.



quant à la présence d'AAN, mais aussi une valeur quantitative automatisée pour l'intensité de la fluorescence. Par ailleurs, la plupart des appareils disposent d'algorithmes pour la reconnaissance des aspects des AAN observés par IFI.

À l'heure actuelle, 6 systèmes automatisés pour l'IFI des AAN sont disponibles sur le marché: Aklides (Medipan, Dahlewitz, Allemagne), EUROPattern (Euroimmun AG, Lübeck, Allemagne), Helios (Aesku Diagnostics, Wendelsheim, Allemagne), Image Navigator (ImmunoConcepts, Sacramento, États-Unis), NOVA View (Inova Diagnostics, San Diego, États-Unis) et Zenit G-Sight (A. Menarini Diagnostics, Florence, Italie). La performance de ces systèmes a déjà été largement décrite dans la littérature. La plupart des études se sont concentrées sur des aspects techniques et ont révélé une bonne concordance entre la méthode manuelle de détection des AAN par IFI et la classification IFI positive/négative par les systèmes automatisés (21). En revanche, la reconnaissance automatisée des aspects des AAN sous IFI n'est optimale pour aucun système et requiert donc une validation visuelle par un technologue expérimenté (15, 21, 22). Différentes études ont indiqué une bonne corrélation entre l'intensité de la fluorescence obtenue par l'IFI automatisée et le titrage résultant d'une analyse manuelle de l'IFI (15, 22, 23). En outre, une récente étude multicentrique réalisée auprès de plusieurs laboratoires belges qui utilisent le même microscope automatisé pour la détection des AAN par IFI a objectivé une variation réduite du titrage des AAN signalé par les différents laboratoires (24). Enfin, plusieurs études nationales confirment déjà le constat selon lequel plus la fluorescence est intense, plus la probabilité d'une MAI du tissu conjonctif est élevée (15, 16, 22, 25).

GARANTIE DE LA QUALITÉ POUR L'ENSEMBLE DU PROCESSUS D'ANALYSE DE L'IFI DES AAN

Il incombe au laboratoire clinique de suivre et d'évaluer les différentes variables exerçant un impact sur l'ensemble du processus d'analyse de l'IFI des AAN. Cela implique le suivi des éléments suivants:

- facteurs pré-analytiques, comme les erreurs au cours des étapes de nettoyage et de manipulation des pipettes qui sont nécessaires à l'incubation du sérum sur les lames de microscope;

- erreurs d'analyse, telles que des problèmes avec le substrat, des erreurs de calibrage, une validation insuffisante de nouveaux lots de réactifs;
- facteurs post-analytiques, comme des modifications du système informatique du laboratoire.

Lors d'une récente étude multicentrique belge, des titrages plus élevés ont été signalés pour la détection des AAN par IFI dans un des laboratoires participants. Une analyse de la cause a mis en évidence des problèmes au niveau de l'étape de nettoyage lors de la préparation des lames. Il a également été constaté que des laboratoires utilisant un lot particulier de conjugué obtenaient des intensités de fluorescence nettement plus élevées que les autres laboratoires (24).

L'utilisation de microscopes automatisés pour la détection des AAN par IFI simplifie l'introduction de procédures de contrôle internes pour ce dépistage. La garantie de qualité peut s'appuyer sur le suivi quotidien des valeurs d'intensité de la fluorescence des contrôles de qualité internes positifs et négatifs et sur un marqueur de contrôle interne général tel que l'intensité moyenne de la fluorescence pour chaque séquence routinière de détection des AAN par IFI (26, 27). Enfin, une validation de l'implémentation est requise pour chaque nouveau lot de réactif essentiel à l'IFI des AAN. Toutefois, il n'existe toujours pas de directives internationales ni de critères consensuels pour ce type d'acceptation de lot (28).

HARMONISATION DU COMPTE RENDU DES RÉSULTATS DE L'IFI DES AAN

Pour chaque système automatisé d'IFI des AAN disponible actuellement sur le marché, l'algorithme de reconnaissance des aspects doit encore être optimisé. Par ailleurs, il subsiste des différences au niveau de la morphologie des cellules et des noyaux entre les substrats HEp-2 pour AAN commercialisés, ce qui nuit à l'uniformité du compte rendu ou de l'interprétation (17).

Récemment, la nomenclature pour les aspects des AAN observés par IFI a fait l'objet d'un consensus général: l'ICAP (*International Consensus of Anti-nuclear antibody Pattern*) (<http://www.anapatterns.org>). L'objectif final de l'ICAP est d'harmoniser la nomenclature en cas d'IFI des AAN, ainsi que l'interprétation des résultats des tests des AAN (29).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Des microscopes automatisés pour la détection des AAN par IFI ont été récemment introduits dans des laboratoires cliniques. Ils devraient permettre une harmonisation plus efficace du diagnostic des AAN en laboratoire et un meilleur contrôle de la qualité de l'ensemble du processus d'analyse de l'IFI des AAN. Des initiatives internationales sont entreprises en vue d'harmoniser les aspects des AAN.

Références

- Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1420-2.
- Van Blerk M, Van Campenhout C, Bossuyt X, et al. Current practices in antinuclear antibody testing: results from the Belgian external quality assessment scheme. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:102-8.
- Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, Antico A, Bassetti D, Bizzaro N. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51:129-38.
- Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue diseases. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed Connective Tissue Diseases and Antinuclear Antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 23-32.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 2012;64:475-87.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47.
- Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2010;1184:134.
- Kallenberg CGM, Drexhage HA. Auto-immuniteit. In: Rijkers GT, Kroese FGM, Kallenberg CGM, Derksen RHW, editors. *Immunologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2009. p. 293-324.
- Damoiseaux J, Bossuyt X. Auto-immunziekten. In: Bossuyt X, editor. *Wegwijs in laboratoriumdiagnose*. Leuven-Den Haag: Acco; 2016. p. 479-98.
- Op De Beéck K, Vermeersch P, Verschueren P, et al. Antinuclear antibody detection by automated multiplex immunoassay in untreated patients at the time of diagnosis. *Autoimmun Rev* 2012;12:137-43.
- Miyara M, Albasa R, Charuel JL, et al. Clinical phenotypes of patients with anti-DFS70/LEDGF antibodies in a routine ANA referral cohort. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:703759.
- Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, et al. The prevalence and determinants of anti-DFS70 autoantibodies in an international inception cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2017;26:1051-9.
- Schouwers S, Bonnet M, Verschueren P, et al. Value-added reporting of antinuclear antibody testing by automated indirect immunofluorescence analysis. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:547-51.
- Oyaert M, Bossuyt X, Ravelingien I, Van Hoovels L. Added value of indirect immunofluorescence intensity of automated antinuclear antibody testing in a secondary hospital setting. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:e63-6.
- Copple SS, Giles R, Jaskowski TD, Gardiner AE, Wilson AM, Hill HR. Screening for IgG antinuclear autoantibodies by HEp2 indirect fluorescent antibody assays and the need for standardization. *Am J Clin Pathol* 2012;137:825-30.
- Infantino M, Meacci F, Grossi V, et al. The burden of the variability introduced by the HEp2 assay kit and the CAD system in ANA indirect immunofluorescence test. *Immunol Res* 2016;65:1-10.
- Egerer K, Roggenbuck D, Hiermann R, et al. Automated evaluation of autoantibodies on human epithelial-2 cells as an approach to standardize cell-based immunofluorescence tests. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R40.
- Roggenbuck D, Hiermann R, Bogdanos D, Reinhold D, Conrad K. Standardization of automated interpretation of immunofluorescence tests. *J Can Chiropr Assoc* 2013;421:168-9.
- Meroni PL, Bizzaro N, Cavazzana I, Borghi MO, Tincani A. Automated tests of ANA immunofluorescence as throughput autoantibody detection technology: strengths and limitations. *BMC Med* 2014 Mar 3;12:38.
- Bonroy C, Verfaillie C, Smith V, et al. Automated indirect immunofluorescence antinuclear antibody analysis is a standardized alternative for visual microscope interpretation. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1771.
- Roggenbuck D, Hiemann R, Schierack P, Reinhold D, Conrad K. Digital immunofluorescence enables automated detection of antinuclear antibody endpoint titers avoiding serial dilution. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:e9-11.
- Van den Bremt S, Schouwers S, Van Blerk M, Van Hoovels L. ANA IIF automation: moving towards harmonization? Results of a multicenter study. *J Immunol Res* 2017; doi: 10.1155/2017/6038137. Epub 2017 Feb 21.
- Bossuyt X, Cooreman S, De Baere H, et al. Detection of antinuclear antibodies by automated indirect immunofluorescence analysis. *Clin Chim Acta* 2013;415:101-6.
- Maenhout T, Bonroy C, Verfaillie C, Stove V, Devreese K. Automated indirect immunofluorescence microscopy enables the implementation of a quantitative internal quality control system for anti-nuclear antibody (ANA) analysis. *Clin Chem Lab Med* 2014;52: 989-98.
- Mulliez SMN, Maenhout TM, Bonroy C. Impact of the routine implementation of automated indirect immunofluorescence antinuclear antibody analysis: 1 year of experience. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54:e1183-e186.
- Algeciras-Schimmich A, Bruns DE, Boyd JC, Bryant SC, La Fortune KA, Grebe SKG. Failure of current laboratory protocols to detect lot-to-lot reagent differences: findings and possible solutions. *Clin Chem* 2013;59:1187-94.
- Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, et al. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody Hep-2 cell patterns (ICAP) 2014-2015. *Front Immunol* 2015;6:412.

Retrouvez Ortho-Rhumato sur internet
www.ortho-rhumato.be



Arthrite psoriasique: des données de vie réelle confirment l'attrait d'Otezla®

L'arthrite psoriasique touche environ 10% des personnes atteintes par le psoriasis. Des résultats intermédiaires de l'étude LAPIS-PsA ont été présentés lors du 45^e congrès (2017) de la Société allemande de rhumatologie (1).

Cette étude se voulant non interventionnelle, elle est particulièrement intéressante afin d'observer le profil des patients auxquels les rhumatologues prescrivent l'apremilast (Otezla®) dans la vie réelle, les atteintes particulières dont ils souffraient lors de leur inclusion dans l'étude et leur réponse à Otezla®.

Cette étude multicentrique et prospective a été menée chez des patients souffrant d'arthrite psoriasique active modérée à sévère. L'objectif des auteurs était de déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Otezla® 30mg 2 fois par jour chez des patients ayant déjà eu un suivi d'au moins 4 mois sous ce traitement. L'analyse intermédiaire inclut 111 patients qui ont terminé la deuxième visite et qui ont reçu approximativement 4 mois de traitement avec Otezla®.

Lors de l'inclusion, 44,5% des patients souffraient d'enthésites et 29,9% de dactylites. Ces patients avaient en moyenne 6 articulations gonflées et 10 articulations douloureuses. Par ailleurs, deux tiers d'entre eux n'avaient jamais reçu d'agents biologiques. Les investigateurs ont également évalué les patients de manière holistique grâce au score PGA (*Physician Global Assessment*).

des patients a vu ses symptômes diminuer rapidement après le début du traitement par Otezla®. Ainsi, à l'inclusion, 57% des patients présentaient une symptomatologie modérée, 40% des symptômes importants et 4% très importants. Après 1 mois seulement, 4% des patients étaient asymptomatiques, 34% n'avaient plus que des symptômes minimaux et 50% des symptômes modérés, alors que 8% présentaient encore des troubles sévères et aucun des troubles très sévères. Après 4 mois, les résultats s'amélioraient encore puisque 65% des patients présentaient des symptômes minimaux ou nuls, tandis que 30% avaient des troubles modérés.

L'étude rencontre donc son objectif primaire avec une diminution d'au moins 1 point PGA à partir des données enregistrées à l'inclusion. Après 1 mois, 63% des patients avaient atteint cet objectif, contre 78% après 4 mois de traitement (**Figure 1**). Le nombre d'articulations douloureuses (-25%) et gonflées (-20%) diminuait également sur ces 4 premiers mois de traitement.

Amélioration globale

Il est remarquable de constater que selon cette évaluation générale réalisée par les rhumatologues, une large majorité

Enthésites et dactylites

L'explication de ces résultats encourageants réside dans l'analyse plus poussée qu'ont réalisée les auteurs, notamment en étudiant de près les enthésites (score LEI: *Leeds Enthesitis Index*) et les dactylites. Comme le montre la **figure 2**,

Figure 1: Amélioration du score PGA.

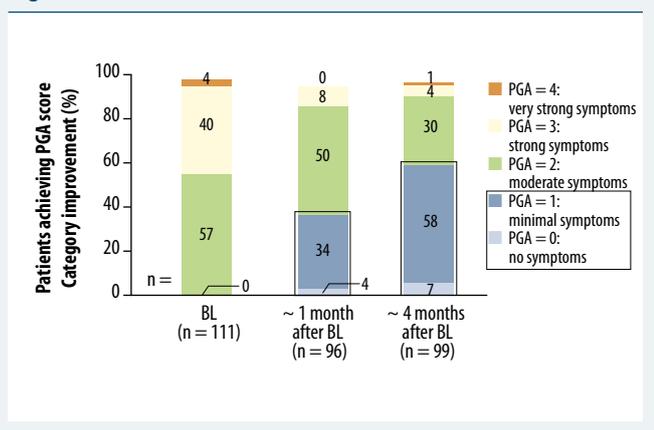
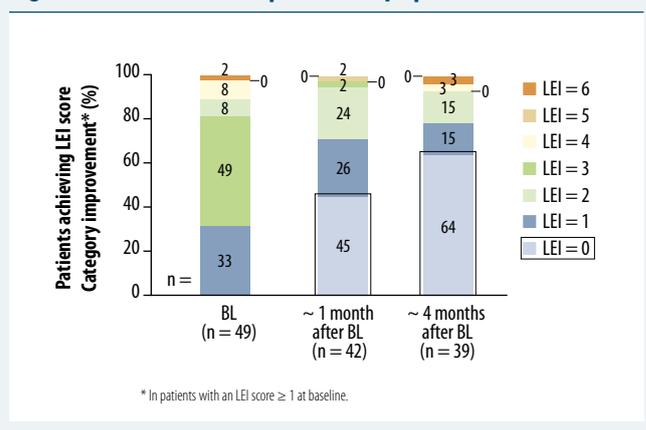


Figure 2: Résolution complète des symptômes d'enthésite.



chez les patients présentant au minimum une enthésite au début de l'étude, le nombre d'enthésites touchées diminue fortement dès le 1^{er} mois. À 4 mois, 64% des patients présentaient un score LEI nul, traduisant une résolution complète des enthésites au niveau des coudes, des genoux et des tendons d'Achille.

Les chercheurs ont également tenu à étudier les effets d'Otezla® sur les dactylites, un symptôme qui diminue également la qualité de vie des patients. Une fois de plus, le traitement s'est révélé efficace puisque, parmi les patients présentant cette manifestation au début du traitement, 38% présentaient une résolution complète après 1 mois, et 64% au bout de 4 mois de suivi (**Figure 3**).

Moins d'impact sur la vie quotidienne

Les auteurs ont également interrogé les patients au moyen du nouveau questionnaire PsAID (*Psoriatic Arthritis Impact of Disease*). Comme son nom l'indique, ce questionnaire permet d'évaluer l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patients. Plus le score est élevé, plus l'impact est lourd. Le seuil de 4,0 a été défini comme un état symptomatique acceptable par le patient (PASS: *Patient-Acceptable Symptom State*). Dans l'étude LAPIS PsA, le PsAID moyen des patients admis était au départ de 5,3 sur 10. Après 4 mois, cette moyenne descendait à 3,6 sur 10, atteignant ainsi le seuil d'acceptabilité par le patient (**Figure 4**).

Dans le même temps, les patients traités ont bénéficié d'une diminution de l'atteinte psoriasique cutanée sur la surface totale du corps (BSA: *Body Surface Area*), passant d'une moyenne de 12,1% à 5,7% à 4 mois, soit une diminution de près de 50% par rapport à l'inclusion (**Figure 5**).

Dans l'étude LAPIS-PsA aussi, Otezla® a montré un profil de sécurité favorable, avec des effets secondaires en conformité, tant par leur nombre que par leur sévérité, avec ce qui a été obtenu dans les études de phase III (2-4).

En conclusion, les résultats de cette première analyse intermédiaire de l'étude LAPIS-PsA sont de nature à renforcer les données obtenues précédemment puisqu'ils ont été obtenus en pratique réelle. Comme on l'a vu, l'activité de la maladie s'est rapidement améliorée, avec une réduction du score PGA, ainsi que de ceux des enthésites, des dactylites et de la surface cutanée atteinte par le psoriasis. Les patients se sont prononcés dans 67% des cas en faveur d'Otezla® par rapport à leur thérapie systémique antérieure.

Otezla® est un inhibiteur sélectif de la PDE4 par voie orale, qui agit au niveau intracellulaire pour moduler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires impliqués dans le psoriasis et l'arthrite psoriasique (5).

Figure 3: Résolution complète des symptômes de dactylite.

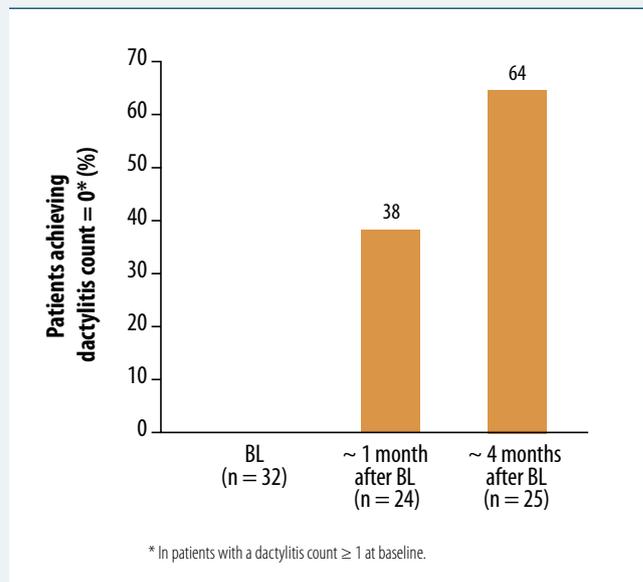


Figure 4: Amélioration du PsAID.

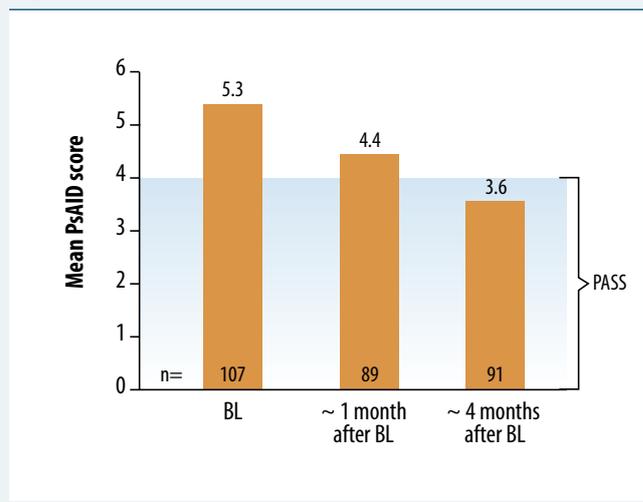
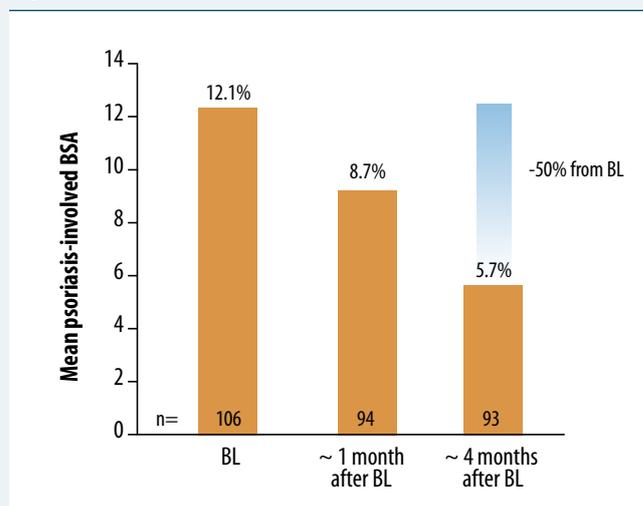
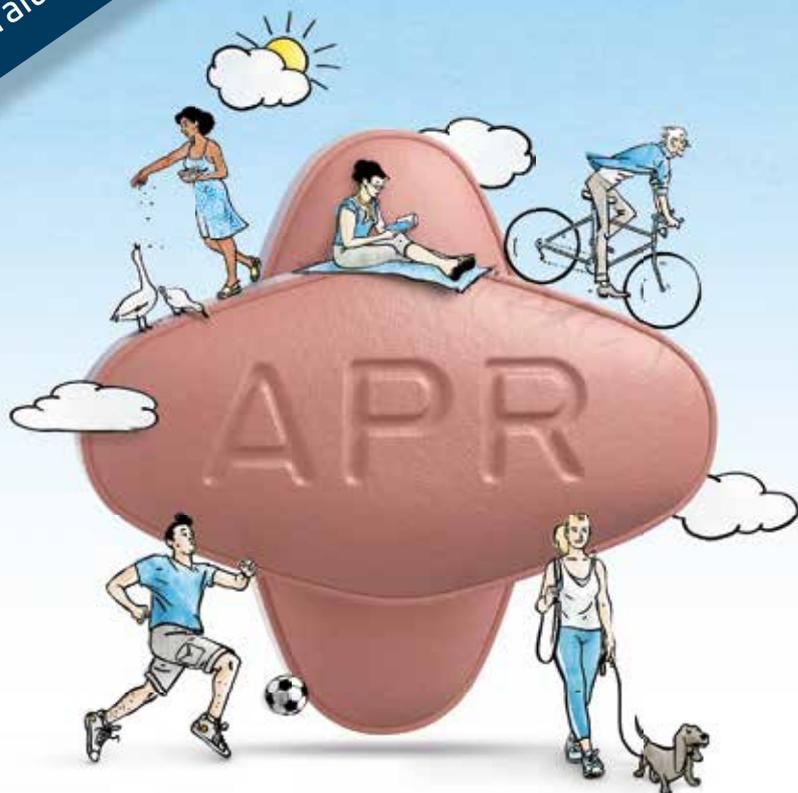


Figure 5: Amélioration du BSA.



Déjà plus de
280.000 patients
traités par Otezla®*

Prix Public (TVAC)
Otezla 10, 20, 30 mg 27 comp. : 386,25€
Otezla 30 mg 56 comp. : 791,36€



RESULTS

— the way —

THEY WANT THEM

Psoriasis modéré à sévère

Arthrite psoriasique



INFORMATIONS ESSENTIELLES 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. **DÉNOMINATION 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 notable** : Chaque comprimé pelliculé contient 57 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Chaque comprimé pelliculé contient 114 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	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	À partir du Jour 6
Matin	10 mg	30 mg				
Matin	10 mg	30 mg				
Soir	10 mg	30 mg				
Soir	10 mg	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 (clearance 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 4.8 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) Classe de systèmes d'organes Fréquence Effet indésirable** 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 Peu fréquent Idées et comportements suicidaires 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 du SPC concernant les patients présentant une insuffisance pondérale au début du traitement. **Populations particulières Sujets âgés** D'après les données acquises depuis la commercialisation, les sujets âgés de 65 ans et plus pourraient avoir un risque plus élevé de complications de type diarrhée, nausées et vomissements sévères (voir rubrique 4.4 du SPC). **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@afgg-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 **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/981/001-003 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/11/2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet www.e-compendium.be.

*Nombre total de patients ayant été traités par Otezla dans le monde depuis le lancement en 2015, excluant les patients des études cliniques.



LA DOULEUR DANS LE MONDE DU SPORT

Kevin Kuppens¹⁻³, Iris Coppieters²⁻⁴, Anneleen Malfliet²⁻⁶

1. Sciences de la révalidation et Physiothérapie, Faculté de Médecine et des Sciences de la santé, UAntwerpen

2. Pain in Motion International Research Group, www.paininmotion.be

3. Département de Physiothérapie, Anatomie et Physiologie humaines, Faculté d'Éducation physique et de Physiothérapie, VUB

4. Département de Médecine physique et de Physiothérapie, UZ Brussel

5. Département des Sciences de la révalidation et de Physiothérapie, Faculté de Médecine et des Sciences de la santé, UGent

6. Research Foundation – Flanders (FWO), Brussels

La douleur est omniprésente dans le monde du sport. Les connaissances scientifiques sur la douleur, qui ne cessent de progresser, méritent donc d'être appliquées à la pratique de la médecine et des sciences du sport. Face à une affection liée au sport, lorsque la douleur est un symptôme essentiel, le clinicien doit évaluer si celle-ci est à prédominance nociceptive, neuropathique ou neuroplastique. La stratégie thérapeutique doit ensuite être définie en tenant compte de cette évaluation. Dans cet article, nous traiterons tout d'abord de l'évaluation et des approches thérapeutiques possibles dans les problèmes de douleur liés au sport. Les connaissances scientifiques sur la douleur trouvent aussi une application dans la perspective des performances sportives. Nous approfondirons ensuite les possibilités d'utiliser la modulation du système de la douleur pour obtenir des effets sur le fonctionnement moteur et les performances sportives, et vice versa.

INTRODUCTION

Les connaissances scientifiques modernes sur la douleur font progressivement leur entrée dans le monde du sport (1-3). Elles sont utilisées dans le cadre des performances sportives et de leur amélioration, mais aussi dans la résolution de questions en médecine du sport. La douleur est un symptôme essentiel dans un grand nombre d'affections liées au sport. Ces affections doivent être diagnostiquées et gérées adéquatement, suivant un angle biopsychosocial large, en mettant en pratique les connaissances scientifiques les plus récentes sur la douleur.

KNOW PAIN, KNOW GAIN

L'*International Association for the Study of Pain* (IASP) a défini la douleur comme «*an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage*» (4). Cette définition implique que la douleur peut être présente en l'absence d'atteinte tissulaire, qu'elle n'est pas toujours

en lien avec l'atteinte tissulaire et qu'en plus de la composante sensorielle désagréable, une composante émotionnelle importante peut également contribuer à l'expérience douloureuse subjective. Sur la base de données scientifiques récentes, il a été proposé d'ajouter une composante cognitive et sociale à cette définition (5).

Il apparaît que la composante cognitive («*Que pense l'individu de la douleur?*») revêt une grande importance dans le ressenti du patient, et il n'est pas rare qu'elle offre un point de départ intéressant pour le traitement. Des connaissances exactes et une éducation sur la douleur et la perception de la douleur sont également pertinentes en médecine du sport, bien qu'elles ne reçoivent le plus souvent pas toute l'attention requise (6). Une bonne communication entre les experts des sciences de la douleur et des sciences du sport ou de la médecine du sport pourrait contribuer à une meilleure compréhension et à une approche plus précise de la douleur chez les sportifs. Il apparaît que les messages à connotation négative sur les lésions et la douleur entravent plutôt le rétablissement, ce qui peut parfois



déboucher sur une chronicité (7). Des modèles explicatifs insuffisants et, souvent, d'inspiration fortement biomécanique (par exemple, «syndrome de conflit sous-acromial» en cas de douleurs de l'épaule relativement aspécifiques) n'en sont qu'une illustration parmi d'autres et peuvent notamment favoriser une kinésiophobie.

LES SCIENCES DE LA DOULEUR, UNE NÉCESSITÉ EN MÉDECINE DU SPORT

L'application la plus évidente des sciences de la douleur au monde du sport est à rechercher dans l'approche médicale et paramédicale des lésions sportives. Dès qu'il est question d'un problème de douleur, par exemple une lésion sportive impliquant principalement une sensation douloureuse subjective, le médecin ou le praticien paramédical doit déterminer le mécanisme dominant (6, 8). À cet égard, il faut distinguer les mécanismes douloureux à prédominance nociceptive, neuropathique et neuroplastique (9).

Les douleurs à prédominance nociceptive sont attribuées à une stimulation (mécanique, chimique ou thermique) au niveau d'un tissu non neurogène qui peut induire un signal d'atteinte (potentielle). Par l'intermédiaire des neurones somatosensoriels, ce signal parvient au système nerveux central, où se poursuit son évaluation. Aussi bien sa facilitation que son inhibition sont possibles, ce qui explique que l'intensité de la sensation douloureuse ne soit pas toujours

en lien avec l'atteinte tissulaire réelle. La douleur n'est ressentie que si le signal résultant arrive au cerveau. La plupart du temps, dans le cas de lésions sportives aiguës, les problèmes de douleur sont dus à ce mécanisme nociceptif. Il est question de douleur neuropathique lorsque la douleur peut être attribuée à des lésions des tissus neurogènes.

La neuroplasticité, c'est-à-dire la capacité du système nerveux à s'adapter structurellement et fonctionnellement aux besoins et aux demandes, est un mécanisme souvent utile, voire nécessaire dans le monde du sport (9). L'acquisition et l'automatisation de mouvements spécifiques et souvent techniquement difficiles peuvent être rapportées à ce méca-

nisme. Chez les sportifs, certains problèmes de douleur chronique peuvent cependant s'expliquer par une forme inadaptée de neuroplasticité au niveau du système nerveux périphérique et central. On parle alors de sensibilisation centrale: une «amplification du signal neural dans le système nerveux central,

qui provoque une hypersensibilité à la douleur» (10). Parmi les mécanismes responsables de la sensibilisation centrale, on peut citer notamment la perturbation du traitement sensoriel de la douleur, le mauvais fonctionnement des mécanismes endogènes d'atténuation de la douleur et l'activité accrue des mécanismes de facilitation de la douleur. Le résultat est le plus souvent une situation caractérisée par une hyperalgésie et/ou une allodynie (étendues), qui sont, l'une comme l'autre, des exemples d'interprétation disproportionnée d'une stimulation sensorielle (6, 8).

L'éducation à la douleur vise à ce que le patient redoute moins la douleur, à ce qu'il possède de meilleures connaissances sur la douleur et parvienne à la reconceptualiser.

La sensibilisation centrale peut donc expliquer une sensation douloureuse prolongée et intensifiée au niveau d'une extension anatomiquement illogique, ainsi qu'un processus de guérison moins rapide (6, 8). Si la sensation douloureuse ou l'interférence de la douleur dans la vie quotidienne est disproportionnée par rapport à l'atteinte éventuellement démontrable, mais que la douleur reste plutôt locale/régionale, un score supérieur à 40/100 points sur l'échelle *Central Sensitization Inventory* peut aussi indiquer une douleur à prédominance neuroplastique (6, 8). Il existe de plus en plus d'éléments indiquant la présence possible d'une sensibilisation centrale dans des affections fréquentes chez les sportifs (lombalgies, tendinopathies et douleurs chroniques de l'épaule) (11-13). La prise en charge médicale ou paramédicale doit tenir compte de ces mécanismes sous-jacents lorsqu'un problème de douleur à prédominance neuroplastique est diagnostiqué chez des sportifs blessés (6, 14). Chez ces patients, les thérapies ciblées sur les structures locales ne suffisent pas et une approche plus centrale est indiquée.

L'avantage de la neuroplasticité est sa réversibilité potentielle. Dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique centrale, il s'agit en effet d'influencer le cerveau et les mécanismes «*top-down*» (notamment par le biais des émotions et cognitions) grâce à l'utilisation de moyens conservateurs (y compris kinésithérapeutiques et pharmaceutiques) (6). Vu le rôle des facteurs cognitifs et l'influence négative de la rumination et de la dramatisation sur le pronostic, l'éducation est particulièrement importante. Lorsqu'une approche centrale est indiquée, le clinicien doit informer le patient sur la physiologie de la douleur. L'éducation à la douleur ou à la neurophysiologie de la douleur est donc une modalité importante dans le traitement des douleurs chroniques liées au sport en présence d'une indication de sensibilisation centrale (15). La neurophysiologie de la douleur est détaillée et présentée au patient de manière vulgarisée. La douleur est envisagée suivant une perspective adéquate, ce qui permet au patient de comprendre qu'elle est produite et modulée par le cerveau. L'éducation à la douleur vise à ce que le patient redoute moins la douleur, à ce qu'il possède de meilleures connaissances sur la douleur et parvienne à la reconceptualiser. La gestion du stress et du sommeil, et l'activité et l'exposition graduées sont également considérées comme des éléments essentiels dans la prise en charge biopsychosociale des sportifs.

Étant donné la valeur pronostique négative de facteurs cognitifs et/ou émotionnels tels que l'anxiété, les idées fausses et les perceptions erronées de la douleur, la dramatisation de la douleur et les mauvaises stratégies de coping, il peut être question de sensibilisation cognitivo-émotionnelle dans certains sous-groupes de sportifs. Il est apparu que les facteurs psychosociaux (par ex. stress, pression, parents, coach) étaient considérés par les sportifs et leurs

entraîneurs comme potentiellement contributifs à la cause et/ou à l'évolution anormale des blessures sportives (16). Des études montrent également l'influence négative de facteurs psychosociaux indésirables tels que la kinésiophobie et la phobie de la rechute sur la reprise des activités sportives. Chez les sportifs qui présentent une indication de sensibilisation cognitivo-émotionnelle ou de charge psychosociale extrême, ces facteurs cognitifs, émotionnels et/ou sociaux méritent une attention prioritaire (17). Cette approche nécessite la participation des parents, entraîneurs, coaches et coéquipiers à la prise en charge thérapeutique.

LES SCIENCES DE LA DOULEUR, UNE OPPORTUNITÉ POUR LES PERFORMANCES SPORTIVES

Les connaissances issues des sciences de la douleur peuvent également trouver une application dans le monde du sport dans la perspective des performances sportives. Il est connu que l'expérience douloureuse associée à une lésion présente des interactions avec certaines fonctions motrices, sans qu'une relation de cause à effet puisse être identifiée de manière concluante (18). En d'autres termes, la douleur peut être à la fois la cause et la conséquence d'une dysfonction motrice. Un schéma de mouvement anormal lié à une sensation douloureuse (par ex. réduction de la rotation de l'omoplate vers le haut en cas de douleur au niveau de la coiffe des rotateurs) peut contribuer à l'entretien de la douleur (18). Dans une prise en charge optimale, des interventions axées sur le soulagement de la douleur (par ex. analgésiques, TENS, thérapie manuelle) et le fonctionnement moteur (par ex. exercices actifs) doivent être combinées. Une sensation douloureuse liée à un effort sportif et de nature physiologique (par ex. à la suite d'une acidification) peut être considérée comme un facteur potentiellement déterminant et limitant pour les performances sportives (19, 20). Si le sportif est en mesure de moduler cette sensation, l'effet pourrait être favorable sur ses performances. Des recherches ont en effet démontré que les performances pouvaient être améliorées par l'utilisation d'agents analgésiques dans cette optique (21, 22). Il est notamment possible de moduler et d'inhiber la douleur de manière endogène au moyen de certaines formes de thérapies par exercices (23). Dans ce cas, il est question d'atténuation de la douleur induite par l'effort. L'effet généralisé d'atténuation de la douleur obtenu par l'effort a été démontré chez des sujets sains et chez des patients présentant des symptômes douloureux localisés ou régionaux (23-26). Par ailleurs, les sportifs possèdent clairement des mécanismes endogènes d'atténuation de la douleur plus puissants et une tolérance à la douleur plus élevée que la population active saine (27-29). Les explications avancées portent sur l'effet d'habituation aux stimulations douloureuses liées à la charge d'entraînement, une peur moindre des stimulations douloureuses et la présence de meilleures



stratégies de coping (27, 28). En toute hypothèse, on pourrait donc supposer que les sportifs qui possèdent de meilleurs mécanismes endogènes d'atténuation de la douleur et une meilleure tolérance à la douleur sont capables de produire de meilleures performances. Jusqu'à présent, des preuves d'une amélioration des performances sportives obtenue par l'utilisation de moyens inhibiteurs exogènes (par ex. analgésiques) n'ont pas encore pu être mises en évidence dans les études sur la modulation de l'inhibition endogène de la douleur (19).

CONCLUSION

La connaissance et la mise en pratique des dernières données scientifiques sur la douleur sont essentielles pour l'instauration d'une prise en charge thérapeutique optimale des problèmes de douleur en médecine du sport. Elles aident le clinicien à établir une évaluation biopsychosociale et à définir une approche thérapeutique conforme aux preuves disponibles en matière de gestion de la douleur. Dans ce contexte, il faut également tenir compte des interactions entre la douleur, les fonctions motrices et les performances sportives.

Références

- Hainline B, Turner JA, Caneiro JP, Stewart M, Lorimer Moseley G. Pain in elite athletes –neurophysiological, biomechanical and psychosocial considerations: a narrative review. *Br J Sports Med* 2017;51(17):1259-64.
- Hainline B, Derman W, Verneq A, et al. International Olympic Committee consensus statement on pain management in elite athletes. *Br J Sports Med* 2017;51(17):1245-58.
- Malfliet A, Leysen L, Pas R, et al. Modern pain neuroscience in clinical practice: applied to post-cancer, paediatric and sports-related pain. *Brazilian J Phys Ther* 2017;21(4):225-32.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. IASP Pain Terminology. IASP Press 1994.
- Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain* 2016;157(11):2420-3.
- Nijs J, Goubert D, Ickmans K. Recognition and treatment of central sensitization in chronic pain patients: not limited to specialized care. *J Orthop Sport Phys Ther* 2016;46(12):1024-8.
- Testa M, Rossetini G. Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Man Ther* 2016;24:65-74.
- Nijs J, Torres-cueco R, Van Wilgen CP, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician* 2014;17(12):447-57.
- Cohen M, Quintner J, Buchanan D. Is chronic pain a disease? *Pain Med* 2013;14(9):1284-8.
- Woolf CJ. Central Sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2012;152:1-31.
- N. Sanchis M, Lluch E, Nijs J, Struyf F, Kangasperko M. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44(6):710-6.
- Plinsinga ML, Brink MS, Vicenzino B, Van Wilgen CP, Dip G, Phty S. Evidence of nervous system sensitization in commonly presenting and persistent painful tendinopathies : a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther* 2015;11:864-76.
- Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther* 2010;15(2):135-41.
- Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with "unexplained" chronic pain: an update. 2014;15(12):1671-83.
- Lluch E, Meeus M, Baert I, Nijs J. Balancing "hands-on" with "hands-off" physical therapy interventions for the treatment of central sensitization pain in osteoarthritis. *Man Ther* 2015;20(2):349-52.
- Van Wilgen CP, Verhagen E. A qualitative study on overuse injuries: The beliefs of athletes and coaches. *J Sci Med Sport* 2012;15(2):116-21.
- Forsdyke D, Smith A, Jones M, Gledhill A. Psychosocial factors associated with outcomes of sports injury rehabilitation in competitive athletes: a mixed studies systematic review. *Br J Sports Med* 2016;50(9):537-44.
- Struyf F, Lluch E, Falla D, Meeus M, Noten S, Nijs J. Influence of shoulder pain on muscle function: implications for the assessment and therapy of shoulder disorders. *Eur J Appl Physiol* 2015;115(2):225-34.
- Flood A, Waddington G, Cathcart S. Examining the relationship between endogenous pain modulation capacity and endurance exercise performance. *Res Sport Med* 2017;25(3):300-12.
- Mauger AR, Hopker J. The pain of exercise – Insights into the role of pain on exercise regulation and performance. *J Sports Med Doping Stud* 2012;2(4).
- Foster J, Taylor L, Chrismas BCR, Watkins SL, Mauger AR. The influence of acetaminophen on repeated sprint cycling performance. *Eur J Appl Physiol* 2014;114(1):41-8.
- Mauger AR, Jones AM, Williams C a. Influence of acetaminophen on performance during time trial cycling. *J Appl Physiol* 2010;108(1):98-104.
- Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL. A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *J Pain* 2012;13(12):1139-50.
- Kuppens K, Struyf F, Nijs J, et al. Exercise- and stress-induced hypoalgesia in musicians with and without shoulder pain: A randomized controlled crossover study. *Pain Physician* 2016;19(2):59-68.
- Nijs J, Kosek E, Van Oosterwijck J, et al. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician* 2012;15:ES205-13.
- Rio E, Kidgell D, Purdam C, et al. Isometric exercise induces analgesia and reduces inhibition in patellar tendinopathy. *Br J Sports Med* 2015;49(19):1277-83.
- Geva N, Defrin R. Enhanced pain modulation among triathletes : A possible explanation for their exceptional capabilities. *Pain* 2013;154(11):2317-23.
- Tesarz J, Schuster AK, Hartmann M, Gerhardt A, Eich W. Pain perception in athletes compared to normally active controls : A systematic review with meta-analysis. *Pain* 2012;153(6):1253-62.
- Flood A, Waddington G, Thompson K, Cathcart S. Increased conditioned pain modulation in athletes. *J Sports Sci* 2017;35(11):1066-72.

AIDEZ VOS PATIENTS À RETROUVER CONFIANCE EN LEURS ARTICULATIONS.



SABE.HYL_18.03.0147

DESCRIPTION: Hylane G-F 20 est disponible sous deux formes: Synvisc® 2 ml - Synvisc-One® 6 ml. Hylane G-F 20 est un fluide élastovisqueux, stérile et non pyrogène qui contient des hylanes. Les hylanes sont des dérivés de l'hyaluronane (l'hyaluronate de sodium), et elles sont composées d'unités disaccharidiques récurrentes de N-acétylglucosamine et de glucuronate de sodium. L'hylane A a un poids moléculaire moyen de 6.000.000 daltons et l'hylane B est un gel hydraté. Hylane G-F 20 contient de l'hylane A et de l'hylane B (8,0 mg ± 2,0 mg par ml) dans une solution physiologique de chlorure de sodium tamponnée (pH 7,2 ± 0,3). **CARACTÉRISTIQUES:** Hylane G-F 20 est biologiquement semblable à l'hyaluronane. L'hyaluronane est un constituant du liquide synovial qui lui confère sa viscoélasticité. Les propriétés mécaniques (viscoélastiques) de Hylane G-F 20 sont toutefois supérieures à celles du liquide synovial et des solutions d'hyaluronane de concentrations semblables. Hylane G-F 20 a une élasticité (coefficient de stockage G') à 2,5 Hz de 111 ± 13 Pascals (Pa) et une viscosité (coefficient de perte G'') de 25 ± 2 Pa. L'élasticité et la viscosité du liquide synovial du genou de sujets âgés de 18 à 27 ans mesurées avec une méthode comparable à 2,5 Hz sont G' = 117 ± 13 Pa ; G'' = 45 ± 8 Pa. Les hylanes sont métabolisées dans l'organisme par la même voie que l'hyaluronane et les produits de leur dégradation ne sont pas toxiques. **INDICATIONS ET MODE D'EMPLOI:** Hylane G-F 20 • est un agent de remplacement et un supplément temporaire du liquide synovial. • se révèle efficace lorsqu'il est administré dans tous les stades de l'affection articulaire. • se révèle le plus efficace lorsqu'il est administré à des patients dont l'activité physique régulière mobilise l'articulation atteinte. • exerce ses effets thérapeutiques en agissant comme viscosupplément, en rétablissant les propriétés physiologiques et rhéologiques des tissus de l'articulation touchée par l'arthrose. La viscosupplémentation avec Hylane G-F 20 est un traitement qui permet de réduire la douleur et la gêne et d'accroître ainsi l'amplitude du mouvement de l'articulation. Les études in vitro ont démontré que Hylane G-F 20 protège les cellules du cartilage contre certaines lésions physiques et chimiques. Synvisc ne doit être administré que par voie intra-articulaire et par un médecin pour soulager la douleur associée à l'arthrose du genou, de la hanche, de la cheville et de l'épaule. Synvisc-One ne doit être administré que par voie intra-articulaire et par un médecin pour soulager la douleur associée à l'arthrose du genou. **CONTRE-INDICATIONS:** • En présence d'une stase veineuse ou lymphatique dans le membre correspondant, on ne doit pas injecter Hylane G-F 20 dans l'articulation. • On ne doit pas injecter Hylane G-F 20 dans une articulation infectée ou gravement enflammée ou chez des patients ayant une affection cutanée ou une infection au niveau du site de l'injection. **MISE EN GARDE:** • Ne pas injecter par voie intravasculaire. • Ne pas injecter en dehors de la cavité articulaire ou dans le tissu synovial ou la capsule. Des effets indésirables, généralement au niveau de la zone d'injection, ont été observés après injection extra-articulaire de Synvisc. • Ne pas utiliser en concomitance avec des désinfectants contenant des sels d'ammonium quaternaire pour la préparation de la peau car le hyaluronane peut précipiter en leur présence. **PRÉCAUTIONS:** • Ne pas administrer Hylane G-F 20 en présence d'un épanchement important dans l'articulation avant l'injection. • Comme après toute intervention invasive dans l'articulation, il est recommandé au patient d'éviter toute activité physique intense après l'injection intra-articulaire et de reprendre des activités normales après quelques jours. • Hylane G-F 20 n'a pas été évalué chez les femmes enceintes ni chez les enfants de moins de 18 ans. Hylane G-F 20 contient une faible quantité de protéines oviaries et ne doit pas être administré à des personnes présentant une hypersensibilité à ces protéines. **EFFETS INDÉSIRABLES:** • Les injections intra-articulaires de Hylane G-F 20 peuvent entraîner une douleur, un oedème et/ou un épanchement passagers. Des cas d'inflammation aiguë, caractérisée par une douleur articulaire, un oedème, un épanchement et parfois une sensation de chaleur et/ou une rigidité au niveau de l'articulation, ont été rapportés suite à une injection intra-articulaire de Synvisc ou Synvisc-One. L'analyse du liquide synovial révèle un liquide aseptique sans cristaux. Cette réaction répond bien souvent, et en quelques jours, à un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des stéroïdes administrés par voie intra-articulaire et/ou une arthrocentèse. Un bénéfice thérapeutique est toujours possible après des réactions de ce type. • Aucun cas d'infection intra-articulaire n'est survenu lors des essais cliniques avec Synvisc/Synvisc-One; de rares cas ont été rapportés après la commercialisation de Synvisc. • Des réactions d'hypersensibilité incluant une réaction anaphylactique, une réaction anaphylactoïde, un choc anaphylactique et un angioedème ont également été signalées. • Les réactions systémiques rares, rapportées après l'administration de Synvisc, sont les suivantes : érythème, urticaire, démangeaison, fièvre, nausée, céphalée, étourdissement, frissons, crampes musculaires, paresthésie, oedème périphérique, malaise, difficultés respiratoires, bouffées de chaleur et oedème facial. Les essais cliniques contrôlés avec Synvisc n'ont permis de relever aucune différence statistique significative dans le nombre ou les types d'effets systémiques indésirables entre le groupe de patients traité par du Synvisc et le groupe témoin. • Dans l'essai contrôlé avec Synvisc-One, la fréquence et les types d'effets indésirables étaient similaires dans le groupe ayant reçu Synvisc-One et le groupe ayant reçu un placebo. **MODE D'ADMINISTRATION:** • Ne pas utiliser Hylane G-F 20 si l'emballage est ouvert ou endommagé. • Le contenu de la seringue doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'emballage. • Aspirer le liquide synovial ou tout épanchement avant chaque injection de Hylane G-F 20. • Injecter Synvisc à la température ambiante. • Pour retirer la seringue de la coque thermoformée (ou du plateau), la saisir par le corps sans toucher la tige de piston. • Injecter Synvisc en appliquant les méthodes d'asepsie strictes et en accordant une attention particulière au retrait du capuchon à l'extrémité de la seringue. • Dévisser le capuchon gris à l'extrémité de la seringue avant de le retirer afin de minimiser les fuites de produit. • Utiliser une aiguille de diamètre approprié : • Synvisc – seringue 18 à 22 gauges. Utiliser une aiguille de longueur adéquate, selon l'articulation à traiter. • Synvisc-One – seringue de 18 à 20 gauges. • Pour assurer un raccordement étanche et prévenir toute fuite lors de l'administration, adapter solidement l'aiguille au collier de serrage de type Luer de la seringue. • Ne pas serrer ou exercer une pression excessive pour fixer l'aiguille ou retirer sa gaine sous peine de casser l'extrémité de la seringue. • Injecter seulement dans l'espace synovial, en effectuant l'opération, si besoin est, sous guidage fluoroscopie, notamment dans le cas du traitement des articulations de la hanche et de l'épaule. • Le contenu de la seringue est à usage unique exclusivement. Comme les recommandations de posologie l'indiquent, injecter le volume entier de la seringue (2 ml pour Synvisc et 6 ml pour Synvisc-One). Jeter tout le produit Synvisc/Synvisc-One non utilisé restant. • Lorsque l'on travaille sous contrôle radioscopique, un produit de contraste ionique ou non ionique peut être utilisé. Ne pas utiliser plus de 1 ml de produit de contraste par 2 ml de Hylane G-F 20. • Ne pas stériliser de nouveau Hylane G-F 20. **POSOLOGIE:** La posologie de Hylane G-F 20 dépend de l'articulation à traiter. Arthrose du genou : Synvisc. Il est recommandé d'administrer Synvisc selon un schéma posologique de trois injections de 2 ml dans le genou, à une semaine d'intervalle chacune. Pour obtenir un effet optimal, il est essentiel d'administrer les trois injections. La dose maximale recommandée est de six injections pendant une période de six mois, en prévoyant un intervalle d'au moins quatre semaines entre les cycles de traitement. Synvisc-One: Il est recommandé d'administrer Synvisc-One selon un schéma posologique d'une injection de 6 ml dans le genou. Une seconde injection peut être pratiquée six mois après la première, si les symptômes du patient le justifient. Arthrose de la hanche / de la cheville / de l'épaule : Synvisc. Il est recommandé d'administrer Synvisc selon un schéma posologique initial d'une seule injection de 2 ml. Si toutefois, un soulagement symptomatique adéquat n'est pas obtenu après cette injection, il est recommandé d'administrer une deuxième injection de 2 ml. Les données cliniques ont montré que les patients sentent mieux le bénéfice de cette deuxième injection lorsqu'elle est administrée entre 1 et 3 mois après la première injection. **DURÉE DES EFFETS:** Le traitement avec Hylane G-F 20 n'agit que sur l'articulation traitée ; il n'entraîne aucun effet systémique. Synvisc. Pour les patients qui réagissent favorablement au traitement, la durée de l'effet thérapeutique est généralement de vingt-six semaines maximum, bien que des durées d'efficacité plus longue ou plus courte aient été observées. Toutefois, des données cliniques prospectives ont révélé que les patients souffrant d'arthrose du genou avaient réagi favorablement au traitement jusqu'à 52 semaines, après une seule série de trois injections de Synvisc. Synvisc-One. Des données d'essais cliniques prospectifs chez des patients souffrant d'arthrose du genou ont montré une diminution de la douleur jusqu'à 52 semaines à la suite d'une injection unique de Synvisc-One, ainsi qu'une diminution de la raideur et une amélioration de la fonctionnalité. Les données cliniques d'un essai en double aveugle randomisé et contrôlé chez des patients atteints d'arthrose du genou ont montré une réduction statistiquement et cliniquement significative de la douleur par rapport au placebo. Un total de 253 patients a été traité (124 ont reçu Synvisc-One et 129 ont reçu un placebo). Sur 26 semaines, les patients recevant Synvisc-One ont présenté un pourcentage moyen de réduction de la douleur par rapport aux valeurs de référence de 36 %, tandis que les patients du groupe placebo ont présenté un pourcentage moyen de réduction de la douleur par rapport aux valeurs de référence de 29 %. D'autres données cliniques prospectives provenant de deux études multicentriques en ouvert chez des patients atteints d'arthrose du genou ont montré des améliorations statistiquement significatives du soulagement de la douleur par rapport aux valeurs de référence pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines après une administration unique de Synvisc-One. Dans la première étude, les résultats obtenus auprès de 394 patients ayant reçu Synvisc-One ont révélé un changement statistiquement significatif du score obtenu sur l'échelle WOMAC A1 - sous échelle de la douleur à la marche (-28 ± 19,89 mm sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 100 mm) à la semaine 26 par rapport aux valeurs de référence. En outre, des changements statistiquement significatifs par rapport aux scores de référence sur les échelles WOMAC A1 et WOMAC A, B et C ont été observés pendant les six périodes d'observation entre la semaine 1 et la semaine 52, confirmant une amélioration du soulagement de la douleur à la marche et de la douleur (WOMAC A1 -32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A -29,18 ± 19,158 mm), une diminution de la raideur (WOMAC B -25,77 ± 22,047 mm) et une amélioration de la fonctionnalité (WOMAC C -25,72 ± 19,449 mm) sur 52 semaines. Dans la seconde étude, 571 patients ayant reçu Synvisc-One ont présenté une amélioration statistiquement significative de la douleur sur 26 semaines, telle que mesurée par le questionnaire verbal de la douleur (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). L'évaluation moyenne de la douleur a montré une amélioration du soulagement, avec un score de 3,20 lors de la visite de référence baissant jusqu'à 2,24 à la visite de 26 semaines, et 64,6 % de patients atteignant le soulagement de la douleur. Les critères secondaires d'évaluation ont révélé une amélioration statistiquement significative des scores VPQ quels que soient les points temporels d'observation, de la semaine 1 à la semaine 52, avec des scores moyens VPQ diminuant de 3,20 à la visite de référence à 2,26 à la visite de la semaine 52, et 61,5 % des patients atteignant le soulagement de la douleur. **COMPOSITION POUR 1 ML (HYLANE G-F 20):** Chaque ml contient : hylane 8,0 mg, chlorure de sodium 8,5 mg, phosphate disodique 0,16 mg, phosphate monosodique hydraté 0,04 mg, eau pour préparations injectables q.s. **PRÉSENTATION:** Le contenu de chaque seringue est stérile et non pyrogène. Conserver entre +2°C et +30°C. Ne pas congeler. Synvisc est présenté dans une seringue en verre de 2,25 ml contenant 2 ml de Hylane G-F 20. Synvisc-One est présenté dans une seringue en verre de 10 ml contenant 6 ml de Hylane G-F 20. **DATE DE DERNIÈRE RÉVISION :** avril 2015.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Heidi Van de Keere

SIROLIMUS ET LUPUS SYSTÉMIQUE RÉSISTANT

Dans une étude ouverte de phase I/II publiée dans *The Lancet*, Zhi-Wei Lai et ses collègues ont démontré une diminution de l'activité de la maladie sous sirolimus chez des patients souffrant d'un lupus systémique et présentant une intolérance ou une résistance à d'autres immunosuppresseurs. De plus amples études sont nécessaires pour définir plus précisément le rôle du blocage de mTOR dans le cadre du traitement d'un lupus érythémateux systémique.

Le lupus érythémateux systémique (LES), une maladie inflammatoire chronique qui touche en majeure partie les femmes jeunes, peut évoluer de manière sévère et entraîner des complications potentiellement mortelles. Les besoins thérapeutiques restent importants, étant donné que les médicaments disponibles ne sont que partiellement efficaces et qu'ils peuvent avoir des effets indésirables considérables. Les patients souffrant d'un LES présentent une dysfonction des cellules T, que l'on attribue à l'activation de mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*). La rapamycine inhibe la prolifération des cellules T induite par l'antigène et a été développée comme médicament sous le nom de sirolimus.

Lai et ses collègues ont étudié la sécurité, la tolérance et l'efficacité du sirolimus dans une étude clinique prospective, ouverte, de phase I/II. Les investigateurs ont inclus des patients souffrant d'un LES actif, présentant une résistance ou une intolérance aux traitements conventionnels, qui étaient suivis à la *State University of New York Upstate Medical University* (Syracuse, NY, États-Unis). Les patients répondaient à au moins 4 des 11 critères diagnostiques définis par l'*American College of Rheumatology*. Ils ont reçu une dose initiale de sirolimus de 2mg/jour, avec une optimisation de la dose (6-15ng/ml) en fonction de la tolérance. Le traitement a été administré pendant 12 mois. Le critère d'efficacité primaire était une diminution de l'activité de la maladie (sur la base des critères BILAG et SLEDAI). On avait prélevé des échantillons de sang chez 56 adultes en bonne santé, faisant office de contrôles pour les paramètres immunobiologiques évalués lors de chaque consultation. Le critère d'efficacité primaire a été déterminé chez les patients ayant achevé les 12 mois de traitement. Les patients ayant reçu au moins 1 dose de sirolimus ont été inclus en vue de l'analyse de sécurité.

Entre mars 2009 et décembre 2014, 43 patients ont été inclus. Trois d'entre eux ne répondaient pas aux critères, et 11 patients sur 40 ont arrêté l'étude prématurément pour cause d'intolérance (n = 2) ou de non-compliance (n = 9). Les scores SLEDAI et BILAG pour l'activité de la maladie avaient diminué au cours des 12 mois de traitement chez 16 (55%) des 29 patients qui avaient achevé le traitement. Le score SLEDAI moyen est passé de 10,2 au début de l'étude à 4,8 au bout de 12 mois de traitement (p < 0,001), et l'index BILAG total moyen a diminué de 28,4 à 17,4 au cours de cette période (p < 0,001). La dose quotidienne moyenne de prednisolone nécessaire pour contrôler l'activité de la maladie est passée de 23,7mg à 7,2mg (p < 0,001) au bout de 12 mois de traitement. Le sirolimus a entraîné une expansion des populations de cellules T régulatrices CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ et des populations de cellules T CD8⁺ mémoire, et il freinait la production d'IL-4 et d'IL-17 par les cellules T CD4⁺ et CD4-CD8-double négatives au bout de 12 mois.

L'étude démontre que le sirolimus constitue un traitement sûr et efficace potentiel pour les patients souffrant d'un lupus systémique actif présentant une résistance ou une intolérance aux traitements conventionnels. Des études de suivi contrôlées par placebo dans différentes populations de patients sont nécessaires pour mieux définir le rôle du blocage de mTOR dans le cadre du traitement du LES.

Lai Z, Kelly R, Winans T. Sirolimus in patients with clinically active systemic lupus erythematosus resistant to, or intolerant of, conventional medications: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2018;391:1186-96.

ANALYSE DE L'EXPRESSION GÉNIQUE ET SOUS-TYPES DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

L'analyse de l'expression génique du tissu synovial a mis en évidence 3 sous-types synoviaux qui correspondent à des phénotypes cliniques spécifiques et peut-être à des mécanismes douloureux sous-jacents différents. *Arthritis & Rheumatology* publie les résultats de cette étude.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) se manifeste en premier lieu par une inflammation des tissus synoviaux avec destruction articulaire à long terme. Pour rechercher un traitement optimal, il semble intéressant de se faire une meilleure idée des caractéristiques de la synoviale. Jusqu'à présent, ni les critères diagnostiques de la PR ni les recommandations thérapeutiques ne tiennent compte d'une classification de la synoviale.

Dana Orange et ses collègues ont effectué une analyse intégrative de données cliniques, histologiques et de données d'expression génique collectées dans une cohorte de 123 patients souffrant de PR et de 6 patients souffrant d'ostéoarthrose. Le but était de mieux comprendre l'inflammation du tissu synovial et d'arriver à une sous-classification de la PR basée sur cette inflammation. Concrètement, les investigateurs ont identifié 20 caractéristiques histologiques dans 129 échantillons de tissu synovial. L'analyse de *clusters* d'expression génique a révélé 3 sous-types synoviaux. Les investigateurs ont distingué 3 sous-types inflammatoires: élevé, faible et mixte. Le 1^{er} est caractérisé par une infiltration accrue de leucocytes, le 2^e par un enrichissement de voies spécifiques. Ces 3 sous-types ont été utilisés comme label pour développer un algorithme de SVM (*Support Vector Machine*) utilisant comme entrée (*input*) les scores des caractéristiques histologiques. Cette analyse a débouché sur un algorithme de score histologique qui peut être utilisé pour prédire les 3 sous-types d'expression génique chez les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde et d'ostéoarthrose, sur la base des seules caractéristiques histologiques. Ainsi, les patients ayant un sous-type synovial inflammatoire élevé avaient des valeurs plus élevées de marqueurs d'inflammation systémique et d'auto-anticorps.

La protéine C-réactive (CRP) était significativement corrélée avec l'intensité de la douleur dans le sous-groupe présentant une inflammation élevée, mais pas dans les deux autres groupes.

Les investigateurs concluent que l'analyse de l'expression génique du tissu synovial de patients souffrant de PR a révélé 3 sous-types moléculaires corrélés avec des phénotypes cliniques spécifiques. Le sous-type inflammatoire élevé est associé à des valeurs élevées d'inflammation synoviale et systémique ainsi que d'auto-anticorps. Le sous-groupe inflammatoire faible est caractérisé par une expression neuronale et une expression des gènes des glycoprotéines élevées. Sur la base de cette classification, a été développé un algorithme de *scoring* histologique qui met en relation les scores histologiques avec les paramètres d'inflammation systémique tels que la vitesse de sédimentation et la CRP, et avec les titres d'auto-anticorps. La corrélation entre les types d'expression génique et les caractéristiques cliniques a révélé une distinction potentiellement importante en clinique: les mécanismes douloureux peuvent être différents chez les patients ayant des sous-types synoviaux différents.

PRÉVENTION DES CHUTES CHEZ LES SUJETS ÂGÉS: IL FAUT CONTINUER À BOUGER!

L'exercice physique et la gymnastique médicale sont indiqués pour prévenir les chutes chez les sujets âgés non institutionnalisés. En revanche, les suppléments de vitamine D s'avèrent peu judicieux pour prévenir les chutes dans cette population. Ce sont quelques recommandations formulées par l'*US Preventive Services Task Force* dans le *JAMA*, suite à une mise à jour de la recommandation de 2012, relative à la prévention des chutes.

Les chutes sont la principale cause de morbi-mortalité d'origine traumatique chez les sujets âgés. Les chiffres relatifs aux États-Unis indiquent qu'en 2014, près d'un tiers (28,7%) des sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés avaient rapporté une ou plusieurs chutes, ce qui donne un total de 29 millions de chutes avec près de 33.000 décès en 2015.

En 2012, l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) a mis au point une recommandation pour la prévention des chutes chez les sujets âgés non institutionnalisés. Le *JAMA* en a récemment publié une mise à jour en ligne. Pour cela, l'USPSTF a passé en revue les preuves actuelles plaidant «pour» ou «contre» les interventions existantes dans la première ligne de soins, pour prévenir les chutes et la morbi-mortalité qu'elles entraînent chez des sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés, indemnes d'ostéoporose connue ou de déficience en vitamine D.

En premier lieu, l'USPSTF est arrivée à la conclusion que l'on dispose d'éléments adéquats prouvant que les interventions visant à favoriser l'exercice physique et la gymnastique médicale (exercices individuels ou gymnastique en groupe, sous supervision, en insistant surtout sur l'équilibre, l'entraînement fonctionnel et la marche) procurent un bénéfice modéré en termes de prévention des chutes chez les sujets âgés courant un risque accru de chute. Par ailleurs, ils ont constaté que les interventions multifactorielles (avec identification des facteurs de risque de chutes influençables, suivie d'interventions individualisées)

n'apportent qu'un bénéfice limité. D'autre part, les inconvénients éventuels couplés à la gymnastique et aux interventions multifactorielles seraient limités. Une autre constatation fut que les suppléments de vitamine D ne sont pas judicieux pour la prévention des chutes chez les sujets âgés non institutionnalisés. Mais ici aussi, les inconvénients inhérents aux suppléments de vitamine D ne sont que faibles à modérés.

En résumé, dans sa nouvelle recommandation, l'USPSTF préconise la gymnastique médicale chez les sujets âgés non institutionnalisés courant un risque accru de chute. Elle conseille également aux soignants de ne pas proposer d'interventions multifactorielles de manière systématique, mais bien sélective. Pour évaluer si ces interventions peuvent être intéressantes pour une personne individuelle, les médecins peuvent peser les avantages et les inconvénients, en tenant compte des circonstances des chutes précédentes, de la présence de comorbidités et de ce que la personne âgée pense des interventions possibles. Enfin, l'USPSTF déconseille les suppléments de vitamine D pour la prévention des chutes chez les sujets âgés. Les auteurs soulignent toutefois que ces recommandations s'appliquent à des sujets âgés non institutionnalisés, indemnes d'ostéoporose connue ou de déficience en vitamine D.

US Preventive Services Task Force. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;1696-704.

MUTATION *IFIH1*, LUPUS SYSTÉMIQUE ET DÉFICIT SPÉCIFIQUE EN IGA

Une étude de notre compatriote Lien Van Eyck et de ses collègues révèle une nouvelle cause génétique du lupus systémique et élargit le spectre de la maladie associée à des mutations du gène *IFIH1*. *Arthritis & Rheumatology* en publie les résultats.

Récemment, des mutations «gain de fonction» ont été identifiées dans le gène *IFIH1* (*interferon-induced helicase C domain 1*) chez des patients souffrant du syndrome

d'Aicardi-Goutières, une affection neuro-immunologique rare associée à des taux élevés d'interféron (IFN) de type 1 et caractérisée par une leuco-encéphalopathie, une atrophie

cérébrale et des calcifications intracrâniennes entraînant une dysfonction intellectuelle, une spasticité et une dystonie. Cette même mutation *IFIH1* a été observée chez un patient souffrant de paraplégie spastique, ayant des examens de neuro-imagerie normaux et une fonction cognitive normale. Le lupus érythémateux systémique (LES) est également associé à des taux élevés d'IFN de type 1. Les patients présentant des causes monogénétiques de LES représentent environ 1% de l'ensemble de la cohorte d'adultes souffrant de LES, avec une prévalence plus élevée chez les patients atteints précocement par la maladie. Parmi les anomalies génétiques connues observées en cas de LES, certaines (*TREX1* et *SAMHD1*) se rencontrent également dans le syndrome d'Aicardi-Goutières, ce qui indique une parenté génétique entre les deux affections. Dans des études d'association pangénomiques, des polymorphismes du gène *IFIH1* ont été identifiés comme facteurs de risque pour un LES, un diabète de type 1 et un déficit sélectif en IgA.

Notre compatriote Lien Van Eyck (Université de Louvain) et ses collègues ont recherché l'anomalie génétique sous-jacente chez une jeune fille belge de 16 ans souffrant d'un LES sévère d'apparition précoce, d'un déficit en IgA et d'une spasticité légère des membres inférieurs, sans manifestations neuroradiologiques. Avant l'âge de 1 an, elle avait déjà souffert d'infections respiratoires fréquentes, et une étude immunologique avait révélé un déficit sélectif en IgA. À 2 ans et demi, elle avait développé une spasticité des membres inférieurs, sans problèmes cognitifs ni

troubles du développement. Le LES avait été diagnostiqué alors qu'elle avait 8 ans. Un séquençage de la totalité de l'exome des échantillons de cette patiente index, ainsi qu'une analyse immunologique approfondie ont été pratiqués. Les chercheurs ont identifié une mutation «gain de fonction» *de novo* p.R779H-*IFIH1*. Cette même mutation a récemment été démontrée chez les patients souffrant du syndrome d'Aicardi-Goutières. En dépit d'un traitement immunosuppresseur systémique, l'activité de la maladie restait importante, et ceci s'accompagnait de taux sériques élevés d'IFN α et d'une régulation positive d'*IFIH1*. L'étude suggère que l'hyperactivation d'*IFIH1* est la conséquence d'une mutation «gain de fonction» mais aussi de la présence d'une boucle de feedback positif autour d'*IFIH1*, entraînant une production continue d'IFN α , responsable d'un dérèglement immunitaire.

Les chercheurs n'ont pas pu démontrer formellement si le déficit sélectif en IgA de cette patiente est dû à la mutation *IFIH1*, mais l'association entre un déficit sélectif en IgA et un LES et la constatation d'un polymorphisme commun *IFIH1* suggèrent une prédisposition génétique partagée entre le déficit sélectif en IgA et le LES, via *IFIH1*. Selon les investigateurs, ces observations laissent entrevoir une nouvelle cause génétique du LES, et ceci élargit encore le spectre de la maladie associée à des mutations du gène *IFIH1*.

Van Eyck L, De Somer L, Pombal D, et al. *IFIH1* mutation causes systemic lupus erythematosus with selective IgA deficiency. *Arthritis Rheumatol* 2018;67:1592-7.

ANOMALIES DES ARTICULATIONS SACRO-ILIAQUES À L'IRM CHEZ DE JEUNES ATHLÈTES

Chez des sportifs amateurs et des athlètes de haut niveau, une IRM des articulations sacro-iliaques (ASI) a révélé un œdème médullaire osseux dans, en moyenne, 3 à 4 quadrants des ASI. De ce fait, 30-40% de ces jeunes athlètes en bonne santé répondent aux critères ASAS pour une sacro-iliite active. C'est ce que suggère une étude d'Ulrich Weber et de ses collègues, parue dans *Arthritis & Rheumatology*.

Un œdème médullaire osseux de bas grade des articulations sacro-iliaques (ASI) a été rapporté chez 25% des individus sains et des patients souffrant de lombalgies non spécifiques. Quelle est donc la valeur diagnostique de l'IRM pour faire la distinction entre ces caractéristiques et des anomalies effectives des ASI, en cas de spondylarthrite précoce? De nombreuses hypothèses ont déjà été avancées au sujet de la pathogenèse des lésions d'œdème médullaire osseux chez des individus indemnes de spondylarthrite axiale. L'une d'entre elles part du principe que les lésions peuvent être dues à un stress répété au niveau du squelette axial. On ne sait toutefois pas si les lésions de stress en cas de sport de compétition peuvent effectivement provoquer cet œdème médullaire osseux.

Arthritis & Rheumatology publie une étude dans laquelle Ulrich Weber et ses collègues ont évalué la fréquence et l'étendue anatomique de l'œdème médullaire osseux et des lésions structurelles des ASI chez des sportifs amateurs et des athlètes de haut niveau. Les investigateurs ont réalisé une IRM des ASI chez 20 coureurs amateurs, avant et après la course, ainsi que chez 22 hockeyeurs sur glace d'élite, à la recherche d'un œdème médullaire osseux et de lésions structurelles. Trois experts ont interprété les clichés d'IRM séparément et en aveugle. Ils sont arrivés à la conclusion que l'œdème médullaire osseux était assez fréquent dans cette cohorte et qu'il était identifié dans, en moyenne, 3 à 4 quadrants des ASI par personne.

Le nombre de coureurs amateurs et de hockeyeurs sur glace d'élite qui répondait de ce fait à la définition ASAS d'une sacro-iliite active, d'après au moins 2 des 3 experts, atteignait respectivement 30-35% et 41% dans les deux groupes. Dans les deux cohortes d'athlètes, les investigateurs ont constaté un même schéma de *clustering* d'œdème médullaire osseux anatomique au niveau des ASI. La partie postéro-inférieure de l'ilion était la région ASI la plus touchée, et les érosions étaient virtuellement absentes.

Les raisons de ces signaux d'œdème médullaire osseux, fréquemment rapportés au niveau des ASI chez de jeunes individus en bonne santé et physiquement actifs, restent obscures. Les explications potentielles vont de lésions dues à un stress mécanique sur le squelette axial à des variantes anatomiques des ASI.

Les investigateurs concluent que l'IRM des ASI a révélé un œdème médullaire osseux dans, en moyenne, 3 à 4 quadrants des ASI, chez des sportifs amateurs et des athlètes de haut niveau, ce qui fait que les critères ASAS pour une sacro-iliite active étaient présents chez plus d'un tiers des sujets. Ils signalent encore que la partie postéro-inférieure de l'ilion était la région sacro-iliaque la plus fréquemment touchée. Ces observations d'un «bruit de fond» chez de jeunes adultes en bonne santé et physiquement actifs peuvent aider à affiner les critères pour la définition d'une sacro-iliite en cas de spondylarthrite précoce.

Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al. Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:736-45.

MAVRILIMUMAB ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, un traitement à long terme par mavrilimumab entraîne une réponse prolongée et est bien toléré. C'est ce que suggèrent les résultats d'une étude de Gerd Burmester et de ses collègues, publiée dans *Arthritis & Rheumatology*.

Le dérèglement du système immunitaire, propre à la polyarthrite rhumatoïde (PR), et l'utilisation prolongée d'immunosuppresseurs conventionnels et d'agents biologiques ciblés dans cette population sont associés à un risque accru de comorbidités, parmi lesquelles les infections graves et les malignités. Le GM-CSF (*Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor*) est une cytokine pro-inflammatoire qui se lie au récepteur α du GM-CSF (GM-CSFR α) et joue un rôle dans la pathogenèse de la PR. Le mavrilimumab, un anticorps monoclonal humain qui bloque le GM-CSFR α , s'est déjà révélé efficace en cas de PR, avec un profil de sécurité acceptable. C'est du moins ce qu'ont révélé une étude de phase IIa, d'une durée de 12 semaines, et une étude de phase IIb, d'une durée de 24 semaines.

Burmester et ses collègues publient à présent dans *Arthritis & Rheumatology* les résultats à long terme (> 3 ans) de 2 études de phase IIb (étude 1071 et étude 1107) portant sur l'efficacité et la sécurité de cette molécule. Dans l'étude 1071, des patients ayant insuffisamment répondu aux antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) ont reçu du mavrilimumab (30, 100 ou 150mg) ou un placebo toutes les 2 semaines, plus du méthotrexate. Dans l'étude 1107, des patients ayant répondu insuffisamment aux anti-TNF avec ou sans ARMM ont reçu 100mg de mavrilimumab toutes les 2 semaines, plus du méthotrexate. L'efficacité et la sécurité à long terme ont été évaluées. Pour cette analyse, 442 patients ont reçu du mavrilimumab (14/245 patients de l'étude 1071, 9/70 patients de l'étude 1107 et 52/397 patients de l'étude d'extension ouverte ont interrompu le mavrilimumab).

L'exposition cumulative atteignait 899 années-patients; la durée médiane du traitement par mavrilimumab atteignait 2,5 ans. Les effets indésirables les plus fréquents durant le traitement étaient les rhinopharyngites et les bronchites. La plupart des problèmes pulmonaires étaient transitoires et, dans la majorité des cas, ils n'ont pas été mis en relation avec le médicament. Le mavrilimumab à une dose de 100mg toutes les 2 semaines a montré une efficacité durable. À la semaine 122, 65% des patients présentaient toujours un score DAS28 < 3,2 et 40,6% des patients présentaient un score DAS28 < 2,6.

Les investigateurs concluent qu'ils ont pu observer une efficacité remarquable à long terme chez les patients traités par mavrilimumab pendant plus de 3 ans, avec un effet clairement mesurable sur différents paramètres d'activité de la maladie. Ils soulignent toutefois quelques limitations de l'étude. Ainsi, la phase d'extension n'était pas randomisée ni contrôlée, de sorte que les investigateurs n'ont pu évaluer la sécurité et l'efficacité du mavrilimumab comparativement à une population de référence souffrant de PR. En outre, la population d'étude était limitée. Malgré tout, cette étude est unique, et on n'a pas rapporté de nouveaux signaux en termes de sécurité, pas plus qu'on n'a noté de détérioration cliniquement significative de la fonction pulmonaire lors d'un traitement à long terme par mavrilimumab.

Burmester G, McInnes IB, Kremer JM, et al. Mavrilimumab, a fully human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor α monoclonal antibody. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:679-89.

INTERROMPRE LA PROGRESSION DE LA PR¹

KEVZARA[®], la puissance
de l'inhibition du récepteur il-6



DOSAGE FLEXIBLE

administration
toutes les
2 semaines¹

2

2 dosages,
si réduction de
dose requise¹

2

FACILITE POUR LE PATIENT

2 modes
d'administration:
stylo sans
bouton et
seringue
préremplie¹

2

2 semaines
de stabilité
à température
ambiante^{1*}

2

▼ 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 THÉRAPEUTIQUES** Kevzara est indiqué en association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant 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 est inadéquat (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/mm³. L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/mm³. Modifications de la posologie recommandées en cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques (voir rubriques 4.4 et 4.8). **Nombre absolu de neutrophiles bas (voir rubrique 5.1)** **Paramètre biologique (cellules/mm³)** : **NAN supérieure à 1000** **Recommandation** : Conserver la posologie de Kevzara existante. **Paramètre biologique (cellules/mm³)** : **NAN entre 500 et 1 000** **Recommandation** : Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit > 1 000/mm³. 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. **Paramètre biologique (cellules/mm³)** : **NAN inférieure à 500** **Recommandation** : Arrêter le traitement par Kevzara. **Nombre de plaquettes bas** **Paramètre biologique (cellules x 10⁹/mm³)** : **Entre 50 et 100** **Recommandation** : Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit > 100 x 10⁹/mm³. 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. **Paramètre biologique (cellules x 10⁹/mm³)** : **Inférieure à 50** **Recommandation** : Après confirmation par des examens répétés, arrêter le traitement par Kevzara. **Anomalies des enzymes hépatiques** **Paramètre biologique** : **ALAT > 1 x et ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN)** **Recommandation** : Envisager une modification de la posologie des DMARDs associés en fonction de l'état clinique. **Paramètre biologique** : **ALAT > 3 x et ≤ 5 x LSN** **Recommandation** : 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. **Paramètre biologique** : **ALAT > 5 x LSN** **Recommandation** : 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 INDÉSIRABLES** Les effets indésirables les plus fréquents observés avec Kevzara au cours des études cliniques ont été : neutropénies, augmentation de l'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 des effets indésirables** La sécurité d'emploi de Kevzara associée aux DMARDs a été évaluée au travers des données de sept études cliniques, dont 2 études contrôlées versus placebo, incluant 2 887 patients (données de sécurité à long terme). Parmi ces patients, 2 170 ont reçu Kevzara pendant au moins 24 semaines, 1 546 pendant au moins 48 semaines, 1 020 pendant au moins 96 semaines, et 624 pendant au moins 144 semaines. La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). À l'intérieur de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **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 présentaient une 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/mm³ 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 d'une valeur de 500/mm³ ont été rapportées chez 0,8 % et 0,6 % des patients dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD, respectivement. Chez les patients ayant une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN), une modification du schéma thérapeutique comme une interruption de Kevzara ou une diminution de la posologie a entraîné une augmentation ou une normalisation du NAN (voir rubrique 4.2). La réduction du NAN n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des infections, y compris des infections graves. Dans la population de sécurité long terme Kevzara + DMARD et celle recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur la numération des neutrophiles ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo (voir rubrique 4.4). **Nombre de plaquettes** Une diminution du nombre de plaquettes en dessous d'une valeur de 100 x 10⁹/mm³ a été rapportée chez 1,2 % 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 rubrique 4.4). **Tableau 2 : Incidence des anomalies des enzymes hépatiques**

Prix public : € 1.018,21

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	Neutropénie
	Fréquent	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	Érythème au site d'injection
		Prurit au site d'injection

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/mm³ 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 d'une valeur de 500/mm³ ont été rapportées chez 0,8 % et 0,6 % des patients dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD, respectivement. Chez les patients ayant une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN), une modification du schéma thérapeutique comme une interruption de Kevzara ou une diminution de la posologie a entraîné une augmentation ou une normalisation du NAN (voir rubrique 4.2). La réduction du NAN n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des infections, y compris des infections graves. Dans la population de sécurité long terme Kevzara + DMARD et celle recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur la numération des neutrophiles ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo (voir rubrique 4.4). **Nombre de plaquettes** Une diminution du nombre de plaquettes en dessous d'une valeur de 100 x 10⁹/mm³ a été rapportée chez 1,2 % 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 rubrique 4.4). **Tableau 2 : Incidence des anomalies des enzymes hépatiques**

	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 ULN – 5 x ULN	0%	1,2%	1,1%	1,1%
ASAT >5 x ULN	0%	0,6%	0,2%	0%
ALAT >3 x ULN – 5 x ULN	0,6%	3,2%	2,4%	1,9%
ALAT >5 x ULN	0%	1,1%	0,8%	0,2%

dans les études cliniques contrôlées **Lipides** Les paramètres lipidiques (LDL, HDL et triglycérides) ont été évalués initialement 4 semaines 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 e-mail: 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>

* Une fois sorti du réfrigérateur, Kevzara doit être utilisé endéans 14 jours et conservé à une température ne dépassant pas 25 °C
 1. KEVZARA Summary of Product Characteristics. Sanofi Genzyme/Regeneron Pharmaceuticals, août 2017.

LES EFFETS IMMUNOLOGIQUES DE LA VITAMINE D

An-Sofie Vanherwegen, Chantal Mathieu et Conny Gysemans

Endocrinologie clinique et expérimentale (CEE), KU Leuven

Le système immunitaire est un réseau complexe qui est essentiel pour lutter contre les pathogènes, mais qui assure aussi la tolérance aux auto-antigènes. La vitamine D, une hormone liposoluble, peut être puisée dans l'alimentation ou produite par la peau. En plus de son rôle classique dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique, elle joue un rôle important dans le système immunitaire. Une carence en vitamine D est associée à une sensibilité accrue aux maladies auto-immunes, dont la polyarthrite rhumatoïde. Cet article décrit les effets de la vitamine D sur différentes cellules du système immunitaire inné (notamment les macrophages et les cellules dendritiques) et adaptatif (notamment les lymphocytes B et T). Il propose également un aperçu d'études génétiques, épidémiologiques et interventionnelles démontrant un rôle potentiel de la vitamine D dans la pathogenèse et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

MÉTABOLISME ET MÉCANISME D'ACTION DE LA VITAMINE D

La vitamine D, ou cholécalciférol, est une prohormone qui peut être absorbée via l'alimentation (par ex. dans les poissons gras, l'huile de foie de morue,...). Sa principale source est toutefois la production endogène dans la peau par photosynthèse médiée par le rayonnement ultraviolet (UV) B. L'homme et l'animal produisent de la vitamine D₃, tandis que les moisissures et les plantes produisent de la vitamine D₂. Cet article se concentre principalement sur les effets de la vitamine D₃.

La vitamine D₃ nécessite deux étapes d'hydroxylation successives pour sa conversion en métabolite biologiquement actif, la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ [1,25(OH)₂D₃], aussi appelée calcitriol. Dans le foie, la vitamine D₃ est hydroxylée par des 25-hydroxylases (notamment cytochrome P450 2R1, CYP2R1) en 25-hydroxyvitamine D₃

[25(OH)D₃]. La 25(OH)D₃ est la forme principale de vitamine D₃ dans la circulation. De ce fait, elle est utilisée pour la détermination du statut vitaminiq ue D₃. Les concentrations sériques de 25(OH)D₃ doivent tourner autour de 20ng/ml pour l'homéostasie calcique et la santé osseuse, mais des valeurs supérieures (40-80ng/ml) sont probablement nécessaires pour obtenir des effets immunomodulateurs (1). Des doses aussi élevées provoquent toutefois des effets secondaires hypercalcémiques en cas d'administration prolongée. Une carence en vitamine D₃ (< 20ng/ml) peut entraîner des pathologies, dont la plus connue est le rachitisme, une affection musculo-squelettique caractérisée par des déformations osseuses typiques. Des associations ont également été décrites entre la carence en vitamine D₃ et les maladies cardiovasculaires, le cancer, les maladies auto-immunes et la diminution de la résistance antimicrobienne. Dans les reins, sous l'influence de la 1α-hydroxylase (CYP27B1), la 25(OH)D₃ subit une deuxième hydroxylation en sa forme biologiquement active, la

1,25(OH)₂D₃. Ces enzymes activatrices se retrouvent aussi dans d'autres tissus (notamment le placenta, la peau et les cellules immunitaires). La 24-hydroxylase (CYP24A1), l'enzyme responsable de la dégradation de la vitamine D₃, est exprimée par les cellules immunitaires, ce qui permet la régulation précise de la concentration de 1,25(OH)₂D₃ dans le micromilieu direct (action autocrine) et des effets de la 1,25(OH)₂D₃ sur les cellules voisines (action paracrine) (2).

La 1,25(OH)₂D₃ exerce ses effets génomiques grâce à sa liaison au récepteur de la vitamine D (VDR). Le VDR est un facteur de transcription dépendant d'un ligand qui est exprimé dans presque tous les tissus et types de cellules, y compris les cellules immunitaires. Il forme un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR), et ce complexe VDR-RXR va se lier à des séquences d'ADN spécifiques, aussi appelées éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), dans le promoteur de gènes qui répondent à la vitamine D₃ afin d'influencer la transcription génique (2, 3). La 1,25(OH)₂D₃ peut également déclencher des effets non génomiques rapides, qui surviennent quelques secondes à quelques minutes après l'ajout de l'hormone et qui sont médiés par une forme membranaire du VDR (4).

LA VITAMINE D₃ COMME MODULATEUR DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'expression du VDR et des enzymes du métabolisme de la vitamine D₃ dans presque toutes les cellules du système immunitaire est indicative de l'importance du rôle immunomodulateur de la 1,25(OH)₂D₃ (3). La production locale de 1,25(OH)₂D₃ permet aux cellules d'obtenir les concentrations supraphysiologiques nécessaires pour l'immunomodulation. Dans les paragraphes qui suivent, nous aborderons les effets modulateurs de la 1,25(OH)₂D₃ sur différents sous-groupes cellulaires du système immunitaire inné et adaptatif.

MACROPHAGES

Les macrophages sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA) phagocytaires qui font partie de la défense de première ligne contre les pathogènes. En cas d'infection microbienne, ils sont activés par des motifs moléculaires associés aux pathogènes, comme les lipopolysaccharides, en macrophages M1 inflammatoires. Les macrophages M1 sont caractérisés par la production de cytokines pro-inflammatoires et induisent des réponses antimicrobiennes. Les macrophages M2 sont activés par les interleukines IL-4 et IL-13 pour favoriser la cicatrisation, l'homéostasie tissulaire et les activités immunomodulatrices (5). Les signaux immunitaires inflammatoires, par ex.

l'activation de l'interféron (IFN) γ ou d'un récepteur de type Toll (*Toll-Like Receptor*, TLR), stimulent l'expression de CYP27B1, ce qui permet aux macrophages de former localement le métabolite biologiquement actif 1,25(OH)₂D₃ (6). Dans les macrophages, la 1,25(OH)₂D₃ induit une autophagie, la maturation du phagosome et la formation de peptides antimicrobiens tels que les cathélicidines et les défensines. Elle réduit également l'expression des marqueurs de surface de molécules costimulatrices

– comme les clusters de différenciation CD80 et CD86 –, et la formation de cytokines pro-inflammatoires – par ex. IL-1 β , IL-6, IL-12 et le facteur de nécrose tumorale (*Tumor Necrosis Factor* – TNF) α – et de chimiokines – par ex. CXCL9-11, CCL2 – de façon IL-10-dépendante. De ce fait, la capacité des macrophages

à stimuler les lymphocytes T diminue (6, 7). L'exposition à la 1,25(OH)₂D₃ ne permet toutefois pas de faire basculer totalement la polarisation vers un phénotype M2 anti-inflammatoire (7).

CELLULES DENDRITIQUES

Les cellules dendritiques (CD) sont des CPA qui patrouillent en périphérie en permanence et qui sont spécialisées dans la capture et le traitement des antigènes. Après exposition à des signaux inflammatoires, elles subissent un processus de maturation, puis migrent vers les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T et déclenchent une réponse immunitaire spécifique de l'antigène. L'exposition à la 1,25(OH)₂D₃ provoque des modifications dans la morphologie des CD, ce qui les rend adhérentes et entraîne la formation de dendrites fusiformes (8). La 1,25(OH)₂D₃ induit également un phénotype tolérogène caractérisé par une expression réduite des molécules présentatrices d'antigène et costimulatrices, et une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires. Dans le même temps, la formation de cytokines anti-inflammatoires augmente, et ces CD tolérogènes expriment davantage de molécules inhibitrices des lymphocytes T. Les CD tolérogènes peuvent ainsi influencer le comportement des lymphocytes T, avec pour conséquence l'induction d'une hyporesponsivité et un déplacement de la polarisation de réponses inflammatoires médiées par les lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th17 vers des réponses tolérogènes avec des lymphocytes T régulateurs (Treg) (8, 9). Il est intéressant de savoir que ces modifications du profil tolérogène des CD restent stables après la suppression de la 1,25(OH)₂D₃ (9).

L'induction de ce profil tolérogène par la 1,25(OH)₂D₃ s'accompagne d'une reprogrammation métabolique précoce et médiée de manière transcriptionnelle. Le traitement par 1,25(OH)₂D₃ a un impact important sur l'expression

Les concentrations sériques de 25(OH)D₃ doivent tourner autour de 20ng/ml pour l'homéostasie calcique et la santé osseuse.

de gènes impliqués dans les voies de signalisation métaboliques, comme la glycolyse, le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative. Cette observation coïncide avec les conclusions d'une étude sur des protéines, dans laquelle la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ou son analogue expérimental moins hypercalcémiant, le TX527, ont entraîné des modifications majeures de protéines jouant un rôle dans le cytosquelette, la biosynthèse ou la dégradation des protéines et les voies de signalisation métaboliques. Bien que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ augmente simultanément la glycolyse aérobie et la phosphorylation oxydative, seul le métabolisme du glucose s'est révélé essentiel pour l'induction du phénotype tolérogène et de la fonction des CD modulées par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (10).

LYMPHOCYTES B

Les lymphocytes B sont connus pour leur rôle dans la production d'anticorps, la formation de follicules lymphoïdes avec centre germinatif, la présentation d'antigènes, la production de cytokines pro-inflammatoires ou leurs activités immunorégulatrices. En cas d'activation, les lymphocytes B régulent à la hausse l'expression du VDR et de l'enzyme du métabolisme de la vitamine D_3 CYP27B1, ce qui indique un effet direct de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sur les lymphocytes B. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induit l'apoptose des lymphocytes B, inhibe la formation des lymphocytes B mémoires et empêche la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'Ig (11), comme en témoigne la diminution de la sécrétion d'IgG et IgM *in vitro* après exposition à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Bien que les effets inhibiteurs de la production d'Ig ne soient pas confirmés *in vivo*, il est démontré que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ influence la formation d'anticorps spécifiques d'un antigène (7, 10). L'effet de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sur la capacité de présentation antigénique des lymphocytes B n'est pas clairement établi. Par ailleurs, les lymphocytes B exposés à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ montrent un profil d'activation costimulatoire réduit (par ex. ligand de CD40), ce qui limite l'activation, l'expansion et la production de cytokines au niveau des lymphocytes T autologues (12). Enfin, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induit la production d'IL-10 par les lymphocytes B naïfs et augmente l'expression de CCR10 sur les lymphocytes B humains différenciés (7).

LYMPHOCYTES T

Comme nous l'avons décrit plus haut, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ peut influencer indirectement le comportement des lymphocytes T grâce à ses effets sur les CPA. Toutefois, la présence du VDR dans les lymphocytes T activés montre que les lymphocytes T sont aussi une cible directe de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Pendant l'activation, les lymphocytes T CD4^+ naïfs se différencient en l'une des sous-lignées Th, comme les lymphocytes des types Th1, Th2, Th9, Th17 ou les Treg inductibles, et acquièrent une fonction déterminée en vue de la lutte contre des pathogènes spécifiques. Cette activation

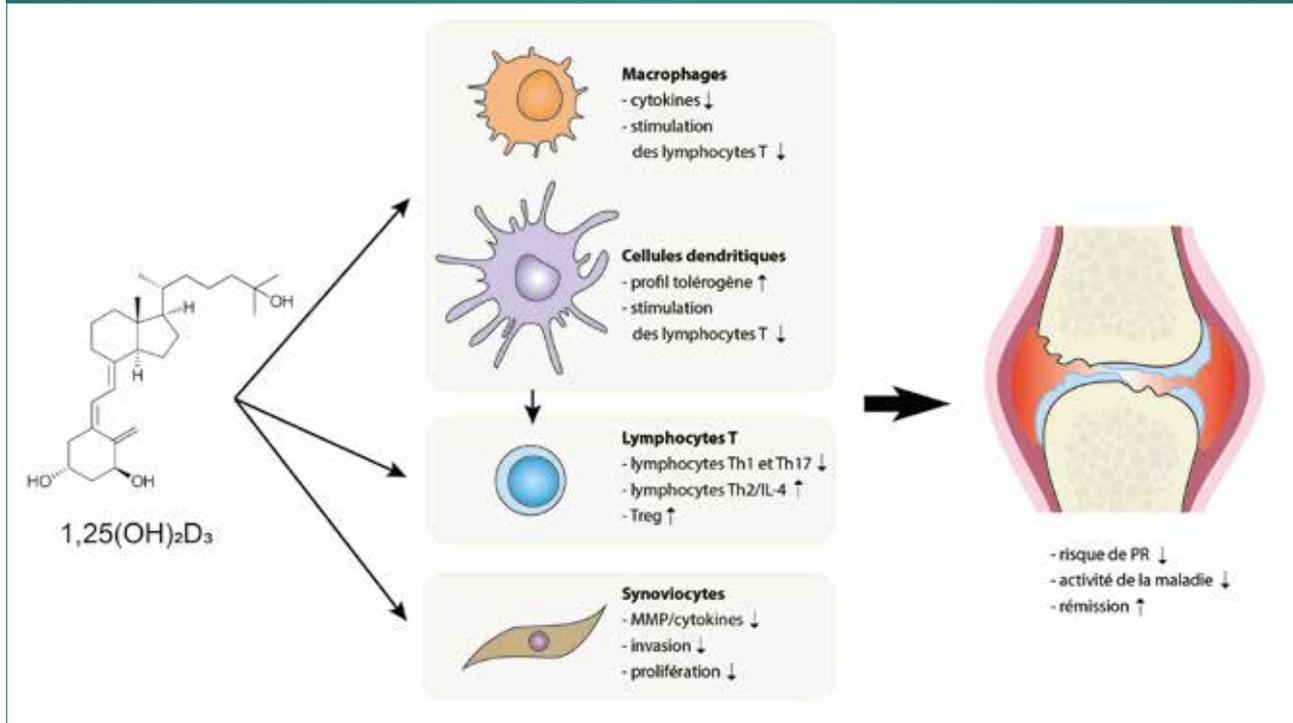
s'accompagne de l'induction de l'expression du VDR et d'enzymes du métabolisme de la vitamine D_3 (3). Par conséquent, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ diminue la production des cytokines inflammatoires IFN- γ , IL-9 et IL-17 par les lymphocytes CD4^+ Th1, Th9 et Th17, respectivement, et influence ainsi la fonction des lymphocytes T. Les effets directs sur les cytokines de type Th2 et la prolifération des lymphocytes T font encore l'objet de discussions actuellement (7). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et son analogue TX527 induisent un phénotype Treg $\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{fort}}\text{CD127}^{\text{faible}}$ stable, avec production d'IL-10 et capacité suppressive. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimule également l'expression de récepteurs de chimiokines responsables de la migration vers la peau et le site d'inflammation, déterminant le motif de migration vers des tissus spécifiques (13). Plusieurs VDRE ont été identifiés dans les séquences non codantes conservées du promoteur FoxP3, ce qui traduit l'influence directe de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sur l'expression génique de FoxP3 (14).

Après activation, les lymphocytes T cytotoxiques CD8^+ prolifèrent rapidement et tuent les cellules infectées par apoptose. Des cytokines telles que la perforine, la granzyme B, l'IFN- γ et le TNF- α sont sécrétées. Les niveaux d'expression du VDR les plus élevés de toutes les cellules immunitaires ont été détectés dans les lymphocytes T CD8^+ (15). La population lymphocytaire intra-épithéliale de l'intestin contient un grand nombre de lymphocytes T $\text{CD8}\alpha^+$ importants pour l'induction de la tolérance. Des souris *knock-out* pour le VDR présentent des nombres inférieurs de lymphocytes T $\text{CD8}\alpha^+$, ce qui pourrait expliquer les inflammations gastro-intestinales excessives observées chez ces animaux. Par ailleurs, le calcipotriol, un analogue de la vitamine D_3 , abaisse la fréquence des lymphocytes T $\text{CD8}^+\text{IL-17}^+$ dans les lésions cutanées psoriasiques (7).

LA VITAMINE D_3 ET LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique caractérisée par l'inflammation des articulations synoviales et la destruction de l'os et du cartilage, qui mène à une invalidité et à une mortalité accrue (7). Des études génétiques montrent une association entre les polymorphismes du VDR et le risque de développement de la PR. Par exemple, l'allèle «F» du polymorphisme *FokI* du VDR est associé à la PR dans la population européenne (16). Le polymorphisme *BsmI*, quant à lui, est corrélé avec la gravité de la maladie, tandis que différents VDRE ont été identifiés dans des gènes de susceptibilité à la PR (7, 17). Singulièrement, un risque accru de PR et un statut vitaminique D_3 plus faible ont été observés sous des latitudes géographiques plus hautes (18), ce qui coïncide avec l'observation que des doses élevées de rayons UVB peuvent réduire le risque de PR (19). D'une manière générale, les patients atteints de PR ont des concentrations

Figure 1: Les effets favorables de la vitamine D₃ active sur la PR. La forme biologiquement active de la vitamine D₃, la 1,25(OH)₂D₃, a des effets immunomodulateurs sur différentes cellules du système immunitaire inné (notamment les macrophages et les cellules dendritiques) et adaptatif (notamment les lymphocytes T), ainsi que sur les synoviocytes, qui se trouvent dans la synoviale à l'intérieur de l'articulation et qui jouent un rôle important dans la pathogenèse de la PR. La 1,25(OH)₂D₃ inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires dans les macrophages et induit un profil tolérogène dans les CD. L'effet exercé sur ces deux types de cellules entraîne une diminution de la stimulation des lymphocytes T. La 1,25(OH)₂D₃ influence aussi les lymphocytes T directement en inhibant la différenciation en lymphocytes Th1 et Th17 et en stimulant la formation de lymphocytes Th2 et Treg. Elle diminue la production de MMP et de cytokines, tout en inhibant l'invasion et la prolifération des synoviocytes. Ces effets observés au niveau cellulaire sont corrélés avec un risque inférieur de développer une PR. Ils réduisent l'activité de la maladie et peuvent même mener à une rémission complète.



sériques de 25(OH)D₃ plus faibles que les contrôles sains. Une méta-analyse a confirmé des observations antérieures selon lesquelles de faibles concentrations sériques de 25(OH)D₃ étaient inversement corrélées avec la susceptibilité à la PR et l'activité de la maladie (20). Une supplémentation orale par 1,25(OH)₂D₃ prévient l'initiation et la progression de l'arthrite dans des modèles murins d'arthrite induite par le collagène (CIA) ou d'arthrite de Lyme (21). Une étude de cohorte prospective menée sur 29.368 femmes a démontré qu'un apport complémentaire de vitamine D₃ dans l'alimentation sur une période de 11 ans était inversement lié au risque de développer une PR (20). Un effet favorable de la supplémentation en vitamine D₃ [50.000UI de vitamine D₃ ou 25(OH)D₃ par semaine] a, en plus du traitement standard, été observé sur l'activité de la maladie, les articulations sensibles et enflées, et le pourcentage de rechute (22, 23). La supplémentation avec une haute dose d'alfacalcidol (2µg/jour, voie orale) a produit un effet positif sur l'activité de la maladie chez 89% des patients et entraîné une rémission complète chez 45% des patients (20). Bien que le seuil de signification n'ait souvent pas été atteint dans ces études en raison de la taille réduite de

l'échantillon, ces modifications peuvent être cliniquement pertinentes.

D'une manière générale, les patients atteints de PR ont des concentrations sériques de 25(OH)D₃ plus faibles que les contrôles sains.

La pathogenèse de la PR est associée à la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1β, IL-6 et TNF-α par les macrophages activés présents dans le liquide synovial. Ces cytokines induisent une synovite et la production de métalloprotéinases matricielles (MMP), avec pour conséquence une atteinte articulaire (24). Pendant la phase active de la PR, les réponses Th1 et Th17 jouent un rôle important, et l'IFN-γ et l'IL-17 contribuent à l'inflammation synoviale (25). Les patients atteints de PR présentent une numération élevée de

lymphocytes Th17, proportionnelle à la gravité de la maladie. Ces lymphocytes Th17 stimulent l'ostéoclastogenèse et activent les fibroblastes synoviaux, ce qui ne fait qu'aggraver l'inflammation locale et la destruction articulaire (25). La 1,25(OH)₂D₃ est capable de moduler différentes cellules, qui contribuent toutes aux effets favorables de la supplémentation en vitamine D₃ chez les patients atteints de PR (Figure 1). Dans les cellules mononucléées du sang périphérique de ces patients, la 1,25(OH)₂D₃ inhibe la production des cytokines IFN-γ et IL-17 par les lymphocytes

Th1 et Th17, respectivement, et elle induit un déplacement vers les lymphocytes Th2, avec une élévation des taux d'IL-4. Les lymphocytes Th2 font office de régulateurs, et l'IL-4 prévient l'érosion osseuse en inhibant la production d'IL-17 (26). Différents groupes ont rapporté que chez des patients atteints de PR, la fonction des Treg périphériques était perturbée par l'inhibition médiée par le TNF- α (27). Aussi bien la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que son analogue, le TX527, favorisent la formation d'un phénotype Treg $\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{fort}}\text{CD127}^{\text{faible}}$ stable doté d'une activité suppressive (13). En raison de l'expression du VDR dans les fibroblastes synoviaux, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ peut aussi moduler ces cellules directement et elle inhibe la production de MMP1 induite par l'IL-1 β , ainsi que l'invasion de fibroblastes de la PR (28). De plus, le traitement par $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ou son analogue, le calcipotriol, bloque la prolifération prolongée et la sécrétion *in vitro* de facteurs pro-inflammatoires, comme l'IL-6 et l'IFN- γ , dans les synoviocytes (29). Enfin, le traitement de souris CIA avec des CD tolérogènes, modulées par la vitamine D_3 et le glucocorticoïde dexaméthasone et chargées en collagène de type II, a permis de diminuer la fréquence des lymphocytes Th17 et de réduire la gravité et la progression de la maladie (30).

CONCLUSION

La carence en vitamine D_3 est associée à un risque accru de diverses maladies auto-immunes, dont la PR. Il n'est toutefois pas établi si cette carence est la cause ou la conséquence de l'élévation du risque. Des études *in vitro* démontrent que la vitamine D_3 joue un rôle important dans la modulation du phénotype et de la fonction des cellules immunitaires, et des études murines ont apporté des preuves importantes des effets thérapeutiques de la vitamine D_3 dans l'auto-immunité. Toutefois, les données humaines sur la supplémentation en vitamine D_3 dans le contexte clinique restent plutôt limitées. Cette situation peut être attribuée à la taille réduite des échantillons ou à la dose de vitamine D_3 utilisée, qui pourrait être trop faible pour déclencher des effets immunomodulateurs, dans certaines études cliniques. D'autre part, la toxicité de la vitamine D_3 doit toujours être évitée. Les analogues – encore expérimentaux – non hypercalcémiant de la vitamine D_3 constituent donc des outils très intéressants pour l'étude du potentiel thérapeutique de la vitamine D_3 .

Références sur www.ortho-rhumato.be



Substitut du liquide synovial après arthroscopie



VISCOSSEAL® SYRINGE :

- Rétablissement plus rapide et diminution de la douleur* après arthroscopie
- Stérile et directement utilisable au bloc opératoire
- En seringue pré-remplie 50 mg Hyaluronate de sodium/10 ml

* Mathies B., *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007; 14 (1): 32–9
Hempfling H., *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007; 15 (5): 537–46



Traumeel®; Gel COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE 100 g de gel contient : Arnica montana radix D3 1,5 g; Calendula officinalis Ø 0,45 g; Hamamelis virginiana Ø 0,45 g; Echinacea Ø 0,15 g; Echinacea purpurea Ø 0,15 g; Chamomilla Ø 0,15 g; Symphytum officinale D4 0,1 g; Bellis perennis Ø 0,1 g; Hypericum perforatum D6 0,09 g; Millefolium Ø 0,09 g; Aconitum napellus D1 0,05 g; Belladonna D1 0,05 g; Mercurius solubilis D6 0,04 g; Hepar sulphur D6 0,025 g. Excipients : Carbomerum 980NF, Natrii hy-

Traumeel® gel	PP
50g	€ 12,95
100g	€ 19,95

FORME CEUTIQUE Gel
CLINIQUES

Traumeel gel est homéopathique utilisé en cas de l'appareil cluant le traite- des trauma- ou modérés, inflammations muscles et des

Posologie :

2x par jour (le si nécessaire les symptômes 1 semaine de c o n s u l t e z

Mode d'ad-

Voie cutanée. Le uniquement à Appliquer le parties à traiter.

Contre- indications :

Hy- à l'une des actives ou l'un Hypersensibili- de la famille (Asteraceae).

Précautions :

Eviter tout les yeux, les plaies ouvertes

Traumeel®

Traitement efficace et sûr des inflammations et traumatismes de l'appareil locomoteur.



NOUVEAU FORMAT 100G



HO-BE500960

Indication :

un médicament à usage externe d'affections locomoteur, in- ment de soutien tismes légers des douleurs et légères des articulations. Appliquer le gel matin et le soir), plus souvent. Si persiste après traitement, un médecin.

Contre-indications :

gel est destiné l'usage externe. gel sur les

Mises en garde :

Eviter tout les yeux, les plaies ouvertes

Précautions :

Eviter tout les yeux, les plaies ouvertes

Effets indésirables :

Dans rares cas, des allergiques persensibilité) produire (chez utilisateur sur

Titulaire de la mise en circulation

Heel Bel- Drogen (Gent)

de très réactions cutanées (d'hyp- peuvent se moins d'un 10 000). TI- L'AUTORISA- SUR LE MAR- gium nv, 9031

NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ HO-BE500960 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament non soumis à prescription médicale **date de mise à jour du texte** Janvier 2017. Plus d'informations disponibles sur demande.

-Heel

UNE COMPLICATION RARE DE LA GROSSESSE DANS LA RÉGION DU SACRUM

Aliaksandr Anisau^{1,2}, Filip M. Vanhoenacker^{1,2,3}

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

2. Faculté de Médecine et des Sciences de la santé, Universiteit Gent

3. Service de Radiologie, UZ Antwerpen

Dans cet article, nous nous intéressons au cas d'une femme enceinte de 37 ans souffrant d'une douleur lombo-sacrée d'intensité croissante, apparue pendant la grossesse en l'absence de tout traumatisme et n'ayant pas disparu après l'accouchement. Une IRM post-partum du bassin a révélé une fracture de stress dans la partie gauche du sacrum. La fracture de stress du sacrum est une cause rare de dorsalgie chez la femme enceinte. En cas de suspicion clinique, l'IRM est la technique la plus indiquée pour confirmer la présence de ce type de lésion.

CONTEXTE CLINIQUE

Une femme de 37 ans dans son 3^e trimestre de grossesse se présente pour une douleur dans le bas du dos, côté gauche, s'intensifiant lentement. La douleur est apparue progressivement pendant la grossesse, sans traumatisme préalable. De temps en temps, elle irradie jusqu'au pied gauche. La patiente n'a aucun antécédent médical pertinent. L'examen clinique révèle une douleur à la pression locale, au niveau de l'articulation sacro-iliaque gauche. Cette douleur ne s'atténuant pas après l'accouchement, une IRM post-partum du rachis lombaire et des articulations sacro-iliaques est réalisée. Celle-ci montre une fracture de stress non déplacée dans la partie gauche du sacrum (**Figures 1a, 1b et 1c**), parallèle à l'articulation sacro-iliaque, entourée d'un œdème médullaire (**Figures 2a et 2b**).

L'étiopathogenèse est multifactorielle, des facteurs biomécaniques et hormonaux étant impliqués, de même que des facteurs métaboliques.

du post-partum et seuls quelques rares cas ont été décrits pendant la grossesse, tous au cours du 3^e trimestre (2). Il peut arriver que la fracture de stress soit bilatérale (1).

TABLEAU CLINIQUE

Les symptômes se déclarent souvent sous la forme d'une gêne dans le bas du dos, s'accroissant progressivement pendant plusieurs jours jusqu'à se transformer en une douleur lombo-sacrée sévère (1, 2). Une douleur de type sciatique est possible, mais un déficit neurologique est rarement observé (3, 4). Le signe le plus spécifique est l'intensification de la douleur en position assise ou debout ainsi qu'en cas de soulèvement actif du bassin (3). Lors de l'examen clinique, on observe une démarche antalgique, un signe de Trendelenburg positif et une douleur à la pression locale dans la région de l'articulation sacro-iliaque (1, 2).

COMMENTAIRE

DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Les fractures de stress du sacrum pendant la grossesse sont rares (1). Les fractures sacrées associées à la grossesse sont généralement considérées comme une complication

PATHOGENÈSE

Une fracture de stress peut être la conséquence de deux mécanismes. Premièrement, la lésion peut apparaître à la suite d'une force anormalement élevée exercée sur un os sain. Dans ce cas, on parle de « fracture de fatigue » (1). Deuxièmement, la lésion peut apparaître à la suite d'une

Figure 1a: IRM du pelvis, image coronale oblique pondérée en T1. Flèche rouge: trait de fracture vertical, parallèle à l'articulation sacro-iliaque gauche, sur le côté du foramen sacré. Flèches jaunes: intensité de signal faible à intermédiaire sur l'image pondérée en T1, correspondant à l'œdème médullaire.

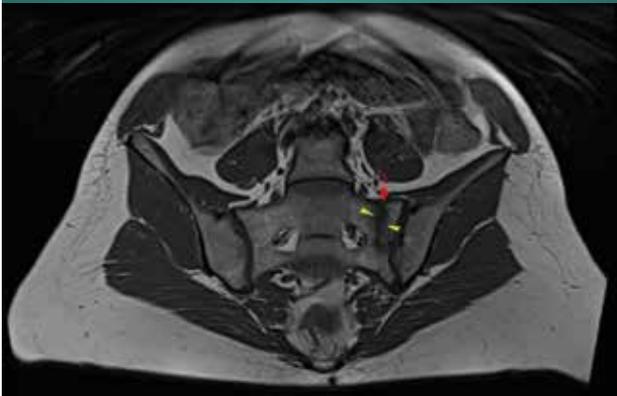


Figure 1b: IRM du pelvis, image coronale oblique pondérée en T1, coupe adjacente. Flèche rouge: trait de fracture vertical, parallèle à l'articulation sacro-iliaque, sur le côté du foramen sacré.

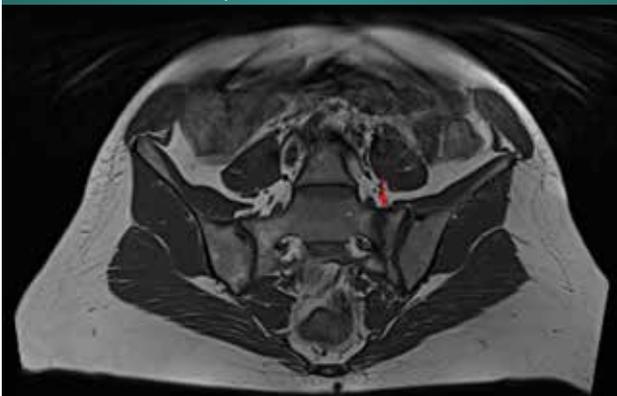
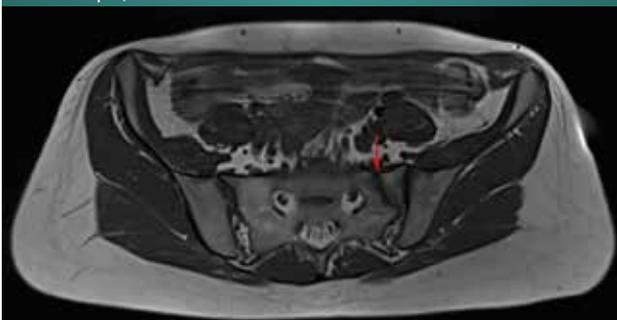


Figure 1c: IRM du pelvis, image axiale pondérée en T1. Flèche rouge: trait de fracture vertical, parallèle à l'articulation sacro-iliaque, sur le côté du foramen sacré.



force normale exercée sur un os fragilisé, chez un patient souffrant d'ostéoporose par exemple. Dans ce cas, on parle de «fracture par insuffisance osseuse» (1).

L'étiopathogénèse est multifactorielle, des facteurs biomécaniques et hormonaux étant impliqués, de même que, dans une moindre mesure, des facteurs métaboliques (1, 4). Durant la grossesse et l'allaitement, la production de l'hormone relaxine augmente, ce qui conduit à un relâchement des ligaments au niveau de la symphyse et des articulations sacro-iliaques, entraînant une déstabilisation de l'anneau

Figure 2a: IRM du pelvis, image coronale oblique pondérée en T2 avec suppression de graisse. Flèches jaunes: œdème médullaire.

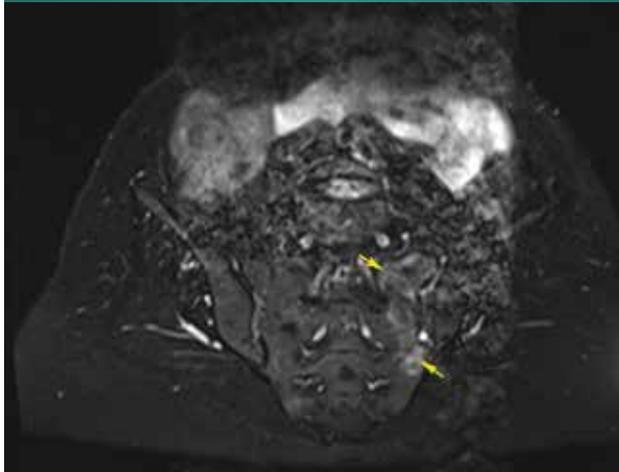
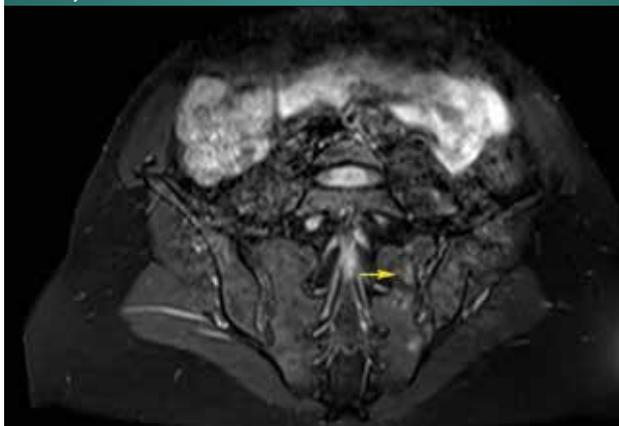


Figure 2b: IRM du pelvis, image coronale oblique pondérée en T2 avec suppression de graisse, coupe adjacente. Flèche jaune: œdème médullaire.



pelvien (1, 5). La plupart des femmes enceintes développent une hyperlordose lombaire ainsi qu'une antéversion du sacrum, ce qui génère des forces de compression accrues au niveau des articulations sacro-iliaques en position assise ou debout (1, 2). En outre, ces forces sont également accentuées par la prise de poids (1, 2). Ces forces axiales accrues dans le prolongement de la colonne vertébrale expliquent le tracé caractéristique de la fracture de stress, parallèle à l'articulation sacro-iliaque.

L'ostéoporose associée à la grossesse est très rare (incidence de 0,4/100.000 environ) mais lorsqu'elle survient, le risque de fracture de stress du sacrum s'en trouve accru (1).

IMAGERIE

La radiographie standard ne permet pas de détecter les fractures de stress du sacrum et est en outre contre-indiquée chez les femmes enceintes pour des raisons de radioprotection (1, 2). C'est pourquoi l'IRM est l'examen de prédilection chez les patientes enceintes (1). L'IRM révèle typiquement un trait fracturaire vertical hypo-intense entouré d'un œdème médullaire dans le sacrum (1-3).

Une ostéodensitométrie post-partum peut s'avérer utile afin d'exclure une ostéoporose sous-jacente (1).

PRONOSTIC

En cas de détection précoce, le pronostic est généralement favorable. La période de convalescence varie entre 4 et 12 semaines et dure en moyenne 6 semaines (1, 4).

Dans de rares cas, un déplacement de la fracture peut survenir, la partie médiale de la fracture glissant alors vers le bas par rapport à la partie latérale du sacrum. Il peut en résulter une compression de la racine nerveuse L5 entre les fragments de sacrum déplacés et le processus transverse de L5 (1). L'accouchement par voie basse accroît le risque de déplacement de la fracture. C'est pourquoi il est recommandé de pratiquer une césarienne (2).

En l'absence de diagnostic précoce, la fracture peut conduire, à plus long terme, à une morbidité prolongée, sous la forme de problèmes chroniques de motricité et de stabilité (1).

TRAITEMENT

Le traitement est conservateur et comprend la prise d'analgésiques, une décharge du sacrum et du repos (1). Il n'est

pas évident d'administrer un traitement analgésique adéquat chez les patientes enceintes, dans la mesure où la plupart des antalgiques sont contre-indiqués, à l'exception du paracétamol (1). Lorsque ce traitement s'avère insuffisant, une anesthésie épidurale peut être pratiquée (3). Après une période de repos initiale, vient la phase de mobilisation, avec appui partiel précoce afin de stimuler la guérison de la fracture (1, 3).

CONCLUSION

La fracture de stress du sacrum est une complication rare de la grossesse, mais doit être envisagée lors du diagnostic différentiel en présence d'une douleur lombo-sacrée sévère ou persistante. En cas de suspicion clinique, une IRM doit être réalisée afin de confirmer le diagnostic.

Références

1. Perdomo AD, Tomé-Bermejo F, Piñera AR, Alvarez L. Misdiagnosis of sacral stress fracture: an underestimated cause of low back pain in pregnancy? *Am J Case Rep* 2015;16:60-4.
2. Giannoulis DK, Koulouvaris P, Zilakou E, Papadopoulos DB, Lykissas MG, Mavrodontidis AN. A traumatic sacral fracture in late pregnancy: a case report. *Global Spine J* 2015;5 (Suppl 3):248-51.
3. Pishnamaz M, Selle R, Pfeifer R, Lichte P, Pape HC, Kobbe P. Low back pain during pregnancy caused by a sacral stress fracture: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:98.
4. Sansone V, McCleery J, Bonora C. Post-partum low-back pain of an uncommon origin: a case report. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2013;26 (Suppl 4):475-7.
5. Thienpont E, Simon JP, Fabry G. Sacral stress fracture during pregnancy—a case report. *Acta Orthop Scand* 1999;70 (Suppl 5):525-6.

D-Pearls - La vitamine soleil Vous conseillez déjà de la vitamine D ?

8 personnes sur 10 en ont trop peu !

- Vitamine D3 naturelle, liposoluble dissoute dans une huile végétale
- 1 petite mini-perle ou 5 gouttes par jour
- Facile à avaler ou à mâcher

D-Pearls
- La nouvelle référence en vitamine D



Pharma Nord
Innovant pour la santé
Disponible en pharmacie.
www.pharmanord.be/fr

Échantillon GRATUIT ?

Visitez www.pharmanord.be/fr/medic et remplissez le formulaire avec le nom du magazine, votre profession ainsi que votre adresse postale pour l'envoi de votre colis.

Prolia®

P.P. 180,33 €

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 hanche¹



Fracture
non vertébrale¹



Nouvelle fracture
vertébrale¹



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 devront 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 de ses 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$). 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 : Diverticulite¹, Cellulite¹, Infection de l'oreille. **Affections du système immunitaire :** Rare : Hypersensibilité médicamenteuse¹, Réaction anaphylactique¹. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Rare : Hypocalcémie¹. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Sciatalgie. **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-squelettique¹ ; Rare : Ostéonécrose de la mâchoire¹, Fractures fémorales atypiques¹ ; Fréquence indéterminée : Ostéonécrose du conduit auditif externe². ¹ Voir paragraphe Description de certains effets indésirables. ² 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, ce qui se voit 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]) ; 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 4041) des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique recevant un 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 liée au médicament :** Après commercialisation, de rares événements d'hypersensibilité liée 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 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 - 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 MARCHÉ :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817ZK 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 MARCHÉ :** 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(5) - Date de création 29 janvier 2018


prolia®
denosumab
ACT BEFORE IMPACT

Traiter l'ostéoporose: allier art et science

Si le succès d'un traitement anti-ostéoporotique est, pour le praticien, la réduction du risque fracturaire, il passe chez le patient par l'absence de toute fracture. Sélectionner le traitement le plus adéquat en n'hésitant pas à switcher si nécessaire est une priorité (1). Au cours de ce symposium, la durée optimale et les aspects pratiques du traitement ont été discutés.

Le Pr Eugene McCloskey (Sheffield) a ouvert le symposium en insistant sur les facteurs les plus importants que les médecins devraient envisager, en plus de l'ostéodensitométrie DXA, pour évaluer globalement le risque de fracture d'un patient. Les facteurs de risque importants comportent – de manière non exhaustive – un âge élevé (> 70 ans), un antécédent de fracture et l'usage de glucocorticoïdes (2-5). Le risque de fracture subséquente est élevé au cours des 2 premières années qui suivent une fracture ostéoporotique, quel qu'en soit le site (6). Ce risque peut être réduit par une intervention hygiéno-diététique comportant une augmentation de la consommation de calcium et de vitamine D, de l'exercice physique régulier en résistance et en flexibilité, et l'abstention d'alcool et de tabac; il est également primordial d'éviter tout amaigrissement (7). «*Mais ce n'est pas suffisant*, explique Eugene McCloskey. *Il faudra donc y ajouter un agent anti-ostéoporotique, que l'on peut choisir en fonction de l'âge et du risque fracturaire.*»

Choisir l'efficacité

Un traitement efficace de l'ostéoporose est celui qui a fait la preuve de son efficacité clinique et de sa sécurité à long terme, et qui est associé à une bonne adhérence. Dans cette optique, il est intéressant de constater que le denosumab assure une augmentation plus importante de la densité minérale osseuse (DMO) que les bisphosphonates, une augmentation qui est cumulative avec le temps (8). Les données à long terme montrent que l'on atteint un plateau thérapeutique avec les bisphosphonates, ce qui signifie qu'après 3 à 4 ans de traitement, la DMO ne s'améliorera plus (8-10). Les données issues de FREEDOM et de son étude d'extension ont démontré que l'augmentation continue du score T était associée à une

faible incidence de fractures vertébrales et non vertébrales pendant 10 ans (11). «*Un autre point important à considérer lors de la prescription est la sécurité d'emploi du produit proposé, rappelle McCloskey, surtout s'il y a comorbidité gastro-intestinale ou rénale, en cas de polymédication. Par ailleurs, pour qu'un médicament agisse, il faut le prendre... Et l'adhérence est généralement meilleure en cas de traitement parentéral qu'en cas de traitement per os.*»

«*L'efficacité du denosumab est également soutenue par des données en vie réelle. Ces données issues de la pratique quotidienne suggèrent une réduction supplémentaire du risque de 35-50% pour les fractures de hanche avec le denosumab par rapport à l'alendronate (12). Dans ces conditions, on ne peut que constater que le denosumab est, dans la vie de tous les jours, l'un des agents anti-ostéoporotiques qui permettent la meilleure réduction du risque fracturaire, quel qu'en soit le site (13)*», souligne Cyrus Cooper (Southampton/Oxford).

Viser le long terme

L'un des sujets abordés était la durée et l'arrêt du traitement. «*Tout indique que le traitement par denosumab doit être poursuivi à long terme*», signale Eugene McCloskey. Il insiste sur le fait que des vacances thérapeutiques ne devraient jamais être envisagées; une pause du traitement peut seulement être envisagée chez des patients à faible risque traités depuis longtemps par bisphosphonates (3). Les effets du denosumab sont réversibles et l'arrêt du traitement a été associé

à une baisse de la densité osseuse et à une augmentation du risque de fracture au niveau de celui observé avec le placebo (14). Il renvoie aux résultats de l'étude de Cummings, au cours de laquelle l'incidence des fractures vertébrales a de nouveau augmenté à l'arrêt du denosumab jusqu'à des niveaux comparables à ceux de patients non traités. Dans le sous-groupe des patients avec une nouvelle fracture vertébrale, il y avait cependant un pourcentage plus élevé de patients avec de multiples fractures vertébrales après arrêt du denosumab que dans le groupe de patients qui avaient arrêté le placebo (15).

Faisant ensuite un parallèle avec les recommandations de la *Task Force* de l'ASBMR concernant les bisphosphonates (16), Eugene McCloskey propose l'attitude suivante:

- les patients qui ont un risque de fracture élevé devraient poursuivre un traitement par denosumab pendant 10 ans;
- les patients à faible risque et qui ont été traités suffisamment longtemps par denosumab peuvent passer à un traitement alternatif s'ils souhaitent arrêter le denosumab.

Références

1. Cummings S, et al. *J Bone Miner Res* 2017;32(1):3-10.
2. Kanis JA, et al. *Osteoporosis Int* 2001;12:989-95.
3. Adler RA, et al. *J Bone Miner Res* 2016;31:16-35.
4. Kanis JA, et al. *Bone* 2004;35:375-82.
5. Khalid S, et al. *Osteoporosis Int* 2013;24:23-57.
6. Johansson H, et al. *ASBMR* 2017. Abstract#SU0234.
7. NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center, available at: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis/fracture>.
8. Reid I. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(7):418-28.
9. Black DM, et al. *JAMA* 2006;296:2927-38.
10. Black DM, et al. *J Bone Miner Res* 2015;40:934-44.
11. Bone H, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(7):513-23.
12. Khalid S, et al. *WCO-IOF-ESCEO* 2017:OC21.
13. Yusuf A, et al. *Arch Osteoporos* 2018;13(1):33.
14. Brown JP, et al. *J Bone Miner Res* 2013;28:746-52.
15. Cummings S, et al. *J Bone Miner Res* 2018;33(2):190-8.
16. Adler R, et al. *J Bone Miner Res* 2016;31(1):16-35.

WCO-IOF-ESCEO, CRACOVIE, 19-22 AVRIL 2018

HISTOIRE(S) D'OS

Dominique-Jean Bouilliez (rédaction interne)

Avec une structure à présent bien rodée (*hot topics, meet the expert sessions, communications orales, sessions éducationnelles, symposiums non sponsorisés...*), le congrès WCO-IOF-ESCEO a attiré près de 5.000 participants sous la présidence conjointe des Pr Jean-Yves Reginster (ULg) et John Kanis (Londres). À côté de ces sessions traditionnelles, 1.513 abstracts ont été soumis, témoignant ainsi de la dynamique de cette réunion annuelle dont la séance d'ouverture est traditionnellement réservée à un best of des études parues au cours des 12 mois précédents, présenté cette année par le Pr René Rizzoli (Genève).

ANCIENS ET NOUVEAUX TRAITEMENTS

DES BISPHOSPHONATES À TOUS ÂGES

Si l'alendronate a fait la preuve de son efficacité en prévention secondaire dans de très nombreuses études, aucune étude spécifique sur les patientes les plus âgées n'était disponible. Analysant la base de données nationale suédoise (90.795 fractures après 80 ans, 1.961 sous alendronate, 7.844 contrôles non traités), Axelsson et al. ont pu démontrer le bénéfice de ce traitement en réduction du risque de fracture de hanche (HR = 0,62) et de la mortalité totale (HR = 0,82) à 5 ans. Ce bénéfice s'accompagne cependant d'une augmentation de fréquence des symptômes gastro-intestinaux (HR = 1,58) (1).

ACTIVER LE RÉCEPTEUR À LA PTH1: UNE VOIE D'AVENIR?

ACTIVE avait montré l'intérêt de l'abaloparatide, un activateur sélectif de la voie de signalisation du récepteur à la PTH1 récemment approuvé aux États-Unis pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à haut risque fracturaire n'ayant jamais eu de fracture. L'analyse des sous-groupes présentée par Cosman et al. (2) montre que toutes bénéficient (à des degrés variables, et le plus souvent de manière significative) de ce traitement, quel que soit le site fracturaire. Le même auteur a montré que poursuivre par de l'alendronate après les 18 mois de traitement par abaloparatide permet un maintien du bénéfice, voire la poursuite de l'amélioration (3).

L'ESSOR DES AGENTS ANTI-SCLÉROSTINE

Le romosozumab, un anticorps anti-sclérostine, a démontré de son côté, à la dose de 210mg/mois en SC durant 12 mois, un avantage significatif par rapport à l'alendronate 70mg/semaine en réduction du risque fracturaire.

Cependant, la fréquence anormale des effets secondaires sérieux de type cardiovasculaire (2,5% contre 1,9% sous alendronate) a conduit la FDA à demander des analyses complémentaires (4). Comparé au téraparatide, ce même anticorps a montré une augmentation supérieure de la densité minérale osseuse (DMO), ainsi que du volume et de la solidité de l'os, principalement au niveau cortical, chez des femmes post-ménopausées avec faible DMO (5). Il permet en outre un gain en masse osseuse après traitement durant 3 ans par bisphosphonate, que ne permet pas le téraparatide (6).

L'hypophosphatasie est une autre pathologie pour laquelle les agents anti-sclérostine pourraient avoir une efficacité intéressante. L'un d'entre eux, le BPS804, a été testé sur 8 patients dans une étude de phase IIA en ouvert et escalade de dose (7). Administré en 3 doses IV à J1, J15 et J29, il a entraîné une augmentation significative et transitoire des marqueurs de formation osseuse, accompagnée d'une réduction transitoire des marqueurs de résorption osseuse, ce qui pourrait en faire un traitement intéressant en l'absence de risque vital.

RETOUR SUR VERO

VERO, une étude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle et double placebo, a comparé le téraparatide 20µg/jour au risédronate 35mg/semaine durant 24 mois chez 1.360 femmes avec ostéoporose sévère. Elle a montré une supériorité significative du téraparatide en termes de réduction du risque de nouvelles fractures vertébrales (HR = 0,44) et de fractures cliniquement significatives (HR = 0,48) (8).

FREEDOM EN PHASE D'EXTENSION

Quant au dénosumab, c'est la publication des résultats à 10 ans de la phase d'extension de FREEDOM qui a marqué l'année: les résultats ont en effet montré que la DMO continuait à augmenter régulièrement avec la poursuite du traitement. Ils ont également montré que la survenue de nouvelles fractures restait constante et faible avec les années, y compris dans le groupe qui avait reçu le dénosumab après 3 ans de placebo (9). La même étude a fait état dans une analyse post hoc d'une recrudescence de l'incidence fracturaire après arrêt du dénosumab (7,1/100 participantes-années après arrêt contre 1,2 avant pour les fractures vertébrales, 4,2 versus 0,4 pour les fractures vertébrales multiples) (10), confirmant ainsi ce que McClung avait constaté sur un plus petit échantillonnage (**Figure 1**) (11). Ceci souligne l'importance non seulement de ne pas laisser ces femmes sans traitement à l'arrêt du dénosumab, mais aussi de poursuivre autant que possible avec le dénosumab car la perte osseuse à l'arrêt est nettement plus importante après son interruption que sous téraparatide (12).

**HORMONES SEXUELLES:
AVANTAGES SUR LE LONG TERME**

L'étude *Women's Health Initiative* continue à nous apporter des enseignements intéressants. Parmi ceux-ci, le fait que l'arrêt de l'hormonothérapie substitutive n'entraîne pas d'augmentation du risque fracturaire, que la femme soit hystérectomisée ou non (13). Cette même étude a par ailleurs montré que la prise d'un estrogène seul durant 7,2 ans ou associé à un progestatif durant 5,6 ans n'augmente pas le risque cardiovasculaire ou carcinologique après un suivi de 18 ans (14).

Quant à l'administration de testostérone, ici sous forme de gel durant 12 mois, elle permet une amélioration de la DMO et de la solidité osseuse, plus marquée au niveau trabéculaire qu'au niveau de la périphérie et plus marquée au niveau vertébral que de la hanche, chez les hommes > 65 ans avec taux de testostérone faible (< 275ng/l) (**Figure 2**) (15).

L'administration de testostérone en cas de déficience androgénique réduit par ailleurs le risque cardiovasculaire après un suivi médian de 3,4 ans (16).

CORTICOTHÉRAPIE ET SES CONSÉQUENCES

Une analyse rétrospective de la cohorte suédoise déjà citée plus haut a montré que l'alendronate réduit le risque de fracture de la hanche chez les patients âgés (80 ans en moyenne) sous glucocorticoïdes par voie orale à dose modérée à élevée (17).

Figure 1: Évolution de la densité minérale osseuse après arrêt du dénosumab.

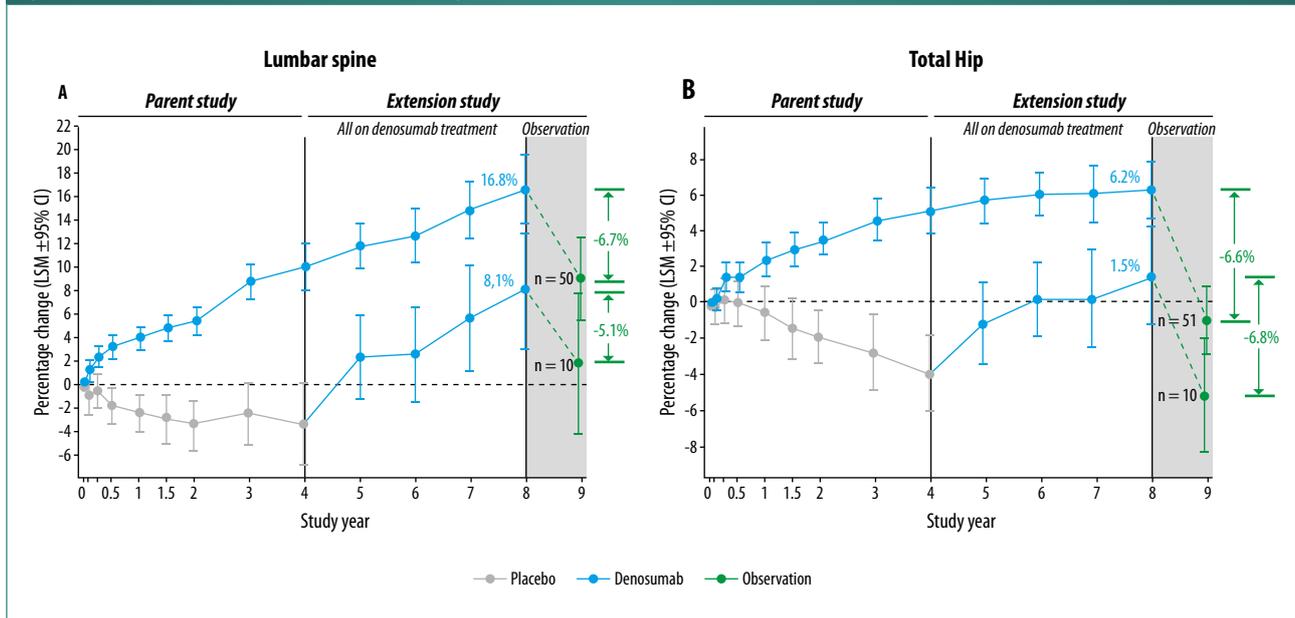
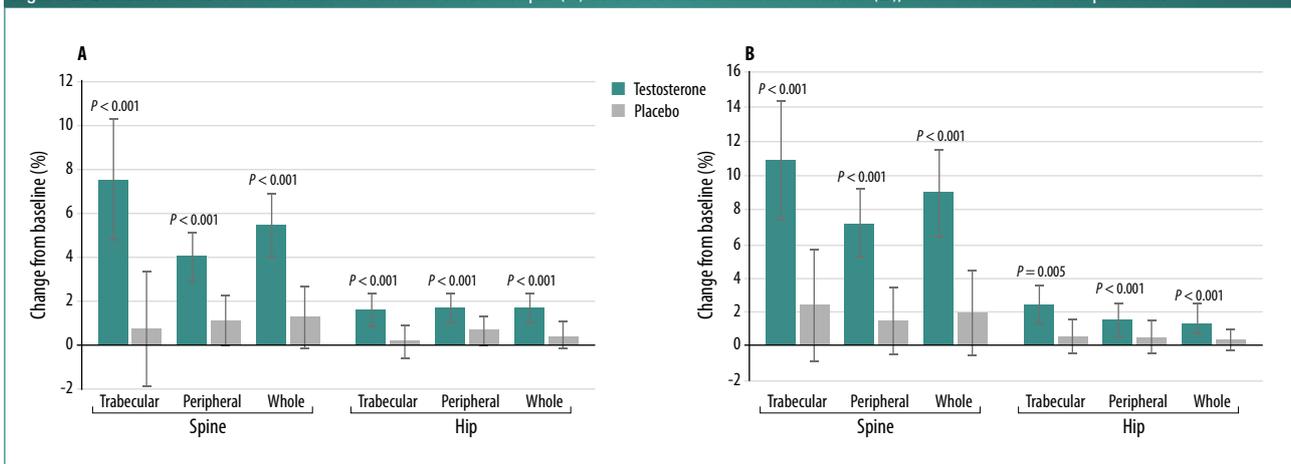


Figure 2: Évolution de la densité minérale osseuse volumétrique (A) et de la solidité osseuse estimée (B), sous testostérone ou placebo.



Dans un autre registre, l'injection intra-articulaire régulière de triamcinolone en cas de gonarthrose symptomatique ne modifie pas le score de la douleur par rapport à l'injection d'une solution saline. Ces injections provoquent en outre une perte cartilagineuse significative (18).

QUELQUES FACTEURS DE RISQUE QUE L'ON APPREND À MIEUX CARACTÉRISER

Il semblerait que l'on puisse prévenir la survenue d'une gonarthrose ou en réduire la sévérité en consommant des fibres alimentaires en abondance. Cet effet bénéfique pourrait être lié à une modification du microbiote, estiment les auteurs (19).

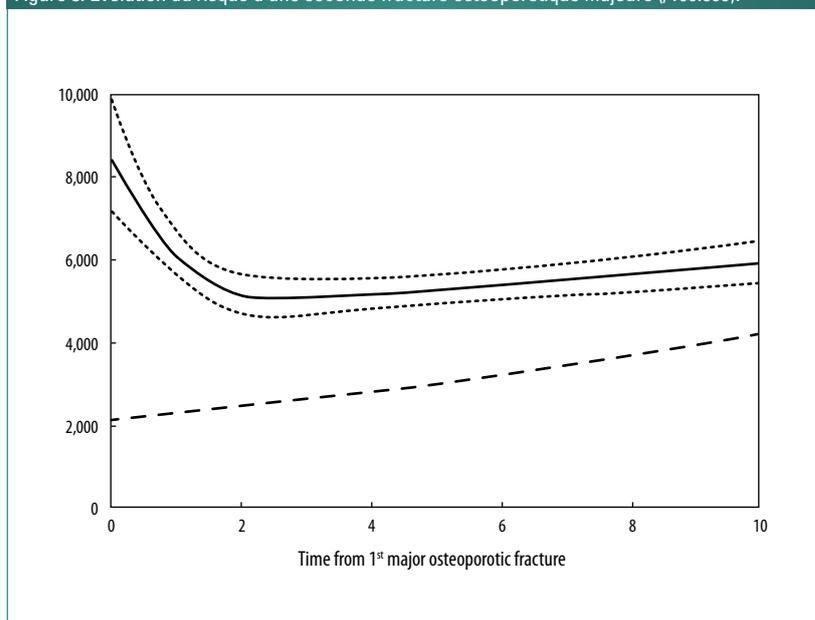
On sait par ailleurs que l'incidence des fractures de la hanche est nettement plus importante en cas d'insuffisance rénale terminale que dans la population générale. Cette incidence a cependant significativement diminué aux États-Unis suite à la prise de mesures de prévention systématiques (20).

SCOOP, une étude anglaise, a de son côté évalué l'intérêt d'utiliser l'outil FRAX pour prévenir la survenue de fractures de fragilité dans la population générale. Effectuée sur 12.483 personnes, elle a montré que l'incidence des fractures de la hanche passe de 3,5% à 2,6% ($p = 0,002$) lorsqu'on utilise cet outil (21). Ce constat est d'autant plus intéressant que l'on connaît le risque important de fracturer à nouveau après une première fracture, ce risque étant surtout présent au cours des 2 premières années (**Figure 3**) (22). Enfin, si le FRAX est un instrument intéressant pour prédire le risque, il peut être

complété utilement par des analyses plus sophistiquées, comme l'évaluation de la micro-architecture par HR-pQCT, pour réduire le risque fracturaire, si l'on en croit les résultats de l'essai OPHELY (23).

Les fractures atypiques sont une complication reconnue des traitements par bisphosphonates. Plusieurs auteurs se sont posé la question de savoir si elles étaient prévisibles. Après avoir effectué des biopsies de l'os cortical fémoral sur 33 personnes avec fracture et 17 personnes sans fracture à l'occasion d'une arthroplastie, une équipe anglaise a suggéré un phénotype particulier à ces fractures atypiques par rapport aux fractures de fragilité: l'os est en effet plus dur, plus minéralisé et comporte moins de microfractures, entraînant ainsi une moindre résistance aux stress mécaniques (24).

Figure 3: Évolution du risque d'une seconde fracture ostéoporotique majeure (/100.000).



VITAMINE D: TOUJOURS UTILE, TOUJOURS CONTROVERSÉE

Lorsqu'on administre une supplémentation en vitamine D à forte dose (100.000UI de cholécalciférol par mois durant 2,5 à 4,2 ans) à une population en bonne santé, on ne prévient pas mieux les chutes qu'avec un placebo et on ne réduit pas plus le risque fracturaire (25). Il n'est pas non plus réduit lorsqu'on propose une supplémentation vitamino-calcique (400UI/jour en moyenne) à des personnes ambulatoires non institutionnalisées. Mais cette méta-analyse regroupe des études très hétérogènes, autant en prévention primaire que secondaire, et est donc fortement critiquée, d'autant que le taux d'adhérence moyen au traitement a été de 54% (26). Une autre étude, prospective celle-ci, suggère que lorsqu'on propose de la vitamine D au-delà d'une dose de 400-800UI/jour, on augmente le risque de chute, ce qui pourrait signifier selon les auteurs que de nombreuses études utilisent un dosage trop élevé. L'effet maximal sur la prévention des chutes semble se situer lorsque le taux moyen en 25-OH-vitamine D est compris entre 32 et 38ng/ml (27).

Les auteurs rappellent cependant qu'il ne s'agit ici que de la prévention des chutes et non de la prévention des fractures. L'action de la vitamine D ne se limite d'ailleurs pas au système musculo-squelettique, comme l'a montré une étude récente avec la réduction du risque d'infections respiratoires aiguës (28). Ce bénéfice sur le risque d'infections, mais pas sur le risque de chute,

se retrouve dans une autre étude portant sur des patients institutionnalisés auxquels une supplémentation vitaminique de 100.000UI/mois de vitamine D3 a été administrée durant plusieurs mois (29).

Une autre méta-analyse, portant sur des patients avec gonarthrose, n'a montré aucun effet de la vitamine D en prévention de la douleur ou de la progression radiographique de l'arthrose (30). Enfin, le mythe du risque de surmortalité lorsque les taux de vitamine D sont élevés semble pouvoir être abattu si l'on en croit une reprise des données de l'essai NHANES après redosage de la vitamine D dans le sang avec des analyses standardisées et une recalibration des appareils de mesure (31).

LE MUSCLE AU CENTRE DES DÉBATS

L'exercice semble être la mesure préventive de chutes la plus efficace, plus en tout cas que les traitements classiques. Notons cependant que le traitement de la cataracte est également un traitement hautement efficace en prévention des chutes (32).

Après échec dans la myosite à inclusions, le bimagrumab, un antagoniste de la myostatine ou de l'activine, a été testé dans la sarcopénie dans une étude randomisée de phase II en preuve de concept. Sans résultat réellement probant même s'il augmente la masse et la force musculaires, sauf chez les patients avec déplacement lent, chez lesquels il améliore la mobilité (33). Quant aux greffes de cellules mésenchymateuses, si on a pu constater un effet positif sur les marqueurs inflammatoires et la mobilité dans une étude de phase II chez des patients fragiles, on peut se poser la question de la pertinence clinique des effets observés au vu du coût de la technique (34).

NUTRITION: LE VERRE À MOITIÉ REMPLI OU À MOITIÉ PLEIN?

Partant de l'hypothèse que la dose journalière recommandée en protéines pourrait être trop élevée pour les patients âgés ambulatoires, une équipe américaine a évalué leur consommation en protéines de manière rétrospective et sur base d'une interview. Ils concluent qu'une dose

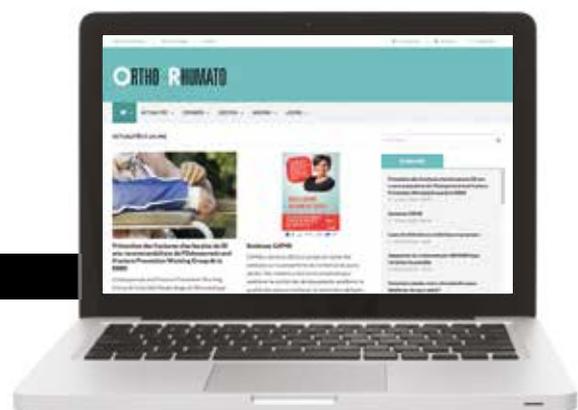
de protéines $\geq 1\text{g/kg}$ pourrait être optimale pour maintenir un niveau d'activité intéressant (35). La *National Osteoporosis Foundation* s'est cependant posé des questions sur la qualité de la nutrition et conclut que, si le taux de protéines ingérées peut être élevé (au risque cependant de troubles gastro-intestinaux), le bénéfice observé se situe essentiellement au niveau vertébral. Mais les études reprises étaient

fort hétérogènes quant à la population et à la nature des protéines ingérées (36). Une analyse qualitative de cet apport a montré de son côté qu'un apport protéique supérieur aux apports journaliers recommandés pourrait être bénéfique en prévention des fractures de hanche, les protéines d'origine végétale semblant être aussi efficaces que les protéines animales (37). L'effet bénéfique des protéines animales et des produits laitiers a été confirmé dans une étude suisse qui portait sur une population très homogène de 746 femmes de plus de 65 ans qui ont vu une amélioration de leur DMO et de la solidité osseuse (38). Il a également été constaté dans une population irlandaise de près de 4.310 hommes et femmes dont les variations de DMO étaient liées à la quantité de yaourt ingérée: par unité de yaourt supplémentaire, les femmes voyaient une réduction de 31% du risque d'ostéopénie et de 39% du risque d'ostéoporose, un risque qui diminuait de 52% chez les hommes (39). L'apport de produits laitiers, et en particulier de fromage, semble également exercer une influence favorable sur le risque cardiovasculaire selon la méta-analyse de 15 études prospectives (40).

Références

- Axelsson K, Wallander M, Johansson H, et al. Hip fracture risk and safety with alendronate treatment in the oldest-old. *J Intern Med* 2017;282(6):546-59.
- Cosman F, Hattersley G, Hu M, et al. Effects of abaloparatide-5C on fractures and bone mineral density in subgroups of postmenopausal women with osteoporosis and varying baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2017;32(1):17-23.
- Cosman F, Miller P, Williams G, et al. Eighteen months of treatment with subcutaneous abaloparatide followed by 6 months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: results of the ACTIVEExtend trial. *Mayo Clin Proc* 2017;92(2):200-10.
- Saag K, Petersen J, Brandi M, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377(15):1417-27.
- Keaveney T, Crittenden D, Bolognese M, et al. Greater gains in spine and hip strength for romosozumab compared with teriparatide in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 2017;32(9):1956-62.
- Langdahl B, Libanati C, Crittenden D, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10102):1585-94.
- Seefried L, Baumann J, Hemsley S, et al. Efficacy of anti-sclerostin monoclonal antibody BPS804 in adult patients with hypophosphatasia. *J Clin Invest* 2017;127(6):2148-58.
- Kendler D, Marin F, Zerbin C, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2017 Nov 9. pii: S0140-6736(17)32137-2.
- Bone H, Wagman R, Brandi M, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(7):513-23.
- Cummings S, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33(2):190-8.
- McClung M, Wagman R, Miller P, et al. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* 2017;28(5):1723-32.
- Leder B, Tsai J, Jiang LA, Lee H. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone* 2017;98:54-8.
- Watts N, Cauley J, Jackson R, et al. No increase in fractures after stopping hormone therapy: results from the Women's Health Initiative. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(1):302-8.
- Manson J, Aragaki A, Rossouw J, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318(10):927-38.
- Snyder P, Kopperdahl D, Stephens-Shields A, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177(4):471-9.
- Cheetham T, An J, Jacobsen S, et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA Intern Med* 2017;177(4):491-9.
- Axelsson K, Nilsson A, Wedel H, et al. Association between alendronate use and hip fracture risk in older patients using oral prednisolone. *JAMA* 2017;318(2):146-55.
- McAlindon T, LaValley M, Harvey W. 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(19):1967-75.
- Dai Z, Niu J, Zhang Y, et al. Dietary intake of fibre and risk of knee osteoarthritis in two US prospective cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1411-9.
- Kim S, Liu S, Long J, et al. Declining rates of hip fracture in end-stage renal disease: analysis from the 2003-2011 nationwide inpatient sample. *J Bone Miner Res* 2017;32(11):2297-303.
- Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):741-7.
- Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey N, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 2017;28(3):775-80.
- Sornay-Rendu E, Boutroy S, Duboeuf F, Chapurlat R. Bone microarchitecture assessed by HR-pQCT as predictor of fracture risk in postmenopausal women: the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2017;32(6):1243-51.
- Lloyd A, Gludovatz B, Riedel C, et al. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(33):8722-7.
- Khaw K, Stewart A, Waayer D. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(6):438-47.
- Zhao J, Zeng X, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017;318(24):2466-82.
- Smith L, Gallagher J, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D increase falls: a randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:317-22.
- Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
- Ginde A, Blatchford P, Breese K, et al. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(3):496-503.
- Diao N, Yang B, Yu F. Effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Biochem* 2017;50(18):1312-6.
- Durazo-Arvizu R, Dawson-Hughes B, Kramer H, et al. The reverse J-shaped association between serum total 25-hydroxyvitamin D concentration and all-cause mortality: the impact of assay standardization. *Am J Epidemiol* 2017;185(8):720-6.
- Tricco A, Thomas S, Veroniki A, et al. Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017;318(17):1687-99.
- Rooks D, Praetgaard J, Hariry S, et al. Treatment of sarcopenia with bimagrumab: results from a phase II, randomized, controlled, proof-of-concept study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(9):1988-95.
- Tompkins B, DiFede D, Khan A, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells ameliorate ageing frailty: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72(11):1513-22.
- Houston D, Tooze J, Garcia K, et al. Protein intake and mobility limitation in community-dwelling older adults: the Health ABC Study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(8):1705-11.
- Shams-White M, Chung M, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr* 2017;105(6):1528-43.
- Wallace T, Frankenfeld C. Dietary protein intake above the current RDA and bone health: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2017;36(6):481-96.
- Durosier-Izart C, Biver E, Merminod F, et al. Peripheral skeleton bone strength is positively correlated with total and dairy protein intakes in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2017;105(2):513-25.
- Laird E, Molloy A, McNulty H, et al. Greater yogurt consumption is associated with increased bone mineral density and physical function in older adults. *Osteoporos Int* 2017;28(8):2409-19.
- Chen G, Wang Y, Tong X, et al. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2017;56(8):2565-75.

Retrouvez Ortho-Rhumato sur internet
www.ortho-rhumato.be





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

AGENDA

NATIONAL

ULB – HÔPITAL ÉRASME

Séminaires du vendredi matin

08h00-08h30, Hôpital Erasme, salle de séminaire, 2^e étage sud, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles

- 04/09/2018 Pathologies du ligament rond de la hanche (T. Charles)
 14/09/2018 Prise en charge des luxations d'arthroplasties d'épaule (M. Zekri)
 21/09/2018 Traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale médiale (H. Sahli)
 28/09/2018 Conflits fémoro-acétabulaires (H. Alharbi)

Info: belgianhandgroup.be/admin/downloadpubliceventfile/144

BHS-BOTA SYMPOSIUM

15/09/2018 – Hasselt

Info: <https://www.bvot.be/event/bhs-bota-symposium>

22ND BELGIAN CONGRESS ON RHEUMATOLOGY

26-28/09/2018 – Centre culturel, Rue Servais 8, 4900 Spa

Info: www.rheumacongress.be

11TH INTERNATIONAL CONGRESS ON SPONDYLOARTHRITIDES

04-06/10/2018 – Vlaamse Opera Gent, Schouwburgstraat 3, 9000 Gent

Info: www.spa-congress.org

UZ GENT

International ultrasound beginners' course, musculoskeletal ultrasound

09-12/10/2018 – Policlinic PRM, entrance 50, route 740, Ghent University Hospital, C. Heymanslaan 10, 9000 Gent

Info: https://www.medicongress.com/site/assets/files/1230/ultrasound_course_programme.pdf

UZ ANTWERPEN

7^{de} herfstsymposium: cervicobrachialgie, diagnose en behandeling

20/10/2018 – Auditorium Kinsbergen – route 12 – UZ Antwerpen, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem

Info: www.uza.be/activiteit/7de-herfstsymposium-cervicobrachialgie-diagnose-en-behandeling

CHU DE LIÈGE

6^e colloque SportS². Prévention en sport: plusieurs approches

20/10/2018 – Auditorioire Bacq et Florquin – CHU de Liège, Sart Tilman, Avenue de l'hôpital 1, 4000 Liège

Info: www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2018-05/affiche_congres_sport2_2018_mai_ac_info.pdf

9TH BIENNIAL CONGRESS OF THE BELGIAN BACK SOCIETY

The challenge of activating patients with LBP

01/12/2018 – Hôpital Erasme, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles

Info: https://www.medicongress.com/site/assets/files/1211/bbs_programma.pdf

INTERNATIONAL

SEPTEMBER

25th European Paediatric Rheumatology Congress 2018

05-08/09/2018, Lissabon (Portugal)

Info: www.pres.eu/pres2018/

37th annual meeting of the European Bone and Joint Infection Society

06-08/09/2018, Helsinki (Finland)

Info: www.ebjis2018.org

13th Congress of the European Hip Society

20-22/09/2018, Den Haag (The Netherlands)

Info: www.ehs-congress.org

The American Society for Bone and Mineral Research annual meeting

28/09-01/10/2018, Montréal (Canada)

Info: www.asbmr.org/meetings/annualmeeting.aspx

OCTOBER

Nederlandse Orthopaedische Vereniging najaarscongres

09-10/10/2018, Rotterdam

Info: <https://www.orthopeden.org/congressen>

39th SICOT Orthopaedic World Congress

10-13/10/2018, Montréal (Canada)

Info: www.sicot.org/montreal

ACR/ARHP annual meeting

19-24/10/2018, Chicago (USA)

Info: <https://www.rheumatology.org/Annual-Meeting>

NOVEMBER

American Association of Hip and Knee Surgeons 28th annual meeting

01-04/11/2018, Dallas (USA)

Info: <http://meeting.aahks.net>

93^e Congrès de la SOFCOT

12-15/11/2018, Paris (France)

Info: www.sofcot-congres.fr

Connective Tissue Oncology Society

14-17/11/2018, Rome (Italy)

Info: www.ctos.org/Meeting/2018AnnualMeeting.aspx



Croisière en paradis créole

Fort de France - Le Marin - Nevis - Virgin Gorda -
Saint Barth - Anguilla - Saint Kitts

8^e Symposium International Médico-Pharmaceutique Club Med 2

23/11/2018 - 1/12/2018

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Vendredi 23 novembre 2018

19.00h

OUVERTURE:

Dr Jean-Marie Massart,
médecin responsable.

Samedi 24 novembre 2018

18.15h-19.15

- Mal de dos: que doit faire le médecin généraliste?
Que peut faire le pharmacien?
Dr Jean-Yves Maigne,
Médecine physique,
Hôtel-Dieu de Paris.

19.15h-20.15h

- Dysfonctionnements oro-maxillo-faciaux et liens avec la posture, la grossesse et les apnées du sommeil.
Une mise à jour.
Sophie Leroy,
Orthodontiste, Hôpitaux Iris Sud –
Wemmel, Vice-Président iBedsma.

Dimanche 25 novembre 2018

18.30h-20.30h

- Les conséquences de la poussière fine.
Pr.dr.ir. Luc Lambrecht,
Interniste, Gent, ex-Président de l'European Health Baubiologie anno 2018.

- Facteurs toxicologiques potentiels de l'environnement, de l'habitat et du travail.
- Causes, effets cumulatifs, symptômes et réduction.
Mr Danny Vancoppenolle,
Baubiologie IBN.

Lundi 26 novembre 2018

18.15h-19.15h

- L'influence du soleil sur la peau: comment reconnaître les différents types de tumeurs.
Dr Carla Diegenant,
Dermatologue, Lennik.
Dr Janique Geukens,
Dermatologue, Beringen.

19.15h-20.15h

- "Fitness sur ordonnance" dans l'approche pluridisciplinaire d'affections chroniques en milieu hospitalier ainsi qu'en ambulatoire.
Mr Yves Devos,
Spécialiste du mouvement et auteur de l'ouvrage "Fitness sur Ordonnance".

Mardi 27 novembre 2018:

- pas de symposium

Mercredi 28 novembre 2018

18.15h-20.15h

- Concertation médico-pharmaceutique 2018-2019 (rubrique "éthique et économie").
Pharmacien Charles Ronlez,
ex-Président de l'Association Pharmaceutique Belge.

Jeudi 29 novembre 2018

18.15h-19.00h

- La santé du médecin et du pharmacien.
Pr.dr.ir. Luc Lambrecht,
Interniste, Gent, ex-Président European Health.

19.00h-20.15h

- La protection des médecins et pharmaciens dans la pratique (rubrique "éthique et économie").
Dr. Stefaan Deneweth,
Expert judiciaire, Chirurgien orthopédique, Buizingen.

Médecin responsable:

Dr Jean-Marie Massart

(INAMI 1-23889-77-004)

ACCRÉDITATION DEMANDÉE

MEDI-SPHERE

PharmaSphere

Le SPÉCIALISTE
L'actualité des médecins spécialistes

Frank DEVOS
REIZEN

Inscription en ligne: <https://goo.gl/qWNwyz> (<https://frankdevosreizen.be/fr-be/huitieme-symposium-general-de-medecine-et-de-pharmacie>)

Flexofytol[®] PLUS



Encore PLUS COMPLET
pour les **ARTICULATIONS,
MUSCLES & TENDONS**

**ACTION
RENFORCÉE**

CURCUMA BIO-OPTIMISÉ
2.100 x plus biodisponible*

+ BOSWELLIA SERRATA
standardisé en
acides boswéliques

+ VITAMINE D

NOUVEAU



56 comprimés : CNK 3738-218 ■ Prix public conseillé : 19,90€
182 comprimés : CNK 3738-200 ■ Prix public conseillé : 54,90€

* Résultats étude clinique phase 1 - juin 2018

Votre santé par les plantes

www.flexofytol.be



Tilman[®]