



Dr. Jean-Luc Tremblay

TROUSSE PRATIQUE

PRÉSENTATION

La rhumatologie est probablement la spécialité médicale ayant connu la plus grande effervescence au cours des dernières décennies. Les patients peuvent maintenant bénéficier d'une multitude de traitements efficaces. On est bien loin de l'époque où la seule alternative était la Prednisone ou les AINS... Les choix thérapeutiques sont maintenant multiples.

L'usage d'agents affectant le système immunitaire peut soulever différentes craintes auprès des patients. Il faut prendre le temps d'expliquer les alternatives, les bénéfices attendus et les rassurer sur les possibles effets secondaires. Il faut de plus surveiller les analyses sanguines périodiquement pour détecter de potentiels effets indésirables.

Plus que jamais, la collaboration avec une équipe multidisciplinaire devient essentielle afin de mieux seconder le patient au cours de sa maladie. Étant donné l'étendue des informations à maîtriser, ce document fut créé afin d'y synthétiser l'information pertinente à retenir concernant divers traitements utilisés en rhumatologie. Ainsi, le personnel infirmier ou autres professionnels assistant le rhumatologue pourront plus facilement retrouver l'information recherchée lorsqu'ils auront des informations à prodiguer aux patients, des analyses sanguines à surveiller, etc.

La Trousse Pratique en Rhumatologie comprend deux parties, soit la section sur les tests de laboratoire et la section sur les traitements. Dans chacune de ces parties, vous retrouverez la théorie associée à celles-ci ainsi que des Outils Pratiques qui vous permettront d'accéder rapidement à l'information dont vous aurez besoin sur une base régulière.

J'espère que cette « Trousse Pratique en Rhumatologie » vous permettra d'approfondir vos connaissances en rhumatologie et deviendra votre outil de référence favori.

Jean-Luc Tremblay, Rhumatologue.



REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements à Laurie Plamondon-Lemieux, Julie Robindaine, Martine Robichaud et Jennifer Charland, qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté de me rencontrer et de répondre à mes questions durant mes recherches.

Enfin, je remercie ma famille qui a toujours été là pour moi. Le soutien inconditionnel de mes proches et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Jessie Faublay

Création



MERCI À NOS COMMANDITAIRES

COMMANDITAIRES MAJEURS

abbvie

AMGEN®



Lilly



 NOVARTIS

Pfizer

SANDOZ

SANOFI GENZYME 

AUTRES COMMANDITAIRES





SECTION 2

LES TRAITEMENTS

SECTION 2 LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES	5
2.1 LES PRINCIPES DE BASE DU TRAITEMENT	5
2.2 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES RELATIVES À L'ENSEIGNEMENT AUX PATIENTS...	5
2.3 LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS).....	8
2.3.1 RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX	8
2.3.2 EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES	9
2.3.3 AUTRES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES	11
2.3.4 CAS PARTICULIER.....	12
2.4 LES GLUCOCORTICOÏDES.....	13
2.4.1 RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX	13
2.4.2 EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES	14
2.4.2.1 Effets secondaires associés à de faibles doses de glucocorticoïdes	14
(< 7.5 mg/jour pour < 3 mois)	14
2.4.2.2 Effets secondaires associés à un usage chronique	15
(> 3 mois) ou fortes doses de corticothérapie (>7.5 mg/jour)	15
2.5 LES ANTI-RHUMATISMAUX MODIFICATEURS DE LA MALADIE (ARMM).....	17
2.5.1 LES ANTIMALARIQUES : HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL®) / CHLOROQUINE (ARALEN®).....	17
2.5.1.1 Renseignements généraux	17
2.5.1.2 Effets secondaires possibles et précautions particulières.....	17
2.5.1.3 Cas particuliers	18
2.5.1.4 Modalité de suivi	18
2.5.2 SULFASALAZINE (SALAZOPYRIN®)	19
2.5.2.1 Renseignements généraux	19
2.5.2.2 Effets secondaires possibles.....	19
2.5.2.3 Cas particuliers	20
2.5.2.4 Modalité de suivi	20
2.5.3 MÉTHOTREXATE.....	21
2.5.3.1 Renseignements généraux	21
2.5.3.2 Effets secondaires possibles.....	22
2.5.3.3 Cas particuliers	24
2.5.3.4 Modalité de suivi	25
2.5.4 LEFLUNOMIDE (ARAVA®)	28
2.5.4.1 Renseignements généraux	28
2.5.4.2 Effets secondaires possibles.....	28
2.5.4.3 Cas particuliers	29
2.5.4.4 Modalité de suivi	29
2.5.5 AZATHIOPRINE (IMURAN®)	31
2.5.5.1 Renseignements généraux.....	31
2.5.5.2 Effets secondaires possibles.....	33
2.5.5.3 Cas particuliers	34
2.5.5.4 Modalité de suivi	35
2.5.6 MYCOPHÉNOLATE MOFETYL (CELLCEPT®) ET MYCOPHÉNOLATE SODIQUE (MYFORTIC®)	36
2.5.6.1 Renseignements généraux	36
2.5.6.2 Effets secondaires possibles.....	37
2.5.6.3 Cas particuliers	37
2.5.6.4 Modalité de suivi	38
2.6 LES TRAITEMENTS DE DEUXIÈME LIGNE : AGENTS BIOLOGIQUES ET PETITES MOLÉCULES.....	38
2.6.1 RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX	38
2.6.1.1 Qu'est-ce qu'un agent biologique?	43

2.6.1.2	Qu'est-ce qu'un agent biosimilaire?	44
2.6.1.3	Qu'est-ce qu'un traitement de type « Petite Molécule » ?.....	45
2.6.1.4	À considérer avant de débuter un traitement de 2 ^{ème} ligne.....	45
2.6.1.5	Principe de la demande de médicament d'exception et de son remboursement	46
2.6.1.6	Programme de support au patient.....	47
2.6.2	EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES.....	47
2.6.3	CAS PARTICULIERS	51
2.7	LES AGENTS BIOLOGIQUES UTILISÉS EN PAR, A.PSO. ET S.A.	52
2.7.1	ANTI-TNF	52
2.7.1.1	Renseignements généraux	52
2.7.1.2	Effets secondaires possibles.....	53
2.7.1.3	Modalité de suivi	54
2.7.2	ANTI IL-1	55
2.7.2.1	Renseignements généraux	55
2.7.2.2	Effets secondaires possibles.....	55
2.7.2.3	Modalité de suivi	56
2.7.3	ANTI IL-6	57
2.7.3.1	Renseignements généraux	57
2.7.3.2	Effets secondaires possibles.....	57
2.7.3.3	Modalité de suivi	58
2.7.4	ANTI IL-12/23	59
2.7.4.1	Renseignements généraux	59
2.7.4.2	Effets secondaires possibles.....	59
2.7.4.3	Modalité de suivi	60
2.7.5	ANTI IL-17	61
2.7.5.1	Renseignements généraux	61
2.7.5.2	Effets secondaires possibles.....	61
2.7.5.3	Modalité de suivi	62
2.7.6	MODULATEUR DE LA CO-STIMULATION DU LYMPHOCYTE T	63
2.7.6.1	Renseignements généraux	63
2.7.6.2	Effets secondaires possibles.....	64
2.7.6.3	Modalité de suivi	64
2.7.7	RITUXIMAB (RITUXAN).....	65
2.7.7.1	Renseignements généraux	65
2.7.7.2	Effets secondaires possibles.....	65
2.7.7.3	Modalité de suivi	67
2.7.8	EN RÉSUMÉ	68
2.8	LES PETITES MOLÉCULES	69
2.8.1	INHIBITEURS DU JAK	69
2.8.1.1	Renseignements généraux	69
2.8.1.2	Effets secondaires possibles.....	71
2.8.1.3	Modalité de suivi	74
2.8.2	INHIBITEURS DU PDE4.....	75
2.8.2.1	Renseignements généraux	75
2.8.2.2	Effets secondaires possibles.....	75
2.8.2.3	Modalité de suivi	76
2.9	AUTRES AGENTS BIOLOGIQUES UTILISÉS EN RHUMATOLOGIE.....	77
2.9.1	ANTI BLYS.....	77
2.9.1.1	Renseignements généraux	77
2.9.1.2	Effets secondaires possibles.....	77
2.9.1.3	Modalité de suivi	79
2.9.2	ANTI IL-5 (MEPOLIZUMAB).....	80
2.9.2.1	Renseignements généraux	80

2.9.2.2 Effets secondaires possibles.....	80
2.9.2.3 Modalité de suivi	81
2.10 LES TRAITEMENTS DE L'OSTÉOPOROSE	82
2.10.1 SUPPLÉMENTS DE CALCIUM.....	82
2.10.2 SUPPLÉMENTS DE VITAMINE D.....	84
2.10.2.1 Modalité de suivi	84
2.10.3 LES BISPHOSPHONATES (ALENDRONATE, RISÉDRONATE, ACIDE ZOLÉDRONIQUE).....	85
2.10.3.1 Effets secondaires possibles.....	86
2.10.3.2 Cas particuliers	88
2.10.3.3 Modalité de suivi	89
2.10.4 DÉNOSUMAB (PROLIA®).....	91
2.10.4.1 Effets secondaires possibles.....	92
2.10.4.2 Cas particuliers	93
2.10.4.3 Modalité de suivi	93
2.10.5 TÉRIPARATIDE (FORTEO®).....	94
2.10.5.1 Effets secondaires et précautions particulières.....	95
2.10.5.2 Modalité de suivi	96
2.10.6 ROMOSUZUMAB (EVENITY®).....	97
2.10.6.1 Effets secondaires possibles.....	97
2.10.6.2 Cas particuliers	98
2.10.6.3 Modalité de suivi	98
2.11 LES MÉDICAMENTS UTILISÉS POUR TRAITER LA GOUTTE	100
2.11.1 COLCHICINE	100
2.11.1.1 Effets secondaires possibles.....	100
2.11.1.2 Modalité de suivi	101
2.11.2 ALLOPURINOL (ZYLOPRIM®).....	102
2.11.2.1 Effets secondaires possibles.....	102
2.11.2.2 Modalité de suivi	102
2.11.3 FEBUXOSTAT (ULORIC®).....	103
2.11.3.1 Effets secondaires possibles.....	103
2.11.3.2 Modalité de suivi	103
2.12 LES PONCTIONS / INFILTRATIONS	105
2.12.1.1 Effets secondaires possibles.....	106
2.13 TABLE DES ILLUSTRATIONS	108
2.14 LISTE DES TABLEAUX.....	108
2.15 OUTILS PRATIQUES.....	109
2.15.1 DISTINGUER L'ARTHRITE ET L'ARTHROSE.....	109
2.15.2 ARTHRITE, MALADIES AUTO-IMMUNES ET TRAITEMENTS.....	111
2.15.3 ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS).....	113
2.15.4 GLUCOCORTICOÏDES.....	114
2.15.5 ANTIMALARIQUES	116
2.15.6 SULFAZALAZINE.....	117
2.15.7 METHOTREXATE	118
2.15.8 LEFLUNOMIDE	120
2.15.9 MYCOPHENOLATE.....	121
2.15.10 ANTI-TNF.....	123
2.15.11 ANTI-IL 1.....	125
2.15.12 ANTI-IL 6.....	127
2.15.13 ANTI-IL 17.....	129
2.15.14 ABATACEPT	131
2.15.15 RITUXIMAB	133
2.15.16 INHIBITEURS DU JAK.....	135
2.15.17 OSTÉOPOROSE.....	137

2.15.18 GOUTTE	138
2.15.19 PONCTION ET INFILTRATIONS	140

SECTION 2 | LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

2.1 LES PRINCIPES DE BASE DU TRAITEMENT

Au sein de l'équipe médicale, vous aurez probablement à offrir différentes explications sur la maladie et ses traitements. Il est primordial que le patient comprenne bien le rôle de chacun de ses médicaments.

Cette section présente une revue des principaux traitements pharmacologiques utilisés dans le traitement des arthropathies inflammatoires et de l'ostéoporose. Pour chacun, vous y retrouverez des informations relatives à la posologie usuelle, au délai d'action, aux bénéfices attendus et aux effets secondaires possibles.

Ce document de base fut rédigé avec l'intention d'y intégrer le plus d'informations possible afin de servir de manuel de référence pour parfaire vos connaissances. Des fiches aide-mémoires pourront également être consultées rapidement lorsque vous discuterez des traitements proposés avec les patients.

Les différents analgésiques tel que l'acétaminophène, les narcotiques et les co-analgésiques comme l'amitriptyline, le prégabaline, et autres, ne seront pas discutés dans ce document.

2.2 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES RELATIVES À L'ENSEIGNEMENT AUX PATIENTS.

Les patients manifestent souvent leur perception que l'arthrite est un problème commun. Ils confondent couramment l'arthrite, l'arthrose, et l'ostéoporose...

Il est souvent nécessaire de faire une mise au point. L'arthrite se distingue des autres douleurs communes telles que les tendinites, les douleurs liées à une surutilisation ou une mauvaise posture, l'arthrose, etc... Elle n'est pas liée au vieillissement. Elle peut être plutôt vue comme une réaction inflammatoire inappropriée qui s'attaque aux articulations ou à d'autres parties du corps.

Non traitée, l'arthrite peut engendrer une destruction articulaire et des dommages irréversibles. Heureusement, contrairement à l'arthrose, des traitements existent pour contrôler la maladie et en prévenir les conséquences. La bonne compréhension du patient par rapport à l'utilité de chacun de ces médicaments est essentielle à une bonne adhérence au traitement.

L'outil « **Distinguer l'arthrite et l'arthrose.** » vulgarise la distinction entre ces deux conditions. Au verso, on y retrouve les conseils généraux pouvant être prodigués au patient, en insistant sur ce qu'il peut faire pour améliorer sa situation d'un point de vue non-pharmacologique. On y retrouve également les principes thérapeutiques de base, permettant de distinguer les médicaments pour soulager la douleur à court terme, des agents de rémission de l'arthrite.

L'outil « *Erreur ! Source du renvoi introuvable.* » offre une analogie entre le système immunitaire hyperactif et une troupe de soldats incontrôlables. Cela introduit la nécessité d'utiliser des médicaments pour « calmer » le système immunitaire et rétablir l'équilibre. Au verso, une représentation schématique du mode d'action des agents de rémission et des biologiques est offerte.

Truc pour vulgariser l'arthrite et ses traitements

Pour permettre de bien expliquer le rôle de chacun des traitements, voici quelques formulations utilisées en pratique.

Pour les patients qui ont l'impression que l'arthrite est causée par un système immunitaire « trop faible » et qu'ils n'auront « plus de défense contre les infections » sous traitement. Au contraire, dans l'arthrite, le système immunitaire est hyperactif et s'attaque aux articulations. Le traitement vise à ramener l'inflammation à la normale, tout en limitant le plus possible la survenue d'effets secondaires.

Les AINS ou la Prednisone sont des médicaments « qui éteignent le feu » ou « les pompiers ». Ils agissent rapidement, en quelques heures ou quelques jours. Les agents de rémission ou les agents biologiques « gardent le feu éteint » mais prennent quelques mois à agir. Il n'y aura pas de conséquence immédiate si une dose est oubliée mais le traitement sera moins efficace si la médication n'est pas prise régulièrement.

Les agents de rémission de l'arthrite « amortissent » ou « atténuent légèrement » le système immunitaire pour le ramener à une activité normale mais ne le bloque pas complètement.

Dans la première année de traitement de l'arthrite, les visites médicales sont plus fréquentes et on recommandera une modification des traitements jusqu'à ce que l'on trouve ceux qui conviennent le mieux pour maîtriser la maladie. Si les premiers traitements n'offrent pas les effets escomptés, des alternatives existent. Il est courant qu'on ait éventuellement à utiliser deux agents de rémission simultanément pour obtenir de meilleurs résultats.

On vise à contrôler l'inflammation avec les agents de rémission, à dose suffisante pour contrôler l'arthrite, mais, il est possible que vous deviez avoir recours à l'acétaminophène ou l'AINS au besoin en cas de petites poussées d'arthrite. Si l'AINS vous soulage bien ce n'est pas alarmant mais si vous présentez une poussée importante tels que des gonflements articulaires et/ou une raideur matinale prolongée, le traitement de fond pourra être révisé.

Les agents biologiques, tels que l'Anti-TNF, IL-6, etc..., bloquent spécifiquement un mode de communication entre les globules blancs, en bloquant une protéine impliquée dans l'inflammation. Par contre ces globules blancs peuvent encore communiquer en produisant d'autres protéines. C'est pourquoi ils peuvent contrôler l'arthrite tout en laissant une capacité au système immunitaire de se défendre contre les infections. C'est un peu comme si on coupe la ligne fixe du téléphone à la maison. Cela sera un peu plus difficile de communiquer avec l'extérieur mais il reste encore le cellulaire, courriel, télécopieur, sortir appeler à l'aide, etc.

Pourquoi ajouter un ARMM si l'AINS ou la Prednisone soulage bien? Ces médicaments soulagent les symptômes inflammatoires mais ils n'empêchent pas la maladie de progresser, de causer des dommages articulaires (« de crochir »). De plus, même si la Prednisone est sécuritaire à court terme, elle engendre plusieurs effets secondaires à long terme.

Le principal objectif du médicament est de soigner la maladie. En général, les chances sont bien plus grandes que le médicament soit efficace et bien toléré que de voir se développer un effet secondaire grave. Pour dédramatiser les risques d'effets secondaires, je compare souvent l'utilisation d'un médicament avec le risque de prendre l'avion. Lorsque l'on achète un billet d'avion, on ne nous soumet pas une liste de tous les accidents d'avion ou troubles mécaniques qui sont survenus dans l'histoire de l'aviation. Tout le monde sait qu'il peut y avoir des turbulences ou divers problèmes en cours de route mais, habituellement, on se rend à bon port

sans difficulté. C'est un peu la même chose avec la médication utilisée. Elle offre habituellement de grands bénéfices pour contrôler l'arthrite et celle-ci est souvent bien tolérée. Le risque d'effets secondaires demeure faible mais s'ils surviennent, on pourra réajuster la médication.

Avant sa commercialisation, un médicament est soumis à une évaluation rigoureuse pour démontrer sa valeur thérapeutique et documenter ses potentiels effets secondaires. Les compagnies pharmaceutiques soumettent ensuite les résultats de leur étude à Santé Canada afin d'obtenir leur approbation pour qu'il soit commercialisé au Canada. Si les risques surpassaient les bénéfices, la médication ne serait pas approuvée par Santé Canada.

En ostéoporose, on compare l'os à un mur de brique. Le Calcium et la vitamine D sont de la brique et le médicament est le mortier pour tout solidifier. Les deux sont essentiels au traitement.



2.3 LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

2.3.1 RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

INDICATION

Les AINS sont des médicaments utilisés pour soulager la douleur et/ou l'inflammation dans une multitude de maladies rhumatismales ou autres conditions douloureuses.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, par exemple, il s'agit d'un traitement d'appoint pour atténuer les symptômes à court terme mais l'AINS ne permettra pas de contrôler la maladie, contrairement aux agents de rémission de l'arthrite ou les agents biologiques.

MÉCANISME D'ACTION

Pour comprendre l'effet anti-inflammatoire des AINS, je vous simplifie le rôle des prostaglandines et de la cyclo-oxygénase dans l'organisme :

- Les prostaglandines sont des protéines ayant plusieurs rôles vitaux dans l'organisme. Leur production est régulée par les enzymes cyclooxygénase 1 (COX-1) et cyclooxygénase 2 (COX-2).
- La COX-1 est distribuée partout dans l'organisme et est impliquée dans la production de prostaglandines nécessaire à plusieurs fonctions vitales telle que la protection de la muqueuse gastrique et intestinale contre les ulcérations. Elle agit également sur l'agrégation plaquettaire et la réparation tissulaire.
- La COX-2 est retrouvée dans quelques organes, notamment au niveau rénal. Sa production systémique peut être induite dans certaines conditions, ce qui stimule la production de prostaglandines pro-inflammatoires.
- La COX-1 et la COX-2 sont toutes deux impliquées dans la gestion de la perfusion rénale et du contrôle du taux de filtration glomérulaire. Elles influencent la fonction cardiovasculaire et artérielle.

Ainsi, l'effet anti-inflammatoire des AINS est médié par une diminution de production de prostaglandines impliquées dans le processus inflammatoire. Par contre certains effets secondaires s'expliquent par une diminution de production de prostaglandines nécessaires aux fonctions vitales de l'organisme.

Les AINS dits traditionnels (ou non sélectifs) inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2, ce qui explique certaines complications, notamment leur risque d'ulcérations gastro-intestinale.

Les COXIBs (ou AINS COX-2 sélectifs) inhibent spécifiquement la COX-2, ainsi, ils occasionnent moins d'ulcération gastro-intestinale car ils n'inhibent pas les prostaglandines impliquées dans la protection de la muqueuse gastrique et intestinale.

Les COXIBs ne sont pas nécessairement plus efficaces que les AINS traditionnels mais ils sont associés à moins de complication gastro-intestinale.

NOM GÉNÉRIQUE et NOM COMMERCIAL

Des dizaines d'AINS sont disponibles sur le marché au Canada. On retrouve, entre autres :

- AINS traditionnels (non sélectifs)
 - Acide acétylsalicylique (Aspirine®, Entrophen®, Novasen®)
 - Naproxène (Naprosyn®, Aleve®, entre autres)
 - Ibuprofène (Motrin®, Advil®)
 - Diclofénac (Voltaren®)
 - Indométacine (Indocid®)
- COXIBs (COX-2 sélectifs) :
 - Celecoxib (Celebrex®)



Si le patient est sous anti-inflammatoire (AINS), rappelez-lui d'éviter ceux en vente libre tel que l'ibuprofène (Aleve, Motrin, Advil).

DÉLAI D'ACTION

Le délai d'action et l'efficacité analgésique d'un anti-inflammatoire peut varier d'une personne à l'autre. Idéalement, la prise d'un comprimé devrait soulager le patient dans les heures qui suivent mais il faut parfois les prendre régulièrement pour qu'ils offrent un effet anti-inflammatoire adéquat.

En général, on considère que l'effet anti-inflammatoire est maximal après 7 à 10 jours. Certains patients répondent mieux à un anti-inflammatoire plutôt qu'à un autre.

POSOLOGIE

Afin de diminuer les potentiels effets secondaires, on utilisera la plus faible dose possible. Les doses varient d'un AINS à l'autre mais on recommande habituellement d'utiliser l'AINS au besoin, si douleur.

Exception : Dans la spondylite ankylosante, le patient peut être éligible à obtenir un remboursement d'un agent biologique si l'usage séquentiel de 2 AINS à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie. Dans ce contexte, on recommandera donc un usage régulier de l'AINS afin de répondre aux critères de remboursement, même s'il ne soulage pas nécessairement de manière optimale.

2.3.2 EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES

Intolérance digestive

Au niveau digestif, les AINS peuvent occasionner des douleurs abdominales, nausées ou diarrhées. Ils sont habituellement mieux tolérés s'ils sont pris pendant le repas.

Les ulcérations ou perforations gastro-intestinales représentent une complication typique liée aux AINS. Le patient pourra présenter des douleurs abdominales importantes, une hématurie ou du méléna mais dans la majorité des cas, la seule manifestation sera une anémie ferriprive d'installation plus ou moins rapide chez un patient asymptomatique.

Chez l'individu sans facteurs de risque, on estime que le taux de complications gastro-intestinales graves liées aux AINS traditionnels, telle qu'une ulcération ou une perforation, est de 1% si l'AINS traditionnel est pris à dose maximale pendant 1 an. Certaines personnes sont plus (tableau 1) et devrait recevoir soit un coxib, ou un AINS avec cytoprotecteur.

À noter qu'il n'y a pas de corrélation entre l'intolérance digestive à l'AINS et taux de complications gastro-intestinales graves. L'avantage incontestable des COXIB par rapport aux AINS traditionnels est de réduire significativement ce risque de complications gastro-intestinales graves.

FACTEURS DE RISQUES DE COMPLICATIONS GASTRO-INTESTINALES LIÉES À L'USAGE DES AINS.

- Âge
- Risque modéré de 65 à 75 ans et com élevé au-dessus de 75 ans.
- Usage simultané de plus d'un AINS.
- Antécédents d'ulcus peptique.
- Plusieurs co-morbidités.
- Ajouts de certain type de médicaments comme des corticostéroïdes, des antiplaquetaires, des anticoagulants et des antidépresseurs ISRS.

Tableau 1 Facteurs de risques de complications gastro-intestinales liées à l'usage des AINS.

Utilisation d'une médication cytoprotectrice

Pour un patient **sans facteur de risque** gastro-intestinal:

Un AINS traditionnel peut être utilisé sans nécessairement avoir à ajouter une médication cytoprotectrice (ex : Losec®, Nexium®, Pantoloc®, Prevacid®).

Pour un patient **avec risque** de complications gastro-intestinales **modéré**: considérer soit prescrire un AINS traditionnel combiné à une médication cytoprotectrice, soit prescrire un COXIB.

Pour un patient **avec haut risque** de complications gastro-intestinales, chez par exemple, une personne âgée de plus de 75 ans, avec antécédents d'ulcus peptique compliqué ou sous anticoagulant : considérer combiner un COXIB à une médication cytoprotectrice.

Complication rénale

Les AINS et les COXIBs présentent tous les deux un risque de complication rénale telle que l'hypertension, l'hyperkaliémie et des œdèmes périphériques. Cela est dû à leur effet sur la perfusion rénale et le taux de filtration glomérulaire.

L'effet est habituellement négligeable chez un individu sain mais certaines personnes sont plus à risque de complications rénales (tableau 2).

FACTEURS DE RISQUE DE COMPLICATIONS RÉNALES LIÉES À L'UTILISATION DES AINS.

- Âge
- Cirrhose
- Hypertension artérielle
- Insuffisance rénale chronique
- Insuffisance cardiaque
- Médicaments : diurétiques, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), lithium, AINS en vente libre en plus d'AINS prescrit.

Tableau 2 Facteurs de risques de complications rénales liées à l'usage des AINS.

L'INESS a émis certaines recommandations dans le suivi de patients à risque de complications rénales liées à l'usage d'un AINS¹:

Pour un patient ayant **une insuffisance rénale chronique modérée** (CICr entre 30 à 60 cc/min):
Procéder à un contrôle de la créatinine et du potassium à une semaine et un mois suivant le début de l'AINS ou du COXIB.

Pour un patient avec **tendance à l'hyperkaliémie** :
Contrôler le potassium à 3 - 5 jours.

Pour patient dont **l'hypertension artérielle est bien contrôlée** :
Aviser le patient de mesurer la tension artérielle à domicile.

Pour un patient ayant **une insuffisance rénale chronique sévère** (CICr < 30 cc/min) ou **une hypertension mal contrôlée** :
Éviter les AINS ou COXIBs.

¹ **Algorithme d'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, Conseil du médicament, Gouvernement du Québec, 2010

Le risque cardio-vasculaire

Par leur effet sur la tension artérielle et la rétention hydrosodée, les AINS et les COXIBs peuvent occasionner des complications cardiovasculaires telles qu'un infarctus, un accident vasculaire cérébral, une ischémie cérébrale transitoire ou une insuffisance cardiaque décompensée.

Pour une personne généralement en bonne santé, le risque cardiovasculaire sera faible.

Une précaution particulière doit être prise chez les patients avec antécédents ou facteurs de risque de maladie cardiovasculaire telles que le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle, antécédents familiaux positifs, DLPD, etc....

Il est probablement prudent d'éviter les AINS chez les patients présentant une maladie coronarienne sévère.

Il faut éviter l'usage AINS si le patient présente une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection inférieure à 30%.

Les COXIBs et le risque cardiovasculaire supplémentaire

Sans entrer dans un large débat sur les risques cardiovasculaires spécifiques aux COXIBs, une controverse existe à savoir s'ils présentent un risque supplémentaire par rapport aux AINS traditionnels.

En 2016, Santé Canada a procédé à l'examen de l'innocuité du Célécoxib et a établi que ses bienfaits globaux continuent d'être supérieurs à ses risques lorsqu'utilisé conformément aux recommandations. Cependant, on souligne qu'à des doses supérieures à 200 mg par jour, le Célécoxib peut être associé à un risque accru d'effets secondaires graves comme des troubles cardiaques ou un AVC, particulièrement chez les patients qui présentent des facteurs de risques de maladie cardiaque ou chez ceux qui prennent le médicament pendant plus de 18 mois. L'organisme recommande d'utiliser une dose inférieure du médicament soit 200 mg ou moins par jour, et ce, en particulier chez les patients qui présentent une maladie cardiaque préexistante ou des facteurs de risque pour une telle maladie.

Concernant les patients à risque faible ou modéré de maladie coronarienne, j'explique habituellement qu'une prise régulière de l'AINS pourrait potentiellement être associée à une augmentation du risque de complications cardiovasculaires d'environ 1%. Mais il faut tenir compte des bénéfices que le médicament procure au patient. Il ne faut pas prendre la médication inutilement si cela ne soulage pas la douleur ou si l'Acétaminophène est suffisant. À l'inverse, si la prise de l'AINS améliore significativement les capacités du patient et sa qualité de vie, le risque cardiovasculaire devient probablement négligeable.

Puisque le Célécoxib a été particulièrement cité dans les médias comme étant associée à une augmentation du risque cardiovasculaire, on rappelle au patient que le principal avantage du Célécoxib est de diminuer significativement le risque de complications gastro-intestinales.

L'étude PRECISION, regroupant plus de 24,000 patients à risque de maladie coronarienne nécessitant la prise régulière d'un AINS², a démontré que le taux de complications cardiovasculaires demeure faible. Soit environ 1% par année. L'étude n'a pas démontré de différence de complications cardiovasculaires entre le Célécoxib, le Naproxen et l'Ibuprofène. Par contre, les patients sous Célécoxib ont présenté moins de complications gastro-intestinales.

2.3.3 AUTRES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Exacerbation de l'asthme

Environ 10% des patients asthmatiques ressentiront une détérioration de la fonction pulmonaire ou aggravation de l'asthme sous AINS.

Urticaire ou angioedème

Survient rarement, dans moins de 1% des cas. Éviter les AINS si un patient a fait une anaphylaxie à l'Aspirine ou à un autre AINS. Au besoin, référer en allergologie pour tester la prise du médicament dans un contexte sécuritaire.

² Nissen SE, Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis N Engl J Med 2016;375:2519-29.

Éruptions cutanées

Particulièrement associé au Celebrex (sulfamidé).

Perturbation du bilan hépatique

Le risque global d'élévation des ALT suite à la prise d'un AINS est généralement faible (3-23/100,000). Le Diclofenac est particulièrement associé à une élévation des enzymes hépatiques (2-4% des patients peuvent élever AST/ALT plus de 3x la normale³ et des cas d'hépatotoxicité sévères ont été rapportés). L'Ibuprofen et le Sulindac sont aussi reconnus comme potentiellement plus hépatotoxiques.

2.3.4 CAS PARTICULIER

Grossesse

Les AINS n'entraînent pas de malformations congénitales et peuvent être utilisés de manière sécuritaire en début de grossesse. Leur usage est cependant contre-indiqué au cours du troisième trimestre car ils peuvent occasionner une fermeture prématurée du canal artériel au fœtus

Messages clés à transmettre au patient à propos des AINS

Les AINS sont utiles pour atténuer le gonflement, la raideur et la douleur articulaire.

Ils peuvent être pris au besoin mais pas nécessaire de les prendre si vous ne ressentez pas de douleur ou si l'acétaminophène vous soulage bien.

Les AINS peuvent occasionner des ulcères d'estomac. Il se peut que le médecin prescrive un médicament pour protéger l'estomac à prendre au besoin ou régulièrement, selon les instructions du médecin. Vous devez les prendre en mangeant pour mieux les tolérer.

Les AINS peuvent occasionner une élévation de la tension artérielle. Avisez-nous au besoin.

Le Celebrex n'est pas nécessairement le plus puissant AINS mais il est le plus sécuritaire. Il occasionne beaucoup moins d'ulcères d'estomac.

Une controverse existe à savoir si l'usage d'AINS puisse augmenter le risque de maladies cardiovasculaires comme un infarctus, un ACV, etc... Globalement, ce risque est faible et si cela améliore votre qualité de vie, les bienfaits du traitement sont plus importants que les risques. Par contre, ne le prenez pas pour rien si vous n'en ressentez pas de bénéfices.



³ Anelli MG Old and new antirheumatic drug and the risk of hepatotoxicity. The Drug Monit. Vol 34, No6, dec 2012, p622-628... mais Livertox dit 2-4%...

2.4 LES GLUCOCORTICOÏDES

2.4.1 RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

HISTORIQUE

En 1948, le Dr Philip Showalter Hench a mérité le prix Nobel de la médecine pour sa découverte sur les hormones surrénaliennes, leur structure et leurs effets biologiques. Il a notamment démontré l'effet bénéfique des corticostéroïdes dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Malheureusement, quelques années plus tard, on a constaté que les corticostéroïdes pouvaient engendrer une multitude d'effets secondaires, ce qui en limitent son utilisation.

DÉLAI D'ACTION

Le puissant effet anti-inflammatoire des corticostéroïdes agit rapidement, en quelques heures ou quelques jours, selon la dose utilisée.

INDICATION ET DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

Les glucocorticoïdes sont utilisés dans une multitude de conditions médicales telles que pour l'Asthme, la polyarthrite rhumatoïde (PAR), le lupus érythémateux disséminé (LED), la myosite, la vasculite systémique, la glomérulonéphrite, la maladie inflammatoire intestinale, etc.

Ils peuvent être administrés par voie orale, intraveineuse, topique ou en forme inhalée. Les doses de corticostéroïdes varient selon la voie d'administration et l'indication thérapeutique.

Les effets secondaires associés aux glucocorticoïdes varieront selon la dose et la durée du traitement. Il s'agit d'un continuum mais la littérature distingue habituellement les faibles doses et les fortes doses de la manière suivante :

Faibles doses : < 7.5 mg/jour, pour moins de 3 mois.

Fortes doses : ≥ 7.5 mg/jour ou d'une durée de plus de 3 mois.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, de faibles doses, par exemple 10mg, sevré sur 4 à 6 semaines, sont habituellement suffisantes pour contrôler les symptômes qui n'auraient pas été soulagés par les AINS. Il s'agit d'un traitement qui soulagera temporairement le patient, d'ici à ce que les agents de rémission de l'arthrite puissent mieux contrôler la maladie. Certaines conditions comme une vasculite systémique ou un LED sévère nécessitent des doses d'attaque plus fortes. On peut parler ici de Prednisone 1mg/Kg ou « Pulses » de Solumédrol intraveineux.

Compte tenu de la toxicité associée aux corticostéroïdes, certains rhumatologues évitent d'administrer de la Prednisone dans le traitement de la PAR. À l'inverse, d'autres en recommandent couramment dans la prise en charge initiale de la polyarthrite, permettant un contrôle rapide des symptômes, le temps que les agents de rémission de l'arthrite fassent effet.

On recommande de prendre les corticostéroïdes le matin, afin de diminuer leur toxicité.

MÉCANISME D'ACTION

Les glucocorticoïdes agissent comme anti-inflammatoire à plusieurs niveaux :

- Ils inhibent plusieurs cytokines proinflammatoires (IL-1, IL-2, IL-6, Interferon, TNF α).
- Ils inhibent la production de la cyclooxygénase-2 (COX-2), des prostaglandines, des leukotriènes, de radicaux libres ainsi que celle du collagénase et de l'élastase.

INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les glucocorticoïdes ne présentent pas d'interaction médicamenteuse à proprement parler.

2.4.2 EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES

Certains patients présenteront davantage d'effets secondaires⁴ que d'autres. Ainsi, certains patients corticotraités à bonne dose pendant plusieurs années ne semblent pas développer d'effets secondaires tandis que d'autres peuvent présenter un faciès lunaire et une fragilité cutanée accrue après seulement quelques mois de faibles doses de corticostéroïdes.

Étonnamment, même si les glucocorticoïdes sont utilisés depuis nombre d'années, on dispose de peu d'étude de bonne qualité pour documenter précisément le risque de survenue d'effets secondaires selon la durée et la dose utilisée.

Il est cependant clair que le risque de toxicité augmente avec la dose, la durée ou si la médication est prise en dose fractionnée plutôt que quotidienne, le matin.

2.4.2.1 Effets secondaires associés à de faibles doses de glucocorticoïdes (< 7.5 mg/jour pour < 3 mois)

Diabète/intolérance au Glucose

Même à faible dose, l'hyperglycémie et une aggravation du diabète est communément retrouvée chez les patients corticotraités. Les sujets particulièrement à risque sont les patients obèses ou avec histoire familiale de diabète. Cet effet est réversible à l'arrêt de la corticothérapie.

Infections

À faible dose, sur de courtes périodes, il n'est pas clair si le risque infectieux est augmenté significativement. Par contre, si les corticoïdes sont combinés à d'autres immunosuppresseurs, tel des agents de rémission de l'arthrite et/ou un agent biologique, le risque infectieux est probablement augmenté. Les glucocorticoïdes augmentent aussi le risque de développer un zona.

Les corticostéroïdes peuvent inhiber l'apparition de fièvre, particulièrement chez la personne âgée ou les patients diabétiques.

Dans ce contexte, l'absence de fièvre n'exclut pas la possibilité d'une infection sévère.



Ulcus peptique:

Le risque d'ulcération, d'hémorragie digestive ou de perforation gastro-intestinale est faible sous corticostéroïdes. Par-contre, le risque est potentiellement quadruplé si les glucocorticoïdes sont combinés à un AINS.

Ostéoporose cortico-induite:

L'ostéoporose fait partie des effets secondaires les plus courants de la corticothérapie. On estime qu'en général, une dose de 10 mg DIE de Prednisone peut occasionner une diminution de la densité minérale osseuse de 1 à 7 % à 6 mois. Le risque de fracture ostéoporotique est significativement augmenté chez les patients corticotraités. La perte osseuse et les fractures survient particulièrement chez les femmes ménopausées mais peut affecter tous les patients.

Afin de prévenir l'ostéoporose cortico-induite, on recommande habituellement au patient des suppléments de Calcium et de vitamine D. Selon la dose de glucocorticoïdes et la durée prévue du traitement, on pourra aussi recommander un traitement préventif de l'ostéoporose (ex : Bisphosphonate).

Insuffisance surrénalienne:

L'usage chronique de glucocorticoïdes peut occasionner une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire, avec insuffisance surrénalienne secondaire (les glandes surrénales ne parviennent plus à produire les doses quotidiennes requises de cortisol).

⁴ van der Goes MC: Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR ecommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 1913–1919.

Principalement associée à l'usage de fortes doses de corticostéroïdes, cet effet secondaire a été rapporté chez certains patients n'ayant reçu que de faibles doses pour quelques mois.

À l'arrêt de la corticothérapie, l'insuffisance surrénalienne peut se manifester par une atteinte de l'état général, fatigue, arthralgies, myalgies, inappétence, douleurs abdominales, nausées, vomissements et hypotension.

Afin de prévenir la survenue de cet effet secondaire, il est prudent de sevrer la médication chez les patients corticotraités de longue date à raison de 1mg à chaque 2-4 semaines et de s'assurer que le patient ne développe pas de symptôme d'insuffisance surrénalienne. Au besoin, des analyses sanguines pourront confirmer si le patient présente une insuffisance surrénalienne ou non.

2.4.2.2 Effets secondaires associés à un usage chronique (> 3 mois) ou fortes doses de corticothérapie (>7.5 mg/jour)

En plus des effets secondaires décrits ci-haut, les patients corticotraités pour plus de trois mois ou sous fortes doses peuvent développer les effets secondaires suivants :

Obésité tronculaire, faciès lunaire (apparence dite Cushignoïde) :

Les graisses sont redistribuées au tronc et au visage, aux dépens des graisses habituellement localisées aux bras et aux jambes. Le risque est lié à l'usage de fortes doses ou d'une longue durée d'utilisation du glucocorticoïde.

Il n'est pas clair pourquoi certains développent plus rapidement cet effet secondaire que d'autres. Cet effet est en partie réversible à l'arrêt de la corticothérapie.

Atrophie cutanée, tendance aux ecchymoses spontanées :

Même de faibles doses de glucocorticoïdes utilisées sur de longues périodes occasionnent fréquemment de l'atrophie cutanée et une tendance à développer des ecchymoses. Des cas d'acné et d'hirsutisme ont été rapportés mais sont rares sous faibles doses.

Ostéonécrose ⁵:

L'ostéonécrose est occasionnée par un infarctus focal de l'os, avec nécrose osseuse secondaire. Plusieurs os peuvent être touchés mais les sites les plus communément retrouvés sont les têtes fémorales, les têtes humérales ou les condyles fémoraux. L'infarctus osseux engendre habituellement un affaissement de l'os, avec arthrose secondaire rapidement progressive.

Les glucocorticoïdes représentent un facteur de risque majeur de l'ostéonécrose, plus souvent rencontré chez les patients prenant de fortes doses (ex : > 40 mg DIE) et peut survenir dès les premiers mois de traitement. L'ostéonécrose survient rarement chez les patients utilisant des doses inférieures à 10 mg/jour mais demeure possible.

Une radiographie simple permettra de détecter les cas d'ostéonécrose avancée. En cas de doute sérieux, des techniques d'imagerie plus poussées (scintigraphie osseuse ou IRM) seront demandées. Un dépistage précoce, avant que l'articulation s'affaisse, offre un meilleur pronostic.

Il n'est pas clair si les bisphosphonates pourraient avoir un effet préventif sur la survenue d'ostéonécrose induite par les glucocorticoïdes. Le traitement consiste habituellement en un arrêt de la mise en charge de l'articulation touchée. Un avis en orthopédie est fréquemment requis afin d'évaluer si une approche chirurgicale est nécessaire.

Cataractes :

Le développement de cataracte est une complication reconnue liée à l'usage à long terme des glucocorticoïdes. On connaît mal le risque associé à la prise de petites doses mais une étude a rapporté que, dans le traitement de la PAR, des doses quotidiennes de 5 mg/jour, pris pendant 3 ans, étaient

⁵ Li-Hua L: Corticosteroid-induced Osteonecrosis of the Femoral Head: Detection, Diagnosis, and Treatment in Earlier Stages. Chinese Medical Journal | November 5, 2017 | Volume 130 | Issue 21

associées à une augmentation du risque de développer des cataracte (Risque augmenté de 2.7 fois par rapport à la population de contrôle).

Glaucome :

Le risque de développer un glaucome est faible sous corticostéroïdes mais un patient prédisposé à en développer un pourrait voir le glaucome apparaître sous corticostéroïdes.

Risques cardiovasculaires :

La prise chronique de glucocorticoïdes a été associée à l'apparition d'athérosclérose prématurée mais ce risque est difficilement quantifiable. Il n'est pas clair si l'usage de faibles doses puisse être associé à une augmentation du taux de maladie coronarienne.

Certaines études ont démontré qu'une perturbation du bilan lipidique peut survenir chez des patients prenant des doses supérieures à 10 mg/jour.

Rétention hydro-sodée:

À forte dose, les glucocorticoïdes peuvent favoriser la rétention hydrosodée et occasionner de l'œdème périphérique, aggraver l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque. Cet effet semble négligeable avec des faibles doses utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Effets Psychologiques :

Des changements d'humeur, voire l'apparition de psychose ont été rapportés chez des patients prenant de fortes doses de corticostéroïdes, même sur une courte période. Cet effet est habituellement réversible à l'arrêt de la médication.

Myopathie :

La myopathie aux corticostéroïdes est une complication reconnue de l'usage de fortes doses de glucocorticoïdes. Après quelques mois de traitement, le patient développe progressivement de la faiblesse musculaire, avec invalidité fonctionnelle. Cet effet est réversible à l'arrêt de la médication.

Messages clés à transmettre au patient à propos de la Prednisone.

La Prednisone est un traitement très efficace pour contrôler l'inflammation.

À faible dose et sur quelques semaines, les risques de complications sont très faibles.

À long terme ou à fortes doses, peut occasionner :

- Une prise de poids*
- Une fragilisation de la peau*
- Une élévation de la glycémie / déséquilibre du diabète*
- Une fragilité des os ou des fractures*
- Une susceptibilité aux infections*
- L'apparition d'une corticodépendance **

**Certains patients en ayant pris plusieurs années sont incapables de la cesser complètement car ils développent des symptômes d'insuffisance surrénalienne (fatigue, maux de ventre, maux généraux).*

Votre médecin prescrira la plus faible dose possible et, en général, essaiera d'introduire un ARMM qui agira au long terme pour contrôler la maladie avec moins d'effets secondaires.

2.5 LES ANTI-RHUMATISMAUX MODIFICATEURS DE LA MALADIE (ARMM).

2.5.1 LES ANTIMALARIQUES : HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL®) / CHLOROQUINE (ARALEN®)

2.5.1.1 Renseignements généraux

INDICATION

Les antimalariques sont des agents de rémission de l'arthrite couramment utilisés en polyarthrite rhumatoïde, LED ou diverses autres arthropathies inflammatoires.

L'hydroxychloroquine (HCQ) est la forme hydroxylée de la chloroquine. On croit qu'elle présente moins de risque de toxicité oculaire que la chloroquine (CQ). On favorise donc habituellement l'usage de l'HCQ.

DÉLAI D'ACTION

Le délai d'action des antimalariques est de 2 à 4 mois.

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

Hydroxychloroquine: 200 à 400 mg DIE. Dose maximale recommandée : 5 mg/Kg/jour.

Chloroquine: 250 mg DIE. Dose maximale recommandée: 2.3 mg/kg/jour.

2.5.1.2 Effets secondaires possibles et précautions particulières

Intolérance digestive

Nausées ou diarrhées rares. Généralement très bien toléré. Certaines formulations de générique peuvent être plus « farineuses » et difficiles à avaler mais cela se résout facilement en utilisant la formulation originale, le cas échéant.

Toxicité rétinienne

Diminution progressive du champ visuel ou difficulté à distinguer les couleurs : très rare, risque pratiquement nul à moins de 5 ans, 1% à 10 ans, et d'apparition très lente. Pourra être dépisté par un examen ophtalmologique annuel avant même que le patient ne remarque de troubles de la vision.

Parfois les patients parlent de difficulté « à faire le focus » au début du traitement mais cela s'atténue en quelques semaines et n'a rien avoir avec les complications oculaires à long terme.

Photosensibilité ou prurit

Rare. Au contraire, l'HCQ est souvent utilisé pour prévenir la photosensibilité chez des patients souffrant de LED.

Hyperpigmentation cutanée

Après plusieurs années d'usage d'antimalariques, certains patients voient l'apparition de lésions cutanées d'allure ecchymotique, suivie d'une persistance de coloration bleutée de la peau au long terme. «*Comme si les bleus ne guérissent pas*»

Myopathie aux antimalariques⁶ :

La myopathie secondaire aux antimalariques est un phénomène rare. On ne connaît pas de facteurs de risques particuliers à développer cette complication.

Elle occasionne une élévation lente et progressive des enzymes musculaires (CK), puis l'apparition de faiblesse musculaire. Des cas d'insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction cardiaque et arythmie ont été également rapportés.

⁶ Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. Ann Rheum Dis 2006;65:385-390

En cas de doute de myopathie aux antimalariques, d'abord procéder à un dosage des CK, puis électromyogramme et éventuellement une biopsie musculaire.

L'arrêt de la médication permettra la résolution de la myopathie.

Céphalées, Tinnitus, Acouphènes

Certains patients se plaignent de maux de tête ou d'acouphènes (« *oreilles qui bourdonnent* »), lorsqu'ils utilisent les antimalariques.

2.5.1.3 Cas particuliers

Grossesse

L'HCQ est considéré sécuritaire pendant une grossesse. Il y a avantage pour le fœtus à garder la maladie maternelle en rémission pendant la grossesse. On croit que le HCQ peut avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la grossesse en LED.

Infections et chirurgie

Il n'est pas nécessaire de cesser les antimalariques en cas d'infection ni de chirurgie.

2.5.1.4 Modalité de suivi

La seule précaution à suivre est l'examen ophtalmologique périodique pour dépister une possible toxicité à la rétine.

Pour un patient **sans facteurs de risques** (tableau 3) : examen de base dans la première année. Si cet examen est normal, l'examen de contrôle sera fait à 5 ans puis annuellement par la suite.

Pour un patient **avec facteurs de risques** de toxicité maculaire : procéder à un examen annuel d'emblée.

Facteurs de risques de toxicité maculaire lié à l'usage des antimalariques

- Dose supérieure aux doses maximales recommandées (HCQ 5 mg/kg/jour, CQ 2.3 mg/kg/jour).
- Prise de plus de 5 ans (risque de 1% à 10 ans)
- IRC : une diminution de 50% de la fonction rénale double le risque de toxicité oculaire des antimalariques.
- Maladie maculaire co-existante
- Usage concomitant de Tamoxifen



Tableau 3 Facteurs de risques de toxicité maculaire lié à l'usage des antimalariques.

Message essentiel à transmettre au patient à propos de l'HCQ.

Le Plaquenil est un médicament très sécuritaire. La médication est en général bien tolérée.

La seule surveillance à y apporter est l'examen de la vue à chaque année. Après 10 ans de traitement, environ 1% des patients peuvent développer des anomalies de la rétine. L'examen de la vue annuel permettra de dépister ces anomalies avant que vous ne vous en rendiez compte.

Je reçois annuellement quelques demandes de suspendre le traitement pour cause de toxicité à la rétine mais après vingt ans de pratique, je n'ai encore jamais vu de patient qui n'ait eu de séquelles au long terme.



2.5.2 SULFASALAZINE (SALAZOPYRIN®)

2.5.2.1 Renseignements généraux

INDICATION

La sulfasalazine (SSZ) est utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des spondylarthropathie séronégative et dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales.

DÉLAI D'ACTION

Lorsque la dose désirée est obtenue, le délai d'action est d'environ 4 à 8 semaines.

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

Il n'existe pas de lignes directrices précises mais la médication est habituellement mieux tolérée si on l'introduit progressivement : débiter à 500 mg DIE puis augmenter progressivement jusqu'à 1000 mg BID sur 4 à 6 semaines.

La formulation entérosoluble (EN-tabs) est habituellement mieux tolérée.

2.5.2.2 Effets secondaires possibles

Plusieurs patients présenteront des intolérances diverses à la SSZ, particulièrement à fortes doses, ce qui en limite couramment l'usage à des doses optimales.

Anomalie hématologique

Anémie sévère. Particulièrement chez les patients déficients en G6PD. Le risque d'anémie est proportionnel à la dose. Le cas échéant, cessez la SSZ immédiatement.

Des cas de neutropénie ou de thrombocytopénie ont été rapportés, dans moins de 5% de cas, surtout dans les 3 à 6 premiers mois du traitement.

Toxicité hépatique

Des cas de toxicité hépatique sévère ont été rapportés, dans moins de 5% de cas, surtout dans les premiers mois du traitement.

Intolérance digestive

Plusieurs patients présenteront des nausées, des douleurs abdominales ou des diarrhées. Les formes entérosolubles (*ENT TAB*) sont souvent mieux tolérées.

Éruption cutanée

Les patients peuvent présenter des réactions d'hypersensibilité cutanée sous SSZ.

Des cas de réactions cutanées graves, telles que le Syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées. Des éruptions érythémateuses diffuses avec desquamation ainsi qu'atteinte des muqueuses et fièvre peuvent ainsi être présentes. Le cas échéant, cesser immédiatement la médication.

Céphalée et étourdissements

Plus fréquents sous plus fortes doses et s'atténue en diminuant la dose.

Photosensibilité

Certains patients présenteront une sensibilité accrue de la peau lors de l'exposition au soleil sans que cela ne soit associé à une toxicité cutanée importante.

Coloration anormale des urines

Les urines prendront une coloration jaune-orange mais cela est sans conséquences.

Diminution réversible de la fertilité chez l'homme

Quelques cas d'infertilité ont été rapportés chez des hommes traités à la SSZ. Cet effet n'est pas permanent et se rétablit à l'arrêt du traitement.

Allergies aux sulfamidés

Éviter chez les patients allergiques aux sulfamidés

2.5.2.3 Cas particuliers

Grossesse

La SSZ est considérée sécuritaire pendant la grossesse. Plusieurs rapports de cas témoignent de grossesses de bonne évolution dans la littérature.

Infections et chirurgie

Il n'est pas nécessaire de cesser la SSZ en cas d'infection ou de chirurgie.

2.5.2.4 Modalité de suivi

L'American College of Rheumatology recommande de procéder à un bilan sanguin incluant FSC, AST et ALT aux 2 à 4 semaines pour les trois premiers mois. Par la suite les examens périodiques pourront être espacés progressivement jusqu'à des intervalles de 12 semaines.⁷

Message essentiel à transmettre au patient à propos de la Sulfasalazine.

Environ 5 à 10 % des patients pourront présenter des réactions anormales :

-Intolérance digestive (Maux de ventre, nausées, diarrhées)

-Réaction allergique. Cessez la médication si vous développez des éruptions cutanées, de la fièvre ou des démangeaisons.

-Anomalies aux prises de sang (foie et formule sanguine). Elles peuvent survenir surtout au début du traitement. Vous devrez subir les prises de sang prescrites par votre médecin.

Mis à part les réactions allergiques ou les intolérances qui peuvent survenir dans les premiers mois, la médication est habituellement très bien tolérée et sécuritaire à long terme



⁷ Singh JA: 2015 American College of Rheumatology, Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research. 2015

2.5.3 METHOTREXATE

2.5.3.1 Renseignements généraux

INDICATION

Le Methotrexate (MTX) est probablement le médicament le plus largement utilisé dans différentes arthropathies telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthropathie séronégative, la collagénose, la vasculite, etc...

Le MTX vise à mieux contrôler l'arthrite au long terme, maîtriser l'état inflammatoire, stopper les dommages et les déformations articulaires.

Son efficacité est reconnue depuis plus de 30 ans. Ses risques et bénéfices sont bien documentés. Il s'agit d'une médication efficace et sécuritaire, à condition d'y apporter un suivi approprié.

DÉLAI D'ACTION

Lorsque la dose visée est atteinte, le MTX prend environ de 6 à 8 semaines à agir pleinement.

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉE

De 5 à 25 mg, PO ou SC, pris une fois par semaine

L'utilisation du MTX par administration sous-cutanée est de plus en plus répandue car il offre une meilleure efficacité et une meilleure tolérance. À dose égale, la dose administrée par voie sous-cutanée est probablement 20% plus efficace que celle administrée par voie orale⁸ et est souvent mieux tolérée au niveau digestif.

Rassurer le patient sous Methotrexate SC.

Donner la médication par voie sous-cutanée peut parfois laisser l'impression au patient que l'arthrite est « plus grave » ou que la dose de MTX est plus forte. Il faut insister sur le fait que l'utilisation du MTX par voie sous-cutanée a plusieurs avantages, sans en augmenter les effets secondaires.



AJOUT D'ACIDE FOLIQUE

Des suppléments d'acide folique sont généralement prescrits avec le MTX (ex: 5 mg PO le lendemain du MTX) car ils diminuent la survenue d'effets secondaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des cas de myélodépression ont été signalés chez des patients recevant du MTX et du Triméthoprim-Sulfaméthoxazole (Bactrim®, Septra®), antibiotique habituellement utilisé pour traiter une infection urinaire ou pulmonaire. Cette combinaison doit être évitée.

Aux doses utilisées en rhumatologie, il n'y a pas d'interaction entre le MTX et les AINS.

Il n'y en a pas non plus entre le MTX et l'aspirine ou entre le MTX et les inhibiteurs de la pompe à proton tels que Pariet®, Prevacid®, Pantoloc®, Dexilant®, etc....

⁸ Gerolamo Bianchi - Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence Regarding Subcutaneous Versus Oral Routes of Administration *Adv Ther* (2016) 33:369–358

2.5.3.2 Effets secondaires possibles

Nausées :

Certains patients présentent des nausées qui perdurent de 12 à 24 heures suite à la prise du MTX. Habituellement légères, les nausées s'atténuent souvent au fil des semaines. La prise du MTX en soirée ou par voie sous-cutanée peut également aider à atténuer les nausées.

Diarrhées :

Certains présentent des selles molles ou des diarrhées dans les 24 à 48 h suivant la prise de MTX. Les diarrhées sont habituellement légères. Elles peuvent être atténuées par la prise de Graval® ou d'Imodium®, par la prise du MTX par voie sous-cutanée ou par une majoration des doses d'acide folique ou de Leucovorin®.

Troubles de concentration, maux de tête et fatigue

Les patients peuvent parfois ressentir des troubles de la concentration ou une fatigue importante dans les heures suivant la prise du traitement. Ce phénomène est habituellement léger, dure de 12 à 24h suivant la prise de MTX et s'atténue avec le temps. Une prise de MTX en soirée et/ou une majoration des doses d'acide folique ou de Leucovorin® peuvent atténuer ces intolérances.

Stomatite i.e. ulcérations à la bouche

La survenue d'aphtes buccaux est possible, et ce parfois, de manière importante. Le cas échéant, un gargarisme « Magique » peut être prescrit. Différentes recettes existent.

GARGARISME EN CAS DE STOMATITE INDUITE PAR LE MTX

Solution pour gargariser QID PRN:

- Diphenhydramine (12.5 mg/5 ml) -> 120 ml
- Hydrocortisone 10 mg/comprimé -> 5 comprimés
- Nystatin 100 000 unités/ml ->30 ml
- Eau stérile ->100 ml

Ce qui donne un mélange de 250 ml au total.

L'AMRQ a aussi publié une recette de gargarisme à base d'allopurinol.⁹



Photosensibilité

Problème rare mais quelques patients s'en plaignent parfois. Ils devront éviter l'exposition au soleil ou aux lampes solaires, surtout s'ils ont tendance à avoir des coups de soleil facilement.¹⁰ Utilisation d'une crème solaire protectrice au besoin.

Alopécie

La perte de cheveux est très rare aux doses utilisées en rhumatologie. Cela peut être atténué par une majoration des doses d'acide folique ou de Leucovorin®.

Leucopénie ou Anémie

Habituellement légère, une leucopénie, soit une diminution des globules blancs, survient dans 3 à 5% des cas. Le MTX peut parfois également occasionner une anémie mégalo-blastique avec VGM élevé. Ces anomalies se corrigent habituellement en diminuant la dose de MTX ou en augmentant les suppléments d'acide folique.

⁹ Annexe 7- Guide clinique sur le methotrexate publié par l'AMRQ, Voir outil 2.13.24

¹⁰ Monographie du Méthotrexate par Sandoz :

<https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Methotrexate%20Monographie%20de%20produit.pdf>

Toxicité hépatique :

Des cas de cirrhose ont été rapportés chez des patients ayant pris du MTX pendant plusieurs années. Particulièrement chez les patients connus pour une stéatose (« foie gras »), un diabète, l'obésité abdominale, une maladie hépatique préexistante, une consommation d'alcool régulière, etc... En l'absence de facteurs de risque, les chances de développer des complications hépatiques sont très faibles. Au besoin, d'autres examens pourront parfois être prescrits. par exemple un Fibroscan, pour plus de sécurité en cas de doute de toxicité hépatique.

Pour éviter les complications hépatiques, le patient devra :

- **Éviter alcool** le plus possible. Quelques consommations par semaine peuvent être acceptables.
- **Prendre les suppléments d'acide folique prescrits.** Diminue la survenue d'anomalie au bilan hépatique.
- **Maintenir un poids santé.** Limiter la consommation d'aliments gras.
- **Se soumettre aux prises de sang recommandées.** Permet de dépister toute anomalie avant que le patient ne développe des symptômes.

Stérilité

Contrairement à ce qu'indique la monographie, il n'y a aucun risque de stérilité avec le MTX aux doses utilisées en rhumatologie.

Insuffisance rénale

En soi, le MTX n'est pas néphrotoxique. La médication est cependant éliminée par le rein. Une insuffisance rénale chronique (IRC) significative peut donc mener à une toxicité plus importante, particulièrement au niveau hématologique.

Infections

Le Méthotrexate est un faible immunosuppresseur aux doses utilisées en rhumatologie. On estime que pour les patients sous MTX, le risque d'infections de type bronchite, pneumonie ou cellulite est doublé. Pas besoin de consulter pour un rhume banal mais il est recommandé au patient de consulter son médecin de famille ou rhumatologue s'il présente des symptômes importants tels que de la fièvre, des frissons, de la toux avec crachats importants, etc.

En cas d'infection mineure, il n'est habituellement pas nécessaire d'interrompre le Méthotrexate. En cas d'infection sévère, il est recommandé de suspendre le traitement pour une semaine. Cela ne devrait pas aggraver la maladie si on ne fait que suspendre une dose.

Toxicité pulmonaire

De rares cas de toxicité pulmonaire aigüe au MTX ont été rapportés, surtout lors de l'initiation du MTX, avec fièvre, toux et dyspnée d'apparition rapidement progressive. En cas de doute, il vaut mieux suspendre le MTX et procéder à une investigation pour exclure un phénomène infectieux ou confirmer que le MTX est en cause.

Lymphomes

De rares cas de lymphomes sont rapportés chez des patients traités au MTX. Ces lymphomes sont susceptibles de régresser à la suite du retrait du MTX sans qu'aucun autre traitement ne soit nécessaire. Advenant un doute de lymphome, considérer suspendre le MTX et procéder à l'investigation appropriée.

Il faut toutefois savoir que les patients avec polyarthrite rhumatoïde ont un risque de lymphome de deux à trois fois plus élevé que la population générale. Ce risque apparaît lié avant tout à l'activité inflammatoire de la maladie. On croit que le traitement de l'arthrite diminue ce risque.

Donc, en résumé, avec l'expérience de nombreux patients traités au MTX depuis plusieurs années, on n'a pas observé d'augmentation de cas de lymphome chez les patients souffrant de PAR traités au MTX.

Autres types de Cancer :

Certaines études rapportent une légère augmentation du risque de cancers cutanés, d'autres non. Les cas rapportés étaient en combinaison avec un Anti-TNF. Le MTX ne semble pas générer d'augmentation de risque de mélanome.

Par contre, si on envisage une chimiothérapie ou de la radiothérapie pour le traitement d'un cancer, le MTX sera suspendu. La reprise du traitement sera réévaluée au cas par cas.

La monographie du MTX décrit des cas d'ulcères peptiques, d'entérites hémorragiques et de perforations intestinales mais ces effets ne surviennent pas avec les doses utilisées en rhumatologie.

2.5.3.3 Cas particuliers

Traitement de combinaison

L'administration concomitante de MTX et d'Hydroxychloroquine ou de Sulfasalazine est parfois nécessaire à un meilleur contrôle de la maladie. Il est important de préciser au patient, chez qui on débute un traitement de MTX, qu'à moins d'instruction contraire du médecin, il doit continuer les autres agents de rémission en cours.

Vaccins

La mise à jour du carnet de vaccination est recommandée mais les vaccins vivants tel que celui de la fièvre jaune, sont à éviter sous MTX.

On recommande de recevoir le vaccin annuel contre l'influenzae. Une étude a démontré que l'immunité et l'efficacité du vaccin est supérieure si on suspend le MTX pour deux semaines suivant le vaccin. On ne sait pas si cette procédure devrait être recommandée pour les autres vaccins que l'influenzae.

Chirurgie

Le Méthotrexate n'interfère pas avec la guérison des plaies. Il n'est habituellement pas nécessaire de cesser le MTX en vue d'une chirurgie, à l'exception de chirurgie à haut risque d'infection (ex : chirurgie colorectale).

Contraception et grossesse

Si le/la patient(e) est en âge de procréer, une contraception est recommandée. Le MTX doit être cessé trois mois avant de concevoir un enfant. Il existe des risques théoriques de malformations congénitales.

S'il y a conception imprévue d'un enfant sous MTX, on recommande de cesser immédiatement le traitement et de contacter le rhumatologue pour discuter des risques possibles de complications obstétricales ou de malformations.

Quelques cas sont rapportés dans la littérature relativement à des patients arthritiques ayant conçu un enfant alors qu'ils étaient sous MTX sans qu'on n'ait identifié de malformations plus importantes que dans la population générale.

Produits naturels

On demande aux patients sous MTX d'aviser son médecin s'il fait usage de produits naturels car certains peuvent parfois interagir avec le MTX.

Methotrexate et notion de « Chimiothérapie »

Le MTX est souvent perçu comme un traitement de chimiothérapie¹¹. Il importe de rassurer le patient que la dose utilisée en rhumatologie est de 10 à 40 fois plus faible que celle utilisée en oncologie.

Les doses utilisées en arthrite sont très faibles : le but est de calmer l'hyperactivité du processus inflammatoire, de le ramener à la normale, et non de le supprimer complètement.

Vous pouvez utiliser différentes analogies pour rassurer le patient :

Une petite cuillère à thé de sel améliorera votre recette mais si vous en mettez deux tasses, cela n'aura pas le même effet...

Quelques gouttes d'eau de Javel sont utiles pour nettoyer un chandail blanc mais si on le laissait tremper dans l'eau de javel pendant des jours, cela risquerait de l'abimer...

Aux doses utilisées en rhumatologie, le MTX est un médicament comme un autre. Le patient n'a pas à porter des gants pour manipuler le médicament, il n'y a aucun danger pour sa conjoint(e) ou son entourage, pas besoin de désinfecter la toilette, etc.



2.5.3.4 Modalité de suivi

Bilan de base à vérifier avant de débiter le traitement de MTX.

FSC, Créatinine, AST, ALT, sérologies d'hépatites B et C (HbSAg – Anti-HbS – sérologies hépatite C) et radiographie pulmonaire.

- La FSC servira comme document de base pour faire le suivi d'une potentielle toxicité médullaire du MTX.
- Reconsidérer d'utiliser le MTX si le patient présente une perturbation du bilan hépatique : il sera difficile de faire le suivi et de dépister une toxicité hépatique du MTX si bilan de base est anormal.
- Réévaluer l'indication du MTX en présence d'une hépatite B ou C active.
- La radiographie pulmonaire servira comme document de base pour faire le suivi d'une potentielle toxicité pulmonaire du MTX.

Laboratoires de suivi

Le patient devra subir des analyses sanguines régulièrement, tant qu'il sera sous MTX, pour surveiller la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Le bilan sanguin régulier, inclura : FSC, ALT, AST, Albumine et Créatinine.

La fréquence des analyses variera selon les habitudes locales. L'*American College of Rheumatology* recommande de procéder aux analyses d'abord aux 4 semaines pour 3 mois, puis aux 6 à 8 semaines par la suite. Après 6 mois, les analyses peuvent être espacé aux 8-12 semaines.

Il est courant d'y ajouter une vitesse de sédimentation (VS) et une Protéine C réactive (CRP) pour monitorer simultanément l'activité inflammatoire de la maladie.

¹¹ <https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/methotrexate/indications-et-utilisation-clinique>

Gestion des anomalies du bilan hépatique sous Méthotrexate

La moindre élévation des ALT/AST sera jugée anormale. Une élévation ponctuelle isolée est sans conséquence mais plus l'élévation des AST/ALT est forte ou récurrente, plus on devra considérer la possibilité d'une toxicité hépatique du MTX. Garder en tête que l'élévation des ALT est plus spécifique à la fonction hépatique que les AST.

Les lignes directrices recommandent aussi de procéder au dosage de l'albumine, reflet de la production hépatique de protéines. La diminution de l'albumine n'est cependant pas spécifique et il n'y a pas de recommandation claire quant à l'interprétation d'une hypo-albuminémie chez un patient sous MTX. Différents algorithmes de prise en charge d'anomalies du bilan hépatique sont disponibles. L'association des Médecins Rhumatologues du Québec a publié un document à cet effet (2016).

FACE À UNE ANOMALIE DU BILAN SANGUIN CHEZ UN PATIENT SOUS MTX...

-S'assurer qu'il n'y a pas eu d'erreur de dose (prise quotidienne plutôt qu'hebdomadaire, par erreur? confusion entre des comprimés de 2.5 et de 10 mg à la pharmacie?)

-S'assurer que le patient prend bien ses suppléments d'acide folique tel que prescrits.

-S'assurer que la fonction rénale est stable (plus haute toxicité du MTX en IRC).

-S'assurer qu'il n'y a pas eu introduction d'un autre médicament hépatotoxique ou ayant une interaction connue avec le méthotrexate (TMP-SMX, Bactrim® ou Septra®)

-Le patient a-t-il des symptômes suggestifs d'infection virale pouvant perturber le bilan hépatique ou induire des cytopénies (ex : EBV, CMV, Parvovirus B19)?

Se référer au chapitre portant sur l'évaluation d'une anomalie du bilan hépatique ou de la FSC pour exclure d'autres causes non liées au MTX.



Messages essentiels à transmettre au patient à propos du Méthotrexate

Le Méthotrexate est un des médicaments les plus prescrits en rhumatologie car souvent très efficace.

Les effets secondaires à se souvenir sont :

-Les intolérances digestives (nausées, ballonnements, diarrhée, fatigue dans les 12 à 24 h suivant la prise du traitement). Contactez-nous si vous présentez des réactions d'intolérance plus importantes car on peut y apporter des solutions.

-Des cas de cirrhose sont rapportés chez les patients qui en prennent au long terme, particulièrement chez les personnes avec une maladie du foie, les diabétiques, les personnes avec surplus de poids ou qui consomment régulièrement de l'alcool. Votre médecin demandera les examens appropriés pour s'assurer qu'il n'y a pas de complication au foie à long terme.

-Il est exceptionnel que la médication n'occasionne de réactions graves à court terme mais il est important que vous vous soumettiez aux analyses sanguines demandées pour surveiller la formule sanguine et le foie.

Le MTX vs la « LA CHIMIOTHÉRAPIE »

Il se peut qu'à votre pharmacie on vous parle du Méthotrexate comme étant de la chimiothérapie mais les doses utilisées en oncologie sont de 50 à 100 fois plus fortes. On vous prescrit une très faible dose pour calmer votre système immunitaire et l'empêcher d'attaquer les articulations et non de le supprimer complètement. C'est comme utiliser quelques gouttes d'eau de Javel pour nettoyer un chandail au lieu d'utiliser le contenant au complet. Aux doses utilisées en arthrite, le Méthotrexate est un médicament comme un autre. Le patient n'a pas à porter de gants pour manipuler le médicament. Il n'y a aucun danger le/la conjoint(e) ou son entourage. Pas besoin de désinfecter la toilette, etc.



2.5.4 LEFLUNOMIDE (ARAVA®)

2.5.4.1 Renseignements généraux

INDICATION

Le Leflunomide est généralement utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrite psoriasique. Il est habituellement réservé comme alternative au Méthotrexate en cas de contre-indication ou d'intolérance.

DÉLAI D'ACTION

Le délai d'action du Leflunomide est de 6 à 12 semaines.

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

La dose généralement utilisé est de 10 à 20 mg DIE. La monographie recommande une dose de charge de 100 mg DIE mais cette dose est associée à plus d'intolérance. Certains préfèrent ne prescrire que la dose quotidienne usuelle pour en faciliter la tolérance. Cela n'en modifie pas l'efficacité au long terme.

2.5.4.2 Effets secondaires possibles

Intolérance digestive

Il s'agit de la forme d'intolérance la plus courante. Elle se traduit par des nausées, l'inappétence, des ballonnements, des selles molles ou des diarrhées. Certains sont incapable de tolérer la dose de 20 mg DIE, dû aux effets gastro-intestinaux.

Alopécie

Dans les études cliniques, de l'alopecie a été rapportée chez 10% des patients traités avec le Leflunomide. Cela constitue rarement une plainte de la part des patients en pratique clinique. L'alopecie est réversible à l'arrêt du traitement.

Leucopénie et le risque infectieux

Des cas de leucopénie ont été rapportés sous Leflunomide (environ 3% des cas). Il est plausible de croire que le Leflunomide augmente légèrement le risque de développer une infection. Ce risque est probablement similaire à celui du Méthotrexate soit d'environ 2% par année.

Hépatotoxicité

Les patients peuvent présenter une élévation auto-résolutive des enzymes hépatiques, asymptomatique et sans conséquence. Une élévation des AST/ALT plus grande que 3 fois la normale survient dans 1-4% des cas¹².

De rares cas d'hépatites médicamenteuses plus graves ont été rapportés (moins de 0.1%), et ce, particulièrement à l'amorce du traitement. Il est préférable d'éviter la consommation excessive d'alcool sous Leflunomide.

Toxicité pulmonaire

La monographie décrit de rares cas, moins de 0,1 %, de pneumopathie interstitielle au cours du traitement. La présentation clinique est variable mais peut occasionner fièvre, toux et dyspnée d'apparition rapidement progressive.

En cas de doute, il vaut mieux suspendre le Leflunomide et procéder à une investigation pour exclure un phénomène infectieux ou pour confirmer que le Leflunomide est en cause.

Hypertension artérielle

Des cas d'hypertension artérielle, nouvelle ou difficile à contrôler, ont été rapportés lors des études avec le Leflunomide dans le traitement de la PAR.

¹² <https://livertox.nih.gov/Leflunomide.htm>

À titre indicatif, dans une étude comparant le Leflunomide au Méthotrexate, l'hypertension artérielle a été rapportée chez 10% des patients traités au Leflunomide par rapport à 4 % chez les patients traités au Méthotrexate.¹³

Polyneuropathie toxique

Des cas de neuropathie périphérique ont été observés chez des patients traités avec Leflunomide. La plupart des patients se sont rétablis suite à l'interruption du traitement.

Éruptions cutanées, stomatite ulcéreuse et hypersensibilité médicamenteuse

Des cas d'éruptions cutanées ont été rapportés dans la littérature mais cela constitue rarement un problème en pratique clinique. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome DRESS, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse causant des éruptions cutanées médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes généraux, ont été signalés.

Néoplasie et lymphome

L'usage d'immunosuppresseurs pourrait théoriquement être associé à l'apparition de néoplasies ou de lymphomes mais les essais cliniques sur le Leflunomide n'ont pas démontré d'augmentation de la fréquence de cancer et de troubles lymphoprolifératifs.

2.5.4.3 Cas particuliers

Grossesse

Le Leflunomide est potentiellement tératogène. La grossesse doit être évitée si l'un des deux partenaires est traité au Leflunomide.

La patiente désirant concevoir un enfant devra préalablement subir une procédure d'élimination du médicament. La monographie recommande ensuite de réaliser, à deux semaines d'intervalle, un dosage sanguin du métabolite actif afin de s'assurer que la procédure d'élimination a été réalisée adéquatement. Un taux plasmatique du métabolite actif inférieur à 0,02 mg/L (0,02 µg/mL) est jugé sécuritaire.

Procédure d'élimination

Le métabolite actif du Leflunomide présente un important cycle entéro-hépatique. C'est-à-dire qu'il est éliminé dans les sels biliaires, puis est réabsorbé par l'intestin grêle pour rejoindre à nouveau la circulation sanguine. Ainsi, le métabolite actif peut être détecté de 6 à 24 mois suivant l'interruption du traitement. En conséquence, on doit procéder à une procédure d'élimination du traitement en cas de désir de grossesse ou encore de toxicité majeure.

Deux procédures d'élimination sont décrites dans la monographie pour favoriser la baisse rapide des taux plasmatiques du médicament.

La première : 8 g de cholestyramine TID pendant 11 jours,
ou la seconde : 50 g de charbon activé QID pendant 11 jours.

Chirurgie

Le Leflunomide n'interfère pas avec la guérison des plaies. Il n'est habituellement pas nécessaire de le cesser en vue d'une chirurgie à l'exception de chirurgie à haut risque d'infection. Par exemple, une chirurgie colorectale.

2.5.4.4 Modalité de suivi

Pour les trois premiers mois, vérifier la FSC, créatinine, AST, ALT et albumines aux 2 à 4 semaines pour les 3 premiers mois, puis aux 8-12 semaines par la suite.¹⁴

¹³ Monographie de l'Arava. <http://products.sanofi.ca/fr/arava.pdf>, date de révision : 23 décembre 2015

¹⁴ Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Arthritis Rheum.1996 May;39(5):723-31.

Message essentiel à transmettre au patient à propos du Leflunomide

Mis à part les intolérances digestives (nausées, ballonnements, diarrhée), le Leflunomide est habituellement bien toléré.

De rares cas de réaction de toxicité au foie ont été rapportés

Vous devrez vous soumettre aux prises de sang recommandées pour dépister ces anomalies



2.5.5 AZATHIOPRINE (IMURAN®)

2.5.5.1 Renseignements généraux

INDICATION

L'azathioprine (AZA) est utilisée pour diverses maladies auto-immunes ou inflammatoires incluant le lupus érythémateux disséminé, certaines vasculites systémiques, certaines manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde, les pneumopathies interstitielles, les maladies inflammatoires de l'intestin, les hépatites auto-immunes et plusieurs autres.

À des doses plus fortes, l'AZA peut être utilisé comme immunosuppresseur chez les patients ayant reçu une greffe d'organe.

DÉLAI D'ACTION

Le délai d'action de l'AZA est de 6 à 8 semaines

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

L'AZA est une médication dont le métabolisme peut beaucoup varier d'un patient à l'autre. Il est connu que certains patients tolèrent très bien la médication, avec peu d'effets secondaires, tandis que d'autres ne présentent aucune réponse clinique et développent d'importants effets secondaires.

Autrefois, la réponse au traitement était imprévisible mais une meilleure compréhension du métabolisme du médicament et l'usage de certains examens de laboratoire ont permis de mieux prévoir quelle sera la réponse au traitement.

Le métabolisme de l'AZA est relativement complexe mais sera ici vulgarisé car la compréhension de ce processus métabolique peut avoir des implications dans le suivi du patient.

En soi, l'AZA est inactive. Une fois absorbée, elle doit subir des transformations enzymatiques complexes menant à la production de différents métabolites comme cela est illustré à la Figure 1.

- Le **6-thioguanine nucléotide** (6-TG) est le métabolite actif, celui qui procurera une fonction immunosuppressive et une efficacité clinique dans le contrôle de la maladie. À des taux sanguins trop élevés, il peut occasionner une toxicité médullaire.
- Le **6-méthyl-mercaptopurine** et le **6-méthyl-mercaptopurine ribonucléotide** (6-MMPs) sont des catabolites inactifs n'ayant pas d'effet immunosuppresseur. Mais leur accumulation peut mener à une toxicité hépatique.

Plusieurs enzymes se compétitionnent dans le processus de transformation de l'AZA en ses métabolites actifs ou inactifs. Ainsi, le taux d'activité enzymatique du patient influencera la production préférentiellement du 6-TG ou des 6MMPs.

Parmi ces enzymes, la **thiopurine methyltransferase** (TPMT) transforme l'AZA en 6-MMPs. Son taux d'activité a une implication clinique importante

- Les patients avec forte activité de TPMT produiront davantage de 6-MMPs, aux dépens de la production de 6-TG. Pour certains patients, on ne parviendra jamais à atteindre de taux thérapeutiques de 6-TG malgré une escalade de dose d'AZA car ils métaboliseront toujours préférentiellement la médication en 6-MMPs (« *shunters* »). Ainsi, l'AZA engendrera une hépatotoxicité, sans effet thérapeutique.
- À l'inverse, un taux d'activité faible de TPMT favorisera davantage de métabolisme vers le 6-TG. Cela peut mener à une surdose du médicament et une myélosuppression à des doses apparemment faibles d'AZA.

Parmi les interactions médicamenteuses connues de l'AZA, sa combinaison avec l'Allopurinol engendre une toxicité médullaire sévère, avec d'importantes cytopénies. Cela s'explique par le fait que l'Allopurinol inhibe fortement l'activité de la TPMT. Ainsi, le métabolisme de l'AZA en 6-TG augmente de façon importante, potentiellement jusqu'à des taux toxiques, expliquant la myélosuppression. Cette combinaison est à éviter sauf en cas de circonstances exceptionnelles.

Un de ces cas serait pour des patients « *shunters* » chez qui on désire obtenir un meilleur effet thérapeutique de l'AZA, pour lesquels les 6-TG demeurent anormalement bas. On se servira avantageusement de cette interaction. On administrera de très faibles doses d'AZA et d'Allopurinol, soit un quart de la dose habituelle, pour favoriser que le patient métabolise l'AZA préférentiellement vers la 6-TG. Cette procédure nécessite cependant un suivi rapproché.

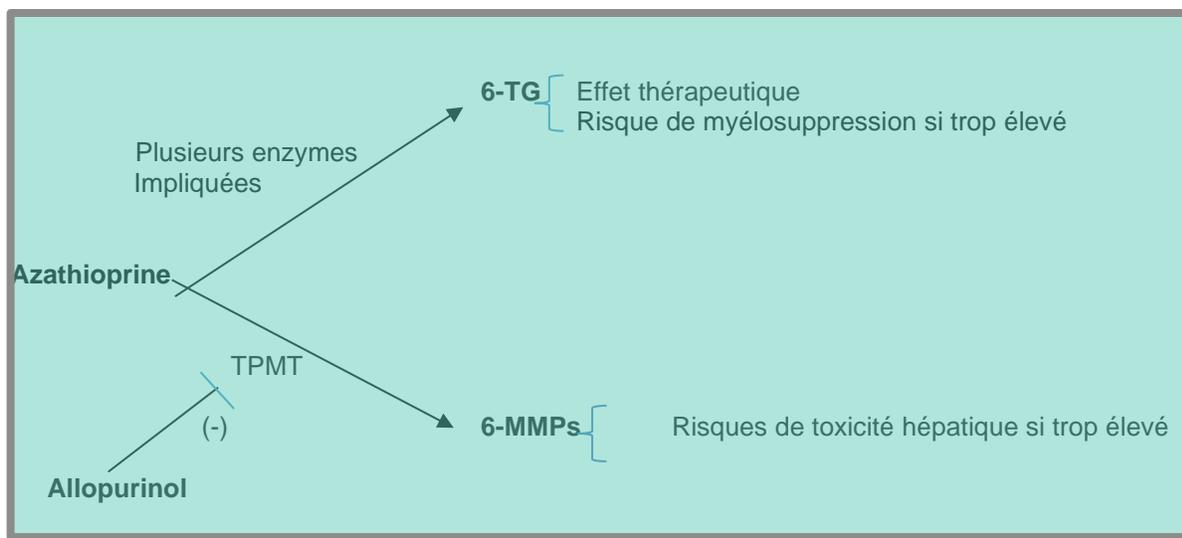


Figure 1 Représentation schématique simplifiée du métabolisme de l'Azathioprine.

Donc, pour conclure sur les doses utilisées.

- Le métabolisme de l'AZA varie beaucoup d'un patient à l'autre. La réponse au traitement est moins facilement prévisible qu'avec les autres immunosuppresseurs, dû à ce métabolisme variable.
- Avant de débiter l'AZA, il est recommandé de doser l'activité de la TPMT. Un taux d'activité faible est associé à un risque élevé de myélosuppression.
- La **dose de départ** de l'AZA est établie en fonction du poids du patient, généralement autour de 1 à 1.5 mg/Kg/jour. Elle pourra être ensuite progressivement augmentée par pallier de 25 ou 50 mg/jour, aux 3 à 4 semaines, jusqu'à atteindre potentiellement la **dose quotidienne maximale** de 2.5 mg/Kg/jour, et ce, avec surveillance périodique de la formule sanguine et des fonctions hépatiques.
- Après 4 à 6 semaines suivant l'initiation de l'AZA, certains médecins procèdent au dosage sanguin des 6-TG et 6-MMP pour évaluer si les taux sériques de 6-TG sont thérapeutiques ou non et si les taux sériques de 6-MMPs sont acceptables. Ils pourront ainsi augmenter la dose d'AZA de façon plus sécuritaire.
- Pour les patients « *shunters* » une combinaison avec Allopurinol peut être considérée.^{15 16}

¹⁵ Dean L. Azathioprine Therapy and TPMT Genotype. 2012 Sep 20 [Updated 2016 May 3]. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: [HTTPS://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100661/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100661/)

¹⁶ Chapdelaine A: Metabolite monitoring to guide thiopurine therapy in systemic autoimmune diseases. Clin Rheumatol (2017) 36:1341–1348

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Allopurinol

Tel que mentionné précédemment, l'administration concomitante d'Allopurinol et d'AZA est généralement contre-indiquée. Lorsqu'on désire combiner les deux traitements pour potentialiser l'effet de l'AZA, il faut réduire les doses d'AZA à environ un quart de la dose et ne donner que de faibles doses d'allopurinol, sous supervision médicale serrée.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, pour maîtriser l'hypertension chez des patients traités par l'azathioprine, a provoqué, selon certains rapports, une anémie et une leucopénie sévère.

Warfarine

L'azathioprine peut inhiber son effet anticoagulant.

Trimetoprim-Sulfaméthoxazole (TMP-SMX)

La combinaison AZA et TMP-SMX peut occasionner des cytopénies sévères.

2.5.5.2 Effets secondaires possibles

Intolérance digestive

Nausées et vomissements. La monographie relate une fréquence de 12 % dans une étude de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.¹⁷

Syndrome d'hypersensibilité

Environ 2% des patients sous Azathioprine développeront, dans les premières semaines de traitement, une réaction d'hypersensibilité importante pouvant se manifester par atteinte de l'état général, fièvre, myalgies, nausées, vomissements, diarrhée et éruptions cutanées. Une dysfonction hépatique ou rénale est possible. Cette réaction d'hypersensibilité n'est pas liée à la dose et est imprévisible. En cas de doute, il faut interrompre immédiatement le traitement.

Hépatotoxicité aigüe

Dans les études en PAR, l'hépatotoxicité aigüe de l'AZA est peu fréquente (moins de 1%. Les élévations des AST/ALT sont liées à la dose utilisée mais habituellement mineures et auto-résolutives. De très rares cas de toxicité hépatique aigue grave ont été rapportés.¹⁸ Une élévation importante des 6-MMPs est associé à un risque plus important d'hépatotoxicité aigüe.

Hépatotoxicité chronique

Des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative, maladie hépatique chronique, associé à une hypertension portale, ont été rapportés chez des patients utilisant l'AZA au long terme. On estime cette rare complication à 1% à 10 ans. La survenue d'une thrombocytopénie apparaissant de manière insidieuse chez un patient traité de longue date à l'AZA devrait faire considérer la possibilité d'une hépatopathie chronique. Des examens de dépistage par échographie ou IRM pourrait alors être considérée. Des taux élevés de 6-TG ont été associés à cette complication.¹⁹

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez environ 5% des patients souffrant de maladie inflammatoire intestinale traités avec AZA. Cette réaction survient typiquement dans les premiers mois de traitement, de manière imprévisible, peu importe la dose utilisée.

¹⁷ Monographie de l'Apo-azathioprine, https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00028551.PDF, 18 novembre 2014.

¹⁸ Hanauer, SB: Evolving Considerations for Thiopurine Therapy for Inflammatory Bowel Diseases—A Clinical Practice Update: Commentary. *Gastroenterology* 2019;156:36–42

¹⁹ Hanauer, SB: Evolving Considerations for Thiopurine Therapy for Inflammatory Bowel Diseases—A Clinical Practice Update: Commentary. *Gastroenterology* 2019;156:36–42

Lymphome

Chez les patients traités pour LED, une association potentielle entre l'AZA et la survenue de lymphomes a été largement étudiée dans la littérature. La plupart des études ne démontrent pas d'augmentation du risque d'incidence de lymphomes dans cette population.²⁰

En définitive, on ne peut complètement exclure une association entre l'AZA et la survenue de lymphomes mais, globalement, ce risque semble faible et on croit que les avantages de mieux contrôler la maladie surpassent les risques.

La monographie de l'Azathioprine¹ indique que les patients recevant des immunosuppresseurs, particulièrement les receveurs de greffe d'organe, courent un plus grand risque de développer des lymphomes non hodgkiniens et d'autres affections malignes, surtout des cancers de la peau, des sarcomes, cancers du col de l'utérus, réticulosarcomes ou tumeurs lymphomateuses.

Le risque semble lié à l'intensité et à la durée du traitement immunosuppresseur plutôt qu'à l'emploi d'un agent particulier.

Néoplasie

On estime que l'AZA pourrait doubler le risque de développer un cancer cutané non mélanotique.

Il est conseillé aux patients traités de limiter leur exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs ou en utilisant un écran solaire approprié.

Hématologique

Une leucopénie, anémie et/ou une thrombopénie sévère pourrait se déclarer chez les patients traités par l'AZA. La monographie rapporte que dans les études en polyarthrite rhumatoïde, une leucopénie <2,500/mm³ est survenue chez 5% des patients traités à l'AZA. Tel que décrit précédemment, les patients avec un faible taux d'activité de la TPMT ou avec 6-TG très élevées sont particulièrement à risque.

Infections

L'AZA est associée à une augmentation du taux d'infections, particulièrement à fortes doses ou si elle est combinée à d'autres immunosuppresseurs ou à une corticothérapie. On avisera le patient traité à l'AZA de contacter son médecin en cas d'apparition de symptômes infectieux tels que de la fièvre, une toux productive, des expectorations purulentes, etc. On conseille aux patients une mise à jour de leur vaccination (Pneumovax, Pnevmar, et une immunisation contre le Zona si plus de 50 ans).

Le taux de complications varie en fonction de la dose et probablement aussi selon la maladie de base pour laquelle le traitement est instauré. Aussi, le taux d'absorption et le métabolisme du médicament varie d'un patient à l'autre, ce qui peut influencer l'efficacité ou la survenue d'effets secondaires du traitement.

2.5.5.3 Cas particuliers

Grossesse

La monographie de produit indique d'éviter de prendre la médication en grossesse mais la littérature médicale témoigne de plusieurs cas de patientes traitées à l'AZA ayant mené à terme des grossesses normales.

Cette médication est donc généralement considérée sécuritaire en grossesse. Par contre, il faudra s'assurer que la maladie de base soit bien contrôlée afin de diminuer les risques obstétricaux.

²⁰ Boddu P SLE and lymphoma - case report et review litterature Case report Rheum 2017

Chirurgie

En cas de chirurgie électorive²¹, il faudra sous-peser les risques infectieux associés à la poursuite de l'AZA versus les risques liés à une aggravation de la maladie de base si on interrompt le traitement de manière prolongée. Ainsi, on pourrait décider de poursuivre le traitement en cas de LED sévère. On pourrait également le suspendre, la semaine précédant la chirurgie, si la maladie est en rémission.

2.5.5.4 Modalité de suivi

Il n'existe pas de lignes directrices précises quant à la fréquence des analyses de laboratoire dans le suivi de l'AZA. Il est d'usage courant de procéder à une FSC, AST, ALT et au dosage de la TPMT avant de débiter le traitement à l'AZA.

Au début du traitement, on procédera à un contrôle de ces analyses aux 2-4 semaines, puis on pourra espacer les intervalles progressivement lorsque la dose sera stabilisée, jusqu'à des intervalles de 3 mois.

L'utilité du dosage des 6-TG et 6-MMPs a été décrite précédemment. Il n'existe pas de recommandations thérapeutiques claires à savoir si ces examens devraient être réalisés de façon statutaire ou non. Actuellement, leur usage est laissé à la discrétion du médecin traitant.

SUIVI DES LABOS SOUS AZATHIOPRINE.

Pour un patient sous AZA, la présence d'anomalies de laboratoires suivantes demande une attention particulière.

AVISER LE MÉDECIN TRAITANT [CODE JAUNE]

Leucocytes < 2,500/mm³

Neutrophiles < 1,500/mm³

Plaquettes < 150,000/mm³

AST/ALT > 2X la valeur normale

VGM > 105 (Vérifier dosage TSH, Vit B12 et acide folique).

SUSPENDRE L'AZA SI LE MÉDECIN TRAITANT NE PEUT ÊTRE JOINT IMMÉDIATEMENT [CODE ROUGE.]

AST/ALT > 5X la valeur normale

Neutrophiles < 1,000/mm³



Message essentiel à transmettre au patient à propos de l'AZA

Mis à part les intolérances digestives (nausées, ballonnements, diarrhée), l'AZA est habituellement bien toléré.

La médication peut causer des anomalies aux prises de sang (foie et formule sanguine) pour laquelle des analyses sanguines seront demandées régulièrement par votre médecin.



²¹ Goodman SM. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons. Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Arthritis Care & Research Vol. 69, No. 8, August 2017, pp 1111–1124

2.5.6 MYCOPHENOLATE MOFETYL (CELLCEPT®) ET MYCOPHENOLATE SODIQUE (MYFORTIC®)

2.5.6.1 Renseignements généraux

INDICATION

Initialement développé comme immunosuppresseur dans le traitement des patients ayant subi une greffe d'organe, le Mycophénolate Mofétil (MMF) est utilisé en rhumatologie depuis le début des années 2000. Il est particulièrement utilisé dans le traitement des collagénoses et des pneumopathies interstitielles.

DÉLAI D'ACTION

Le délai d'action du MMF est de 6 à 8 semaines.

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

La dose de départ du MMF est habituellement de 500 mg BID. Elle peut progressivement être augmentée jusqu'à une dose de 1500 mg BID.

Le MMF est rapidement absorbé à l'estomac. Le Mycophénolate sodique (MS) quant à lui, correspond à une formulation de Mycophénolate à libération prolongée, permettant une absorption plus lente au niveau de l'intestin grêle. Cette formulation semble offrir une meilleure tolérance digestive.

Leur profil clinique est similaire par ailleurs.

CONVERSION MMF ET MS

Pour convertir les doses, 500 mg de MMF correspond à 360 mg de MS.



On recommande que la médication soit prise entre les repas pour en favoriser une absorption optimale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Acyclovir

L'administration concomitante d'Acyclovir et de MMF augmente les concentrations sériques d'acide mycophénolique.

Telmisartan

L'administration concomitante de Telmisartan et de MMF a entraîné une réduction d'environ 30 % des concentrations d'acide mycophénolique.

Anti-acides tels que le Maalox® et les inhibiteurs de la pompe à protons

L'absorption du MMF est réduite lorsqu'il est pris simultanément à un anti-acide. Les répercussions cliniques de cette interaction n'ont pas été étudiées. Nous ne savons pas si elle modifie la réponse au traitement mais il est probablement préférable de ne pas les prendre simultanément.

2.5.6.2 Effets secondaires possibles

Intolérance digestive

L'intolérance digestive représente l'effet secondaire le plus courant du MMF : Brûlures épigastriques, dyspepsie, nausées, diarrhées ou constipation.

Elle survient environ dans le tiers des cas et peut limiter l'usage du médicament.²² Certains patients tolèrent mieux la forme à libération prolongée.

La monographie recommande d'être prudent chez les sujets qui ont une maladie digestive grave. Un saignement gastro-intestinal, nécessitant l'hospitalisation, a été observé chez environ 3 % des transplantés rénaux, chez 1,7 % des transplantés cardiaques et chez 5,4 % des transplantés hépatiques traités par MMF avec une dose de 3 g par jour.

Si les nausées ou intolérance digestive surviennent chez un patient sclérodermique ou avec collagénose mixte, il faudra considérer la possibilité d'une atteinte digestive liée à la maladie de base plutôt qu'à une toxicité due au MMF.

Neutropénie

Des cas de neutropénie sont rapportés sous MMF soit environ 1% dans les études en LED. Le taux augmente en fonction de la dose de MMF. Dans la population subissant une transplantation d'organe et traités à des doses de 3g/jour de MMF, les neutropénies sévères (< 500/mm³) surviennent dans 2 à 3 % des cas.

Infections sérieuses

Dans les études en LED, environ 25% des patients traités au MMF ont présenté une complication infectieuse. Le risque semble particulièrement associé à de fortes doses ou si le MMF est combiné à d'autres immunosuppresseurs ou à une corticothérapie.

On avisera le patient traité au MMF de contacter son médecin en cas d'apparition de symptômes infectieux tels que fièvre, toux productive, expectorations purulentes, etc.

On conseille aux patients une mise à jour de leur vaccination, une immunisation contre les pneumonies tels qu'offerte par le Prevnar ou le Pneumovax, et une immunisation contre le Zona chez les patients qui ont plus de 50 ans.

Néoplasie

Les études portant spécifiquement sur le MMF en LED n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de néoplasie ou de lymphomes. Le risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'emploi d'un produit en particulier.

En définitive, il est possible que le MMF puisse augmenter légèrement le risque de néoplasie mais on croit que les avantages de mieux contrôler la maladie surpassent les risques.²³

La fréquence de cancer de la peau est accrue chez les sujets qui reçoivent un traitement immunosuppresseur. Il est conseillé aux patients traités au MMF, de limiter leur exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs ou en utilisant un écran solaire approprié.

2.5.6.3 Cas particuliers

Grossesse

Le MMF est formellement contre-indiqué pendant la grossesse en raison de son pouvoir mutagène et tératogène.

²² Pisoni CN : Mycophenolate Mofetil in Systemic Lupus Erythematosus: Efficacy and Tolerability in 86 Patients. J Rheumatol 2005;32:1047–52

²³ Boddu P SLE and lymphoma - case report et review literature Case report Rheum 2017

Chirurgie

En cas de chirurgie électorive²⁴, il faudra sous-peser les risques infectieux associés à la poursuite du MMF versus les risques liés à une aggravation de la maladie de base si on interrompt le traitement de manière prolongée.

Ainsi, on pourrait décider de poursuivre le traitement en cas de LED sévère. On pourrait le suspendre la semaine précédant la chirurgie si la maladie est en rémission.

2.5.6.4 Modalité de suivi

La seule recommandation de suivi identifiée à la monographie du Mycophénolate est de procéder à une formule sanguine complète périodiquement afin de dépister la survenue de neutropénie.

On recommande qu'elle soit effectuée toutes les semaines durant le premier mois, toutes les deux semaines au cours des deuxième et troisième mois, puis tous les mois pendant le reste de la première année de traitement.

Message essentiel à transmettre au patient à propos du MMF et du MS

Mis à part les intolérances digestives (nausées, ballonnements, diarrhée), le MMF et le MS est habituellement bien toléré.

Des rares cas de réaction de diminution des globules blancs ont été rapportés.

Vous devrez vous soumettre aux prises de sang recommandées pour dépister ces anomalies.



2.6 LES TRAITEMENTS DE DEUXIÈME LIGNE : AGENTS BIOLOGIQUES ET PETITES MOLÉCULES

2.6.1 RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Le tableau 4 énumère les différents traitements de deuxième ligne pouvant être utilisés en rhumatologie

²⁴ Goodman SM. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons. Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Arthritis Care & Research. Vol. 69, No. 8, August 2017, pp 1111–1124

Classe	Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indications				
				PAR	SA	A. Pso	PAR JUV.	AUTRE
Anti-TNF	ADALIMUMAB	Humira	40 mg SC q 2 semaines	✓	✓	✓	✓	Uvéite Crohn Colite ulcéreuse Hydradénite sup. Psoriasis
	CERTOLIZUMAB PEGOL	Cimzia	400 mg SC sem 0-2-4 puis 200 mg SC q 2 sem ensuite	✓	✓	✓		Psoriasis
	ETANERCEPT	Enbrel	25 mg SC 2x/sem ou 50 mg SC q sem	✓	✓	✓	✓	Psoriasis
		Brenzys	50 mg SC q sem	✓	✓		✓	
		Erelzi	25 mg SC 2x/sem ou 50 mg SC q sem	✓	✓	✓	✓	
	INFLIXIMAB	Remicade	PAR : 3 mg/Kg IV sem 0-2-6 puis q 8 sem ensuite SA/APSO : 5 mg/Kg IV sem 0-2-6 puis q 8 sem ensuite	✓	✓	✓		Crohn Colite ulcéreuse Psoriasis
		Inflectra	PAR : 3 mg/Kg IV sem 0-2-6 puis q 8 sem ensuite SA/APSO : 5 mg/Kg IV sem 0-2-6 puis q 8 sem ensuite	✓	✓	✓		Crohn Colite ulcéreuse Psoriasis
		Renflexis	PAR : 3 mg/Kg IV sem 0-2-6 puis q 8 sem ensuite SA/APSO : 5 mg/Kg IV sem 0-2-6 puis q 8 sem ensuite	✓	✓	✓		Crohn Colite ulcéreuse Psoriasis
	GOLIMUMAB	Simponi	SC : 50 mg q 4 sem IV : 2 mg/Kg sem 0-4 puis q 8 sem ensuite	✓	✓	✓		Colite ulcéreuse
	Inhibiteur de co-stimulation du lymph. T	ABATACEPT	Orencia	SC : 125 mg sc q sem IV : < 60 Kg -> 500 mg IV q 4 sem 60-100 Kg -> 750 mg IV q 4 sem > 100 Kg -> 1000 mg IV q 4 sem	✓		✓	✓
Anti CD 20	RITUXIMAB	Rituxan	PAR : 1000 mg IV sem 0-2, rép q 6 mois V.ANCA : 375 mg/m ² sem 0-1-2-3, puis 500 IV q 6 mois	✓				Vasculite à ANCA
Anti IL-1	ANAKINRA	Kineret	100 mg SC DIE	✓				Syndrome périodi. associé cryoprine
Anti IL-6	SARILUMAB	Kevzara	200 mg SC q 2 sem	✓				
	TOCILIZUMAB	Actemra	IV : 4-8 mg/Kg q 4 sme SC 162 mg SC q sem	✓			✓	Artérite à cellules géantes
Anti IL-12/23	USTEKINUMAB	Stelara	< 100 Kg : 45 mg SC sem 0-4 et q 12 sem ensuite > 100 Kg : 90 mg SC sem 0-4 et q 12 sem ensuite			✓		Psoriasis Crohn (IV)
Anti IL-17	SECUKINUMAB	Cosentyx	150-300 mg SC q 4 sem			✓		Psoriasis
	IXEKIZUMAB	Taltz	80 mg SC q 4 sem			✓		Psoriasis
Anti BlyS	BELIMUMAB	Benlysta	IV : 10 mg/Kg q 4 sem ou SC: 200 mg SC q sem					LED
Anti IL-5	MEPOLIZUMAB	Nucala	300 mg sc q 4 sem					GEPA
Inhibiteurs du JAK	TOFACITINIB	Xeljanz	Xeljanz: 5 mg PO BID ou Xeljanz XR: 11 mg PO DIE	✓		✓		Colite ulcéreuse
	BARICITINIB	Olumiant	2 mg PO DIE	✓				
	UPADACITINIB	Rinvoq	15 mg PO DIE					

Tableau 4 Tableau énumérant les traitements de deuxième ligne utilisés en rhumatologie.

2.6.1.1 Qu'est-ce qu'un agent biologique?

Le patient à qui on propose un traitement par agent biologique a généralement fait usage d'ARMMs au préalable et est habituellement familier avec les principes de base du traitement de l'arthrite.

POUR EXPLIQUER L'ACTION DU BIOLOGIQUE.

Pour parler en termes familiers, on peut dire que les agents de rémission usuels calment l'inflammation en agissant sur l'ensemble des globules blancs, «amortissent» le système immunitaire d'une manière générale.

À l'inverse, les agents biologiques sont des anticorps synthétiques qui vont bloquer spécifiquement une protéine, ou cytokine, en cause dans la maladie. Ils permettent ainsi un meilleur contrôle de la maladie en agissant spécifiquement sur la protéine ciblée. Différents agents biologiques permettent de cibler le TNF α , l'IL-1, l'IL-6, etc.



Dans la majorité des cas, les agents biologiques permettent de mieux contrôler l'arthrite que les agents de rémission usuels. On s'attend à une diminution du nombre de synovites, de la douleur nocturne, de la raideur matinale et des paramètres inflammatoires. Ils sont habituellement prescrits en présence d'une arthrite qui demeure active malgré l'essai d'ARMM. Certains agents biologiques peuvent être utilisés seuls mais ils sont souvent plus efficaces si on les combine aux ARMM.

On considère les agents biologiques plus efficaces que les agents de rémission usuels. Pour donner un ordre de grandeur, on peut expliquer au patient que les agents de rémission usuels permettent de contrôler près de 6 patients sur 10. Les agents biologiques permettent un bon contrôle de 8 à 9 patients sur 10.

Tout comme pour les agents de rémission de l'arthrite, il est important de rappeler au patient qu'il doit prendre son agent biologique régulièrement, tel que prescrit, même s'il ne ressent pas de douleur articulaire car ce traitement vise à garder la maladie en rémission.

*Vous pouvez vous référer à l'outil « **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** », qui introduit visuellement le rôle des agents de rémission de l'arthrite et des agents biologiques.*



À l'amorce d'un agent biologique, plusieurs patients croient qu'ils pourront interrompre leurs autres traitements pharmacologiques. Au contraire, on recommande généralement de poursuivre le traitement déjà entrepris et d'y ajouter l'agent biologique pour évaluer s'il offrira une meilleure efficacité. Si la réponse est telle qu'attendue, on pourra considérer ultérieurement de diminuer la dose des autres agents de rémission.

Par contre, plusieurs rhumatologues recommandent de poursuivre de faibles doses de Méthotrexate en combinaison avec l'agent biologique, principalement pour deux raisons.

Efficacité supérieure : en général, l'efficacité des agents biologiques dans le traitement de la PAR est supérieure lorsque le traitement est combiné au Méthotrexate. Certains traitements (Tofacitinib, Tocilizumab, par exemple) ont des données qui démontrent leur efficacité équivalente en monothérapie ou en traitement de combinaison.

Prévention de l'apparition d'anticorps antichimériques : les agents biologiques sont des protéines dirigées contre certaines cytokines inflammatoires ou leurs récepteurs, contribuant à l'activité inflammatoire de la maladie. Même si tous les efforts sont faits pour humaniser le plus possible le traitement, il arrive que le

système immunitaire de l'hôte produise des anticorps dits chimériques, qui neutralisent l'agent biologique, diminuant ainsi son efficacité.

Pour certains traitements utilisant l'Infliximab ou l'Adalimumab, il a été démontré que la combinaison au Méthotrexate, à une dose de 10 mg par semaine ou plus, diminue l'apparition d'anticorps antichimériques et prolonge l'efficacité du traitement. Il n'est pas clair si les autres agents de rémission comme par exemple le Sulfasalazine ou le Leflunomide, offrent le même effet protecteur.

2.6.1.2 Qu'est-ce qu'un agent biosimilaire?

Quelle est la différence entre un agent biologique et un agent biosimilaire?

Tout le monde est maintenant familier avec le concept de médicament générique : suite à l'expiration du brevet de la compagnie qui a développé et commercialisé le médicament, d'autres compagnies acquièrent le droit de produire une médication identique et de le commercialiser à un coût souvent bien plus bas, ce qui permet des économies substantielles au système de santé.

La réglementation concernant les médicaments génériques demande à ce que la formulation chimique du médicament soit identique à la médication d'origine. On prend pour acquis que l'effet du médicament original ou du générique sera le même.

Contrairement aux médicaments oraux, les agents biologiques sont faits de molécules très complexes que l'on peut comparer à des anticorps synthétiques. Il est impossible de les reproduire parfaitement d'une fois à l'autre, même pour la compagnie d'origine, car ils sont habituellement constitués à partir d'organismes vivants dont la structure moléculaire peut varier d'une fois à l'autre. C'est pourquoi les instances de santé ont créé une nomenclature et une réglementation différente concernant les agents biologiques. Plutôt qu'un médicament générique, on parlera d'un médicament biosimilaire.

Le biosimilaire n'a pas à être identique au médicament d'origine. Plutôt que de comparer la structure chimique d'un médicament d'origine et le produit générique, on compare plutôt les propriétés du médicament biosimilaire, l'effet sur l'inflammation, son efficacité et sa sécurité en le comparant avec l'agent biologique original. Le processus d'approbation d'un biosimilaire par Santé Canada est donc plus complexe que pour un médicament générique.

Quel est l'avantage d'utiliser un agent biosimilaire?

Tout le monde sait qu'un médicament générique est vendu à coût moindre puisque la compagnie qui le produit n'a qu'à démontrer aux autorités de santé que sa composition est identique au produit d'origine, sans avoir à reproduire l'ensemble des études cliniques pour démontrer son efficacité.

Il en est de même pour les biosimilaires. Ils offrent une efficacité comparable à un coût moindre. Le processus d'approbation du biosimilaire est plus complexe que pour celui d'un médicament générique mais les autorités de santé ne demandent pas à ce que toutes les études cliniques soient reproduites, ce qui diminue les coûts avant la commercialisation.

Est-il sécuritaire d'utiliser un biosimilaire?

Santé Canada a pour responsabilité de s'assurer que les biosimilaires agissent comme le médicament d'origine et que leurs effets secondaires sont semblables. Chaque fabricant de biosimilaire doit établir un système de surveillance des effets secondaires et signaler à Santé Canada toute nouvelle information à cet effet.

Est-ce que les patients bénéficient du même support qu'avec un agent biologique d'origine?

Tout comme les compagnies produisant un agent biologique d'origine, celles produisant et distribuant les agents biosimilaires ont élaboré des programmes de soutien destinés aux patients afin de faciliter l'accès au traitement. Les patients peuvent s'attendre à bénéficier du même support qu'ils reçoivent un agent biologique d'origine ou un biosimilaire.

Pour un patient déjà sous biologique, est-il obligatoire de migrer vers un biosimilaire?²⁵²⁶

À l'heure actuelle, il n'y a aucune consigne à cet effet. La transition d'un agent biologique original vers un biosimilaire demeure une alternative mais n'est pas obligatoire.

La transition d'un produit biologique vers un biosimilaire pourrait être source d'inquiétude pour certains patients. S'inscrire à un nouveau programme de support au patient, avoir un nouveau format d'auto-injecteur, craindre que l'effet soit différent que sous le produit d'origine, etc... Par contre, la communauté médicale adhère à l'idée que l'efficacité et la sécurité du biosimilaire devrait être la même.

Du point de vue clinique, plusieurs études ont démontré que cette transition peut se faire de manière sécuritaire et efficace. En 2017, lors d'un atelier sur les biosimilaires, des représentants de Santé Canada estimaient qu'un changement d'un médicament biologique de référence à un biosimilaire serait acceptable. Toutefois, on recommandait que cette substitution soit faite de concert avec le patient et son médecin traitant.

Compte tenu des importantes économies que cela pourrait procurer au système de santé, il est fort probable que le Ministère de la Santé en vienne à établir une politique favorisant la transition vers un agent biosimilaire.

2.6.1.3 Qu'est-ce qu'un traitement de type « Petite Molécule » ?

Les médicaments de la famille des petites molécules agissent au sein de la cellule immunitaire pour atténuer la réponse inflammatoire. Il existe actuellement deux catégories de petites molécules en rhumatologie : les inhibiteurs du JAK et les inhibiteurs du PDE4.

Contrairement aux agents biologiques qui ciblent une cytokine en particulier, les petites molécules agissent en diminuant la réponse immunitaire au sein même de la cellule. Leur mécanisme d'action et leurs effets secondaires étant distincts des agents biologiques, une section spécifique leur est consacrée.

2.6.1.4 À considérer avant de débiter un traitement de 2^{ème} ligne

Vaccination

Les patients à qui on propose l'usage d'ARMM et/ou traitements de deuxième ligne sont plus à risque de développer des infections sérieuses. Afin de réduire ce risque, les lignes directrices recommandent de s'assurer que les patients traités aient reçu une vaccination appropriée.

Avant de débiter un traitement de deuxième ligne, le patient devrait avoir reçu une vaccination contre la pneumonie à pneumocoque (Pneumovax 13, Pneumovax). Les patients de plus de 50 ans devraient aussi être immunisés contre le zona (Zostavax ou Shingrix).

Mis à part le Rituximab, les traitements de deuxième ligne interfèrent peu sur la réponse immunitaire au vaccin. L'immunisation demeure recommandée même si le patient est déjà sous traitement.



MISE EN GARDE SUR LES VACCINS!

Les vaccins vivants sont contre-indiqués pour tout patient traité par un agent biologique ou une petite molécule.

Dépistage de la tuberculose

La majorité des agents biologiques ont été associés à des cas de réactivation de la tuberculose, particulièrement chez des patients habitant en zone endémique.

²⁵ (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/fiche-renseignements-biosimilaires.html#a2>)

²⁶ Les biosimilaires au Canada – Ce que les patients atteints d'arthrite inflammatoire devraient savoir Mai 2019 (https://jointhehealth.org/pdfs/BiosimilarsInCanadaGuide_Fr.pdf)

Pour tous les patients chez qui on considère débiter un agent biologique, il faut rechercher une histoire d'exposition potentielle à la tuberculose. Ont-ils eu des contacts avec des immigrants à risques de tuberculose, Inuits ou amérindiens²⁷, ou ont-ils habité dans des pays où la tuberculose est prévalente comme l'Inde, l'Indonésie, la Chine, etc...

Il est recommandé de procéder à des examens de dépistage de la tuberculose comme une radiographie pulmonaire, PPD et/ou QuantiFERON, avant de débiter le traitement biologique. Advenant un résultat positif aux examens de dépistage, il faut considérer l'usage d'une chimioprophylaxie antituberculeuse. Des calculateurs de risque de réactivation de la tuberculose, ainsi que du risque de toxicité à l'INH sont disponibles en ligne (<https://www.tstin3d.com/fr/calc.html>). Le traitement biologique peut généralement être amorcé un mois après le début de la chimioprophylaxie antituberculeuse, si elle est bien tolérée.

Bilan sanguin de base

En plus des épreuves de dépistage de la tuberculose, des analyses sanguines seront à consigner au dossier avant d'entreprendre le traitement biologique. Elles comprennent habituellement :

- FSC
- Bilan hépatique
- Créatinine
- Vitesse de sédimentation (VS) et Protéine C réactive (CRP)
- Sérologies d'hépatite B, C et VIH
- Bilan lipidique (optionnel)

2.6.1.5 Principe de la demande de médicament d'exception et de son remboursement

Les agents biologiques sont habituellement réservés aux cas ayant échoué aux traitements de première ligne. Nul besoin de les utiliser chez un patient dont l'arthrite est bien contrôlée sous Méthotrexate. C'est dans cette logique que la RAMQ a émis des critères de remboursement. Les critères de remboursement des assureurs privés sont généralement les mêmes qu'à la RAMQ.

Que ce soit pour la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique ou la spondylite ankylosante, les agents biologiques répondent à des critères de *médicament d'exception*. Ainsi, si le patient répond à ces critères, on sait que la demande sera acceptée à la RAMQ.

Critères de remboursement des biologiques dans la PAR ou l'A. PSO à forme pseudo-rhumatoïde

- Le traitement est habituellement approuvé si le patient a tenté 2 ARMM à dose maximale pendant 3 mois chacun.
- Le patient doit avoir 8 synovites ou plus.
- Il faut aussi recueillir la vitesse de sédimentation (VS), la protéine C réactive (CRP) et le HAQ.
- L'acceptation initiale est habituellement valide pour une durée de 6 mois.

Il faudra ensuite réévaluer le patient à 4 à 6 mois. La médication sera remboursée si elle offre une amélioration d'au moins 20% au niveau de deux composantes mesurées initialement (synovites, HAQ, la VS et/ou la CRP). Cette réévaluation doit ensuite être faite sur une base annuelle.

Critères de remboursement des biologiques dans l'A. PSO à forme autre que rhumatoïde

Les critères sont similaires à ceux de la PAR mais elle est remboursée à partir du moment que le patient présente 3 synovites ou plus.

Critères de remboursement des biologiques dans la SA

- Le patient doit avoir utilisé deux différents AINS, à dose maximale, pendant 3 mois chacun.
- S'il est toujours symptomatique, avec un BASFI et un BASDAI supérieur à 4, il est éligible à recevoir un traitement biologique.
- L'acceptation initiale est habituellement pour une durée de 6 mois.

²⁷ Ministère de la santé et des services sociaux, *Épidémiologie de la tuberculose au Québec de 2012 à 2015, 2017*, ISBN 978-2-550-79929-0

Il faut réévaluer le patient et la médication sera à nouveau remboursée si elle offre une amélioration d'au moins 20% au BASFI et BASDAI. Cette réévaluation doit ensuite être faite sur une base annuelle.

Demande de patient d'exception

Chez les patients qui ne répondent pas aux critères de *médicament d'exception*, il faut alors faire une demande de *patient d'exception*, avec justificatifs de la raison pour laquelle le traitement biologique est demandé.

2.6.1.6 Programme de support au patient

Chaque compagnie, produisant un agent biologique ou petite molécule, offre un programme de support au patient qui l'assiste afin de lui faciliter l'accès au traitement. Le support patient peut être utile à plusieurs niveaux, comme le démontre les exemples suivants.

- Pour obtenir un support financier concernant les montants non assurés comme le remboursement pour le pourcentage non couvert par les assurances privées.
- Pour obtenir des échantillons afin que le traitement soit amorcé rapidement en attendant que les assurances acceptent le remboursement du médicament.
- Pour obtenir du support quant à l'enseignement de la technique d'auto-injection, support en cas de problème techniques avec l'injecteur, etc.
- Pour obtenir des doses supplémentaires en cas de délai administratif lié à la demande de renouvellement du remboursement à l'assureur.
- Pour obtenir de l'assistance pour l'équipe traitante dans les communications avec l'assureur. Assistance qui peut prendre la forme de notation des dates de couverture du traitement, de communication avec l'assureur privé en cas de délai indu de leur part, etc.

Le patient doit apposer sa signature au formulaire autorisant son inscription au programme de support au patient. Il est habituellement contacté dans les 24 à 48h par le programme.

2.6.2 EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Infections

Le principal risque associé aux agents de deuxième ligne est l'augmentation des infections virales ou bactériennes. Il s'agit habituellement d'infections communes (IVRS, pneumonie, cellulite, infection urinaire, arthrite septique, etc.). Des infections opportunistes sont rapportées mais sont beaucoup plus rares.

Des données spécifiques sont disponibles pour chaque traitement mais on peut estimer que globalement, le risque de développer une infection sévère sous agent biologique est d'environ de 5% par année. Cela peut sembler élevé mais on peut le comparer avec le risque dans la population générale qui est d'environ 1%. Ce risque est d'environ 2% chez des rhumatoïdes traités au Méthotrexate. On ne dispose pas de statistiques exactes mais probablement qu'une corticothérapie prolongée entraîne davantage de risque infectieux que le risque lié à l'usage d'un agent biologique.

Des antécédents d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes sont une contre-indication relative à l'usage d'agents biologiques. Il faut alors sous-peser les risques d'accroître le risque infectieux et les bénéfices de mieux contrôler la maladie. Par exemple, il peut être bénéfique d'instaurer un ARMM si cela permet de sevrer la corticothérapie.

Il faut garder en tête que la majorité des patients vont bien sous traitement et qu'une vaccination adéquate demeure le meilleur moyen de se prémunir contre les infections.

MISE EN GARDE IMPORTANTE !

Aviser le patient de ne pas s'injecter en présence de symptômes infectieux (ex : toux, fièvre, frissons). En cas de doute, il vaut mieux être prudent et reporter le traitement de quelques jours. Au besoin, contacter son médecin pour évaluer si des antibiotiques sont requis.

Le patient doit suspendre son traitement pendant la prise d'antibiotiques.

Réactivation de la tuberculose

Des cas de réactivation de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités avec des agents biologiques ou petites molécules.

Le risque est atténué par un dépistage systématique et la prescription d'une chimioprophylaxie antituberculeuse chez les patients testés positifs avant de débiter le traitement. Il faut cependant garder en tête que le patient est à risque de contracter la tuberculose s'il est ultérieurement exposé.

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés pour tous les médicaments immunosuppresseurs. Certains agents biologiques sont particulièrement à haut risque de réactivation de l'hépatite B par exemple le Rituximab. Des revues sur le sujet sont disponibles et offre des distinctions quant au risque spécifique de réactivation de l'hépatite B en fonction de l'agent utilisé²⁸.

Pour les porteurs chroniques ou à haut risque de réactivation de l'hépatite B, une prophylaxie antivirale doit être considérée et maintenue tout au cours du traitement avec l'agent biologique. Le cas échéant, référer le patient en infectiologie avant de débiter le traitement biologique.

Zona

Le risque de zona a été particulièrement mis en évidence dans les études avec les inhibiteurs du JAK. Au cours des études cliniques avec le Tofacitinib et le Baricitinib, l'incidence de zona était approximativement de 4%.

Même si le risque est moindre avec un agent biologique soit environ 1%, il demeure un peu plus élevé que dans la population générale.

Une immunisation préventive contre le zona peut être offerte aux patients de 50 ans et plus. En pratique, on recommande d'utiliser le Shingrix plutôt que le Zostavax car ce vaccin est non vivant et offre un taux d'immunisation supérieure.

**MISE EN GARDE IMPORTANTE !**

L'immunisation contre le zona doit être considérée chez tout patient de plus de 50 ans chez qui on amorce un traitement de deuxième ligne en rhumatologie, particulièrement si on instaure un inhibiteur du JAK.

Si un zona survient, le traitement sera suspendu et un agent antiviral (ex : Valacyclovir) devra être instauré le plus tôt possible.

Réaction au site d'injection - Biologiques par injection sous-cutanée

Les réactions au site d'injection sont relativement communes (3 à 20% des cas)²⁹. Elles peuvent occasionner douleur, gonflement, érythème, prurit et/ou induration qui s'étend sur quelques centimètres. La réaction perdure habituellement quelques jours avant de se résorber spontanément.

²⁸ Loomba R : Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions. Gastroenterology 2017; 152:1297-1309.

²⁹ Thomaidou_et_al- injection site reaction with the use of biological agents. 2019-Dermatologic_Therapy

Les réactions au site d'injection sont désagréables mais habituellement mineures et d'évolution bénigne. Quelques cas de réaction cutanée plus importantes sont possibles. La réaction inflammatoire locale peut s'étendre sur plusieurs centimètres. Des patients verront réapparaître une réaction aux sites d'injections précédents.

Conseils pour atténuer les réactions au site d'injection.

Revoir avec le patient s'il maîtrise bien la technique d'auto-injection.

Considérer changer l'auto-injecteur pour une seringue pré-remplie : le patient pourra s'injecter plus lentement, ce qui sera probablement moins douloureux.

Laisser reposer le médicament à température ambiante 30 minutes après sa sortie du réfrigérateur.

Inspecter visuellement le produit à injecter. Il doit être clair. Ne pas l'injecter s'il est trouble.

Appliquer de la crème EMLA au site d'injection une heure avant de s'injecter.

Appliquer de la glace localement, quelques minutes avant et après l'injection, peut aussi atténuer la réaction.

De l'Acétaminophène ou un antihistaminique comme Réactine® peuvent atténuer la réaction locale.

Une crème de corticostéroïdes comme le Dermovate® peut être appliquée à la peau pour soulager les symptômes.



Réactions perfusionnelles - Biologiques par injection intraveineuse

L'administration d'un agent biologique intraveineux peut-être associé à la survenue de réactions perfusionnelles, pouvant se manifester par du prurit, des bouffées vaso-motrices, un érythème, urticaire, dyspnée, sensation d'oppression thoracique, hypertension, myalgies, nausées, céphalée et/ou étourdissements³⁰.

Certains agents biologiques comme l'Infliximab ou le Rituximab, requièrent que la médication soit administrée sous supervision d'un médecin afin d'intervenir en cas de réaction perfusionnelle grave.

Les réactions perfusionnelles peuvent être atténuées par l'usage d'une prémédication. Il peut s'agir d'acétaminophène, d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes. Dépendamment de l'agent biologique utilisé, cette prémédication peut être offerte sur une base statutaire avec le Rituximab ou au besoin avec l'Infliximab.

Perturbation du bilan lipidique

La perturbation du bilan lipidique à la suite de l'introduction d'un agent biologique a été particulièrement remarquée avec les anti-IL6 mais on sait maintenant qu'il s'agit d'un effet commun à tous les traitements de deuxième ligne.

Lors d'un état inflammatoire important, les LDL et HDL s'abaissent. Un meilleur contrôle de l'activité inflammatoire ramène les LDL et HDL à leurs taux de base.

En conséquence, il peut être utile de contrôler le bilan lipidique à 6 mois suivant l'amorce du traitement.

³⁰ Lichtenstein L : Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review, J Crohn Colitis, 2015

Néoplasie

Théoriquement, on pourrait craindre qu'un traitement inhibant une ou plusieurs cytokines inflammatoires puisse mener au développement de néoplasie. Par contre, les études cliniques et registres de suivi offrent des données rassurantes.

En pratique, comme les Anti-TNF sont disponibles depuis une vingtaine d'années, il s'agit des molécules sur lesquelles on dispose du plus grand nombre de données relativement au risque de néoplasie à long terme. On constate au fil des années d'expériences clinique que l'usage des agents biologiques ne semble pas associé à l'apparition de néoplasie, à l'exception des néoplasies cutanées.

Concernant les inhibiteurs du JAK, il n'y a pas de signal d'augmentation du risque de néoplasie mais ces molécules n'étant disponibles que depuis quelques années, les études de registre permettront d'évaluer plus précisément leur innocuité à très long terme.

NÉOPLASIE

Advenant que le patient développe une néoplasie, le traitement de deuxième ligne sera suspendu. La réintroduction du traitement pourra être considérée ultérieurement, au cas par cas.



Tumeurs cutanées

Les études d'observation des patients sous Anti-TNF suggèrent une tendance aux tumeurs cutanées non mélanocytaires. Il n'est pas clair si le risque est propre à l'Anti-TNF ou à sa combinaison avec le Méthotrexate.

Mélanomes

Les études d'observation des patients sous Anti-TNF α suggèrent une possible augmentation du risque de mélanome, mais leurs résultats sont inconstants.

Lymphome

Dans la PAR, la survenue de lymphome est associée à une activité inflammatoire de la maladie. Chez une PAR bien contrôlée, le risque est similaire à celui de la population générale alors qu'une arthrite très active au niveau inflammatoire peut être associée à une augmentation du risque de 7 à 70 fois celui que l'on retrouve dans la population générale.

Des cas de lymphomes ont été rapportés dans les études de phases II et III évaluant l'effet de l'Etanercept et de l'Infliximab. Il existe une mise en garde particulière à cet effet dans leur monographie. En revanche, les nombreux registres de suivi n'ont pas mis en évidence d'augmentation de ce risque.

Comment expliquer ce paradoxe? Il est plausible de croire que les premières études avec un Anti-TNF dans la PAR ont inclus de nombreux patients souffrant de PAR mal contrôlée évoluant de longue date. Le risque relié à la PAR mal contrôlée de longue date constituerait probablement la réelle cause pour le taux accru de lymphomes observés plutôt que l'usage de l'Anti-TNF.

PATIENT AYANT DÉJÀ SOUFFERT D'UN LYMPHOME.

En pratique, chez un patient ayant déjà souffert d'un lymphome, on évitera généralement les Anti-TNFs. Le Rituximab semble alors le traitement de premier choix puisqu'il est utilisé dans le traitement de certains lymphomes.



2.6.3 CAS PARTICULIERS

Grossesse

Avant d'entreprendre un traitement avec un agent biologique, il est recommandé de considérer si le/la patient(e) désire concevoir un enfant. Le cas échéant, le choix du traitement pourrait en être influencé afin que la grossesse soit la plus sécuritaire possible.

Les Anti-TNF représentent la classe de biologiques avec le plus grand nombre de rapports de cas de patientes enceintes sous traitement, dont plusieurs ont continué leur traitement en cours de grossesse. Les Anti-TNF ne semblent pas occasionner de malformation fœtale et si le traitement est essentiel à la santé maternelle, le traitement peut être continué en cours de grossesse. On recommande habituellement de le cesser avant l'accouchement afin de réduire le risque d'infection maternelle et fœtale en péri-partum.

L'influence des autres traitements biologiques sur l'évolution de la grossesse sont moins bien connus, avec peu de cas rapportés. Quelques centaines de cas de grossesses survenues chez des mères traitées à l'Abatacept ou au Tocilizumab ont été rapportés et ne semblent pas associés à la survenue de malformations fœtales.

Au final, les informations disponibles sont rassurantes lorsqu'une grossesse survient chez une femme traitée avec un Anti-TNF, l'Abatacept ou du Tocilizumab. Le choix de poursuivre ou non le traitement en grossesse devra être évalué au cas par cas. Il est toutefois fortement recommandé à la patiente de discuter avec l'équipe traitante d'un projet de grossesse afin de prévenir toute complication obstétricale liée à l'activité de la maladie ou à ses traitements. On ne dispose pas d'informations sur l'usage de petites molécules en grossesse. Ces traitements devraient être évités si la patiente considère une grossesse.

Chirurgie

Les agents biologiques n'interfèrent pas avec la guérison des plaies. Toutefois, il est plus prudent de les cesser avant la chirurgie, afin de diminuer le risque d'infection péri-opératoire.³¹ L'*American College of Rheumatology* a émis des lignes directrices quant aux délais à respecter pour chaque traitement (tableau 5).

En pratique, on peut se baser sur l'intervalle de dosage : lorsque le patient est dû pour recevoir son traitement, il « saute » la dose puis est prêt à subir la chirurgie dans les jours suivants. Le traitement pourra généralement être repris 14 jours après l'opération si l'évolution est favorable (guérison et fermeture de la plaie adéquate, absence de signes d'infection). En cas de doute, contacter le médecin avant de reprendre le traitement.

Médicament	Intervalle de dose habituellement prescrit	Délai à respecter entre la dernière injection et la date de la chirurgie.
Abatacept IV, Golimumab SC, Tocilizumab IV, Secukinumab Ixekizumab, Belimumab	Q 28 jours	29 jours
Abatacept SC, Etanercept, Tocilizumab SC	Q 7 jours	8 jours
Adalimumab	Q 7 ou 14 jours	8 ou 15 jours
Certolizumab Pegol	Q 14 ou 28 jours	15 ou 29 jours
Infliximab	Q 28, 42 ou 56 jours	29, 43 ou 57 jours
Golimumab IV	Q 56 jours	57 jours
Sarilumab	Q 14 jours	15 jours
Anakinra	DIE	2 jours
Ustekinumab	Q 12 semaines	13 semaines
Inhibiteurs du JAK	DIE ou BID	7 jours
Rituximab	Q 6 mois	7 mois

Tableau 5 Intervalle de dose versus le délai avant chirurgie en usage des biologiques et petites molécules.

³¹ Goodman SM: 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care & Research* Vol. 69, No. 8, August 2017, pp 1111–1124

2.7 LES AGENTS BIOLOGIQUES UTILISÉS EN PAR, A.PSO. ET S.A.

2.7.1 ANTI-TNF

2.7.1.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indications officielles				
			PAR Autres	SA	A. Pso	ARJ	
ADALIMUMAB	Humira	40 mg q 2 semaines	✓	✓	✓	✓	Uvéite Crohn Colite ulcéreuse Hydradénite suppurative Psoriasis
CERTOLIZUMAB PEGOL	Cimzia	400 mg SC sem 0-2-4 puis 200 mg SC q 2 sem ensuite	✓	✓	✓		Psoriasis
ETANERCEPT	Enbrel	25 mg 2x/sem ou 50 mg q sem	✓	✓	✓	✓	Psoriasis
	Brenzys	50 mg q sem	✓	✓		✓	
	Erelzi	25 mg 2x/sem ou 50 mg q sem	✓	✓	✓	✓	
INFLIXIMAB	Remicade	PAR : 3 mg/Kg IV sem 0-2-6 puis q 8 sem ensuite SA/APSO : 5 mg/Kg IV sem 0- 2-6 puis q 8 sem ensuite	✓	✓	✓		Crohn Colite ulcéreuse Psoriasis
	Inflectra	PAR : 3 mg/Kg IV sem 0-2-6 puis q 8 sem ensuite SA/APSO : 5 mg/Kg IV sem 0- 2-6 puis q 8 sem ensuite	✓	✓	✓		Crohn Colite ulcéreuse Psoriasis
	Renflexis	PAR : 3 mg/Kg IV sem 0-2-6 puis q 8 sem ensuite SA/APSO : 5 mg/Kg IV sem 0- 2-6 puis q 8 sem ensuite	✓	✓	✓		Crohn Colite ulcéreuse Psoriasis
GOLIMUMAB	Simponi	SC : 50 mg q 4 sem IV : 2 mg/Kg sem 0-4 puis q 8 sem ensuite	✓	✓	✓		Colite ulcéreuse

Tableau 6 Anti-TNF : Indications et doses recommandées.

MÉCANISME D'ACTION

Le facteur de nécrose tumorale (*Tumor necrosis factor, TNF*) est une cytokine jouant un rôle majeur dans la défense de l'être humain contre les infections et les blessures. À l'inverse, sa production excessive mène à une inflammation inappropriée, sous-jacente à plusieurs types d'arthropathies inflammatoires.

Les Anti-TNFs peuvent être distingués entre les récepteurs solubles du TNF (Étanercept) et les anticorps monoclonaux ciblant le TNF (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab). Cette distinction peut expliquer de légères différences dans leur profil d'innocuité mais ces distinctions sont relativement mineures et ne seront pas discutées ici. En pratique, leurs risques et bénéfices sont comparables.

DÉLAI D'ACTION

L'effet des Anti-TNFs se fait habituellement sentir dans les premiers mois de traitement.

L'effet maximal est habituellement noté vers 4 à 6 mois. Une absence complète de réponse à 3 mois doit faire reconsidérer la poursuite du traitement.

2.7.1.2 Effets secondaires possibles

Les effets secondaires et précautions communes aux agents biologiques ont été discutés à la section 2.7.2. Voici quelques particularités propres aux anti-TNFs.

Infection

La médication augmente légèrement le risque de développer une infection telle qu'une bronchite, une cellulite, une infection urinaire, etc. La meilleure prévention est de s'assurer que l'immunisation est à jour.

L'usage d'Anti-TNF doit être considéré avec prudence chez les patients présentant des infections récurrentes. À l'inverse, il peut être avantageux de les prescrire si cela permet de sevrer la corticothérapie.

Quand suspendre le traitement?

Rappeler au patient de ne pas s'injecter la médication en cas d'infection sévère, de prise d'antibiotiques ou en vue d'une chirurgie électorale.

Réactions perfusionnelles ou au site d'injection

Elles sont fréquentes mais peuvent habituellement être gérées aisément.

Psoriasis Paradoxal

Des cas de poussée paradoxale de psoriasis sont possibles (1 à 3%)³³. Il s'agit habituellement de patients sans antécédents de psoriasis. Le psoriasis induit par les Anti-TNF peut atteindre des sites inhabituels et apparaître des jours ou des années après le début du traitement.

Bien qu'une majorité des patients puissent poursuivre leur traitement, certains devront l'interrompre si le psoriasis est trop sévère. Il n'est pas clair si la substitution pour un autre anti-TNF modifie l'évolution de cette réaction.

Exacerbation de fibrose pulmonaire

Des cas d'exacerbation subite de fibrose pulmonaire ont été rapportés.

Anomalies au bilan hépatique

Les agents biologiques sont habituellement bien tolérés au niveau hépatique. Quelques cas d'hépatotoxicité ou d'hépatite auto-immune ont été rapportés.

Anomalies à la FSC

Des rares cas d'anémie auto-immune, de leucopénie ou de thrombopénie ont été rapportés.

Lupus médicamenteux

De rares cas de lupus médicamenteux ont été rapportés chez des patients traités par Anti-TNF. Ce phénomène survient dans un délai moyen de 16 mois. Il doit être suspecté en cas d'apparition de photosensibilité, de rash malaire, de pleuro-péricardite, de cytopénies inexpliquées ou de phénomène de Raynaud. Le rein est habituellement épargné, les ANA seront positifs et la présence d'anti-Histone suggère qu'il s'agisse d'un lupus médicamenteux. L'interruption de l'Anti-TNF mène à une résolution des symptômes en quelques mois.

Insuffisance cardiaque sévère

Des études étudiant la valeur de l'Infliximab chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère a rapporté des résultats inattendus, avec un excès de mortalité dans le groupe traité. D'autres études similaires ont rapporté des résultats inconstants.

En définitive, il n'est pas clair si les Anti-TNF sont potentiellement nuisibles en insuffisance cardiaque mais il est prudent de les éviter en cas d'insuffisance cardiaque sévère.

³³ Cullen, Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 1318–1327).

Sclérose en plaque

Des études sur l'Étanercept en sclérose en plaques (SEP) ont été associées à une augmentation des poussées de SEP en nombre, durée et sévérité. En conséquence, des antécédents de sclérose en plaque, personnel ou familial, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante, contre-indiquent l'usage d'Anti-TNF.

Il n'y a pas d'évidence que l'usage d'un Anti-TNF soit associé à un plus haut taux de SEP mais on les évitera s'il y a une histoire familiale fortement positive.

Sous traitement d'Anti-TNF α , différents symptômes neurologiques peuvent évoquer une poussée de SEP. Paresthésies, troubles de l'équilibre et de la démarche, troubles visuels, troubles cognitifs, confusion, troubles sphinctériens, etc. Le cas échéant, l'Anti-TNF α devrait être suspendu, le temps de procéder à une investigation en neurologie.

Antécédents de lymphome ou de mélanome

Éviter les Anti TNF en cas d'antécédents de lymphome ou de mélanome.

Maladie inflammatoire de l'intestin

L'Étanercept, récepteur soluble du TNF α , n'offre aucun bénéfice dans le traitement de la maladie inflammatoire de l'intestin. Le cas échéant, on favorisera l'usage d'un Anti TNF monoclonal qui traitera à la fois l'arthrite et la maladie intestinale.

2.7.1.3 Modalité de suivi

La surveillance des effets secondaires est essentiellement clinique, particulièrement en ce qui a trait à l'apparition de symptômes infectieux.

La fréquence des analyses de laboratoires seront surtout déterminées en fonction des autres ARMM en cours, si utilisé avec du Méthotrexate par exemple. Doser la VS et la CRP pour monitorer la réponse au traitement (se référer à la section 2.7.1.5 Principe de la demande de médicament d'exception et de son remboursement).

Pour le patient recevant un anti-TNF en monothérapie, on peut demander une FSC et un bilan hépatique sur une base ponctuelle compte tenu des rares cas de leucopénie ou d'hépatite médicamenteuse ou auto-immune rapportés.

Il faut aussi prévoir les rendez-vous de relance en temps opportun pour évaluer la réponse au traitement et procéder à la nouvelle demande de remboursement auprès de l'assureur.

2.7.2 ANTI IL-1

2.7.2.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indications officielles
ANAKINRA	Kineret	100 mg SC DIE	Polyarthrite rhumatoïde CAPS
CANAKINUMAB	Ilaris	Voir monographie (Varie selon indication et poids du patient)	Polyarthrite juvénile CAPS* TRAPS** HIDS*** MKD**** FMF*****

Tableau 7 Anti IL-1 : Indications et doses recommandées.

*CAPS : Syndromes périodiques associés à la cryopyrine, **TRAPS Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale, ***HIDS : Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D, ****MKD : Déficit en mévalonate kinase, *****FMF : Fièvre méditerranéenne familiale

MÉCANISME D'ACTION

L'interleukine 1 (IL-1) est une cytokine qui joue un rôle majeur dans la réponse immune, la fièvre et l'inflammation. Elle est particulièrement impliquée dans la PAR, l'arthrite juvénile systémique et les formes de fièvres héréditaires.

DÉLAI D'ACTION

L'effet de l'Anti IL-1 se fait habituellement sentir dans les premiers mois de traitement. L'effet maximal est habituellement noté vers 4 à 6 mois. Une absence complète de réponse à 3 mois doit faire reconsidérer la poursuite du traitement.

2.7.2.2 Effets secondaires possibles

Les effets secondaires et précautions communes aux agents biologiques ont été discutés à la section 2.7.2. Voici quelques particularités propres aux anti IL-1.

Infection

La médication augmente légèrement le risque de développer une infection telle qu'une bronchite, une cellulite, une infection urinaire, etc. La meilleure prévention est de s'assurer que l'immunisation est à jour. L'usage d'Anti IL-1 doit être considéré avec prudence chez les patients présentant des infections récurrentes. À l'inverse, il peut être avantageux de les prescrire si cela permet de sevrer la corticothérapie.

Rappeler au patient de ne pas s'injecter la médication en cas d'infection sévère, de prise d'antibiotiques ou en vue d'une chirurgie électorale.

Réactions au site d'injection

Elles sont fréquentes mais peuvent habituellement être gérées aisément.

Anomalies à la FSC

Environ 8% des patients traités avec Anakinra ont présenté des neutropénies légères à modérées (moins de 1% ont eu des neutropénies inférieures à 1,000). Quelques cas de neutropénie ont aussi été rapportés sous Canakinumab.

Anomalies au bilan hépatique

Quelques cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été décrits, dont des cas d'hépatite médicamenteuse sévère. Ce phénomène est réversible à l'arrêt du traitement.

Tension artérielle : Lors d'études cliniques, des variations notables de la tension artérielle ont été observées chez les patients du groupe recevant le Canakinumab. Cela n'a pas été observé avec l'Anakinra.

Insuffisance rénale

L'Anakinra nécessite un ajustement de la dose en fonction de la clairance de la créatinine.

Son élimination plasmatique est diminuée de 50% en cas d'insuffisance rénale modérée (CCr de 30 à 60 mL/min) et de plus de 70% en cas d'insuffisance rénale sévère (CCr < 30 mL/min).

Le Canakinumab ne nécessite pas d'ajustement de dose en cas d'insuffisance rénale.

Allergie au latex

Le protège-aiguille de la seringue (Canakinumab seulement) contient un caoutchouc naturel sec, un dérivé du latex, qui peut causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

2.7.2.3 Modalité de suivi

La surveillance des effets secondaires est essentiellement clinique, particulièrement quant à l'apparition de symptômes infectieux.

Chez le patient recevant un Anti IL-1 en monothérapie, il peut être prudent de procéder à une FSC, créatinine et bilan hépatique deux mois suivant le début du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, compte tenu des cas de neutropénie ou d'hépatite médicamenteuse rapportés. Doser la VS et la CRP pour monitorer la réponse au traitement.

Il faut aussi prévoir les rendez-vous de relance en temps opportun pour évaluer la réponse au traitement et procéder à la nouvelle demande de remboursement auprès de l'assureur.

2.7.3 ANTI IL-6

2.7.3.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indications officielles
SARILUMAB	Kevzara	200 mg SC q 2 sem	Polyarthrite rhumatoïde
TOCILIZUMAB	Actemra	IV: 4-8 mg/Kg q 4 sem SC: 162 mg SC q sem	Polyarthrite rhumatoïde Polyarthrite juvénile Artérite à cellules géantes

Tableau 8 Anti-IL6, Indications et doses recommandées

MÉCANISME D'ACTION

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine particulièrement impliquée dans l'inflammation et la production de protéines de phase aigüe (ex : CRP). Elle est particulièrement impliquée dans la PAR, l'arthrite juvénile systémique et l'artérite à cellules géantes.

DÉLAI D'ACTION

L'effet des Anti IL-6 est habituellement rapide et se fait sentir dans les premiers mois de traitement. Une absence complète de réponse à 3 mois doit faire reconsidérer la poursuite du traitement.

2.7.3.2 Effets secondaires possibles

Les effets secondaires et précautions communes aux agents biologiques ont été discutés à la section 2.7.2. Voici quelques particularités propres aux anti IL-6.

Infection

La médication augmente légèrement le risque de développer une infection telle qu'une bronchite, une cellulite, une infection urinaire, etc. La meilleure prévention est de s'assurer que l'immunisation est à jour. L'usage d'Anti IL-6 doit être considéré avec prudence chez les patients présentant des infections récurrentes. À l'inverse, il peut être avantageux de les prescrire si cela permet de sevrer la corticothérapie.

Rappeler au patient de ne pas s'injecter la médication en cas d'infection sévère, de prise d'antibiotiques ou en vue d'une chirurgie électorale.

Réactions perfusionnelles ou au site d'injection

Elles sont habituellement mineures et peuvent être gérées aisément.

Anomalies à la FSC

Neutropénies transitoires possibles particulièrement à forte dose ou en combinaison avec le Méthotrexate (< 1,000 dans 5 à 20% des patients traités).

Des cas de thrombopénie ont aussi été rapportées (modérée 9.3% de cas, sévère moins de 1% de cas).

Anomalies au bilan hépatique

Perturbation des ALT/AST surviennent dans environ 10% des cas, particulièrement lorsque le traitement est combiné au Méthotrexate.

GESTION DES NEUTROPÉNIES SOUS ANTI-IL6

En cas de neutropénie, de thrombocytopénies ou d'anomalies persistantes au bilan hépatique, la dose de l'Anti IL-6 peut être diminuée

- Sarilumab: 150 mg SC q 2 semaines
- Tocilizumab IV : 4 mg/Kg q 4 semaines
- Tocilizumab SC: 162 mg SC q 2 semaines



Diverticulite

On doit éviter les Anti IL-6 en cas d'antécédents de diverticulite.

Il y a une augmentation du risque de complications telles que des perforations intestinales.

2.7.3.3 Modalité de suivi

La surveillance des effets secondaires est essentiellement clinique, basé sur l'apparition de symptômes pouvant faire suspecter une infection.

Il est recommandé de procéder à une FSC, créatinine et bilan hépatique un mois suivant le début du traitement, puis aux 2 à 3 mois par la suite. Doser la VS et la CRP pour monitorer la réponse au traitement.

Il faut aussi prévoir les rendez-vous de relance en temps opportun pour évaluer la réponse au traitement et procéder à la nouvelle demande de remboursement auprès de l'assureur.

ANTI -IL6 ET CRP.

Ne pas exclure une infection basée sur une CRP normale chez le patient traité avec un anti IL-6. Ce traitement est particulièrement efficace pour normaliser la CRP.



2.7.4 ANTI IL-12/23

2.7.4.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indications officielles
Ustekinumab	Stelara	< 100 Kg : 45 mg SC sem 0-4 et q 12 sem ensuite > 100 Kg : 90 mg SC sem 0-4 et q 12 sem ensuite Dose IV varie selon le poids (< 55 Kg: 260mg, 55-85 Kg: 390mg et > 85 Kg: 520mg), q 8-12 sem	Arthrite psoriasique (SC) Psoriasis (SC) Crohn (IV)

Tableau 9 Anti IL-12/23 : Indications et doses recommandées

MÉCANISME D'ACTION

Les interleukines IL-12 et IL-23 sont impliquées dans la défense immunitaire adaptative, médiée par les lymphocytes. Elles présentent une sous-unité commune, le P-40, ciblée par l'Ustekinumab.

La valeur thérapeutique de l'Ustekinumab dans le psoriasis, l'arthrite psoriasique et la maladie de Crohn est principalement associée à l'inhibition de l'IL-23.

DÉLAI D'ACTION

L'effet de l'Ustekinumab sur l'arthrite psoriasique est un peu plus lent qu'avec les autres agents biologiques utilisés pour cette condition. On peut s'attendre à de bonnes réponses cliniques à 6 mois mais les patients peuvent continuer à s'améliorer davantage avec une plus longue période de traitement.

2.7.4.2 Effets secondaires possibles

Infection

La médication augmente légèrement le risque de développer une infection telle qu'une bronchite, une cellulite, une infection urinaire, etc. La meilleure prévention est de s'assurer que l'immunisation est à jour. L'usage de l'Ustekinumab doit être considéré avec prudence chez les patients présentant des infections récurrentes. À l'inverse, il peut être avantageux de le prescrire si cela permet de sevrer la corticothérapie.

Rappeler au patient de ne pas s'injecter la médication en cas d'infection sévère, de prise d'antibiotiques ou en vue d'une chirurgie électorale.

Réactions perfusionnelles ou au site d'injection

Elles sont habituellement mineures et peuvent être gérées aisément.

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés.

L'Ustekinumab se distingue des autres agents biologiques par son aspect sécuritaire. Il augmente peu le taux d'infections et n'entraîne aucune anomalie de la FSC, de la créatinine ni de la fonction hépatique.

Allergie au latex

Le protège-aiguille de la seringue pré-remplie contient un caoutchouc naturel sec, un dérivé du latex, qui peut causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

2.7.4.3 Modalité de suivi

La surveillance d'effets secondaires est essentiellement clinique, basé sur l'apparition de symptômes pouvant faire suspecter une infection.

L'Ustékinumab ne nécessite pas de suivi par analyses sanguines. Les analyses sanguines périodiques seront surtout requises en fonction des ARMM en cours (ex : MTX). Doser la VS et la CRP pour monitorer la réponse au traitement.

Il faut aussi prévoir les rendez-vous de relance en temps opportun pour évaluer la réponse au traitement et procéder à la nouvelle demande de remboursement auprès de l'assureur.

2.7.5 ANTI IL-17

2.7.5.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indications officielles
SECUKINUMAB	Cosentyx	150-300 mg SC q 4 sem	Arthrite psoriasique Psoriasis Spondylite ankylosante
IXEKIZUMAB	Taltz	160 mg SC jour 0, puis 80 mg SC q 4 sem	Arthrite psoriasique Psoriasis Spondylite ankylosante

Tableau 10 Anti IL-17 : Indications et doses recommandées.

MÉCANISME D'ACTION

L'IL-17 stimule une réponse inflammatoire des synoviocytes. Cette cytokine est particulièrement impliquée dans la physiopathologie de l'enthésite. Son inhibition a offert des bénéfices chez les sujets souffrant de psoriasis, d'arthrite psoriasique ou de spondylite ankylosante.

DÉLAI D'ACTION

Les anti IL-17 se distinguent par un effet rapide sur le psoriasis, avec amélioration dès les premières semaines de traitement.

L'effet sur l'arthrite psoriasique ou la spondylite ankylosante se fait sentir dans les premiers mois de traitement, avec un effet maximal après 4 à 6 mois de traitement.

2.7.5.2 Effets secondaires possibles

Les effets secondaires et précautions communes aux agents biologiques ont été discutés à la section 2.7.2. Voici quelques particularités propres aux anti IL-17.

Infection

La médication augmente légèrement le risque de développer une infection telle qu'une bronchite, une cellulite, une infection urinaire, etc. La meilleure prévention est de s'assurer que l'immunisation est à jour. L'usage d'un anti IL-17 doit être considéré avec prudence chez les patients présentant des infections récurrentes. À l'inverse, il peut être avantageux de le prescrire si cela permet de sevrer la corticothérapie.

Parmi les infections les plus souvent rapportées on retrouve des infections à Candida telle que le muguet, l'œsophagite à Candida, etc. L'infection peut habituellement être traitée par un anti fongique et le biologique pourra être poursuivi sans interruption.

Rappeler au patient de ne pas s'injecter la médication en cas d'infection sévère, de prise d'antibiotiques ou en vue d'une chirurgie élektive.

Le muguet occasionne des plaques blanchâtres d'aspect crémeux au palais ou sur la langue, les gencives ou les muqueuses buccales.

Réactions au site d'injection

Elles sont fréquentes mais peuvent habituellement être gérées aisément.

RÉACTIONS LOCALES À L'IXEKIZUMAB

Par expérience, les premières injections d'Ixekizumab peuvent être associées à des réactions au site d'injection plus importantes que ce qu'on observe avec les autres agents biologiques. Ces réactions répondent aux mêmes traitements suggérés précédemment et s'estompent lors des injections subséquentes.



Idéations suicidaires

La monographie du Brodalumab, Anti IL-17 utilisé dans le traitement du psoriasis, porte une mention quant à la survenue d'idéations suicidaires et de suicides dans le cadre d'études cliniques de patients traités au Brodalumab. Bien qu'un lien de causalité n'ait pas été établi, il est recommandé d'évaluer les antécédents dépressifs et de sous-peser les risques et bénéfices à utiliser le Brodalumab, le cas échéant.

Une attention particulière a été portée à cet effet dans les études avec d'autres inhibiteurs des IL-17 tels que le Secukinumab et l'Ixekizumab, sans évidence que ces traitements ne soient associés à davantage de complications psychiatriques.

Allergie au latex

Le protège-aiguille de la seringue préremplie du Sécukinumab contient un caoutchouc naturel sec, dérivé du latex. Son usage chez les personnes allergiques au latex n'a pas été étudié. La monographie de l'Ixekizumab spécifie que son injecteur ne possède aucun latex.

Maladie inflammatoire intestinale (contre-indication relative)

Les Anti IL-17 n'ont aucun effet bénéfique sur la maladie inflammatoire intestinale. Certains ont même soulevé la possibilité que l'inhibition de l'Anti IL-17 puisse aggraver l'évolution de la maladie mais l'ensemble des données disponibles laisse plutôt penser à un effet neutre.

Quoi qu'il en soit, on favorisera habituellement l'usage d'un agent biologique pouvant traiter à la fois l'arthrite et la maladie intestinale comme un Anti-TNF α ou un Anti IL-12/23 en cas de coexistence des deux maladies.

2.7.5.3 Modalité de suivi

La surveillance d'effets secondaires est essentiellement clinique, basé sur l'apparition de symptômes pouvant faire suspecter une infection.

Les analyses sanguines périodiques seront surtout requises en fonction des ARMM en cours (ex : MTX). Doser la VS et la CRP pour monitorer la réponse au traitement.

Il faut aussi prévoir les rendez-vous de relance en temps opportun pour évaluer la réponse au traitement et procéder à la nouvelle demande de remboursement auprès de l'assureur.

2.7.6 MODULATEUR DE LA CO-STIMULATION DU LYMPHOCYTE T

2.7.6.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indications officielles
ABATACEPT	Orencia	SC: 125 mg sc q sem IV: < 60 Kg -> 500 mg IV q 4 sem 60-100 Kg -> 750 mg IV q 4 sem > 100 Kg -> 1000 mg IV q 4 sem	Polyarthrite rhumatoïde Arthrite psoriasique Polyarthrite juvénile

Tableau 11 Modulateur de la co-stimulation du lymphocyte T. Indications et doses recommandées.

MÉCANISME D'ACTION

Sans entrer dans les détails, le lymphocyte T et la cellule présentatrice d'antigène communiquent et se lient entre elles d'abord via le système HLA ou *complexe majeur d'histocompatibilité*. La connexion est davantage renforcée lorsque plusieurs autres protéines de surface cellulaire, dites *molécules de co-stimulation*, se connectent entre elles, confirmant hors de tout doute que la cellule se liant au lymphocyte T provient bien de l'hôte.

On peut en faire une analogie avec des pièces de Lego. Le lien principal se fait via le système HLA mais si les autres liens s'emboîtent parfaitement, la liaison sera renforcée.

L'Abatacept se lie spécifiquement avec le CD80-CD86, protéines de co-stimulation importantes à l'activation du lymphocyte T. Le résultat sera une atténuation de la réponse inflammatoire du lymphocyte T, sans l'inhiber complètement.

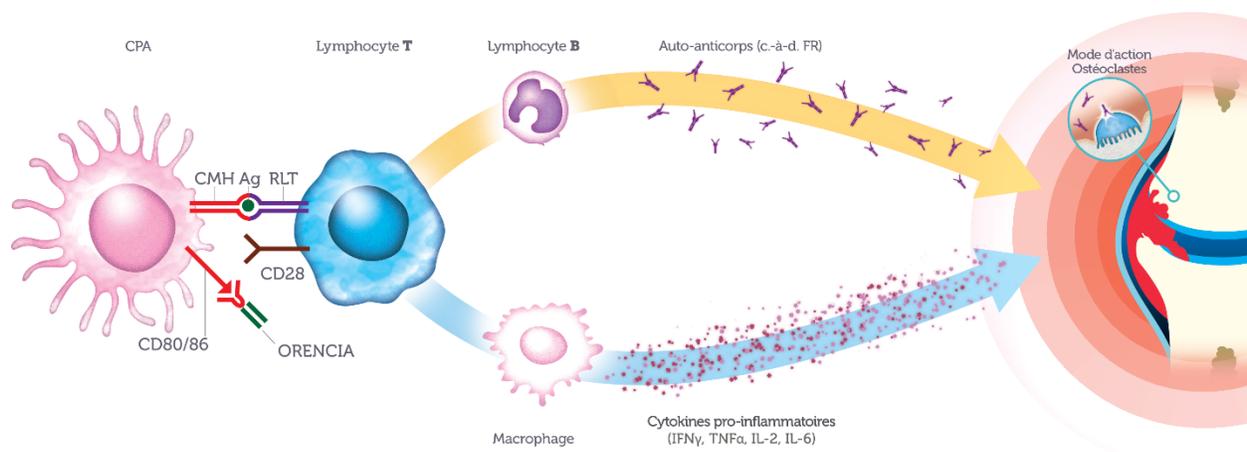


Figure 2 Mécanisme d'action de l'Abatacept.

DÉLAI D'ACTION

Le délai d'action de l'Abatacept est un peu plus lent que celui noté sous Anti TNF mais se fait habituellement sentir dans les premiers mois de traitement. L'effet maximal est habituellement noté vers 4 à 6 mois. Une absence complète de réponse après 4 à 6 mois doit faire reconsidérer la poursuite du traitement.

2.7.6.2 Effets secondaires possibles

Les effets secondaires et précautions communes aux agents biologiques ont été discutés à la section 2.7.2. Voici quelques particularités propres aux modulateurs de la co-stimulation du lymphocyte T.

Infection

La médication augmente légèrement le risque de développer une infection telle qu'une bronchite, une cellulite, une infection urinaire, etc. La meilleure prévention est de s'assurer que l'immunisation est à jour. L'usage de l'Abapacept doit être considéré avec prudence chez les patients présentant des infections récurrentes. À l'inverse, il peut être avantageux de le prescrire si cela permet de sevrer la corticothérapie.

Rappeler au patient de ne pas s'injecter la médication en cas d'infection sévère, de prise d'antibiotiques ou en vue d'une chirurgie électorive.

Réactions perfusionnelles ou au site d'injection

Elles sont habituellement mineures et peuvent habituellement être gérées aisément.

Anomalies à la FSC

Des rares cas de leucopénie ou de thrombopénie ont été rapportés mais demeurent exceptionnels.

Les composantes de la seringue et de l'auto-injecteur ne renferment pas de latex ni de caoutchouc.

2.7.6.3 Modalité de suivi

La surveillance d'effets secondaires est essentiellement clinique, basé sur l'apparition de symptômes pouvant faire suspecter une infection.

Les analyses sanguines périodiques seront surtout requises en fonction des ARMM en cours (ex : MTX). Doser la VS et la CRP pour monitorer la réponse au traitement.

Il faut aussi prévoir les rendez-vous de relance en temps opportun pour évaluer la réponse au traitement et procéder à la nouvelle demande de remboursement auprès de l'assureur.

2.7.7 RITUXIMAB (RITUXAN)

2.7.7.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indications officielles
RITUXIMAB	Rituxan	PAR : 1000 mg IV sem 0-2, rép q 6 mois Vasculite à ANCA : 375 mg/m ² sem 0-1-2-3, puis 500 IV q 6 mois ensuite	Polyarthrite rhumatoïde Vasculite à ANCA

Tableau 12 Rituximab. Indications et doses recommandées.

MÉCANISME D'ACTION

Le Rituximab cible spécifiquement les lymphocytes B en se liant à une protéine de surface, l'antigène CD20. La liaison du Rituximab avec le CD20 induit leur destruction cellulaire.

Puisque le rôle principal du lymphocyte est la production d'anticorps, on comprend que le Rituximab est bénéfique dans diverses maladies rhumatismales associées à une production anormale d'auto-anticorps. Par exemple, le facteur rhumatoïde et l'anti-CCP, ANA, ANCA, etc.

L'effet d'un cycle de perfusion de Rituximab sur la population de lymphocyte B varie d'un patient à l'autre mais perdure généralement entre 4 à 8 mois avant de revenir à l'état initial.

DÉLAI D'ACTION

L'effet du Rituximab est plus lent, avec amélioration progressive pouvant être notée dans les 3 à 6 mois suivant la première perfusion. Les patients peuvent continuer à s'améliorer davantage avec une plus longue période de traitement.

2.7.7.2 Effets secondaires possibles

Les effets secondaires et précautions communes aux agents biologiques ont été discutés à la section 2.7.2. Voici quelques particularités propres au Rituximab.

Infection

La médication augmente légèrement le risque de développer une infection telle une bronchite, une cellulite, une infection urinaire, etc. Le risque infectieux est particulièrement augmenté lorsque le patient présente une hypogammaglobulinémie. La meilleure prévention est de s'assurer que l'immunisation est à jour. L'usage du Rituximab doit être considéré avec prudence chez les patients présentant des infections récurrentes. À l'inverse, il peut être avantageux de le prescrire si cela permet de sevrer la corticothérapie.



Comme le Rituximab entraîne une diminution de la fonction du Lymphocyte B mature et la production d'anticorps, la réponse à la vaccination sera faible chez un patient traité au Rituxan. Une attention particulière doit donc être portée quant à la mise à jour du statut vaccinal avant de débiter le traitement.

Si on désire vacciner un patient ayant déjà été perfusé, il est recommandé d'attendre de 6 à 12 mois suivant la dernière perfusion afin de maximiser les chances de développer une réponse immunitaire.

Retarder la perfusion en cas d'infection sévère, de prise d'antibiotiques ou en vue d'une chirurgie électorive.

Réactions perfusionnelles

Des réactions perfusionnelles importantes ont été signalées, particulièrement dans le contexte du traitement de lymphome non Hodgkinien. Ces réactions sont plus rares lors de traitement de maladies auto-immunes mais il est tout de même recommandé d'offrir une pré-médication préventive comme la prise d'Acétaminophène, de Diphenhydramine et de Solucortef. L'administration de la médication doit se faire sous supervision médicale.

Anomalie à la FSC

Des cas de neutropénie tardive ont été rapportés (environ 1% des cas dans la PAR).

Pneumopathie toxique

De rares cas de pneumopathie toxique ont été rapportés suite à la perfusion de Rituximab, avec toux, dyspnée et fièvre survenant environ 2 semaines après la perfusion. La présence d'une maladie pulmonaire préexistante ne semble pas être un facteur de risque. Une investigation appropriée devra être réalisée au besoin (radiographie pulmonaire, tomodensitométrie +/- consultation en pneumologie).

Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est causée par la réactivation du virus JC au cerveau, entraînant une maladie démyélinisante. Elle peut se manifester par de la confusion, changement de personnalité, troubles du langage, troubles de la compréhension, troubles moteurs, sensitifs ou visuels. Cette infection virale peut rapidement évoluer vers un état végétatif.

De très rares cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités avec le Rituximab dans un contexte de maladie auto-immune (PAR, Sjögren, LED, etc.). En cas de doute, le traitement de Rituximab sera suspendu et une investigation prioritaire en neurologie doit être considérée.

RITUXIMAB vs la « chimiothérapie »

Comme le Rituximab a d'abord été utilisé conjointement à d'autres agents cytotoxiques dans le traitement du lymphome non-Hodgkinien, il a d'abord été considéré comme un traitement « de chimiothérapie », ce qui peut induire une perception que le Rituximab soit associé à une toxicité importante.

En pratique, il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblé contre une protéine spécifique (Le CD20) et son mécanisme d'action peut être comparé à tous les autres agents biologiques utilisés en rhumatologie.

Insuffisance cardiaque sévère

Des cas d'insuffisance cardiaque décompensée ont été rapportés chez des patients traités au Rituximab en cas de lymphome. Par extension, il est recommandé d'éviter de l'administrer chez des patients rhumatoïdes avec insuffisance cardiaque sévère.

Hypogammaglobulinémie (contre-indication relative)

Des registres de suivi ont démontré qu'une perfusion de Rituximab chez des patients avec des taux d'IgG inférieurs à la normale est associée à un risque doublé de développer une infection sévère par rapport aux autres patients sous traitement. En pratique, il n'est pas clair si le traitement doit être retardé en cas d'hypogammaglobulinémie. Le cas échéant, il est nécessaire d'évaluer les risques du traitement par rapport à ses bénéfices.

Certains recommandent de procéder au dosage des immunoglobulines sériques, particulièrement les IgG, avant chaque perfusion de Rituximab afin de dépister les patients qui pourraient avoir un risque infectieux augmenté. Il est possible de demander le phénotypage des lymphocytes B circulants (CD19) afin de pouvoir surveiller la durée de la déplétion lymphocytaire. Il n'y a cependant pas de preuves que cela corrèle avec la durée de la réponse au traitement ni sur l'efficacité. Cet examen n'est pas recommandé de routine et ne devrait être réservé que pour des cas spécifiques.

Patient porteur d'hépatite B (contre-indication relative)

Comme le Rituximab entraîne une chute de production d'anticorps, son usage est associé à un risque élevé, plus de 10%, de réactivation de l'hépatite B.

Le cas échéant, une consultation en infectiologie pour thérapie antivirale préventive doit être considérée avant de débiter le traitement.

2.7.7.3 Modalité de suivi

La surveillance d'effets secondaires est essentiellement clinique, basé sur l'apparition de symptômes pouvant faire suspecter une infection. Il est prudent de procéder à une FSC à tous les 3 mois, compte tenu des risques de neutropénie tardive.

Les analyses sanguines périodiques seront surtout requises en fonction des ARMM en cours (ex : MTX). Doser la VS et la CRP pour monitorer la réponse au traitement.

Il faut aussi prévoir les rendez-vous de relance en temps opportun pour évaluer la réponse au traitement et procéder à la nouvelle demande de remboursement auprès de l'assureur.

2.7.8 EN RÉSUMÉ

Comme nous avons pu le voir, chaque agent biologique présente un profil d'efficacité et d'innocuité qui lui est propre. Par contre, leurs potentiels effets secondaires sont relativement similaires (tableau 13).

Classe pharmacologique	Inhibiteur de co-stimulation du lymphocyte T						
	Anti- TNF	Anti CD20 (Lymphocyte B)	Anti IL-1	Anti IL-6	Anti 12-23	Anti IL-17	
Réaction au site d'injection / réaction perfusionnelle	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Augmentation des infections virales / bactériennes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Réactivation de Tuberculose	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Risque de réactivation Hépatite B/C	Etanercept 1-10% Autres anti-TNFs > 10%	1-10%	>10%	< 1%	1-10%	1-10%	Possible peu de données
Perturbation bilan hépatique	Hépatotoxicité (rare) Hépatite auto-immunes (Rare)			Hépatotoxicité (rare)	Hépatotoxicité possible (surtout si combiné au MTX)		
Cytopénies	Anémie auto-immune Leucopénie Thrombopénie	Leucopénie Thrombopénie	Neutropénie	Neutropénie	Neutropénie Thrombopénie		Neutropénie Thrombopénie
Perturbation bilan lipidique	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Risque de néoplasie	Risque théorique mais en pratique, pas d'augmentation du risque de néoplasie sous biologique Anti TNFs : Possible augmentation du risque de tumeur cutanées / mélanome						
Autres effets secondaires possibles	-Exacerbation paradoxale du psoriasis -Exacerbation de fibrose pulmonaire -Lupus médicamenteux -Syndrome démyélinisant		-Leuco-encéphalopathie multifocale -Pneumopathie toxique		-Diverticulite -Lupus médicamenteux		-Infections à Candida
Contre-indications	-Infections récurrentes -Sclérose en plaques -Insuffisance cardiaque sévère -Antécédents de lymphome / mélanome	-Infections récurrentes	-Infections récurrentes -Insuffisance cardiaque sévère	-Infections récurrentes	-Infections récurrentes -Antécédent de diverticulite	-Infections récurrentes	-Infections récurrentes

Tableau 13 Comparatif des effets secondaires possible ou contre-indications des agents biologiques utilisés dans le traitement de la PAR, de l'A. Pso. ou de la S.A.

2.8 LES PETITES MOLÉCULES

2.8.1 INHIBITEURS DU JAK

2.8.1.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indications				Autres
			PAR	SA	A. Pso	ARJ	
TOFACITINIB	Xeljanz	Xeljanz: 5 mg PO BID Xeljanz XR: 11 mg PO DIE	✓		✓		Colite ulcéreuse
BARICITIBIB	Olumiant	2 mg PO DIE	✓				
UPADACITINIB	Rinvoq	15 mg PO DIE	✓				

Tableau 14 Inhibiteurs du JAK : indications et doses recommandées

MÉCANISME D'ACTION

Les JAK (Janus Kinase) sont des protéines-kinases impliquées dans la transmission du signal intracellulaire. Elles interagissent avec la portion intracellulaire du récepteur lorsqu'il se lie à son ligand comme une cytokine, une hormone, etc.

À ce jour, on a identifié quatre sous-types de JAK. Le JAK-1, JAK-2, JAK-3 et le TYK-2. Ces protéines sont impliquées dans la transmission du signal intracellulaire de plusieurs cytokines, différentes hormones et dans l'érythropoïèse.

Chaque récepteur de cytokine nécessite deux sous-types spécifiques de JAK.

Par exemple, le récepteur de l'IL-6 nécessite une interaction avec le JAK 2 et le JAK 1 ou le TYK-2.

Le récepteur de l'IL-12 nécessite une interaction avec le JAK 2 et le TYK-2.

Les récepteurs du GM-CSF et de l'érythropoïétine nécessitent une interaction avec deux JAK-2, et ainsi de suite...

Les inhibiteurs du JAK constituent une nouvelle classe thérapeutique utilisée en rhumatologie depuis quelques années. Plutôt que de cibler spécifiquement une cytokine ou son récepteur, comme le font les agents biologiques usuels, les inhibiteurs du JAK peuvent atténuer l'effet de plusieurs cytokines simultanément puisque chacun est impliqué dans la transmission du signal de différents récepteurs cellulaires.

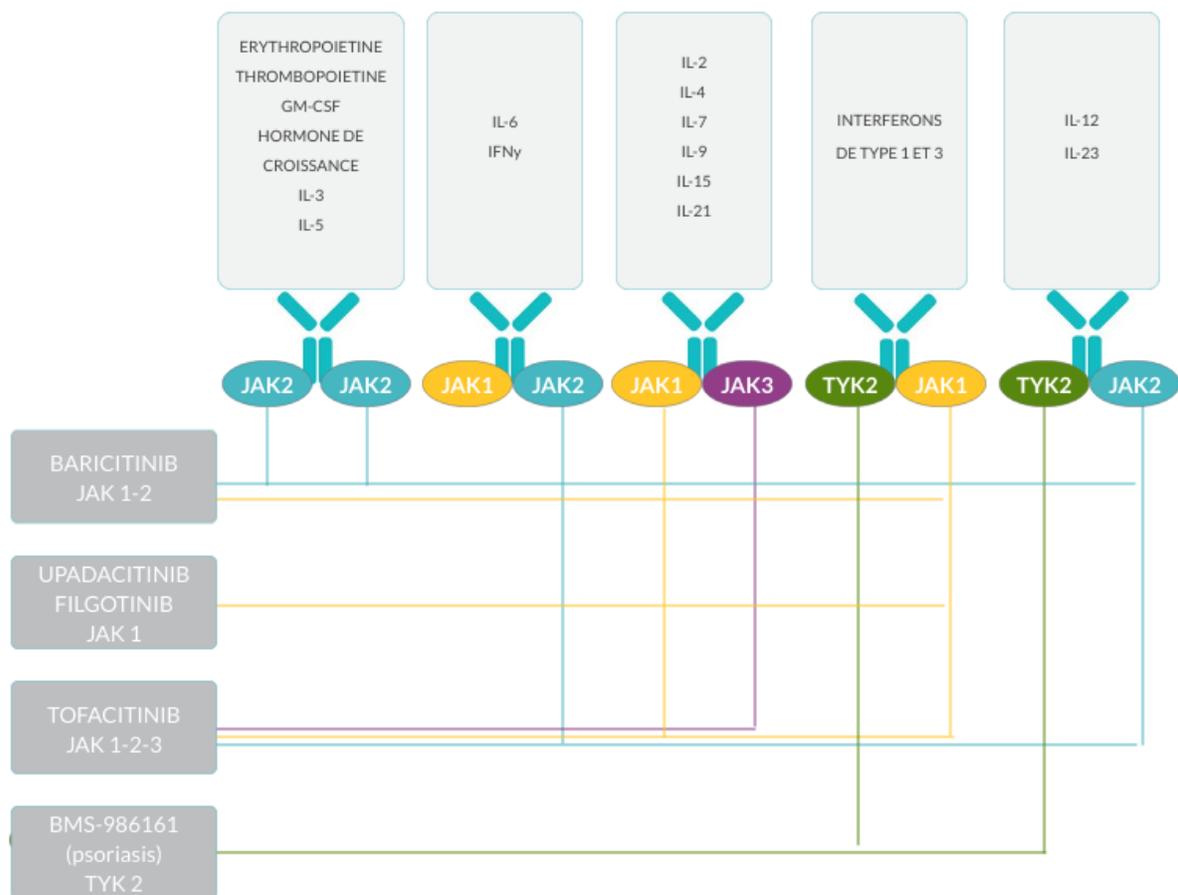


Tableau 8 Les différents inhibiteurs du JAK et leur affinité.

Les différents inhibiteurs du JAK se distinguent par leur capacité à se lier aux différents sous-types de JAK avec plus ou moins d'affinité, ce qui peut expliquer certaines différences au niveau de leur efficacité ou de leur profil d'innocuité.

Les inhibiteurs du JAK ont l'avantage de constituer une médication orale plutôt qu'une injection, ce qu'apprécient généralement les patients. Mais comme il s'agit de médicaments métabolisés par l'organisme, différents facteurs sont à considérer avant de les prescrire (fonction rénale, hépatique, interactions médicamenteuses possibles, etc.).

DÉLAI D'ACTION

Les inhibiteurs du JAK sont reconnus comme des traitements agissant rapidement, dans les premiers mois de traitement. Une absence de réponse à 3 mois doit faire reconsidérer la pertinence de poursuivre le traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Baricitinib : éviter de combiner avec un inhibiteur de l'OAT3. Par exemple le Probenecid

Tofacitinib : éviter de combiner au Carbamazépine, Phénobarbital ou Rifampin. Diminuer la dose à 5 mg DIE si combiné au Fluconazole ou Ketoconazole.

Upadacitinib : éviter de combiner au Rifampin, Phénobarbital, Carbamazépine, Ketoconazole ou Fluconazole.

2.8.1.2 Effets secondaires possibles

Infection

Des données spécifiques sont disponibles pour chacun des inhibiteurs du JAK mais on peut résumer au patient que, globalement, le taux d'infections bactériennes graves sous inhibiteurs du JAK est d'environ 3%. Des antécédents d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes sont une contre-indication relative à l'usage d'inhibiteurs du JAK. Il faut alors sous-peser les risques d'accroître le risque infectieux et les bénéfices de mieux contrôler la maladie.³⁴

Les infections surviennent surtout dans les 6 à 12 premiers mois du traitement. Il s'agit habituellement d'infections communes (IVRS, pneumonie, cellulite, infection urinaire, arthrite septique, etc.). Quelques cas de pneumonies atypiques (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) ou d'infections opportunistes (légionellose, nocardiose, pneumocystose) ont été rapportées mais sont beaucoup plus rares.

MESSAGE ESSENTIEL À TRANSMETTRE AU PATIENT

Le patient doit cesser son traitement inhibiteur du JAK s'il reçoit des antibiotiques.

Il peut être repris, suite à l'arrêt des antibiotiques, lorsque l'infection est résolue.

On doit rappeler au patient de suspendre la prise de l'inhibiteur du JAK s'il présente des symptômes infectieux (ex : toux, fièvre, frissons, etc.).

Il n'a pas à interrompre le traitement en cas de petit rhume banal mais en cas de doute d'infection plus importante, il vaut mieux être prudent et reporter le traitement de quelques jours.



Zona

On estime que le taux de zona sous inhibiteurs du JAK est approximativement le double de celui observé sous un agent biologique. Au cours des études cliniques avec leTofacitinib et le Baricitinib, l'incidence de zona était approximativement de 4%. En pratique, ce taux pourrait être encore plus élevé chez un patient traité pendant plusieurs années avec un inhibiteur du JAK.

En conséquence l'immunisation préalable contre le zona est fortement recommandée lorsqu'un inhibiteur du JAK est considéré. Si un zona survient en cours de traitement, l'inhibiteur du JAK sera suspendu et un agent antiviral (ex : Valacyclovir) devra être instauré le plus tôt possible.

Réactivation de la tuberculose

Des cas de réactivation de tuberculose sont possibles chez les patients exposés à un inhibiteur du JAK. Le risque est atténué par un dépistage systématique et la prescription d'une chimioprophylaxie antituberculeuse chez les patients testés positifs. Il faut cependant garder en tête que le patient est à risque de contracter la tuberculose s'il est ultérieurement exposé.

Réactivation de l'hépatite B

Le risque de réactivation du virus de l'hépatite B sous inhibiteurs du JAK est mal connu mais le traitement pourrait théoriquement induire une réactivation de l'hépatite B. Leur utilisation est contre-indiquée chez les patients avec hépatite B active. Une prophylaxie antivirale doit être considérée chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B avant de débiter un inhibiteur du JAK.

Neutropénie

Suite à l'instauration du traitement, le nombre absolu de neutrophiles s'abaisse habituellement de 1,000/mm³ pour se stabiliser ensuite.

Les neutropénies modérées (1,000-1,500/mm³) surviennent chez environ 1% des cas.

³⁴ AISalama Z - Baricitinib A Review In RA - drugs – 2018

Les neutropénies sévères (<500/mm³) sont rares.

Une neutropénie de base (<1,000/mm³) est une contre-indication à l'instauration d'un traitement avec un inhibiteur du JAK. Une neutropénie inférieure à 1,000/mm³ devrait mener à une interruption temporaire du traitement.

Lymphopénie

Les lymphopénies sévères (<500/mm³) sont rares (<1%) mais sont associées aux infections sévères et doivent faire considérer de suspendre l'inhibiteur du JAK.

Anémie

Contrairement aux autres traitements de la PAR, avec lesquels on observe habituellement une amélioration rapide de l'anémie, les patients avec un inhibiteur du JAK voient souvent leur hémoglobine demeurer stable initialement, suivi d'une lente élévation progressive au fil des mois. Ce phénomène s'explique par l'inhibition du JAK-2 qui interfère avec l'érythropoïétine. Réévaluer l'indication de traitement en cas d'anémie importante (<80).

Sous Inhibiteur du JAK, des chutes de l'hémoglobine de 20 à 30 g/L ou une hémoglobine totale inférieure à 80 g/L ont été observées dans 1-2% des cas.

En cas de chute de l'Hb de 20 g/L ou d'une hémoglobine totale < 80 g/L, il est recommandé de suspendre l'inhibiteur du JAK et de le réintroduire lorsque l'hémoglobine s'est normalisée.

Thrombocytose

Une augmentation du nombre de plaquettes, en corrélation avec la dose, a été observée pendant le traitement chez les patients qui ont reçu le Baricitinib, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. La portée clinique de cette observation est inconnue.

Cela n'a pas été rapporté avec le Tofacitinib ni l'Upadacitinib.

Perturbation du bilan hépatique

Une élévation des enzymes hépatiques de plus de 3 fois la normale a été rapportée chez environ 1% des patients traités par les différents inhibiteurs du JAK, particulièrement s'ils étaient utilisés en combinaison avec le Méthotrexate.

Éviter les inhibiteurs du JAK en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Fonction rénale

Dans les études cliniques, L'instauration du Tofacitinib et du Baricitinib a été associée à une légère élévation de la créatinine sérique, de 5 à 10 µmol/L en moyenne. Cette élévation légère de la créatinine est habituellement sans conséquence mais certains ont dû interrompre leur traitement.

La dose de certains inhibiteurs du JAK doit être réduite en fonction de la ClCr.



La dose du Tofacitinib doit être diminuée à 5 mg DIE en cas d'insuffisance rénale (ClCr < 60 cc/min).
Le Baricitinib est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (ClCr < 60 cc/min).
L'Upadacitinib ne nécessite aucun ajustement de dose en fonction de la ClCr.
La médication n'a cependant pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale

Enzymes musculaires (CPK)

Une élévation du taux d'enzymes musculaires a été observée dans les semaines suivant l'instauration des inhibiteurs du JAK, puis se stabilisent par la suite. Cette élévation est habituellement légère et asymptomatique. La répercussion clinique de cette élévation est mal connue mais, à ce jour, semble d'évolution bénigne.

Aucun cas de myopathie ou de rhabdomyolyse n'a été rapporté.

Thromboses veineuses et thromboembolies

Des cas de thromboses veineuses et de thromboembolies ont été rapportés au cours des protocoles d'études cliniques avec le Baricitinib dans la PAR. Bien que numériquement le taux d'événements défavorable était peu élevé, il était intrigant de noter qu'aucun cas n'est survenu dans le groupe placebo. En conséquence une mise en garde particulière a été incluse dans la monographie Canadienne du Baricitinib relativement à ce risque thromboembolique.

Les études cliniques avec le Tofacitinib dans la PAR n'avaient initialement pas signalé d'augmentation du risque de thromboembolies. Toutefois, une revue de cas de patients traités avec Tofacitinib 10 mg BID a mis en évidence une augmentation du risque d'embolie pulmonaire.

En conclusion, il est possible que le risque de thrombose veineuse et de thromboembolies soit commun aux inhibiteurs du JAK et une précaution particulière devrait être apportée aux patients à risque de thrombose veineuse (usage de contraceptifs oraux, antécédents de thrombose veineuse, immobilisation prolongée, etc.).

En cas de doute de thrombose veineuse, il est préférable de suspendre le traitement avec l'inhibiteur du JAK et de procéder à une investigation appropriée via, par exemple, un doppler veineux.

Compte tenu de l'augmentation présumée du risque de thrombose veineuse liée aux inhibiteurs du JAK, considérer les éviter chez un patient à risque de thrombose veineuse.

Bilan lipidique et maladies cardio-vasculaire

Une grande proportion des patients sous inhibiteurs du JAK voient leur profil lipidique s'élever au cours des premiers mois de traitement, puis demeurent stables par la suite. Cette élévation n'a pas entraîné d'événements cardio-vasculaires défavorables et, au global, il ne semble pas y avoir d'augmentation de maladie cardiovasculaire sous inhibiteurs du JAK.

Précaution particulière liée au Tofacitinib : des cas de réduction de la fréquence cardiaque et une prolongation de l'intervalle PR ont été rapportés. La monographie recommande de faire preuve de prudence chez les patients qui présentent au départ une faible fréquence cardiaque, c'est-à-dire moins de 60 battements par minute, ou des antécédents de trouble de conduction. L'administration concomitante de médicaments qui entraînent une réduction de la fréquence cardiaque et/ou une prolongation de l'intervalle PR doit être évitée dans la mesure du possible. Une surveillance du pouls et de la tension artérielle est recommandée sous traitement avec le Tofacitinib.

Diverticulites / perforations gastro-intestinales

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés lors des essais cliniques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec le Tofacitinib et le Baricitinib. Il est prudent d'éviter les inhibiteurs du JAK en cas d'antécédents de diverticulite.

Une méta-analyse³⁵ comparant le risque de perforation digestive sous différents traitements antirhumatismaux suggère que le risque est doublé sous Tofacitinib (RR 1.9), par rapport aux anti-TNF, Abatacept ou Rituximab (RR 1.0).

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par un inhibiteur du JAK. Les patients affectés étaient également sous Méthotrexate. Il n'est pas certain si l'inhibiteur du JAK avait un rôle à jouer dans la survenue de cette réaction.

³⁵ Fenglong Xie, MS. Risk for Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or other Biologics. A&R. Nov 2016; 68(11): 2612–2617

Néoplasies ou lymphomes

Les données disponibles à ce jour ne semblent pas démontrer d'augmentation du risque de néoplasie solide ou de lymphomes chez les patients traités avec un inhibiteur du JAK. Les études d'observation en cours permettront d'évaluer ce risque à plus long terme.

Les patients avec antécédents de cancer constituant une contre-indication à participer aux études cliniques, on ne sait pas quel serait l'effet d'un inhibiteur du JAK sur le risque de récurrence de néoplasie. Il est donc prudent de les éviter en cas de néoplasie récente ou de lymphopénie sévère (<500/mm³) jusqu'à l'obtention de données d'innocuité.

Chirurgie

Le traitement devrait être suspendu une semaine avant une chirurgie élective.

Il pourra être repris deux semaines suivant la chirurgie si la guérison de la plaie évolue bien.

2.8.1.3 Modalité de suivi

La surveillance d'effets secondaires est essentiellement clinique, basé sur l'apparition de symptômes pouvant faire suspecter une infection.

La monographie du Tofacitinib recommande la prise du pouls et de la tension artérielle au début du traitement et à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement.

Il est prudent de procéder à une FSC, Créatinine, AST, ALT, Albumine à 1 mois, puis aux 2 à 3 mois ensuite. Porter une attention particulière au décompte des neutrophiles, des lymphocytes et de l'hémoglobine.

Aviser le médecin traitant en cas de

Diminution de l'Hb < 80 ou diminution de 20 par rapport au taux de base.
Neutropénie (<1,000/mm³)
Lymphopénie sévère (<500/mm³).
Élévation des AST/ALT > 3-5 fois la normale



Il faut aussi prévoir les rendez-vous de relance en temps opportun pour évaluer la réponse au traitement et procéder à la nouvelle demande de remboursement auprès de l'assureur.

2.8.2 INHIBITEURS DU PDE4

2.8.2.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indications
APREMILAST	Otezla	Trousse de départ*, puis 30 mg BID par la suite	Psoriasis Arthrite psoriasique

* La trousse de départ comporte des dosages à 10 et 20 mg. Débuter à 10 mg le soir le premier jour puis augmenter de 10 mg par jour pour arriver à partir du jour 6 à la dose de 30 mg BID.

Tableau 15 Inhibiteur du PDE4 : Indications et dose recommandée

MÉCANISME D'ACTION

L'Apremilast est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase 4 (PDE4). L'inhibition de la PDE4 mène à une diminution de la production de médiateur de l'inflammation tel que IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , IL-23, IL-17, entres autres, et stimulation de la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10.

L'Apremilast inhibe aussi la formation des ostéoclastes, cellules responsables de la résorption osseuse.

DÉLAI D'ACTION

L'effet de l'Apremilast sur l'arthrite psoriasique est un peu plus lent qu'avec les autres agents biologiques utilisés pour cette condition. On peut s'attendre à de bonnes réponses cliniques à 6 mois mais les patients peuvent continuer à s'améliorer davantage avec une plus longue période de traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'est pas recommandé de combiner l'Apremilast avec de puissant inducteur du CYP3A4 comme la Carbamazépine, le Millepertuis, la Phénytoïne ou la Rifampin. Ils risquent de diminuer l'efficacité du traitement.

2.8.2.2 Effets secondaires possibles

L'Apremilast se distingue des autres traitements par son aspect sécuritaire. Il n'augmente pas le taux d'infections et n'entraîne aucune anomalie de la FSC, de la créatinine ni de la fonction hépatique.

Intolérance digestive

Les diarrhées et nausées sont fréquentes (environ 15% des cas). Cette intolérance peut être atténuée en débutant à faible dose via la trousse de départ.

Plus rarement, on note une perte de l'appétit, avec perte de poids parfois de plus de 5% du poids initial.

Céphalées, migraines

L'Apremilast a été associé à une incidence accrue de céphalées et de migraines (environ 5%), surtout dans les premières semaines de traitement. Leur intensité est habituellement légère à modérée.

Tachyarythmie

La monographie signale de rares cas de tachyarythmie, y compris de fibrillation auriculaire, lors des études cliniques (0,6% sous Apremilast VS 0,2% sous placebo).

Dépression

La monographie indique qu'un taux plus important de dépression ou d'humeur dépressive a été notée lors des études cliniques (1,44% sous Apremilast VS 0,48% sous placebo). La prudence est recommandée chez les patients qui ont des antécédents de dépression et/ou d'idées ou comportements suicidaires.

Insuffisance rénale

On recommande une réduction de la dose d'Apremilast à 30 DIE chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 cc/minute).

Lactose

L'Apremilast est contre-indiqué chez les patients intolérants au lactose.

Grossesse

L'Apremilast est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

L'Apremilast se distingue des autres traitements par son aspect sécuritaire. Il n'augmente pas le taux d'infections et n'entraîne aucune anomalie de la FSC, de la créatinine ni de la fonction hépatique.

2.8.2.3 Modalité de suivi

La surveillance d'effets secondaires est essentiellement clinique afin d'évaluer la bonne tolérance au traitement.

Le suivi du patient sous Apremilast ne nécessite aucune analyse sanguine. Les analyses périodiques seront surtout requises en fonction des ARMM en cours (ex : MTX).

Doser la VS et la CRP pour monitorer la réponse au traitement.

Il faut aussi prévoir les rendez-vous de relance en temps opportun pour évaluer la réponse au traitement et procéder à la nouvelle demande de remboursement auprès de l'assureur.

2.9 AUTRES AGENTS BIOLOGIQUES UTILISÉS EN RHUMATOLOGIE

2.9.1 ANTI BLYS

2.9.1.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Indication
BELIMUMAB	Benlysta	IV: 10 mg/Kg IV q 4 sem SC: 200 mg SC chaque semaine	LED

Tableau 16 Anti BLYS Indication et dose recommandée.

MÉCANISME D'ACTION

Le Belimumab est un anticorps monoclonal qui cible la protéine BLYS qui est un *facteur stimulateur des lymphocytes B*.

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est caractérisé par une production importante d'autoanticorps (ANA, anti-DNA, etc.), produits par le lymphocyte B. L'inhibition du BLYS mène à une diminution de maturation des lymphocytes B et une diminution subséquente de production d'auto-anticorps.

DÉLAI D'ACTION

L'effet du Belimumab est progressif. Son délai d'action est habituellement de 4 à 6 mois. Une absence de réponse à 6 mois doit faire reconsidérer l'utilité de poursuivre le traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le Belimumab ne présente aucune interaction médicamenteuse connue. De par son mécanisme d'action, on doit toutefois éviter la combinaison avec le Rituximab ou le Cyclophosphamide.

2.9.1.2 Effets secondaires possibles

Réactions perfusionnelles (Belimumab IV)

Des réactions perfusionnelles comme des éruptions cutanées, une céphalée, la fièvre, des vertiges, des myalgies, de l'hypotension ou de l'hypertension surviennent dans 17% des cas comparativement à 15% dans le groupe placebo. Elles sont plus fréquentes au cours des 2 premières perfusions et ont tendance à s'atténuer par la suite.

Au cours des études cliniques, environ 1% des patients ont présenté des réactions perfusionnelles graves comme une réaction anaphylactique, une bradycardie, de l'hypotension et dyspnée mais ce taux est similaire à celui retrouvé chez les patients sous placebo.

Réaction au site d'injection (Belimumab SC)

Des réactions aux sites d'injection, habituellement mineures, surviennent chez environ 5% des patients traités au Belimumab SC.

Infection

La médication augmente légèrement le risque de développer une infection. Il s'agit habituellement d'infections bactériennes ou virales communes, telles que pharyngites, bronchite, infections urinaires, gastro-entérite virale, etc.

Il n'y a cependant pas d'augmentation de taux d'infections sévères sous traitement.

On peut en conclure que le Belimumab semble augmenter légèrement le risque de développer un processus infectieux mais le risque global semble surtout lié à l'administration simultanée d'autres immunosuppresseurs tels que la Prednisone, l'Azathioprine, ou le Mycophénolate.

La meilleure prévention est de s'assurer que l'immunisation est à jour.

Rappeler au patient de ne pas s'injecter la médication en cas d'infection sévère ou de prise d'antibiotiques

IMMUNISATION ET BELIMUMAB

Comme le Belimumab atténue la réponse immune médiée par les anticorps, il est probable que la réponse à la vaccination soit moindre chez les patients traités. Il faut idéalement s'assurer de la mise à jour du carnet de vaccination avant le début du traitement. On recommande quand même aux patients de se soumettre à la vaccination annuelle contre l'influenza.

Des études sont en cours pour mieux étudier l'impact du Belimumab sur la réponse immune à la vaccination.

Tuberculose

On ne croit pas que le Belimumab augmente le risque de tuberculose. Un dépistage de la tuberculose latente est tout de même recommandé.

Hépatite B

Il n'y a pas d'étude spécifique portant sur l'usage du Belimumab chez des patients porteurs d'hépatites B. Comme le Belimumab atténue la réponse immune, il existe un risque théorique de réactivation de l'hépatite B.

Si le Belimumab devait être considéré chez un patient ayant déjà fait une hépatite B, une consultation en infectiologie devrait être réalisée pour évaluer la pertinence d'administrer un traitement antiviral en prophylaxie.

Hépatotoxicité

Quelques rares cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportées sous Belimumab. Le lien de causalité avec le traitement semble peu probable. En pratique, la découverte d'une élévation des enzymes hépatiques devrait plutôt faire considérer une toxicité liée à la médication concomitante (ex: Azathioprine).

Cytopénies

Il n'y a pas d'évidence que le Belimumab n'occasionne de cytopénie. Des cas de lymphopénie, d'anémie ou de thrombopénie ont été rapportées mais semble surtout en lien avec l'activité du LED ou lié à la médication concomitante (ex: Azathioprine ou Mycophénolate Mofétyl).

Néoplasie

Il n'y a pas d'évidence que le Belimumab n'augmente la survenue de néoplasie.

Maladie Cardiovasculaire

Il n'y a aucune évidence que le Belimumab n'augmente la survenue de complications cardiovasculaires.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'usage du Belimumab en grossesse. Une contraception efficace est recommandée.

En pratique, la préoccupation est surtout liée au fait qu'on recommande que le LED soit bien contrôlé avant de considérer une grossesse afin de diminuer le risque de complication obstétricale.

MESSAGE À TRANSMETTRE AU PATIENT

Rappeler à la patiente de signaler à l'équipe médicale tout désir de concevoir un enfant afin de mieux coordonner les traitements.



Chirurgie

En cas de chirurgie électorive, il est recommandé de respecter un délai de quatre semaines entre la dernière perfusion intraveineuse de Belimumab et la chirurgie.

Les patients traités par voie sous-cutanée suspendront le traitement 7 jours avant la chirurgie.

2.9.1.3 Modalité de suivi

Le suivi est essentiellement clinique. Surveiller la survenue de réactions perfusionnelles ou d'infections récurrentes.

Les analyses sanguines périodiques systématiques seront surtout réalisées en fonction de la médication concomitante (exemple : Azathioprine, Mycophénolate mofétil) et des analyses utiles au suivi du LED (FSC, VS, analyse d'urines, créatinine, bilan hépatique, complément, anti-DNA, etc.).

La normalisation du complément ou de l'hypergammaglobulinémie polyclonale est un facteur de bon pronostic mais ces examens ne sont pas nécessairement demandés de routine.

2.9.2 ANTI IL-5 (MEPOLIZUMAB)

2.9.2.1 Renseignements généraux

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles
Mepolizumab	Nucala	Asthme : 100 mg SC q 4 sem. Granulomatose éosinophilique avec polyangiite: 300 mg SC q4 sem.

Tableau 17 Anti IL-5 Indications et doses recommandées

INDICATION OFFICIELLE:

Le Mepolizumab est indiqué à titre de médicament d'appoint pour le traitement d'entretien de l'asthme sévère chez les patients adultes.

Des études ont démontré son efficacité dans la granulomatose éosinophilique avec polyangiite (GEPA). Utilisée dans ce contexte, la médication n'est remboursée à la RAMQ que sur la base du formulaire de patient d'exception.

MÉCANISME D'ACTION

L'IL-5 régule la prolifération, la maturation et la différenciation des éosinophiles, cellules particulièrement impliquées dans la GEPA.

DÉLAI D'ACTION

Le délai d'action du Mepolizumab est rapide. Les études de pharmacodynamie démontrent une réduction du nombre d'éosinophiles sanguins dès le 3^e jour de traitement.

Cliniquement, dans la GEPA, le Mepolizumab permet de sevrer les stéroïdes à moins de 5 mg DIE à 9 mois dans près du tiers des cas, par rapport à 3 % dans le groupe placebo.

2.9.2.2 Effets secondaires possibles

Infections bactériennes

L'inhibition des éosinophiles influence peu le taux d'infection bactériennes. Dans les études cliniques, les cas d'infection ont été signalés à une fréquence comparable dans les groupes Mepolizumab et placebo.

En pratique, contrairement aux autres agents biologiques utilisés en rhumatologie, il n'est pas nécessaire de suspendre le Mepolizumab en cas d'infection virale ou bactérienne.



Infections parasitaires intestinales

Les éosinophiles peuvent participer à la défense contre certains parasites intestinaux. En cas d'infection parasitaire qui ne répondent pas aux traitements antihelminthiques recommandés, on doit envisager de suspendre temporairement le Mepolizumab.

Zona

Lors des essais cliniques contrôlés, deux cas de zona constituant un effet indésirable grave sont survenus chez les sujets traités au Mepolizumab, comparativement à aucun chez les patients du groupe placebo. La vaccination préalable contre le zona est suggérée si le patient est éligible à le recevoir.

Réactions au point d'injection

Les réactions au site d'injection surviennent dans près de 10% des cas. Éruption cutanée, prurit, douleur, gonflement local, etc. Ces réactions sont habituellement légères et peuvent être atténuées par les consignes usuelles

Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à l'administration

Des réactions d'hypersensibilité comme de l'anaphylaxie, de l'urticaire, une éruption cutanée, un bronchospasme, ou de l'hypotension, sont survenues après l'administration du Mepolizumab.

Néoplasie

Il n'y a pas d'évidence que le Mepolizumab n'augmente la survenue de néoplasie ou de lymphomes.

Maladie Cardiovasculaire

Il n'y a aucune évidence que le Mepolizumab n'augmente la survenue de complications cardiovasculaires.

Insuffisance rénale ou hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Hypersensibilité au Mepolizumab

La seule contre-indication au Mepolizumab est d'y avoir présenté une hypersensibilité dans le passé.

Grossesse et allaitement

Un trop petit nombre de grossesses a été signalé au cours des essais cliniques pour qu'on puisse rendre compte des résultats relatifs à la santé maternelle et fœtale ainsi qu'au développement du fœtus.

Il n'existe aucune donnée concernant la présence du mépolizumab dans le lait maternel humain, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait.

2.9.2.3 Modalité de suivi

Le suivi est essentiellement clinique. Les analyses sanguines périodiques systématiques seront surtout réalisées en fonction de la médication concomitante (exemple : Azathioprine, Mycophénolate mofétil) et des analyses utiles au suivi de la vasculite (FSC, VS, CRP, créatinine, analyse d'urines, bilan hépatique, complément, etc.).

2.10 LES TRAITEMENTS DE L'OSTÉOPOROSE

Un apport adéquat en calcium (alimentaire et/ou en suppléments) et en vitamine D est indispensable à la santé osseuse et au traitement de l'ostéoporose. Ostéoporose Canada recommande que les personnes atteintes d'ostéoporose ou présentant des facteurs de risque de fractures reçoivent une quantité adéquate de Calcium et vitamine D.

2.10.1 SUPPLÉMENTS DE CALCIUM

APPORTS RECOMMANDÉS

Calcium 1200 mg/jour, incluant calcium alimentaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le calcium peut nuire à l'absorption de Synthroid ou des suppléments de fer. Ils ne doivent pas être pris simultanément.

CALCUL DES APPORTS EN CALCIUM DANS LA DIÈTE.

Des études démontrent que l'apport en calcium de la population Canadienne est souvent déficient, estimé en moyenne à 700 à 800 mg par jour.⁵⁵

Le calcium alimentaire est à privilégier mais les suppléments de calcium sont donnés en complément de la diète.⁵⁶ On retrouve de multiples formes de suppléments de calcium disponible : comprimés, suppléments à croquer, chocolat avec supplémentation de calcium, etc. Il s'agit de trouver la forme de suppléments qui convient le mieux au patient.⁵⁷

Pour obtenir une évaluation plus précise de la quantité de calcium prise dans la diète, le site Web d'ostéoporose Canada offre plusieurs informations quant à la quantité de calcium retrouvé dans différents aliments ainsi qu'un calculateur automatisé afin que le patient puisse mieux évaluer ses apports alimentaires de calcium.

CITRATE VS CARBONATE DE CALCIUM:

Les suppléments de **Carbonate de calcium** sont ceux qui sont retrouvés le plus communément en pharmacie. Le carbonate de calcium nécessite un pH acide pour être bien absorbé. On favorisera donc que le carbonate de calcium soit pris pendant ou immédiatement après le repas. L'acide sécrété lors de la digestion augmente l'absorption du carbonate de calcium.

L'absorption des suppléments de **Citrate de calcium** est indépendante de l'acidité gastrique. Ils sont à favoriser chez les personnes âgées ou sous inhibiteurs de la pompe à protons.

EFFETS SECONDAIRE POSSIBLES

Les effets secondaires les plus fréquents des suppléments de calcium sont en lien avec une intolérance digestive amenant des douleurs abdominales, des ballonnements et de la constipation.

Le cas échéant,

- Recommander d'augmenter les apports dans la diète
- Favoriser les suppléments de citrate de calcium qui sont parfois mieux tolérés
- Essayer certaines formulations de calcium liquide qui peuvent aussi être parfois mieux tolérés.
- Favoriser la prise de calcium sous d'autres formes par exemple un antiacide tel que Tums®).

⁵⁵ Balk EM: Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. Osteoporos Int (2017) 28:3315–3324

⁵⁶ Calculateur de Ca dans la diète : <https://osteoporosecanada.ca/sante-des-os-et-osteoporose/calculateur-de-calcium/#page-1>

⁵⁷ Aliments riches en Ca: <https://osteoporosecanada.ca/sante-des-os-et-osteoporose/la-nutrition/les-apports-recommandes-en-calcium/>

Suppléments de calcium et maladie cardiovasculaire

Certaines méta-analyses ont soulevé un doute quant à une association entre la prise régulière de suppléments de calcium et la survenue d'événements cardiovasculaires défavorables.

Il s'agit d'un sujet controversé et surtout très médiatisé. Pour faire une histoire courte, la communauté médicale s'entend généralement pour dire qu'il n'y a pas de risque à prendre une supplémentation de calcium à dose suffisante pour atteindre la cible de 1200 mg par jour, en tenant compte du calcium alimentaire.

D'ailleurs, en 2010, l'*American Society for Bone and Mineral Research*⁵⁸ a émis une position officielle quant à l'usage des suppléments de Calcium. Après étude de la littérature médicale disponible, l'institution indique que :

- Plusieurs études de grande envergure n'ont démontré aucun risque associé à la prise de suppléments en calcium.
- Les personnes sous suppléments de calcium ne devraient pas interrompre leur traitement et devraient plutôt en discuter avec un professionnel de la santé.
- La prise de calcium dans l'alimentation doit être priorisée mais les suppléments sont utiles pour combler un manque d'apport alimentaire.
- Pratiquement toutes les études en ostéoporose ont démontré une meilleure protection osseuse lorsque le traitement actif était combiné à des suppléments de calcium et de vitamine D.
- Les personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale chronique prenant des suppléments de calcium pourraient être à plus haut risque de maladie cardiovasculaire.

Sans entrer dans les détails, reprenez que les patients avec IRC sévère (CICr < 30 cc/min) présentent souvent un débalancement du métabolisme du calcium, une tendance à une minéralisation osseuse déficiente et une augmentation du taux de calcifications vasculaires. Dans cette population, les suppléments de Calcium doivent être utilisés judicieusement. Cela ne s'applique cependant pas à la population ostéoporotique, avec fonction rénale et bilan phosphocalcique normal.

⁵⁸ (American Society for Bone and Mineral Research Statement on Potential Cardiovascular Risks Associated with Calcium Supplements. Août 2010, accédé en ligne 26 octobre 2019 <http://www.asbmr.org/asset.axd?id=22d4b3e6-c4c0-4a00-924e-ca11d5ba7ff5&t=634178224045100000>).

2.10.2 SUPPLEMENTS DE VITAMINE D

Plusieurs études ont rapporté que plus de la moitié des femmes traitées pour ostéoporose présentent des taux sous-optimaux de 25 (OH) Vitamine D. Les personnes obèses ou les personnes âgées habitant en résidence sont particulièrement à risque.

Il est recommandé d'offrir une supplémentation de vitamine D à tous les patients à risque d'ostéoporose.

APPORTS RECOMMANDÉS

800 à 2000 UI/jour. On débute habituellement à une dose de 800 ou 1000 UI DIE mais il est commun d'avoir à augmenter la dose pour atteindre les taux de 25(OH) Vit D souhaités.

2.10.2.1 Modalité de suivi

Chez les personnes sous traitement pharmacologique anti-ostéoporotique, il est recommandé de mesurer le taux de 25-OH-D sérique après trois à quatre mois de supplémentation en vitamine D et ajuster la dose au besoin. Inutile de répéter l'examen si on obtient un taux optimal. On vise un taux sérique de 25(OH) Vit D \geq 75 nmol/L).

Par commodité, pour favoriser l'adhérence au traitement, on offre fréquemment des suppléments combinés de Calcium et de vit D mais si le patient tolère mal le calcium, on pourra les prescrire individuellement et insister sur la prise de vit D qui est habituellement très bien tolérée.

2.10.3 LES BISPHOSPHONATES (ALENDRONATE, RISÉDRONATE, ACIDE ZOLÉDRONIQUE)

INDICATION

Les bisphosphonates oraux sont indiqués pour :

- Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.
- Le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.
- Le traitement et la prévention de l'ostéoporose cortico-induite.
- Le traitement de la maladie de Paget.

Les bisphosphonates intraveineux sont indiqués pour :

- Le traitement de l'hypercalcémie maligne.
- Le traitement de l'hypercalcémie paranéoplasique.
- Le traitement de métastases osseuses avec lésions ostéolytiques.

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

Nom générique	Nom commercial	Doses usuelles	Note
ALENDRONATE	Fosamax	Ostéoporose: 70 mg, 1 co/sem. Maladie de Paget: 40 mg DIE x 6 mois	Prendre avec 250 ml d'eau et rester assis/debout 30 minutes par la suite.
ALENDRONATE / VIT D 2800	Fosavance 2800	70/2800UI, 1 co/sem	Prendre avec 250 ml d'eau et rester assis/debout 30 minutes par la suite.
ALENDRONATE / 5600 UI	Fosavance 5600	70/5600UI, 1 co/sem	Seul le Fosavance 5600 est remboursé par la RAMQ
RISEDRONATE	Actonel	Ostéoporose: 35 mg, 1 co/sem ou 150 mg, 1 co q 4 sem Maladie de Paget: 35 mg, 1 co PO DIE x 2 mois.	Prendre avec 250 ml d'eau et rester assis/debout 30 minutes par la suite. Actonel 150 mg n'est pas remboursé à la RAMQ
	Actonel DR	35 mg q sem	Actonel DR peut être pris avec le repas Actonel DR n'est pas remboursé à la RAMQ
ACIDE ZOLÉDRONIQUE	Aclasta	Ostéoporose : 5 mg IV chaque année Maladie de Paget : 5 mg IV x 1 seule dose	

Tableau 18 Les Bisphosphonates : Doses recommandées

MÉCANISME D'ACTION

La majorité des cas de perte de masse osseuse sont dû à une résorption plus importante que la formation osseuse.

Les bisphosphonates se lient avec avidité à l'hydroxyapatite osseuse. Lorsque l'ostéoclaste s'attaque à l'os pour le résorber, il ingère le bisphosphonate, ce qui mène à son apoptose ou mort cellulaire. Ainsi, les bisphosphonates inhibent de façon spécifique l'activité des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse.

Après la mort de l'ostéoclaste, le bisphosphonate demeure dans l'os. Ainsi, advenant l'arrivée d'une nouvelle unité de résorption osseuse, les nouveaux ostéoclastes ingèrent à nouveau le bisphosphonates, ce qui mène encore à leur mort cellulaire. C'est pourquoi l'effet métabolique du bisphosphonate peut être maintenu pendant plusieurs mois, voire des années, suite à son interruption.

DÉLAI D'ACTION ET BÉNÉFICES ESCOMPTÉS.

Les bisphosphonates entraînent habituellement une diminution des C-Télopeptides de 50% à 6 mois par rapport au taux de base et se stabilisent par la suite. Cliniquement, les bénéfices seront notés en fonction de la durée d'exposition au traitement. Plus le traitement sera pris sur une longue durée, meilleur sera le gain de masse osseuse et la diminution du risque de fractures.

En ostéoporose, une diminution du taux de fractures vertébrales est notée dans les 3 à 6 mois suivant l'instauration du traitement.

Globalement, les bisphosphonates ont démontré des taux de réponse similaires. Les estimations montrent une diminution des nouvelles fractures vertébrales d'environ 50%, des nouvelles fractures vertébrales multiples d'environ 80 à 90% et des fractures de hanche d'environ 50%.

Pour offrir les bénéfices attendus, la médication doit être prise adéquatement et régulièrement soit une observance \geq à 80%.

Un patient qui tend à oublier un comprimé par mois ne retirera pas les bénéfices du traitement. Le cas échéant, considérer de substituer pour un traitement parentéral.

Maladie de Paget

L'Acide Zolédronique a démontré des bénéfices supérieurs aux bisphosphonates oraux avec un taux de réponse d'environ 90%.

Le délai d'action est rapide, suite à une perfusion d'Acide Zolédronique. On remarque une diminution des phosphatases alcalines dans les dix jours suivant la perfusion pour atteindre leur nadir entre 3 à 6 mois.

ADMINISTRATION

Les bisphosphonates doivent être utilisés conjointement à des apports adéquats de calcium et de vitamine D.

Une particularité des bisphosphonates oraux est qu'ils doivent être pris à jeun, le matin, avec un grand verre d'eau. Il faut attendre au moins 30 minutes avant de consommer toute nourriture ou autres médicaments. Le patient ne peut prendre que de l'eau pendant cette période.

Des cas d'irritation œsophagienne ont été rapportés suite à la prise de bisphosphonates oraux. Il est recommandé de demeurer debout pour les 30 minutes suivant la prise du médicament.

La prise de la médication concomitante avec d'autres médicaments ou de la nourriture n'est pas dangereuse en soi mais nuira significativement à l'absorption du médicament, probablement comme s'il n'avait pas pris le traitement. À noter que l'Actonel DR peut être pris avec de la nourriture mais cette formulation n'est pas remboursée par la RAMQ.

Chez une personne avec troubles cognitifs ou polypharmacie, la prise adéquate du bisphosphonate oral peut être un enjeu à considérer. Le cas échéant, un traitement parentéral de l'ostéoporose comme de l'Acide Zolédronique ou le Denosumab pourrait être considéré.

2.10.3.1 Effets secondaires possibles

Intolérance digestive

Les patients peuvent décrire la survenue de brûlure épigastrique, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales. Ces intolérances sont rarement une raison pour un arrêt de la médication.

Cette intolérance peut parfois être améliorée en changeant la formulation du bisphosphonate. Considérer également que l'intolérance puisse être liée aux suppléments de calcium.

Ulcération œsophagienne

Les bisphosphonates oraux sont associés à un faible risque d'ulcération de l'œsophage, surtout si la médication est prise sans eau ou que le patient s'allonge suite à la prise du médicament.

Réactions perfusionnelles

L'Acide Zolédronique est associé à des réactions transitoires pseudo-grippales avec fièvre, myalgies et asthénie, de 24 à 48 heures suite à la perfusion. Ceci survient dans environ le tiers des cas lors de la

première perfusion, s'atténue aux perfusions subséquentes et est très rare au-delà de la troisième perfusion.

Douleurs osseuses

Certaines personnes décrivent l'apparition de douleurs osseuses diffuses suite à l'introduction du bisphosphonate oral ou intraveineux. La raison de ces douleurs est imprécise mais est possiblement liée à l'effet antirésorptif. Cette réaction peut donc récidiver même si on change de traitement antirésorptif.

Ostéonécrose de la mâchoire

On définit une ostéonécrose de la mâchoire associée à la prise de bisphosphonate comme une lésion buccale où l'os est exposé pendant plus de 8 semaines, soit par une ulcération ou une fistule, chez des patients ayant pris un bisphosphonate, en l'absence d'autre étiologie évidente.

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés suite à des traitements de bisphosphonates. Il faut savoir que ces cas ont surtout été associés aux fortes doses utilisées en oncologie. À faible dose, comme dans le traitement de l'ostéoporose, l'incidence est estimée à environ 1/100 000.

L'ostéonécrose de la mâchoire survient habituellement suite à un facteur déclenchant comme une extraction dentaire, une procédure chirurgicale exposant l'os maxillaire ou mandibulaire, l'abrasion des muqueuses liées au port de prothèses dentaires, la parodontite et/ou l'abcès dentaire.

Bref, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est faible aux doses utilisées dans le traitement de l'ostéoporose. Il peut être judicieux de retarder l'amorce du traitement si le patient doit subir une procédure chirurgicale buccodentaire importante. Par contre, la pause thérapeutique est de peu d'utilité lorsque le traitement est entrepris.

Advenant la survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire en cours de traitement, l'indication de poursuivre ou non le bisphosphonate doit être considéré surtout en fonction du risque de fracture⁵⁹.

Fractures atypiques

La fracture atypique est distincte des fractures de hanche ostéoporotiques usuelles. Elle est définie comme une fracture survenant à la région sous-trochantérienne, habituellement au bord externe du fémur, d'apparition insidieuse sur quelques mois à quelques années, puis se complète soudainement en un trait de fracture médial. Elle affecte les deux fémurs dans les deux tiers des cas.

Bien qu'une association soit décrite entre l'usage prolongé de bisphosphonates et la survenue de fractures atypiques, ce risque demeure extrêmement faible au point où il est difficile de le quantifier exactement. On parle possiblement de 1 cas sur 1,000 patients traités pendant huit à dix ans.⁶⁰

En comparaison avec la prévalence des cas de fracture ostéoporotique, le risque de subir une fracture de hanche chez une femme Canadienne étant de 1 chance sur 8. Les avantages de traiter les patients à haut risque de fracture l'emporte largement sur les risques de développer une fracture atypique.⁶¹

Pour réduire le risque de fracture atypique, certains médecins offrent une pause thérapeutique du bisphosphonate après 5 ans de traitement mais il n'existe pas de recommandation spécifique à cet effet dans les lignes directrices.

⁵⁹ Khan AA: Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. JBMR. 2015

⁶⁰ Shane A: Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. JBMR Vol. 29, No. 1, January 2014, pp 1–23

⁶¹ Brown J - Les bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose. Bienfaits attendus, torts potentiels et congés thérapeutiques [Can Fam Physician](#). 2014 Apr; 60(4): e197-e207.

En pratique, une douleur nouvelle à la cuisse chez un(e) patient(e) sous bisphosphonate de longue date doit faire considérer la possibilité d'une fracture atypique.

Aviser le médecin traitant pour évaluer quel examen faire (radiographie des fémurs +/- scintigraphie osseuse) selon le contexte et le degré de suspicion clinique.

Fibrillation auriculaire

Une étude a soulevé la possibilité que les bisphosphonates soient associés à la survenue de fibrillation auriculaire mais ces données n'ont pas été corroborées dans d'autres études. À l'heure actuelle, aucun lien de causalité n'a été établi entre la prise de bisphosphonate et la fibrillation auriculaire.

Néoplasie de l'œsophage

Certaines études ont soulevé la possibilité que l'usage chronique de bisphosphonate oral soit associé à une augmentation du risque de cancer de l'œsophage. Ces observations n'ont pas été retrouvées dans d'autres études. À l'heure actuelle, aucun lien de causalité n'a été établi.

Les bisphosphonates sont habituellement très bien tolérés et sécuritaires

2.10.3.2 Cas particuliers

Insuffisance rénale

Les monographies de l'Alendronate, du Risedronate et de l'Acide Zolédronique recommandent de les éviter lorsque la ClCr est inférieure à 30-35 cc/min.

Des cas de détérioration transitoire de la fonction rénale ont été rapportés suite à une perfusion d'Acide Zolédronique. Le cas échéant, la créatinine revient à son taux de base dans les 2 semaines suivant la perfusion.

Le métabolisme osseux est altéré en cas d'insuffisance rénale sévère et l'usage des Bisphosphonates comme traitement de l'ostéoporose dans cette population est habituellement réservé aux médecins spécialisés en la matière.

Maladie œsophagienne

Les anomalies œsophagiennes retardant la vidange de l'œsophage comme par exemple une sténose, achalasie, œsophage de Barret, contre-indiquent l'usage des bisphosphonates oraux. Le cas échéant, un traitement parentéral sera privilégié comme le Denosumab ou l'Acide zolédronique.

Hypocalcémie

On doit corriger l'hypocalcémie avant d'administrer un bisphosphonate, particulièrement avec les bisphosphonates intraveineux qui peuvent aggraver l'hypocalcémie.

Pause thérapeutique

Les bénéfices des Bisphosphonates ont été étudiés sur de longues périodes. Les études d'extension se sont prolongées jusqu'à dix ans mais puisqu'il s'agit d'une population âgée, beaucoup de sujets ont été perdus au suivi, rendant l'interprétation des données au-delà de 5 ans plus difficile.

Les études ont démontré une réduction significative des fractures chez les personnes à haut risque.

Par contre, il existe certaines incertitudes quant aux bénéfices supplémentaires associés à la poursuite du bisphosphonate au-delà des cinq premières années de traitement.

Il faut aussi savoir que des études ont démontré que les marqueurs de résorption osseuse demeurent abaissés pour une période de 2 à 5 ans suite à l'interruption du traitement de plusieurs années, ce qui fait soulever l'hypothèse que l'effet anti-fracturaire des bisphosphonates pourrait se prolonger suivant l'interruption de traitement.

La notion de pause thérapeutique suite à une prise prolongée de bisphosphonates est surtout redevenue d'actualité à la lumière des rares cas rapportés de fractures atypiques associées à la prise prolongée de bisphosphonates, surtout au-delà de 10 ans. Le risque semble diminuer significativement dès la première année de pause thérapeutique.

Bref, il fait consensus qu'une personne à haut risque de fracture bénéficiera indéniablement d'un bisphosphonate, à prendre pour une période minimale de 5 ans. Quant à la pertinence de poursuivre le traitement au-delà de 5 ans, les attitudes varient. Certains prônent une pause thérapeutique, d'autres la poursuite du traitement.

Il existe des arguments pour justifier la conduite de part et d'autre mais encore beaucoup d'incertitude sur la conduite optimale à tenir. Cela ne devrait cependant pas atténuer l'importance que l'on porte à traiter les patients à haut risques de fracture avec un bisphosphonate et encourager le patient à adhérer au traitement pour une période minimale de 5 ans.

2.10.3.3 Modalité de suivi

Le suivi est essentiellement clinique : s'assurer de la prise adéquate du bisphosphonate, du calcium alimentaire et/ou en suppléments, et, des suppléments de vitamine D.

Pour être efficace, la médication orale doit avoir été prise adéquatement plus de 8 fois sur 10. D'où l'importance d'identifier les facteurs qui pourraient nuire à l'observance au traitement comme les troubles cognitifs, l'incompréhension de l'importance du traitement, la polypharmacie, etc.

S'assurer que le patient n'a pas subi de nouvelle fracture ostéoporotique, ce qui pourrait témoigner d'une prise inadéquate ou d'un échec au traitement.

Corriger les facteurs de risques modifiables de faible masse osseuse et de fracture ostéoporotique tel que le tabac et l'alcool. Voir s'il y a possibilité de prévenir les chutes.

Au besoin, référer au service ambulatoire de gériatrie, de physiothérapie ou d'ergothérapie.

Ostéodensitométrie

La fréquence des examens de contrôle dépendra des habitudes locales (aux 2 à 5 ans). À 5 ans, on s'attend à une augmentation de la densité minérale osseuse lombaire d'environ 5 à 6% et au col fémoral de 3 à 4%.

Une stabilité de la masse osseuse ne signifie pas nécessairement l'échec du traitement.
Ce qui compte, c'est que le patient n'ait pas subi de nouvelle fracture.

Marqueurs de résorption osseuse

Les marqueurs de résorption osseuse n'ont pas été démontrés utiles dans le suivi des patients ostéoporotiques sur une base individuelle et ne font pas partie des recommandations officielles. Toutefois plusieurs spécialistes les utilisent ponctuellement.

Les bisphosphonates entraînent habituellement une diminution des C-Télopeptides de 50% à 6 mois par rapport au taux de base et se stabilisent par la suite. Des taux sériques inchangés peuvent suggérer une prise inadéquate du médicament.

CONSEILS POUR EXPLIQUER LE MODE D'ACTION DES BISPHOSPHONATES

Imaginez que dans l'os se trouvent deux types de cellules :

- Les cellules qui grugent l'os pour y faire sortir le calcium, les ostéoclastes.
- Les cellules qui déposent du calcium dans l'os, les ostéoblastes.

L'ostéoporose est habituellement dû au fait que les cellules qui grugent l'os fonctionnent plus vite que celles qui y déposent du calcium.

Les bisphosphonates ralentissent uniquement les cellules qui grugent l'os de sorte qu'au fil des mois, la quantité de calcium dans l'os augmentera. Il sera donc plus solide.

Pour que le traitement soit efficace, il est essentiel de prendre le médicament adéquatement, c'est-à-dire à jeun le matin, avec un grand verre d'eau et demeurer à jeun pour un minimum de 30 minutes ensuite.

Il est important de ne prendre uniquement que de l'eau avec le médicament, sinon il risque de coller au calcium des aliments et de « passer tout droit » sans être assimilé.



2.10.4 DENOSUMAB (PROLIA®)

INDICATION

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ou pour accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose et qui sont à risque élevé de fractures,

Le traitement vise également à accroître la masse osseuse dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures.

En pratique, la RAMQ rembourse le traitement chez les patients qui n'ont pas toléré ou qui présente une contre-indication aux bisphosphonates. Un code de prescription existe pour l'ostéoporose post-ménopausique (MS153) mais en cas d'ostéoporose chez l'homme il est nécessaire de procéder à une demande de médicament d'exception.

DOSE GÉNÉRALEMENT UTILISÉE

60 mg s/c à tous les 6 mois. Le Denosumab doit être utilisé conjointement à des apports adéquats en calcium et en vitamine D.

ADMINISTRATION

Le traitement est habituellement administré par une tierce personne. La monographie indique que le patient peut s'injecter lui-même s'il se sent confortable de le faire.

CONSERVATION

Conserver le Denosumab au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans son emballage original.

Ne pas congeler.

Une fois retiré du réfrigérateur, le Denosumab doit être entreposé à température ambiante contrôlée (jusqu'à 25 °C) dans son emballage original et être utilisé dans les 30 jours.

MÉCANISME D'ACTION

Le Denosumab est un anticorps synthétique qui se lie au ligand du RANK, l'empêchant d'activer son récepteur à la surface des ostéoclastes et des précurseurs des ostéoclastes. Ainsi, le Denosumab agit comme antirésorptif puissant.

Par contre, contrairement aux bisphosphonates, son effet est réversible.

Six mois suivant son injection, les taux de résorption osseuse remontent pour revenir à leur niveau de base.

CONSEILS POUR EXPLIQUER LE MODE D'ACTION DU DENOSUMAB

Imaginez que dans l'os se trouvent deux types de cellules.

- Les cellules qui grugent l'os pour y faire sortir le calcium, les ostéoclastes.
- Les cellules qui déposent du calcium dans l'os, les ostéoblastes.

L'ostéoporose est habituellement dû au fait que les cellules qui grugent l'os fonctionnent plus vite que celles qui y déposent du calcium

Le Denosumab est un anticorps synthétique qui bloque uniquement l'action des cellules qui grugent l'os et non de celles qui déposent du calcium.

Ainsi, au fil des mois, la quantité de calcium dans l'os augmentera. Il donc sera plus solide.



DÉLAI D'ACTION ET BÉNÉFICES ESCOMPTÉS

Dans les études cliniques, le traitement a entraîné une baisse rapide des C-Télopeptides d'environ 70 % à 6 heures et de 85% à 3 jours.

En ostéoporose post-ménopausique, les essais cliniques à 3 ans ont démontré :

- Une diminution des nouvelles fractures vertébrales d'environ 70%.
- Une diminution des fractures de hanche d'environ 40%.

Cliniquement, les bénéfices seront notés en fonction de la durée d'exposition au traitement. Plus le traitement sera pris sur une longue durée, meilleur sera le gain de masse osseuse et la diminution du risque de fractures.

2.10.4.1 Effets secondaires possibles

L'injection de Denosumab est habituellement bien tolérée mais quelques effets secondaires ont été rapportés.

Hypocalcémie

La monographie demande de vérifier la calcémie avant chaque injection chez les patients à risque d'hypocalcémie. Les patients avec insuffisance rénale (ClCr < 30 cc/min) ou avec déficit en 25(OH)Vit D sont particulièrement à risque.

Il faut corriger l'hypocalcémie par un apport adéquat de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement.

Infections

Le traitement peut augmenter légèrement le taux d'infections. Au cours d'un essai clinique de 3 ans chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, des infections graves ayant entraîné une hospitalisation ont été signalées plus fréquemment dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Soit 4,1% vs 3,4 %.

Hypersensibilité

De rares cas de réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, ont été signalées.

Fractures atypiques

Bien qu'une association soit surtout décrite entre l'usage prolongé de bisphosphonates et la survenue de fracture atypiques, des cas ont été également rapportés sous Denosumab.

En pratique, il est possible que la médication augmente le taux de fractures atypiques mais le risque demeure très faible et difficile à quantifier.

En pratique, une douleur nouvelle à la cuisse chez un(e) patient(e) sous Denosumab doit faire considérer la possibilité d'une fracture atypique.

Aviser le médecin traitant pour évaluer quel examen faire (radiographie des fémurs +/- scintigraphie osseuse) selon le contexte et le degré de suspicion clinique.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés sous Denosumab mais la fréquence est extrêmement faible. Il est difficile de dire s'il existe un lien de causalité avec le traitement. Les considérations à cet effet demeurent les mêmes que celles discutées dans la section Bisphosphonates.

Allergie au latex

Le protège-aiguille de la seringue pré-remplie contient un caoutchouc naturel sec, un dérivé du latex, qui peut causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

2.10.4.2 Cas particuliers

Insuffisance rénale (contre-indication relative)

Bien qu'aucun ajustement de dose ne soit nécessaire en fonction de la fonction rénale, on évitera habituellement de l'administrer en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 cc/min).

La maladie métabolique osseuse associée à une insuffisance rénale est différente de l'ostéoporose usuelle et son traitement est habituellement réservé aux spécialistes en la matière.

Pauses thérapeutiques

Aucune pause thérapeutique ne peut être considérée sous Denosumab. Le Denosumab est un antirésorptif puissant mais dont l'effet est transitoire. Six mois suivant l'injection, les marqueurs de remodelage osseux s'élèvent à nouveau et l'effet protecteur s'estompe.

Il est même suspecté qu'une interruption de traitement soit associée à une augmentation du risque de fracture, comme si le patient n'avait jamais reçu de traitement, dès le 9e mois suivant la dernière injection. Ainsi, il est essentiel que le patient reçoive régulièrement les injections à tous les 6 mois, sans interruption.

2.10.4.3 Modalité de suivi

Le suivi est essentiellement clinique.

- S'assurer que le patient reçoive régulièrement ses injections à tous les 6 mois, sans interruption. Au besoin, le programme *PROVITAL* peut offrir au patient de lui rappeler quand sera due sa prochaine injection.
- S'assurer que le patient n'a pas subi de nouvelle fracture ostéoporotique, ce qui pourrait témoigner d'un échec au traitement.
- Corriger les facteurs de risque modifiables de faible masse osseuse et de fracture ostéoporotique tel que le tabac et l'alcool. Voir s'il y a possibilité de prévenir les chutes.
- Au besoin, référer au service ambulatoire de gériatrie, de physiothérapie ou d'ergothérapie.

Calcémie

La monographie recommande de procéder à un dosage de la calcémie dans les deux semaines suivant l'injection de Denosumab chez la population à risque d'hypocalcémie, notamment les personnes avec insuffisance rénale chronique sévère (<30 cc/min) ou avec un déficit en 25 (OH) Vit D.

Ostéodensitométrie

La fréquence des examens de contrôle dépendra des habitudes locales (aux 2 à 5 ans). Sous Denosumab, la densité minérale osseuse lombaire s'élève habituellement de 2% par année.

Une stabilité de la masse osseuse ne signifie pas nécessairement échec au traitement mais est inhabituelle sous Denosumab.

Marqueurs de résorption osseuse

Les marqueurs de résorption osseuse n'ont pas été démontrés utiles dans le suivi des patients ostéoporotiques sur une base individuelle et ne font pas partie des recommandations officielles. Toutefois plusieurs spécialistes les utilisent ponctuellement.

Dans les études cliniques, le traitement a entraîné une baisse rapide des C-Télopeptides. Soit 70 % à 6 heures et 85% à 3 jours.

Une seule injection de Prolia agira sur l'os pendant 6 mois.
Il faudra poursuivre les injections à tous les six mois pour que l'effet du traitement se maintienne.

2.10.5 TERIPARATIDE (FORTEO®)

INDICATION

Les indications officielles de la Téríparatide sont :

- Traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées avec risque de fracture élevé ou chez qui un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré.
- Pour augmenter la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose sévère primaire ou causé par un hypogonadisme chez qui un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré.
- Traitement de l'ostéoporose cortico-induite.

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

20 mcg sous-cutané DIE. Le traitement est administré pour une période maximale de 24 mois. La RAMQ ne le rembourse habituellement que pour 18 mois.

Le gain de masse osseuse obtenu avec la Téríparatide est transitoire. À la fin du traitement, le relai avec un agent antirésorptif est recommandé.

La Téríparatide doit être utilisée conjointement à des apports adéquats de calcium et de vitamine D.

L'inscription du patient au programme *INFOSOINS* permettra à ce qu'une infirmière du programme rencontre le(la) patient(e) pour lui offrir la démonstration de la technique d'injection et lui offre du support en cours de traitement.

CONSERVATION

Conserver au frigo à 2-8 °C.

Le stylo doit être laissé hors du réfrigérateur le moins longtemps possible

DÉLAI D'ACTION

L'effet métabolique de la Téríparatide est rapide : à la fin du premier mois de traitement, les P1NP, marqueurs de formation osseuse, s'élèvent déjà de 40%.

Cliniquement, les bénéfices seront notés en fonction de la durée d'exposition au traitement. Plus le traitement sera pris sur une longue durée, meilleur sera le gain de masse osseuse et la diminution du risque de fractures.

Les études cliniques en ostéoporose post-ménopausique ont démontré que le traitement offre une réduction significative des fractures vertébrales (65%) et des fractures non vertébrales (53%) par rapport au groupe placebo.

MÉCANISME D'ACTION

La parathormone (PTH) influence le métabolisme osseux, stimule la réabsorption du calcium urinaire et l'absorption du calcium intestinal. La Téríparatide peut être vue comme une forme de PTH synthétique.

L'effet de la PTH sur le métabolisme osseux varie en fonction que son élévation soit soutenue ou ponctuelle. Son élévation soutenue favorise la résorption osseuse tandis que son élévation ponctuelle stimule la formation osseuse. C'est pourquoi l'hyperparathyroïdie est associée à une perte de masse osseuse tandis que les injections quotidiennes de Téríparatide occasionnent plutôt un gain de masse osseuse. Il s'agit donc d'un traitement ostéoformateur.

CONSEILS POUR EXPLIQUER LA TERIPARATIDE

Imaginez que dans l'os se trouvent deux types de cellules.

- Les cellules qui grugent l'os pour y faire sortir le calcium, les ostéoclastes.
- Les cellules qui déposent du calcium dans l'os, les ostéoblastes.

La Téríparatide est un traitement qui vise à stimuler les cellules qui déposent le calcium dans l'os. Ainsi, elles fonctionneront plus vite que celles qui grugent l'os de sorte qu'au fil des mois, la quantité de calcium dans l'os augmente. Il sera plus solide.

L'effet de la Téríparatide est transitoire. À la fin du traitement, il faudra prendre le relai avec autre médicament pour maintenir son effet.



BILAN DE BASE REQUIS AVANT LE TRAITEMENT DE TÉRIPARATIDE EN OSTÉOPOROSE

Formule sanguine complète

Créatinine

Phosphatase alcaline

Calcium

TSH

25 (OH) vitamine D (après 3 mois de supplémentation en vitamine D).

Électrophorèse des protéines plasmatiques (en cas d'ostéoporose fracturaire).

Ostéodensitométrie

La PTH ne fait habituellement pas partie du bilan d'ostéoporose primaire mais devra être demandée avant de débiter la Téríparatide



2.10.5.1 Effets secondaires et précautions particulières

Intolérance digestive

Dans les études cliniques, la médication a engendré une légère augmentation du taux de nausées, de constipation ou d'intolérance digestive par rapport au groupe placebo.

Malaises généraux

Certains patients présenteront des douleurs osseuses, des crampes musculaires, de la fatigue ou des étourdissements. Ces malaises sont souvent d'intensité légère et ne nécessitent pas d'interruption de traitement.

Hypercalcémie

Suite à une injection de Téríparatide, la calcémie s'élève transitoirement pendant 4 à 6 heures mais cela peut perdurer jusqu'à 16 heures. Cette élévation est habituellement sans répercussion clinique.

Par contre, si on désire contrôler le taux de calcium sous traitement, il faut aviser le patient de ne pas s'injecter la Téríparatide le matin de la prise de sang.

Ostéosarcomes

Les études animales ont soulevé un doute quant à la possibilité que la médication puisse stimuler l'apparition d'ostéosarcomes. La monographie porte une mention spéciale à cet effet. En pratique clinique, il n'y a cependant aucun signal d'augmentation de néoplasie osseuse sous traitement.

La Téríparatide est habituellement bien tolérée. La grande majorité des patients complètent les 18 à 24 mois de traitement tel que recommandé par leur équipe traitante.

Contre-indications à la téríparatide

Les contre-indications de la Téríparatide sont les suivantes:

- Hypersensibilité à la Téríparatide.
- Maladie métabolique osseuse autre que l'ostéoporose.
- Hypercalcémie préexistante ou élévation inexpiquée de la phosphatase alcaline.
- Insuffisance rénale sévère.
- Métastases osseuses ou antécédents de tumeurs osseuses malignes.
- Antécédents de radiothérapie touchant le squelette (contre-indication relative).

2.10.5.2 Modalité de suivi

Le suivi est essentiellement clinique.

- S'assurer que le patient maîtrise bien la technique d'injection de la Téríparatide, qu'il prend bien le calcium, alimentaire et/ou en suppléments, et, des suppléments de vitamine D.
- S'assurer que le patient n'a pas subi de nouvelle fracture ostéoporotique.
- Corriger les facteurs de risques modifiables de faible masse osseuse et de fracture ostéoporotique tel que le tabac et l'alcool. Voir s'il y a possibilité de prévenir les chutes.
- Au besoin, référer au service ambulatoire de gériatrie, de physiothérapie ou d'ergothérapie.

Ostéodensitométrie

On recommandera habituellement au patient de subir une ostéodensitométrie à la fin du traitement de Téríparatide pour évaluer le gain de masse osseuse sous traitement.

Un dosage du Calcium sérique peut être demandé quelques mois suivant le début du traitement. Ne pas s'injecter la Téríparatide le matin de la prise de sang.

2.10.6 ROMOSUZUMAB (EVENTITY®)

INDICATION

Le Romosozumab est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes post ménopausique à haut risque de fracture (histoire de fracture ostéoporotique ou multiples facteurs de risque d'ostéoporose).

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

210 mg s/c (deux injections de 105 mg s/c chaque mois). Le traitement est habituellement administré par une tierce personne. La monographie indique que le patient peut s'injecter lui-même s'il se sent confortable de le faire.

Le traitement est administré pour une période maximale de 12 mois. Le gain de masse osseuse obtenu avec le Romosozumab est transitoire. À la fin du traitement, le relai avec un agent antirésorptif est recommandé.

Le Romosozumab doit être utilisé conjointement à des apports adéquats de calcium et de vitamine D.

L'inscription du patient au programme *PROVITAL POUR EVENTITY* permettra à ce qu'une infirmière du programme rencontre le(la) patient(e) pour lui offrir la démonstration de la technique d'injection et lui offre du support en cours de traitement.

DÉLAI D'ACTION

L'effet métabolique du Romosozumab est rapide. Après deux semaines de traitement, les P1NP (marqueurs de formation osseuse) s'élèvent déjà de 145%, tandis que les C-télopeptides (marqueurs de résorption osseuse) diminuent de 55%.

Les études cliniques, comparées au groupe placebo, ont démontré une diminution de 72% de nouvelle fracture vertébrale à 1 an. L'incidence de fracture non vertébrale n'était pas statistiquement différente du groupe placebo.

Les gains de masse osseuses à un an, par rapport au groupe placebo, était de 11.2% à la colonne lombaire, 4.7% au col fémoral et 5.2% à la hanche totale

MÉCANISME D'ACTION

La sclérostine est une protéine impliquée dans la régulation du métabolisme osseux. Elle inhibe principalement la fonction des ostéoblastes mais stimule aussi la fonction des ostéoclastes. Le Romosozumab est un anticorps synthétique qui inhibe l'action de la sclérostine, avec comme conséquence une stimulation de formation osseuse et une diminution de la résorption. Il s'agit donc d'un traitement ostéoformateur.

CONSERVATION

Conserver le Romosozumab au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans son emballage original. Ne pas congeler. Une fois retiré du réfrigérateur, le Romosozumab doit être entreposé à température ambiante contrôlée (jusqu'à 25 °C) dans son emballage original et être utilisé dans les 30 jours.

2.10.6.1 Effets secondaires possibles

La médication est habituellement bien tolérée mais certains effets secondaires ou mises en garde sont à considérer :

Hypersensibilité

De rares cas de réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, ont été signalées.

Réactions au site d'injection.

Les réactions au site d'injection (gonflement, douleur, érythème), habituellement d'intensité légère, surviennent chez environ 5% des patients.

Hypocalcémie.

Des cas d'hypocalcémie ont été rapportés sous traitement. Les patients avec insuffisance rénale (ClCr < 30 cc/min) ou avec déficit en 25(OH)Vit D sont particulièrement à risque. Il faut corriger l'hypocalcémie par un apport adéquat de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement.

Risques d'infarctus du myocarde ou d'AVC.

Dans l'étude comparant le Romosozumab à l'Alendronate, on a observé une légère augmentation des événements cardiovasculaires sévères (infarctus et AVC) dans le groupe traité au Romosozumab (2.5%) par rapport au groupe sous Alendronate (1.9%). Cette trouvaille clinique est sans signification précise puisque l'étude contre le groupe placebo n'avait pas mis en évidence de taux accru de complications cardiovasculaires.

Pour l'instant, la prudence est de rigueur et la monographie recommande d'éviter de traiter les patients avec histoire d'infarctus du myocarde et de considérer les risques versus les bénéfices chez les patients à haut risque de complications cardio-vasculaires. La médication devrait être suspendue si survient un infarctus ou AVC en cours de traitement.

Fractures atypiques.

Bien qu'une association soit surtout décrite entre l'usage prolongé de bisphosphonates et la survenue de fracture atypiques, des cas ont été rapportés sous Romosozumab. En pratique, il est possible que la médication augmente le taux de fractures atypiques mais le risque demeure très faible et difficile à quantifier.

Ostéonécrose de la mâchoire.

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés sous Romosozumab mais la fréquence est extrêmement faible. Il est difficile de dire s'il existe un lien de causalité avec le traitement. Les considérations à cet effet demeurent les mêmes que celles discutées dans la section Bisphosphonates.

Durant les études comparatives au groupe placebo, il a été noté que les patients traités au Romosozumab voyaient leurs phosphatases alcalines augmenter de près de 30 %, pour revenir à leur taux de base vers le neuvième mois. Cette élévation est sans conséquence clinique et est le reflet d'une augmentation de la formation osseuse.

2.10.6.2 Cas particuliersHypocalcémie.

Il est recommandé de corriger l'hypocalcémie avant de débiter le traitement.

Insuffisance rénale (contre-indication relative)

Bien qu'aucun ajustement de dose ne soit nécessaire en IRC, on évitera habituellement de l'administrer en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 cc/min). La maladie métabolique osseuse associée à une insuffisance rénale est différente de l'ostéoporose usuelle et son traitement est habituellement réservé aux spécialistes en la matière.

2.10.6.3 Modalité de suivi

Le suivi est essentiellement clinique :

- S'assurer que le patient maîtrise bien la technique d'injection du Romosozumab s'il s'injecte lui-même, qu'il prend bien le calcium (alimentaire et/ou en suppléments) et des suppléments de vitamine D.
- S'assurer que le patient n'a pas subi de nouvelle fracture ostéoporotique.
- Corriger les facteurs de risques modifiables de faible masse osseuse et de fracture ostéoporotique : tabac, alcool, prévenir les chutes. Au besoin, référer au service ambulatoire de gériatrie, de physiothérapie ou d'ergothérapie.

On recommandera habituellement au patient de subir une ostéodensitométrie à la fin du traitement de Romosozumab pour évaluer le gain de masse osseuse sous traitement.

Un dosage du Calcium sérique peut être demandé quelques semaines suivant le début du traitement, pour dépister une possible hypocalcémie secondaire au traitement.

COMMENT EXPLIQUER LE ROMOSUZUMAB

Imaginez que dans l'os se trouvent deux types de cellules.

- Les cellules qui grugent l'os pour y faire sortir le calcium, les ostéoclastes.
- Les cellules qui déposent du calcium dans l'os, les ostéoblastes.

Le Romosozumab est un traitement qui vise à stimuler les cellules qui déposent le calcium dans l'os. Il ralentit aussi les cellules qui grugent l'os. Ainsi le médicament permet de former du nouvel os et l'os sera plus solide.

L'effet du Romosozumab est transitoire : à la fin du traitement, il faudra prendre le relai avec UN autre médicament pour maintenir son effet.



2.11 LES MÉDICAMENTS UTILISÉS POUR TRAITER LA GOUTTE

2.11.1 COLCHICINE

INDICATION

Classiquement utilisée dans le traitement de la goutte, la Colchicine peut être utilisée dans le traitement de certains processus inflammatoires chroniques (ex : maladie de Behçet, Fièvre méditerranéenne, péricardite, etc.)

MÉCANISME D'ACTION

La Colchicine offre un effet anti-inflammatoire par un mécanisme d'action différent des AINS. Sans entrer dans les détails, retenons qu'ils agissent en diminuant le recrutement et la migration des cellules inflammatoires, principalement les neutrophiles.⁶²

DÉLAI D'ACTION

L'effet de la Colchicine est rapide, en moins de 48h. Son effet anti-inflammatoire augmente en fonction de la dose utilisée.

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

La Colchicine était historiquement utilisée dans le traitement de la crise goutteuse aiguë, à raison d'un comprimé à l'heure jusqu'à résolution de la crise. Les intolérances digestives, comme les diarrhées, associées à une telle dose étant importantes, cette pratique n'est plus utilisée.

Dans le traitement prophylactique de la goutte, dans les premiers mois de traitement à l'Allopurinol, on ajoute habituellement une dose de Colchicine à raison de 0.6 mg DIE.

Dans la maladie de Behçet, la dose peut être augmentée jusqu'à 1-2 mg/jour, selon la tolérance. La dose doit être réduite en insuffisance rénale chronique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments inhibant le cytochrome CYP3A4 (ex: Diltiazem, Verapamil, Clarithromycine) interagissent avec la Colchicine, résultant en une accumulation des taux sériques de Colchicine et augmentation de sa toxicité : la dose devra être réduite de moitié (ex : en prophylaxie de goutte, donner 0.3 mg DIE).⁶³

2.11.1.1 Effets secondaires possibles

Les effets secondaires de la Colchicine augmentent en fonction de la dose utilisée. En général, à raison d'un comprimé par jour, la médication est bien tolérée.

Intolérance digestive.

L'effet secondaire le plus fréquent de la Colchicine est l'intolérance digestive (diarrhées, douleur abdominale, nausées, vomissements), survenant dans environ 25% des cas. Cet effet secondaire peut être atténué en diminuant la dose.

Myopathie / neuropathie.

De rares cas de myopathie et neuropathie ont été rapportés, essentiellement chez les patients insuffisants rénaux recevant des doses équivalentes ou supérieures à 1.2 mg par jour.⁶⁴ Les patients développent une faiblesse musculaire d'apparition rapide, associée à des paresthésies. L'arrêt de la médication permettra une résolution des symptômes mais le retour à des forces normales prendra jusqu'à un an. En conséquence, il est recommandé de réduire la dose de Colchicine de moitié chez les patients avec ClCr inférieure à 50 cc/min.

⁶² Slobodnick A: Update on colchicine, 2017. Rheumatology, no57, i4-i11

⁶³ Lisa K. Stamp, Safety profile of anti-gout agents: an update. Curr Opin Rheumatol 2014, 26:162–168

⁶⁴ I-CHUN LAI, Colchicine myoneuropathy in chronic renal failure patients with gout. Nephrology, 2006; 11, p.147–150

Troubles hématologiques ou hépatiques.

De rares cas de neutropénie, de thrombocytopénie ou d'élévation des AST/ALT ont été rapportés.

Douleur rétro-pharyngée.

La littérature décrit la survenue de douleur rétro-pharyngée chez 3% des patients recevant 1.8 mg par jour de Colchicine. Cet effet est extrêmement rare à une dose de 0.6 mg DIE.

2.11.1.2 Modalité de suivi

Le suivi est essentiellement clinique mais il pourrait être prudent de procéder ponctuellement à une vérification de la FSC, de la créatinine et du bilan hépatique chez un patient traité au long terme à la Colchicine.

Chez les insuffisants rénaux, il pourrait être prudent de procéder au dosage des CK ponctuellement.

2.11.2 ALLOPURINOL (ZYLOPRIM®)

INDICATION

L'Allopurinol est un agent hypo-uricémiant, habituellement utilisé en prophylaxie de la goutte.

DÉLAI D'ACTION

L'uricémie se stabilise après environ un mois de traitement.

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

Les doses d'entretien utilisées varient habituellement entre 100 et 300 mg DIE. Il n'y a pas de contre-indication formelle à donner de plus fortes doses si la médication est bien tolérée mais le risque de toxicité sera plus grand.

Pour diminuer le risque d'hypersensibilité à l'Allopurinol, on recommande de débiter à de faibles doses (ex : 100 mg DIE dans la population générale et 50 mg DIE chez les insuffisants rénaux), puis d'augmenter progressivement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La combinaison avec l'Azathioprine doit être formellement évitée, sauf circonstances exceptionnelles.

2.11.2.1 Effets secondaires possibles

Les effets secondaires de l'Allopurinol sont rares mais peuvent être sévères.

Augmentation transitoire des crises de goutte

Au début du traitement à l'Allopurinol, il se peut que le patient développe une augmentation de la fréquence des crises de goutte.

Cet effet est transitoire, le temps que l'uricémie soit contrôlée. C'est pourquoi on combine habituellement une faible dose de Colchicine pour les 6 premiers mois de traitement.

Hypersensibilité à l'Allopurinol⁶⁵

Des cas d'hypersensibilité graves ont été rapportés sous Allopurinol (Syndrome DRESS : fièvre, éruptions cutanées, œdèmes, adénopathies, arthralgies, éosinophilie et perturbation du bilan hépatique).

Cette réaction survient habituellement dans les 2 à 6 premières semaines du traitement. Elle peut potentiellement être fatale et la médication doit être cessée immédiatement. Les insuffisants rénaux sont plus à risque. Des facteurs génétiques pourraient aussi être impliqués.

Hépatotoxicité

On rapporte 2 à 6%⁶⁶ d'élévation des AST/ALT à instauration du traitement. Cette perturbation est temporaire et souvent auto résolutive. Des cas de toxicité hépatique majeurs ont été rapportés dans le contexte de réaction d'hypersensibilité importante.

Troubles hématologiques

De rare cas de leucopénie, thrombopénie et d'agranulocytose ont été rapportés.⁶⁷

2.11.2.2 Modalité de suivi

Le suivi est essentiellement clinique mais il peut être prudent de procéder à une FSC, bilan hépatique et rénal ponctuellement. On désirera aussi habituellement doser l'acide urique afin de s'assurer de sa normalisation sous traitement.

⁶⁵ Stamp LK: Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. Nature Reviews Rheumatology, Vol 12, Avril 2016.

⁶⁶ <https://livertox.nlm.nih.gov/Acetaminophen.htm>, consulté en ligne 22 mars 2019

⁶⁷ Mari E: Agranulocytosis: an adverse effect of allopurinol treatment. Italian Journal of Medicine (2011) 5, 120-123

2.11.3 FEBUXOSTAT (ULORIC®)

INDICATION

Le Febuxostat est un agent hypo-uricémiant, habituellement utilisé en prophylaxie de la goutte ou autres conditions nécessitant un contrôle de l'uricémie.

Comme il est plus dispendieux que l'Allopurinol, son usage est réservé aux patients allergiques ou qui n'ont pas toléré l'Allopurinol. Une demande de médicament d'exception doit être faite pour en obtenir le remboursement à la RAMQ.

DÉLAI D'ACTION

Le Febuxostat agit rapidement. L'uricémie se stabilise après environ un mois de traitement.

DOSES GÉNÉRALEMENT UTILISÉES

La seule dose disponible au Canada est de 80 mg DIE.

De plus faibles doses (40 mg) peuvent être efficaces mais le comprimé est ovoïde et est difficile à couper en deux.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose même chez les personnes de plus de 65 ans, les insuffisants hépatiques modérés ni les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (ClCr > 30 cc/min).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La combinaison avec l'Azathioprine doit être évitée.

2.11.3.1 Effets secondaires possibles

Le Febuxostat est habituellement bien toléré mais peut être associé à quelques effets secondaires.

Augmentation transitoire des crises de goutte

Au début du traitement au Febuxostat, il se peut que le patient développe une augmentation de la fréquence des crises de goutte. Cet effet est transitoire, le temps que l'uricémie soit contrôlée. C'est pourquoi on combine habituellement une faible dose de Colchicine pour les 6 premiers mois de traitement.

Intolérance digestive

Environ 3% des patients peuvent présenter une intolérance digestive (nausée, diarrhées) au Febuxostat. En pratique, la diarrhée est plus souvent causée par l'usage concomitant de Colchicine.

Céphalées

Les études ont rapporté que 3% des patients traités au Febuxostat disaient présenter davantage de céphalées sous traitement.

Éruptions cutanées

Il est rare que le Febuxostat occasionne des éruptions cutanées mais des cas d'hypersensibilité sont rapportés chez des patients chez qui on a instauré le Febuxostat suite à une hypersensibilité à l'Allopurinol.

Effets cardiovasculaires

Une mise en garde a été émise comme quoi le Febuxostat pourrait être associé à une augmentation d'événements cardiaques graves chez des patients à risque.

Hépatotoxicité

Les études ont rapporté environ 3% des AST/ALT de plus de 3x la normale sous Febuxostat. Certains cas ont nécessité l'interruption du traitement.

2.11.3.2 Modalité de suivi

Le suivi est essentiellement clinique.

Il peut être prudent de procéder ponctuellement à une vérification du bilan hépatique. On désirera aussi habituellement doser l'acide urique afin de s'assurer de sa normalisation sous traitement.

CONSEILS POUR VULGARISER LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA GOUTTE.

La goutte est liée à un surplus d'acide urique dans votre corps et vos articulations. L'Allopurinol (ou l'Uloric) vise à diminuer le taux d'acide urique et prévenir la récurrence des crises de goutte à long terme.

Au début du traitement, vous pourriez noter une aggravation des crises. Comparez l'effet de l'Allopurinol (ou l'Uloric) à faire le ménage d'une pièce très poussiéreuse avec un plumeau. On finira par en venir à bout mais, d'ici là, on risque d'avoir brassé de la poussière et avoir éternué à quelques reprises...

C'est la même chose avec l'hypo-uricémiant. Au début, le corps est saturé d'acide urique et l'introduction de l'hypo-uricémiant « brasse » cet acide urique. Cela peut augmenter temporairement la fréquence des crises. On ajoute habituellement la Colchicine (0.6mg DIE) pendant 6 mois, comme effet anti-inflammatoire lors de l'introduction de l'hypo-uricémiant.

À long terme, l'hyperuricémie sera résolue et la Colchicine pourra être cessée.



2.12 LES PONCTIONS / INFILTRATIONS

Que ce soit dans une visée diagnostique ou thérapeutique, les ponctions et/ou infiltrations articulaires sont couramment utilisées dans l'évaluation et le traitement de diverses affections musculosquelettiques.

Dans l'arthrite, l'injection de corticoïde permet de contrôler une poussée inflammatoire locale.

Dans l'arthrose, l'injection de corticoïde offre habituellement un soulagement de 3-4 mois. Une injection de viscosuppléant devrait soulager pour 6-9 mois mais les réponses varient d'un patient à l'autre et selon la sévérité de l'arthrose.

L'infiltration n'est habituellement pas beaucoup plus douloureuse qu'une prise de sang. On peut infiltrer une articulation au maximum 3 à 4 fois par année.

DIFFÉRENCES ENTRE LES TYPES D'INJECTABLES

Acétate de méthyprednisolone (Depo-Medrol®) ou la bétaméthasone (Betaject®)

Corticoïdes de courte durée d'action et de faible puissance. Habituellement utilisés pour les infiltrations dans les petites / moyennes articulations ou dans les tissus mous (ex : tendinopathie de la coiffe des rotateurs).

Acétonide de triamcinolone (Kenalog®) ou l'hexacétonide de triamcinolone (Aristospan®)

Corticoïdes à longue durée d'action et plus puissants. Ils présentent un effet atrophiant ou liponécrosant plus important. Leur usage devrait être réservé aux grosses articulations.

Xylocaïne

Un agent anesthésique peut être combiné au corticoïde sans danger d'interaction.

Viscosuppléants

Le mécanisme d'action des viscosuppléants est encore sujet d'études mais ils offrent probablement des avantages mécaniques (permettent de lubrifier l'articulation) et biochimiques (l'injection d'une substance qui s'apparente à du liquide synovial « sain » interfère sur les propriétés du liquide synovial arthrosique, diminuant l'inflammation secondaire)⁶⁸.

Des études ont démontré un effet plus durable des viscosuppléants par rapport au corticoïde. On vise habituellement une efficacité de plus de 6 mois.

MATÉRIEL POUR PONCTION ARTICULAIRE OU INFILTRATION

Le matériel peut différer selon les habitudes locales mais pour procéder à une ponction ou infiltration articulaire, on aura habituellement besoin du matériel suivant :

- Compresses 2x2 stériles
- Provioline et/ou tampons d'alcool
- Pincés hémostatiques
- Seringues (calibre de 3, 5 ou 10 ml)
- Aiguilles de calibre et de longueur diverses, selon l'articulation choisie
- Pansement adhésif ou papier collant hypo allergène
- Corticoïde à injecter (ex: Depo-medrol 40 mg/ml ou Kenalog 40 mg/ml) et xylocaïne 1%, au besoin.
- Tubes (pour cultures, décompte leucocytaire et recherche de cristaux)

⁶⁸ Altman RD. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. BMC Musculoskeletal Disorders (2015) 16:321

SÉQUENCE D'UNE PONCTION / INFILTRATION ARTICULAIRE

Pour la désinfection :

- Préparer une compresse 2x2 avec Proviodyne et/ou tampons d'alcool (en prévoir au moins 5 par site).
- Si ponction articulaire:
- Préparer préalablement la seringue / aiguille pour ponction
 - Généralement faite avec seringue de 10 ml et aiguille de calibre 22, 1po ½
 - Si le médecin désire drainer complètement une articulation, prévoir des seringues de 10 ml prêtes à ouvrir au besoin
 - Pour de toutes petites articulations, on utilise parfois une aiguille calibre 25 (valider avec le MD).
 - Prévoir pince hémostatique pour pouvoir maintenir l'aiguille en place et pouvoir changer la seringue de manière stérile.
 - Garder le prélèvement pour analyses de liquide synovial.

Pour infiltration:

- Avoir préalablement préparé une seringue de 3 ml avec le corticoïde approprié, selon les instructions du médecin traitant.
- Prévoir d'autres compresses 2x2 de disponible pour faire l'hémostase locale au besoin, puis appliquer un pansement adhésif que le patient gardera en place pour 12-24h. Si le patient est allergique au diachylon, appliquer une compresse 2x2 avec papier collant hypo-allergène.
- On recommande habituellement un repos de 12-24 heures (ou pour le reste de la journée) après une infiltration. Le patient peut vaquer à ses activités mais préférentiellement pas d'exercices intenses (ex : marcher longtemps suite à une injection du genou risque d'en limiter l'efficacité ou favoriser une réaction inflammatoire).

2.12.1.1 Effets secondaires possibles

Bouffée vasomotrice

Certains présentent une réaction de bouffée vasomotrice au visage qui peut persister quelques jours après l'injection intra-articulaire de corticoïdes. Cette réaction n'étant pas allergique, elle ne devrait pas constituer une contre-indication pour procéder à une seconde infiltration, si celle-ci est jugée nécessaire.

Réaction post-injection (corticoïdes) :

La réaction inflammatoire post-injection survient dans 2 à 6 % des cas, dans les heures suivant l'injection, est associée à une douleur plutôt légère et se résout spontanément en 24 heures. Ces réactions sont généralement bénignes, transitoires et soulagées par application locale de glace.

Réaction post injection (viscosuppléments) :

Des réactions inflammatoires importantes surviennent dans les jours suivant l'injection de viscosuppléments. La réaction est parfois sévère et mimer une arthrite septique. Le cas échéant, le patient doit revoir l'équipe traitante pour exclure un processus infectieux.

Diabète

Certaines personnes diabétiques peuvent observer une élévation transitoire de leur glycémie suite à une injection de corticoïdes.

Arthrite septique

La complication la plus sérieuse de l'infiltration est la survenue d'une arthrite septique. Les symptômes se manifestent dans les 3 à 4 jours qui suivent l'infiltration par une douleur d'apparition progressive, un gonflement articulaire et de la fièvre. Le cas échéant, le patient doit consulter l'équipe traitante ou se diriger à l'urgence pour confirmer le diagnostic et entreprendre le traitement.

Heureusement, cette complication extrêmement rare ne survient que moins d'une fois sur 3000.

Rupture tendineuse

Certains tendons sont particulièrement à risque de rupture due à l'atrophie tissulaire induite par les corticoïdes. C'est particulièrement vrai pour les tendons des membres inférieurs, qui sont soumis à des forces importantes lors de la mobilisation. Parfois une orthèse de repos sera prescrite suite à l'injection péri-tendineuse, à porter pour quelques semaines.

Hémarthrose

Une hémarthrose secondaire est possible chez les patients anticoagulés. Elle est exceptionnelle en l'absence de troubles de la coagulation.

DOSE CUMMULATIVE DE CORTICOSTÉROÏDES

Jusqu'à tout récemment on croyait que les injections de corticostéroïdes n'avaient pas d'effet systémiques mais il a été démontré qu'il existe une certaine réaction systémique transitoire, comme si le patient prenait de la prednisone par la bouche ce jour-là.

Pour une infiltration ponctuelle c'est sans conséquence mais certains patients reçoivent plusieurs injections de corticoïdes annuellement (certains patients reçoivent des blocs facettaires – souvent 4 facettes à la fois, injection des bourses trochantériennes, genoux, etc... et peuvent donc en recevoir une 20aine ou plus par année...). Le cas échéant, le patient pourrait développer une toxicité liée à l'usage des corticostéroïdes (diabète, fragilité cutanée, prise de poids, ostéoporose...) et un traitement alternatif pourrait être considéré.

ANALYSES À DEMANDER SUR LE LIQUIDE SYNOVIAL

3 types d'analyses peuvent être demandées sur le liquide synovial :

- Recherche de cristaux,
- Décompte leucocytaire,
- Culture du liquide synovial.

L'analyse peut être réalisée sur de tout petits volumes mais on voudra idéalement avoir 1 ml par tube.

Les procédures peuvent varier d'un endroit à l'autre (type de tube à utiliser, formulaires, délai pour acheminer le spécimen aux laboratoires, etc.) mais les informations à inscrire sur la requête comprennent habituellement :

- Identification du patient
- Le contexte clinique pour lequel on procède à l'analyse (exemple : « Monoarthrite du genou »)
- La date et l'heure du prélèvement
- L'articulation où la bourse ponctionnée
- Le nom du médecin traitant

2.13 TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 Représentation schématique simplifiée du métabolisme de l'Azathioprine.....	32
Figure 2 Mécanisme d'action de l'Abatacept.....	63

2.14 LISTE DES TABLEAUX.

Tableau 1 Facteurs de risques de complications gastro-intestinales liées à l'usage des AINS.....	9
Tableau 2 Facteurs de risques de complications rénales liées à l'usage des AINS.....	10
Tableau 3 Facteurs de risques de toxicité maculaire lié à l'usage des antimalariques.....	18
Tableau 4 Tableau énumérant les traitements de deuxième ligne utilisés en rhumatologie.....	42
Tableau 5 Intervalle de dose versus le délai avant chirurgie en usage des biologiques et petites molécules.....	51
Tableau 6 Anti-TNF : Indications et doses recommandées.....	52
Tableau 7 Anti IL-1 : Indications et doses recommandées.....	55
Tableau 8 Anti-IL6, Indications et doses recommandées.....	57
Tableau 9 Anti IL-12/23 : Indications et doses recommandées.....	59
Tableau 10 Anti IL-17 : Indications et doses recommandées.....	61
Tableau 11 Modulateur de la co-stimulation du lymphocyte T. Indications et doses recommandées.....	63
Tableau 12 Rituximab. Indications et doses recommandées.....	65
Tableau 13 Comparatif des effets secondaires possible ou contre-indications des agents biologiques utilisés dans le traitement de la PAR, de l'A. Pso. ou de la S.A.....	68
Tableau 14 Inhibiteurs du JAK : indications et doses recommandées.....	69
Tableau 15 Inhibiteur du PDE4 : Indications et dose recommandée.....	75
Tableau 16 Anti BLYS Indication et dose recommandée.....	77
Tableau 17 Anti IL-5 Indications et doses recommandées.....	80
Tableau 18 Les Bisphosphonates : Doses recommandées.....	85

2.15 OUTILS PRATIQUES

2.15.1 DISTINGUER L'ARTHRITE ET L'ARTHROSE.

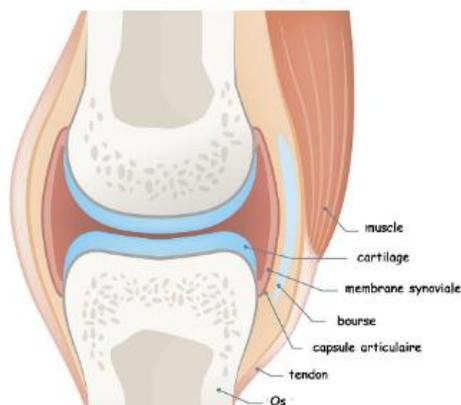
SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

DISTINGUER L'ARTHRITE DE L'ARTHROSE

PRINCIPES DE BASE

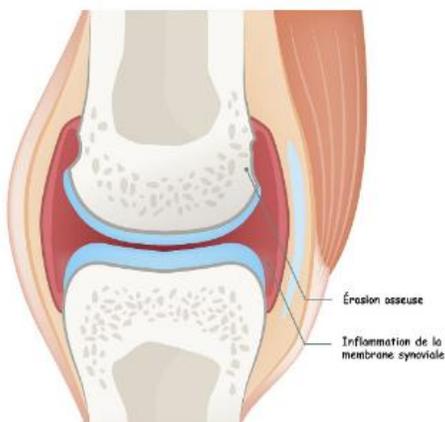
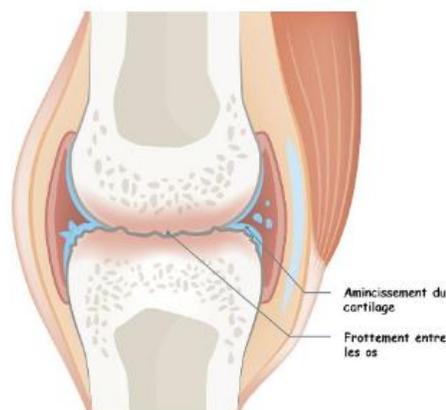
Tout le monde subira une blessure ou des douleurs articulaires au cours de sa vie (traumatismes, surutilisation de l'articulation, liée au vieillissement, etc.). Il faut faire une distinction entre ces problèmes communs et l'arthrite.

L'arthrite ne touche que 1 à 2% de la population. Des traitements spécifiques peuvent être offerts.



Articulation normale : on y retrouve les os, le cartilage qui borde chaque côté de l'articulation. La membrane synoviale, plus mince qu'une feuille de papier, entoure l'articulation. L'articulation normale contient de petites quantités de liquide synovial, liquide visqueux, qui permet un bon glissement des structures les unes contre les autres.

L'arthrose est liée à l'usure du cartilage. Il se fissure et s'amincit progressivement pour mener ultimement à un frottement os contre os. Dans l'arthrose, la membrane synoviale demeure normale. Il peut arriver que l'articulation produise plus de liquide synovial que la normale mais cela ne constitue pas de l'inflammation au sens d'une arthrite « inflammatoire ».



Dans l'arthrite, la maladie est localisée au niveau de la membrane synoviale. L'inflammation de la membrane synoviale cause les signes inflammatoires (raideur matinale, gonflement, chaleur). Au début, les os et le cartilage sont normaux mais plus l'inflammation est importante ou persistante, plus elle peut mener à une destruction irréversible de l'articulation. Les gens croient souvent que l'arthrite est liée à « un système immunitaire trop faible » mais dans la réalité, c'est le contraire : Le système immunitaire est hyperactif et attaque les articulations de manière inappropriée.

Il existe maintenant plusieurs traitements efficaces et bien tolérés permettant de contrôler l'inflammation et de prévenir la destruction de l'articulation. Le traitement visera à contrôler cette inflammation et ramener le système immunitaire « à la normale ». La maladie sera toujours là mais il est possible de retrouver une vie pratiquement normale et les médicaments préviendront les déformations liées à l'arthrite.

TROUSSE PRATIQUE

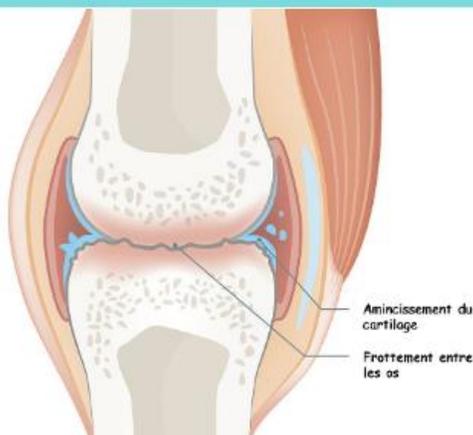
par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



DISTINGUER L'ARTHRITE DE L'ARTHROSE

LES TRAITEMENTS

LES TRAITEMENTS



TRAITEMENT DE L'ARTHROSE

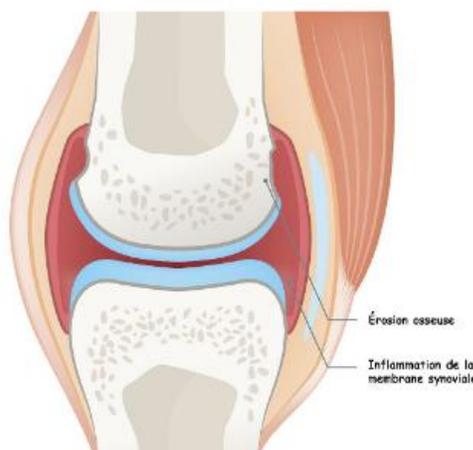
À ce jour, aucun traitement ne permet de ramener le cartilage à la normale. Le traitement de l'arthrose vise essentiellement à soulager la douleur.

- Acétaminophène,
- Application de glace,
- Crèmes analgésiques,
- Usage d'orthèses,
- Éviter la surutilisation de l'articulation
- Physiothérapie pour atténuer la douleur et maintenir la fonction musculaire. D'autres médicaments sur prescription ou des infiltrations de corticoïdes peuvent vous être offerts pour soulager la douleur.

TRAITEMENT DE L'ARTHRITE

Le traitement de l'arthrite nécessite deux types de médication : Certains visent à soulager la douleur (ex : Acétaminophène, application de glace, AINS, Prednisone). Ces médicaments agissent habituellement rapidement, en quelques heures, au besoin

D'autres médicaments visent à contrôler l'inflammation et prévenir les dommages articulaires (agents de rémission de l'arthrite, ex : Hydroxychloroquine, Sulfasalazine, Méthotrexate, Leflunomide). Ces médicaments sont habituellement efficaces pour contrôler l'arthrite au long terme mais peuvent prendre quelques mois à agir. En cas d'échec aux agents de rémission de l'arthrite, des agents biologiques peuvent être utilisés.



Ce que vous pouvez faire pour aider à contrôler votre arthrite :

- Faire de l'exercice physique régulièrement,
- Maintenir un poids santé : Il a été démontré qu'un surplus de poids peut aggraver l'inflammation dans certaines formes d'arthrite.
- Cesser le tabac : Il est prouvé que le tabac peut aggraver l'activité inflammatoire de l'arthrite. Limiter la consommation d'alcool.
- Mettre à jour votre carnet de vaccination. Certains médicaments peuvent être associés à une augmentation du risque d'infections. Votre médecin pourrait vous recommander certains vaccins supplémentaires.
- Prendre régulièrement les médicaments prescrits. En cas d'intolérance ou d'effets secondaires, parlez-en à votre médecin pour qu'il puisse y apporter des solutions.
- Si votre médecin demande des prises de sang, assurez-vous de les avoir faits en temps opportun : Elles sont utiles pour surveiller le taux d'inflammation liée à l'arthrite et aussi pour surveiller que vos médicaments ne causent pas d'effets secondaires.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 Février 2020.



2.15.2 ARTHRITE, MALADIES AUTO-IMMUNES ET TRAITEMENTS

ARTHRITE, MALADIES AUTO-IMMUNES ET TRAITEMENTS

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

PRINCIPES DE BASE

ANALOGIE POUR MIEUX COMPRENDRE LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Imaginons une ville fortifiée...

En temps de paix, un seul soldat monte la garde



L'ennemi arrive: le soldat de garde sonne l'alerte.



Suite à l'alerte, tous les soldats partent au combat et anéantissent l'ennemi.



Sans signal d'arrêt, les soldats poursuivent le combat, même contre leur propre population. Un sonneur d'alerte arrête la bagarre.



La guerre est terminée. Les soldats retournent à la caserne. Un seul soldat monte la garde.



FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE



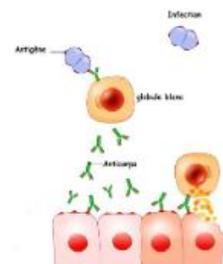
globule blanc



Le système immunitaire peut être vu de la même façon que l'analogie de la ville fortifiée:

En temps normal, les globules blancs "montent la garde" mais ne s'activent qu'au besoin, pour se défendre d'une infection par exemple. Pour communiquer entre eux, les globules blancs produisent différentes protéines qui activent les autres globules blancs, à l'instar du sonneur d'alarme.

En présence d'arthrite, le système immunitaire s'active de manière inappropriée et attaque les articulations ou le corps alors qu'il ne le devrait pas. Le but du traitement est de ramener le système immunitaire à la normale. Les agents de rémission de l'arthrite agissent en diminuant légèrement les capacités de votre système immunitaire, sans le supprimer complètement. Au besoin, les agents biologiques bloquent spécifiquement certaines protéines qui stimulent l'inflammation.



TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.

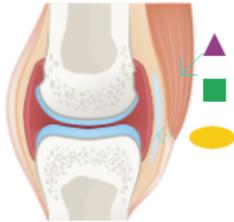


REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DU MODE D'ACTION DES AGENTS BIOLOGIQUES

PRINCIPES DE BASE

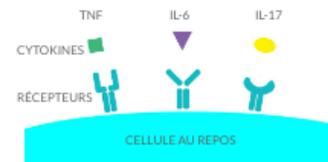
SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE



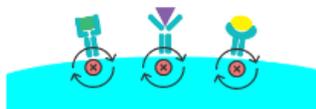
Pour communiquer entre elles, les cellules immunitaires produisent différentes cytokines qu'elles libèrent dans leur environnement pour transmettre des messages aux autres cellules environnantes (ex: TNF, IL-1, IL-6, IL-17, etc).

Les cellules immunitaires possèdent plusieurs récepteurs pour différentes cytokines, ce qui permet de recevoir des messages différents (ex: certaines cytokines stimulent la réaction inflammatoire, d'autres la diminuent).



Lorsqu'une cytokine se lie à son récepteur, il y a transmission d'un signal dans la cellule (ex: le TNF stimule la réaction inflammatoire).

Les agents biologiques bloquent la transmission du signal, soit en se liant à la cytokine, soit en bloquant son récepteur cellulaire, ce qui empêche la transmission du message et prévient l'inflammation.



D'autres médicaments, tels que les inhibiteurs du JAK, agissent plutôt en bloquant la transmission du signal dans la cellule. Ainsi, même si la cytokine se lie au récepteur, il n'y a pas de transmission de signal dans la cellule.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



2.15.3 ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STÉROÏDIENS

Informations aux patients

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Soulager la douleur, la raideur, le gonflement



Efficace et bien toléré

Prend quelques heures à agir.
Il faut parfois le prendre régulièrement

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION



Prendre seulement au besoin, si douleur. Si la médication soulage et améliore vos capacités / qualité de vie, il n'y a pas de contre-indication à le prendre régulièrement, avec suivi médical approprié.

Si l'acétaminophène soulage bien, il n'est pas nécessaire de prendre l'AINS.

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES



INTOLÉRANCES

Nausées, douleur à l'estomac, diarrhées. Prendre pendant le repas. Un médicament pour l'estomac pourra être prescrit au besoin. Il n'y a pas de lien entre les intolérances et les hémorragies graves.



HÉMORRAGIES DIGESTIVES

L'AINS peut occasionner des ulcères d'estomac / hémorragies digestives. Le cesser si vous notez du sang dans vos selles ou des selles noires et contactez votre médecin (Celebrex est plus sécuritaire au plan digestif).



HYPERTENSION

Tous les AINS peuvent aggraver l'hypertension. Si vous êtes hypertendu, mesurez votre tension artérielle plus fréquemment dans les prochains jours. Cet effet est réversible et disparaît à l'arrêt de l'AINS.



RISQUES CARDIO-VASCULAIRES

Les AINS pourraient être associés à un risque augmenté (environ 1%) de troubles cardiaques ou AVC, particulièrement si prise chronique à fortes doses (voir texte pour plus d'informations).

SUIVI DE POPULATION PARTICULIÈRE SOUS AINS

- Patients à risques d'ulcus peptique (>65 ans, antécédents d'ulcus, dose maximale, ASA, anticoagulation): Surveiller FSC, s'assurer de la prise régulière de l'IPP si applicable.
- Hypertension contrôlée : Mesurer la tension artérielle plus fréquemment à domicile.
- Tendence à l'hyperkaliémie : Contrôle du potassium 3-5 jours après le début de l'AINS.
- IRC modérée (CICr 30 - 60 cc/min), peut aggraver IRC: Contrôle de créatinine / potassium à 1 et 4 semaines.
- IRC sévère (CICr < 30 cc/min), hypertension mal contrôlée, insuffisance cardiaque sévère: Éviter AINS.
- Patient insuffisant cardiaque : Surveiller créatinine, oedèmes.
- Asthme, urticaire: Cesser AINS si aggravation de l'asthme ou de l'urticaire.

Ne pas oublier que si l'acétaminophène soulage bien, il n'est pas nécessaire de prendre l'AINS

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



2.15.4 GLUCOCORTICOÏDES

GLUCOCORTICOÏDES

PREDNISONNE, SOLUCORTEF, SOLUMEDROL

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Informations aux patients

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Soulager les symptômes
Contrôler rapidement l'inflammation

Efficace et bien toléré

Agit rapidement, souvent en
quelques jours

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION



- Les doses varient selon l'indication et la gravité de la maladie.
- Fortes doses: équivalent de plus de 7.5 mg DIE pour 3 mois ou plus.
- Le risque d'effet secondaire augmente avec la dose/durée du traitement.

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES



COMBINAISON AVEC AINS

La combinaison Prednisonne/AINS augmente le risque d'ulcère d'estomac. Évitez les AINS en vente libre. Si un AINS doit être combiné à la Prednisonne, un médicament pour protéger l'estomac sera prescrit.



INFECTIONS

La Prednisonne augmente le risque d'infections. Consultez votre médecin en cas de symptôme infectieux, zona, etc.



DIABÈTE / APPÉTIT

Évitez les aliments sucrés. Il est possible que votre médecin demande de surveiller périodiquement votre glycémie.



OSTÉOPOROSE / FRACTURES

Surtout chez les patients corticotraités à long terme ou à fortes doses. Prenez vos suppléments de calcium. Il se peut que votre médecin prescrive un traitement pour prévenir l'ostéoporose.



INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE

Sous fortes doses de cortisone, vos glandes surrénales cessent d'en produire. Elles pourront avoir de la difficulté à en produire à nouveau lors d'un épisode de stress (ex : chirurgie ou infection). Avisez les médecins que vous avez pris de la cortisone dans les deux dernières années.

PRISE DE POIDS / OBÉSITÉ /
FRAGILITÉ CUTANÉE

Le risque est lié à l'usage de fortes doses ou d'une longue durée de traitement. Certains développent plus rapidement cet effet secondaire que d'autres. Cet effet est en partie réversible à l'arrêt de la corticothérapie.



CATARACTES

La prise chronique de corticoïdes peut accélérer l'apparition de cataractes.



EFFETS PSYCHOLOGIQUES

Des changements d'humeur/psychose sont possibles sous fortes doses de corticostéroïdes. Cet effet est réversible à l'arrêt de la médication.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.

GLUCOCORTICOÏDES

PREDNISONNE, SOLUCORTEF, SOLUMEDROL

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Marche à suivre pour débuter et faire le suivi du traitement

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

DIABÈTE	<input type="checkbox"/> Vérifier la glycémie en début de traitement.
HYPERTENSION	<input type="checkbox"/> Vérifier la tension artérielle (fortes doses peut parfois aggraver l'hypertension).
OSTÉOPOROSE	<input type="checkbox"/> Calcium et Vitamine D pour tous les patients sous prednisonne. En cas de traitement prolongé, vérifier si besoin d'un bisphosphonate.
OSTÉONÉCROSE	<input type="checkbox"/> Nouvelle douleur épaule/hanche: considérer une possible ostéonécrose.
INFECTION	<input type="checkbox"/> Demeurer disponible à évaluer le patient en cas de doute d'infection.
MYOPATHIE	<input type="checkbox"/> Apparition de faiblesse sous fortes doses: considérer myopathie aux stéroïdes.
INSUFFISANCE SURRENALIENNE	<input type="checkbox"/> À l'arrêt d'une corticothérapie prolongée, surveiller les signes d'insuffisance surrénalienne (atteinte de l'état général, fatigue, arthralgies, myalgies, inappétence, douleurs abdominales, nausées, vomissements et hypotension).

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



2.15.5 ANTIMALARIQUES

ANTIMALARIQUES

(ARALEN®, PLAQUENIL®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Informations aux patients

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et maintenir la rémission au long terme.



Efficace et bien toléré



Prend 2 à 6 mois à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN



POSOLOGIE ET ADMINISTRATION



Hydroxychloroquine (Plaquenil): 200 à 400 mg DIE (dose maximale recommandée : 5 mg/Kg/jour).
Chloroquine (Aralen) : 250 mg DIE (dose maximale recommandée: 2.3 mg/kg/jour),

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

* Ce médicament est habituellement très bien toléré. Il n'est pas immunosuppresseur et n'augmente pas le risque d'infection.



INTOLÉRANCE DIGESTIVE

Rare: douleur abdominale, nausée, diarrhée.
Certains génériques sont parfois mieux tolérés que d'autres.



TOXICITÉ OCULAIRE

Rare (1% à 10 ans). Perte du champ visuel d'apparition très lente qui peut être dépisté par un examen de la vue avant de remarquer les symptômes.



TROUBLE D'ACCOMMODATION

Parfois les patients décrivent de la difficulté « à faire le focus » au début du traitement mais cela s'atténue en quelques semaines et n'a rien avoir avec les complications oculaires à long terme.



CÉPHALÉES/ACCOUPHÈNES

Peut rarement occasionner des céphalées ou une sensation de sifflement dans les oreilles.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

EXAMEN DE LA VUE

Rechercher les facteurs de risques de toxicité oculaire (voir tableau ci-bas).

- Patient sans facteurs de risque: examen de base dans la première année. Si cet examen est normal, l'examen de contrôle sera fait à 5 ans puis annuellement par la suite.
- Patient avec facteurs de risque de toxicité maculaire : examen annuel.

FACTEURS DE RISQUES DE TOXICITÉ MACULAIRE LIÉ À L'USAGE DES ANTIMALARIQUES

- Maladie maculaire co-existante.
- Dose supérieure aux doses maximales recommandées (HCQ 5 mg/kg/jour, CQ 2.3 mg/kg/jour).
- Prise de plus de 5 ans (risque de 1% à 10 ans).
- IRC : une diminution de 50% de la fonction rénale double le risque de toxicité oculaire des antimalariques.
- Usage concomitant de Tamoxifen.
- On croit que la CQ est plus toxique que l' HCQ au niveau oculaire mais ce risque est difficile à quantifier.

MESSAGES CLÉS À RAPPELER À CHAQUE VISITE

Vérifier si le patient a subi un examen ophtalmologique en temps opportun pour dépister une toxicité oculaire.



TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



2.15.6 SULFAZALAZINE

SULFASALAZINE

(SALAZOPYRIN®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Informations aux patients

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et maintenir la rémission au long terme



Efficace et bien toléré



Prend 2 à 3 mois à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN



POSOLOGIE ET ADMINISTRATION



Dose de départ: 500 mg DIE à BID. Peut être augmentée progressivement jusqu'à 1000 mg BID pour en faciliter la tolérance. La formulation à libération prolongée (EN- tabs) est souvent mieux tolérée.

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES



INTOLÉRANCE DIGESTIVE

Douleur abdominale, nausées, diarrhée. Augmentez graduellement la dose pour vous habituer. La dose pourra être diminuée si intolérance sévère.



ALLERGIES/ ÉRUPTIONS CUTANÉES

Des allergies sévères sont rapportées (démangeaisons, urticaire ou autres éruptions cutanées importantes). Le cas échéant cesser immédiatement la SSZ. L'allergie aux sulfas est une contre-indication à la SSZ.



ANOMALIES AUX PRISES DE SANG

Des cas rares (moins de 5%) de toxicité au foie, d'anémie ou de baisse des globules blancs ont été rapportés. Cela survient surtout dans les premiers mois de traitement. Des prises de sang de contrôle seront prescrites.



CÉPHALÉE, ÉTOURDISSEMENT

Plus fréquent sous plus fortes doses. Elle sera diminuée si intolérance.



COLORATION ANORMALE DES URINES

Les urines prendront une coloration jaune-orange mais sans conséquences par ailleurs.



FERTILITÉ / GROSSESSE

Quelques cas d'infertilité réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez des hommes traités à la SSZ. Sécuritaire en cas de grossesse.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

BILAN SANGUIN

- FSC, AST et ALT aux 2 à 4 semaines pour les trois premiers mois, puis espacer progressivement jusqu'à des intervalles de 12 semaines.

PHOTOSENSIBILITÉ

- Peut parfois être photosensibilisant - utiliser crème solaire PRN.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



2.15.7 METHOTREXATE

METHOTREXATE

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Informations aux patients

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et maintenir la rémission à long terme.



Efficace et bien toléré



Prend 6 à 8 semaines à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN



POSOLOGIE ET ADMINISTRATION



MTX, 5 à 25 mg PO ou S/C une fois par semaine. À dose égale, la dose S/C est probablement 20% plus efficace. On prescrit habituellement de l'acide folique (ex: 5 mg PO le lendemain du MTX) pour moins d'effets secondaires.

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Aux faibles doses utilisées en rhumatologie, le MTX peut surtout occasionner certaines intolérances. Les effets secondaires plus importants seront surveillés par des analyses sanguine régulières.



NAUSÉES / DIARRHÉE/
MAUX DE TÊTE/ FATIGUE

Peut durer de 12 à 24 hrs suivant la prise du MTX, rarement plus. Prendre le MTX le soir ou par voie SC peut aussi atténuer les malaises. Avisez votre médecin si les malaises persistent: des solutions existent.



STOMATITE

Aphtes buccaux possibles. Un gargarisme pourra être prescrit au besoin.



INFECTIONS

Le MTX augmente légèrement le risque d'infections (bronchite, cellulite, etc.). En cas d'infection sévère, il est recommandé de suspendre le traitement pour une semaine.



TOXICITÉ HÉPATIQUE

Des cas de cirrhose du foie ont été rapportés au long terme. Cette complication est très rare (< 1/1000) et pourra être détectée par des prises de sang régulières ou d'autres examens au besoin. Limitez l'alcool et maintenez un poids santé.



PERTE DE CHEVEUX

La perte de cheveux est très rare aux doses utilisées en rhumatologie.



GROSSESSE

Le MTX est associé à des risques de malformations. Il doit être cessé 3 mois avant de concevoir un enfant. Parlez-en à votre médecin si vous prévoyez une grossesse.



CHIMIOTHÉRAPIE

Le MTX est souvent perçut à tort comme un traitement de « chimiothérapie ». Les doses utilisées en rhumatologies sont de 10 à 40 fois plus faibles et visent seulement à « calmer » votre système immunitaire.

MESSAGES CLÉS À RAPPELER À CHAQUE VISITE

- Ne pas prendre le MTX en cas d'infection importante.
- Allez aux prises de sang régulièrement, même si vous vous sentez bien.
- Rappel pour vaccin influenza annuel.
- Rappel de limiter la consommation d'alcool.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



METHOTREXATE

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Marche à suivre pour débuter et faire le suivi du traitement

MARCHE À SUIVRE AU DÉBUT DU TRAITEMENT

BILAN DE BASE	<input type="checkbox"/>	FSC, ALT, AST, Albumine et Créatinine, sérologies d'hépatite B et C, radiographie pulmonaire.
IMMUNISATION	<input type="checkbox"/>	Mise-à-jour du carnet de vaccination.
INJECTION S/C	<input type="checkbox"/>	Enseigner la technique d'injection de MTX S/C. Laisser une copie du document explicatif de l'AMRQ au besoin.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

BILAN HÉPATIQUE	<input type="checkbox"/>	FSC, ALT, AST, Albumine et Créatinine q 4-8 sem au début, puis q 6-12 sem ensuite. VS et CRP pour monitorer simultanément l'activité de la maladie.
SUIVI DES LABOS (se référer au document de base pour informations complémentaires).	<input type="checkbox"/>	AST, ALT, ALBUMINE : Pour dépister la toxicité hépatique. <ul style="list-style-type: none"> • Élévation ponctuelle isolée des ALT, AST (<1.5 x N): Code VERT • Élévation récurrente des ALT, AST (1-3 x N) ou dimin. de l'albumine : CODE JAUNE • Élévation importante des ALT, AST ($\geq 3 \times N$) : Code ROUGE
	<input type="checkbox"/>	FSC: pour dépister une toxicité du MTX sur la moelle osseuse: <ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie modérée: CODE JAUNE • Neutropénie sévère: CODE ROUGE • Chute de l'Hb > 10: CODE JAUNE • Élévation du VGM > 105: CODE JAUNE • Thrombopénie modérée (50,000-125,000): CODE JAUNE • Thrombopénie sévère: CODE ROUGE
	<input type="checkbox"/>	CRÉATININE: MTX est éliminé par le rein <ul style="list-style-type: none"> • Détérioration de la fonction rénale : Code JAUNE ou ROUGE selon contexte • Considérer diminuer la dose de MTX si CICr < 30 cc/min
TOXICITÉ PULMONAIRE	<input type="checkbox"/>	Surtout au début du traitement (Fièvre, toux, dyspnée rapidement progressive). Aviser le médecin traitant.
PHOTOSENSIBILITÉ	<input type="checkbox"/>	Utiliser crème protectrice au besoin.

CONSERVATION (FORMULATION SC)

Conserver à une température située entre 15 et 25 degrés, à l'abri de la lumière.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



2.15.8 LEFLUNOMIDE

LEFLUNOMIDE

(ARAVA®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Informations aux patients

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et maintenir la rémission au long terme



Efficace et bien toléré



Prend 2 à 3 mois à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN



POSOLOGIE ET ADMINISTRATION



Leflunomide (Arava) 10 à 20 mg DIE. La monographie recommande une dose de charge de 100 mg DIE pour les 5 premiers jours mais elle n'est pas toujours prescrite car souvent mal tolérée.

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES



INTOLÉRANCE DIGESTIVE

Nausées, selles molles ou diarrhées parfois importantes.



HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Peut parfois aggraver l'hypertension artérielle. Le patient devrait la surveiller plus régulièrement dans les premières semaines.



NEUTROPÉNIE/ HÉPATOTOXICITÉ

Une diminution des globules blancs ou une toxicité au foie ont été rapportées. Des prises de sang seront prescrites pour détecter ces anomalies.



ALOPÉCIE

Dans les études cliniques, une légère perte de cheveux a été rapportée chez 10% des patients traités. Cela est réversible à l'arrêt du traitement.



ALCOOL

Il est préférable de limiter votre consommation d'alcool sous Leflunomide.



GROSSESSE

Pourrait engendrer des malformations congénitales : une contraception efficace doit être utilisée. Si vous prévoyez une grossesse, parlez-en au médecin.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

BILAN SANGUIN

- FSC, AST, ALT, albumine et créatinine aux 2-4 semaines pour les 3 premiers mois, puis aux 8-12 semaines par la suite.

PROCÉDURE D'ÉLIMINATION

- Deux procédures d'élimination sont décrites : 8 g de cholestyramine TID pendant 11 jours - ou -50 g de charbon activé QID pendant 11 jours.

TOXICITÉ PULMONAIRE

- Rare (<0.1%), surtout au début du traitement. Présentation clinique variable: fièvre, toux et dyspnée d'apparition rapidement progressive. Aviser le médecin en cas de doute.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



2.15.9 MYCOPHENOLATE

MYCOPHÉNOLATE

MOFÉTIL (CELLCEPT®) OU SODIQUE (MYFORTIC®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Informations aux patients

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler la maladie au long
terme

Efficace et bien toléré



Prend 6 à 8 semaines à agir



POSOLOGIE ET ADMINISTRATION



Mycophénolate Mofétile (MMF): 500 mg BID. peut progressivement être augmenté jusqu'à une dose de 1500 mg BID.
Mycophénolate sodique (MS) formulation à libération prolongée, parfois mieux tolérée (500 mg de MMF = 360 mg de MS)
On recommande que la médication soit prise entre les repas pour en favoriser une absorption optimale.

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES



INTOLÉRANCE DIGESTIVE

Brûlures épigastriques, dyspepsie, nausées, diarrhées ou constipation.
Survient dans 1/3 des cas.



NEUTROPÉNIE

Des cas de diminution des globules blancs sont rapportés. Des prises de sang seront prescrites pour détecter ces anomalies.



INFECTIONS

Le MMF augmente légèrement le risque d'infection (cellulite, bronchite, pneumonie, etc.), surtout s'il est à fortes doses ou combiné à de la Prednisone. Contactez votre médecin en cas d'apparition de symptômes infectieux.



CANCER DE LA PEAU

La fréquence de cancer de la peau est accrue chez les sujets qui reçoivent un traitement immunosuppresseur. Limitez votre exposition au soleil et utilisez un écran solaire approprié.



CHIRURGIE

Contactez votre médecin en cas de chirurgie pour savoir si vous devez suspendre le MMF temporairement.



GROSSESSE

Le MMF est formellement contre-indiqué pendant la grossesse: il peut causer des malformations foetales.

MESSAGES CLÉS À RAPPELER À CHAQUE VISITE

Allez aux prises de sang, même si vous vous sentez bien.



Avisez votre médecin si vous prévoyez une grossesse.



Rappel pour vaccin influenza annuel.



TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



MYCOPHÉNOLATE

MOFÉTIL (CELLCEPT®) OU SODIQUE (MYFORTIC®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Marche à suivre pour débuter et faire le suivi du traitement

MARCHE À SUIVRE AU DÉBUT DU TRAITEMENT

- | | |
|---------------|--|
| BILAN DE BASE | <input type="checkbox"/> FSC, ALT, AST, Créatinine, |
| IMMUNISATION | <input type="checkbox"/> Mise-à-jour du carnet de vaccination. |

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

- | | |
|----------------|--|
| BILAN DE SUIVI | <input type="checkbox"/> FSC q 2-4 semaines, puis progressivement espacées.
Les autres analyses dépendront de la maladie de base et/ou autres ARMM en cours. |
| | <input type="checkbox"/> La FSC de contrôle est principalement demandée pour dépister l'apparition d'une neutropénie. <ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie légère à modérée (> 1,000): CODE JAUNE • Neutropénie sévère (< 1,000): CODE ROUGE |

INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- | | |
|------------------------------|--|
| ACYCLOVIR | <input type="checkbox"/> L'administration concomitante d'acyclovir et de MMF augmente les concentrations sériques du MMF. |
| TELMISARTAN | <input type="checkbox"/> L'administration concomitante de Telmisartan et de MMF a entraîné une réduction d'environ 30 % des concentrations de MMF. |
| ANTIACIDES
(Maalox®, IPP) | <input type="checkbox"/> L'absorption du MMF est réduite lorsqu'il est pris simultanément à un antiacide. Il est préférable de ne pas les prendre simultanément. |
| REPAS | <input type="checkbox"/> L'absorption du MMF est réduite lorsqu'il est pris simultanément à un repas. Idéalement prendre à jeûn ou entre les repas. |

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



2.15.10 ANTI-TNF

ANTI-TNF

ADALIMUMAB, CERTOLIZUMAB PEGOL, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFLIXIMAB

Informations aux patients

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et
maintenir la rémission

Efficace et bien toléré

Prend 1 à 3 mois à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ADALIMUMAB	40 mg S/C q 2 sem.	GOLIMUMAB	50 mg S/C q mois ou 2 mg/Kg IV q 8 sem.
CERTOLIZUMAB PEGOL	200 mg S/C q 2 sem.	INFLIXIMAB	3-5 mg/Kg IV q 8 sem.
ETANERCEPT	50 mg S/C q 1 sem.		



EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

RÉACTION AU SITE D' INJECTION
OU PERFUSIONNELLE

Tx S/C : Réaction au site d'injection (gonflement, rougeur, démangeaison) survient dans **10-30% des cas**. Des consignes vous seront offertes pour les atténuer, au besoin.

Tx IV : Réaction perfusionnelle dans 7-18% des cas (bouffées de chaleur, serrement dans la poitrine, nausées). Des réactions plus importantes sont possibles mais rares. **Le personnel médical pourra les gérer.**



INFECTIONS

Le taux d'infections sévères sous anti-TNF est d'environ 5% par année. Pas nécessaire de suspendre le traitement pour un petit rhume banal mais ne pas s'injecter en cas d'infection sévère et contacter le médecin pour évaluer si besoin d'antibiotiques.

CYTOPÉNIE/
BILAN HÉPATIQUE

Suspendre le traitement avant une chirurgie. Contactez le médecin pour préciser le délai optimal avant l'opération. Des cas de cytopénies (diminution des globules blancs/plaquettes) ou d'hépatotoxicité (toxicité au foie) ont été rapportés mais cela demeure très rare.



CHIRURGIE

Les anti-TNFs augmentent le risque d'infection, il est recommandé de les cesser avant une chirurgie. Parlez-en à votre médecin si une chirurgie est prévue afin de coordonner vos traitements.



LYMPHOMES

Un meilleur contrôle de la maladie diminue le risque. Actuellement, le traitement ne semble pas augmenter le risque mais on évite de l'administrer chez un patient ayant des antécédents.



CANCERS

Les études n'ont pas démontré d'augmentation du risque de cancer sauf pour une possible augmentation du risque de cancers de la peau et de mélanome. Utilisez une crème solaire protectrice.



GROSSESSE

Plusieurs grossesses se sont déroulées normalement sous anti-TNFs. Parlez-en à votre médecin si vous prévoyez devenir enceinte.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



ANTI-TNF

ADALIMUMAB, CERTOLIZUMAB PEGOL, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFLIXIMAB

Marche à suivre pour débuter et faire le suivi du traitement

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

MARCHE À SUIVRE AU DÉBUT DU TRAITEMENT

DOCUMENTS
ADMINISTRATIFS

- Offrir participation au programme de support au patient et faire signer formulaire de consentement PRN
- Convenir avec le patient s'il peut débuter le Tx sur acceptation de l'assureur ou si des résultats complémentaires doivent être obtenus (ex : PPD).
- PAR** : Valider les dates de prise de ARMM, décompte articulaire, HAQ, CRP, VS.
- SpA, PsA???**

BILAN DE BASE

- FSC, bilan hépatique, VS, CRP.
- Dépistage de tuberculose (obtenir résultat du Rx pulmonaire et PPD et/ou Quantiféron).
- Exclure antécédents d'hépatite B, d'hépatite C, de VIH ou de diverticulite.

IMMUNISATION

- Mise-à-jour du carnet de vaccination.

VISITE DE RELANCE

- Le patient doit prendre rendez-vous avec le médecin avant la date d'échéance du remboursement par l'assureur.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

INFECTION

- Aux visites de relance, s'assurer que le patient n'a pas eu d'infection importante.
- FSC et bilan hépatique aux 6 mois (ou bilan selon ARMM en cours).
- Considérer contrôle du bilan lipidique aux 6 mois.

GESTION DES RÉACTIONS AU SITE D'INJECTION

- Valider avec le patient si la technique d'injection est adéquate.
- Si douleur: acétaminophène, crème EMLA, glace.
- Si réaction inflammatoire plus importante: crème de corticoïde ou antihistaminique.

CONSERVATION



- Ne pas congeler
- Conserver au réfrigérateur entre 2-8 degré.
- Temps de conservation maximum à température pièce:
 - Étanercept : Brenzys (60 jours), Enbrel (60 jours), Erelzi (28 jours).
 - Adalimumab : Humira (14 jours).
 - Certolizumab Pegol : Cimzia (10 jours).
 - Golimumab: Simponi (30 jours).

MESSAGES CLÉS À RAPPELER À CHAQUE VISITE

- **Ne pas s'injecter si infection importante ou prise d'antibiotique.**
- **Contacter le médecin si une chirurgie est prévue afin de suspendre le traitement.**
- **Rappel pour vaccin influenza annuel.**

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



2.15.11 ANTI-IL 1

ANTI IL-1

ANAKINRA (KINERET®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Informations aux patients

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et
maintenir la rémission



Efficace et bien toléré



Prend 2 à 3 mois à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN



POSOLOGIE ET ADMINISTRATION



100 mg S/C DIE

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES



RÉACTION AU SITE
D' INJECTION

Survient dans 60-80% des cas (gonflement, rougeur, démangeaison). Habituellement facile à gérer. Contactez-nous au besoin.



INFECTIONS

Le taux d'infection sévère sous Anakinra est d'environ 2% par année. Ne pas s'injecter en cas de symptômes infectieux importants (fièvre, toux, crachats, etc.) et contacter votre médecin au besoin.



RÉACTIVATION DE
L'HÉPATITE B

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés sous Anakinra. Parlez-en à votre médecin si vous avez déjà fait l'hépatite B.



CHIRURGIE

Pour diminuer le risque d'infections, suspendre 2 jours avant une chirurgie et le reprendre 14 jours après, si la plaie est guérie. Parlez-en à votre médecin au besoin.



NEUTROPÉNIE/
HÉPATO-TOXICITÉ

De rares cas de diminution des globules blancs ou de toxicité au foie ont été rapportés. Cela sera surveillé par des prises de sang.



GROSSESSE

Les effets du traitement sur une grossesse sont mal connus. Contactez votre médecin si vous prévoyez une grossesse.

MESSAGES CLÉS À RAPPELER À CHAQUE VISITE

- Ne pas s'injecter si infection importante ou prise d'antibiotique.
- Contacter le médecin si une chirurgie est prévue afin de suspendre le traitement.
- Rappel pour vaccin influenza annuel.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



ANTI IL-1 ANAKINRA (KINERET®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Marche à suivre pour débuter et faire le suivi du traitement

MARCHE À SUIVRE AU DÉBUT DU TRAITEMENT

DOCUMENTS
ADMINISTRATIFS

- Expliquer le programme de support au patient et faire signer le consentement.
- Convenir avec le patient s'il peut débuter le Tx sur acceptation de l'assureur ou si des résultats complémentaires doivent être obtenus (ex : PPD).
- PAR : Valider les dates de prise d'ARMM, décompte articulaire, HAQ, CRP, VS.

BILAN DE BASE

- FSC, AST, ALT, Créatinine, VS, CRP.
- Dépistage de tuberculose (obtenir résultat du Rx pulmonaire et PPD et/ou Quantiféron).
- Exclure antécédents d'hépatite B, d'hépatite C et de VIH.

IMMUNISATION

- Mise-à-jour du carnet de vaccination.

VISITE DE RELANCE

- Le patient doit prendre rendez-vous avec le médecin avant la date d'échéance du remboursement par l'assureur.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

INFECTION

- Aux visites de relance, s'assurer que le patient n'a pas eu d'infection importante.

BILAN SANGUIN

- FSC, créatinine, ALT, VS et CRP à deux mois puis périodiquement ensuite. Considérer bilan lipidique après 6 mois de traitement.

GESTION DES RÉACTIONS AU SITE D'INJECTION

- Valider avec le patient si la technique d'injection est adéquate.
- Si douleur: acétaminophène, crème EMLA, glace.
- Si réaction inflammatoire plus importante: crème de corticoïde ou antihistaminique.

CONSERVATION



Ne pas congeler

Conserver au réfrigérateur entre 2-8 degrés.

Peut être gardé à température pièce pour un maximum de 12 heures.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



2.15.12 ANTI-IL 6

ANTI IL-6

TOCILIZUMAB (ACTEMRA®), SARILUMAB (KEVZARA®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Informations aux patients

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et
maintenir la rémission

Efficace et bien toléré

Prend 1 à 3 mois à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

TOCILIZUMAB

162 mg/sem S/C
q 1 ou 2 semaines

SARILUMAB

150 ou 200 mg S/C
q2 semaines.

TOCILIZUMAB



4-8 mg/Kg IV q 4 semaines

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

RÉACTION AU SITE D' INJECTION
OU PERFUSIONNELLEEntre 6 et 10% des patients mais habituellement facile à gérer.
Nous contacter au besoin.

INFECTIONS

Le traitement augmente le taux d'infection - environ 5 (cellulite, bronchite, etc.). Ne pas s'injecter si infection. Contacter le médecin pour évaluer si besoin d'antibiotiques.

DIVERTICULITE/
PERFORATION GI

Des cas de diverticulites compliquées de perforation intestinale ont été rapportés sous anti IL-6.

CYTOPÉNIE/
HÉPATO-TOXICITÉ

Vous devrez subir des analyses sanguines de contrôle aux 4 à 8 semaines.



CHIRURGIE

Suspendre le traitement avant une chirurgie. Contactez le médecin pour préciser le délai optimal avant l'opération.



GROSSESSE

Les effets du traitement sur une grossesse sont mal connus. Contactez votre médecin si vous prévoyez une grossesse.



CANCER/ LYMPHOME

Les anti IL-6 ne sont pas associés à la survenue de cancers ni de lymphome.

MESSAGES CLÉS À RAPPELER À CHAQUE VISITE

- Ne pas s'injecter si infection importante ou prise d'antibiotique.
- Contacter le médecin si une chirurgie est prévue afin de suspendre le traitement.
- Rappel pour vaccin influenza annuel.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



ANTI IL-6

TOCILIZUMAB (ACTEMRA®), SARILUMAB (KEVZARA®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Marche à suivre pour débuter et faire le suivi du traitement

MARCHE À SUIVRE AU DÉBUT DU TRAITEMENT

DOCUMENTS ADMINISTRATIFS

Offrir participation au programme de support au patient et faire signer formulaire de consentement PRN

Convenir avec le patient s'il peut débuter le Tx sur acceptation de l'assureur ou si des résultats complémentaires doivent être obtenus (ex : PPD).

PAR : Valider les dates de prise de ARMM, décompte articulaire, HAQ, CRP, VS.

Artérite à cellules géantes (Tocilizumab) : nécessite un formulaire *patient d'exception*.

BILAN DE BASE

FSC, bilan hépatique, VS, CRP.

Dépistage de tuberculose (obtenir résultat du Rx pulmonaire et PPD et/ou Quantiféron).

Exclure antécédents d'hépatite B, d'hépatite C, de VIH ou de diverticulite.

IMMUNISATION

Mise-à-jour du carnet de vaccination.

VISITE DE RELANCE

Le patient doit prendre rendez-vous avec le médecin avant la date d'échéance du remboursement par l'assureur.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

INFECTION

Aux visites de relance, s'assurer que le patient n'a pas eu d'infection importante.

FSC et bilan hépatique aux 4-8 semaines.

BILAN SANGUIN

NEUTROPÉNIE ÉLÉVATION AST/ALT: considérer diminuer dose d'anti-IL6 ou MTX.

Considérer contrôle du bilan lipidique aux 6 mois.

GESTION DES RÉACTIONS AU SITE D'INJECTION

- Valider avec le patient si la technique d'injection est adéquate.
- Si douleur: acétaminophène, crème EMLA, glace.
- Si réaction inflammatoire plus importante: crème de corticoïde ou antihistaminique.

CONSERVATION



Ne pas congeler

Conserver au réfrigérateur entre 2-8 degré.

Temps de conservation maximum à température pièce: TOCILIZUMAB: 8 heures.

SARILUMAB: 14 jours.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



2.15.13 ANTI-IL 17

ANTI IL-17

IXEKIZUMAB (TALTZ®), SECUKINUMAB (COSENTYX®)

Informations aux patients

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et
maintenir la rémission

Efficace et bien toléré

Prend 1 à 3 mois à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Secukinumab (Cosentyx®) : 150 ou 300 mg S/C aux semaines 0,1, 2, 3 puis q 4 semaines par la suite.
Ixekizumab (Taltz®) : Deux injections de 80 mg S/C jour 0, puis 80 mg S/C q 4 semaines ensuite.

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

RÉACTION AU SITE
D' INJECTION

Des réactions au site d'injection sont possibles (gonflement, rougeur, démangeaisons, etc.). Habituellement facile à gérer. Contactez-nous au besoin.



INFECTIONS

Dans les études avec les anti IL-17, peu d'infections sévères ont été rapportées. Les plus fréquentes sont liées à des infections à Candida (ex : muguet), traitables et ne nécessitent généralement pas d'interrompre le traitement (0-5%).



CHIRURGIE

Comme les anti IL-17 augmentent légèrement le risque d'infection, il est recommandé de les cesser avant une chirurgie. Parlez-en à votre médecin si une chirurgie est prévue afin de coordonner vos traitements.



GROSSESSE

Les effets du traitement sur une grossesse sont mal connus. Contactez votre médecin si vous prévoyez une grossesse.

MESSAGES CLÉS À RAPPELER À CHAQUE VISITE

- Ne pas s'injecter si infection importante ou prise d'antibiotique.
- Contacter le médecin si une chirurgie est prévue afin de suspendre le traitement.
- Rappel pour vaccin influenza annuel .

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



ANTI IL-17

IXEKIZUMAB (TALTZ®), SECUKINUMAB (COSENTYX®)

Marche à suivre pour débuter et faire le suivi du traitement

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

MARCHE À SUIVRE AU DÉBUT DU TRAITEMENT

DOCUMENTS ADMINISTRATIFS

- Expliquer le programme de support au patient et faire signer le consentement.
- Convenir avec le patient s'il peut débuter le Tx sur acceptation de l'assureur ou si des résultats complémentaires doivent être obtenus (ex : PPD).
- PsA:** Valider les dates de prise d'ARMM, décompte articulaire, HAQ, CRP, VS.
SpA: Valider date de prise des AINS. Obtenir BASDAI / BASFI

BILAN DE BASE

- FSC, AST, ALT, Créatinine, VS, CRP.
- Dépistage de tuberculose (obtenir résultat du Rx pulmonaire et PPD et/ou Quantiféron).
- Exclure antécédents d'hépatite B, d'hépatite C et de VIH.

IMMUNISATION

- Mise-à-jour du carnet de vaccination.

VISITE DE RELANCE

- Le patient doit prendre rendez-vous avec le médecin avant la date d'échéance du remboursement par l'assureur.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

INFECTION

- Aux visites de relance, s'assurer que le patient n'a pas eu d'infection importante.

BILAN SANGUIN

- Considérer bilan lipidique après 6 mois de traitement.

GESTION DES RÉACTIONS AU SITE D'INJECTION

- Valider avec le patient si la technique d'injection est adéquate.
- Si douleur: acétaminophène, crème EMLA, glace.
- Si réaction inflammatoire plus importante: crème de corticoïde ou antihistaminique.

CONSERVATION



Ne pas congeler.

Conserver au réfrigérateur entre 2-8 degré.

Conservation à température de la pièce: Ixekizumab 5 jours.

Secukinumab 4 jours.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



2.15.14 ABATACEPT

ABATACEPT

(ORENCIA®)

Informations aux patients

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et
maintenir la rémission



Efficace et bien toléré



Prend 1 à 3 mois à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN



POSOLOGIE ET ADMINISTRATION



125 m S/C chaque semaine



< 60 kg: 500 mg IV q 4 semaines
60 à 100 kg: 750 mg IV q 4 semaines
> 100 kg: 1000 mg IV q 4 semaines

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES



RÉACTION AU SITE D' INJECTION

Entre 10-30% des patients mais habituellement facile à gérer.
Nous contacter au besoin.



INFECTIONS

Le taux d'infections sous Abatacept est d'environ 4-5% par année. Ne pas s'injecter si infection sévère et contacter le médecin pour évaluer si besoin d'antibiotiques.



CYTOPÉNIE/ HÉPATO-TOXICITÉ

De rares cas de toxicité au foie ou de diminution des globules blancs ont été rapportés. Vous devrez subir des analyses sanguines de contrôle.



CHIRURGIE

Suspendre le traitement avant une chirurgie (S/C: 1 sem, IV :4 sem).
Contacter le médecin au besoin.



GROSSESSE

Les effets du traitement sur une grossesse sont mal connus.
Contactez votre médecin si vous prévoyez une grossesse.



CANCER/LYMPHOME

Pas d'augmentation du risque de cancer ou de lymphome.

MESSAGES CLÉS À RAPPELER À CHAQUE VISITE

Ne pas s'injecter si infection
importante ou prise
d'antibiotique.



Contactez le médecin si une
chirurgie est prévue afin de
suspendre le traitement.



Rappel pour vaccin influenza
annuel.



TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



ABATACEPT (Orencia®),

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Marche à suivre pour débuter et faire le suivi du traitement

MARCHE À SUIVRE AU DÉBUT DU TRAITEMENT

DOCUMENTS
ADMINISTRATIFS

- Expliquer le programme de support au patient et faire signer le consentement.
- Convenir avec le patient s'il peut débuter le Tx sur acceptation de l'assureur ou si des résultats complémentaires doivent être obtenus (ex : PPD).

BILAN DE BASE

- Valider les dates de prise de ARMM, décompte articulaire, HAQ, CRP, VS.

- FSC, bilan hépatique, VS, CRP.

- Dépistage de tuberculose (obtenir résultat du Rx pulmonaire et PPD et/ou Quantiféron).

IMMUNISATION

- Exclure antécédents d'hépatite B, d'hépatite C, de VIH.

- Mise-à-jour du carnet de vaccination.

VISITE DE RELANCE

- Le patient doit prendre rendez-vous avec le médecin avant la date d'échéance du remboursement par l'assureur.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

INFECTION

- Aux visites de relance, s'assurer que le patient n'a pas eu d'infection importante.

BILAN SANGUIN

- FSC, Créatinine, ALT, VS et CRP aux 6 mois ou plus fréquent en fonction des autres ARMM en cours.

- Considérer contrôle du bilan lipidique 6 mois après le début du traitement.

GESTION DES RÉACTIONS AU SITE D'INJECTION

- Valider avec le patient si la technique d'injection est adéquate.
- Si douleur: acétaminophène, crème EMLA, glace.
- Si réaction inflammatoire plus importante: crème de corticoïde ou antihistaminique.

CONSERVATION (FORMULATION SC)



Ne pas congeler.

Conserver au réfrigérateur entre 2-8 degrés celsius.

Temps de conservation maximum à température pièce: 8 heures, à l'abri de la lumière.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



2.15.15 RITUXIMAB

RITUXIMAB

(RITUXAN®)

Informations aux patients

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et
maintenir la rémission

Efficace et bien toléré

Prend 2 à 4 mois à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PAR: 1000 mg IV aux semaines 0 et 2, puis aux
semaines 24 et 26 (2 perfusions IV à 2 semaines
d'intervalle à tous les 6 mois).VASCULITE SYSTÉMIQUE NÉCROSANTE:
350mg/m² de surface corporelle semaines 0,1-2- 3
puis 500 mg IV q les 6 mois ensuite.

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES



RÉACTION PERFUSIONNELLE

Chez environ 25% des patients mais habituellement facile à gérer.
Pré-médication de corticostéroïdes IV, Benadryl et Acétaminophène.
Administré sous supervision médicale en cas de réaction importante.

INFECTIONS

Le taux d'infection sévère sous Rituxan est d'environ 4-5% par année. Un
rhume banal n'est pas inquiétant mais en cas d'infection importante,
contacter le médecin pour évaluer si besoin d'antibiotiques.

CYTOPÉNIE

Le Rituximab peut rarement faire diminuer le nombre de globules blancs.
Le médecin surveillera périodiquement la formule sanguine à cet effet.

GROSSESSE

Les effets du traitement sur une grossesse sont mal connus. Contacter le
médecin si une grossesse est prévue afin d'ajuster le traitement.

"CHIMIOTHÉRAPIE"

Le Rituximab est classé comme un agent antinéoplasique car il a d'abord
été prescrit dans le traitement du lymphome. Dans votre cas, il ne s'agit pas
d'une "chimiothérapie". Le traitement cible les globules blancs qui
produisent des anticorps anormaux.

MESSAGES CLÉS À RAPPELER À CHAQUE VISITE

- Le patient doit contacter le médecin en cas d'infection importante.
- Contacter le médecin si une chirurgie est prévue. Idéalement on vise un délai de plus de 6 mois suivant la dernière perfusion pour diminuer le risque d'infections.
- Rappel pour vaccin influenza annuel.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



RITUXIMAB (RITUXAN®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Marche à suivre pour débuter et faire le suivi du traitement

MARCHE À SUIVRE AU DÉBUT DU TRAITEMENT

DOCUMENTS ADMINISTRATIFS

- Expliquer le programme de support au patient et faire signer le consentement.
- Convenir avec le patient s'il peut débuter le Tx sur acceptation de l'assureur ou si des résultats complémentaires doivent être obtenus (ex : PPD).
- PAR: Valider les dates de prise d'ARMM, décompte articulaire, HAQ, CRP, VS. Patient réfractaire au TNF ou autre biologique: formulaire *médicament d'exception*. Si naïf aux biologiques, remplir le formulaire *patient d'exception*.
- VASCULITE À ANCA OU AUTRES MALADIE AUTO-IMMUNES: Compléter le formulaire *patient d'exception*.

BILAN DE BASE

- Dépistage de tuberculose (obtenir résultat du Rx pulmonaire et PPD et/ou Quantiféron).
- Exclure antécédents d'hépatite B, d'hépatite C, de VIH.
- Éviter le Rituximab en cas d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV).

IMMUNISATION

- Mise-à-jour du carnet de vaccination.

BILAN DE SUIVI

- FSC à tous les 3 mois. Autres labos selon l'ARMM en cours. Dosage IgG peut être considéré.

VISITE DE RELANCE

- Le patient doit prendre rendez-vous avec le médecin avant la date d'échéance du remboursement par l'assureur.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

INFECTION

- Aux visites de relance, s'assurer que le patient n'a pas eu d'infection importante.
- Leucoencéphalopathie: De très rares cas d'infection cérébrale au virus JC ont été rapportés (fièvre, confusion, détérioration de l'état général). En cas de doute, aviser le médecin traitant.

PNEUMOPATHIE

- De rares cas de pneumopathie toxique sont rapportés: fièvre, toux et dyspnée progressive dans les semaines suivant la perfusion. En cas de doute, aviser le médecin traitant.

BILAN SANGUIN

- FSC aux 6 mois (ou autres labos en fonction des autres ARMM en cours). Des cas de neutropénie tardives ont été rapportés.
- Considérer contrôle du bilan lipidique aux 6 mois.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



2.15.16 INHIBITEURS DU JAK

INHIBITEURS DU JAK (JAKi)

BARICITINIB (OLUMIANT®), TOFACITINIB (XELJANZ®), UPADACITINIB (RINVOQ®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Informations aux patients

POURQUOI L'UTILISER ET RÉSULTATS ATTENDUS

Contrôler l'inflammation et
maintenir la rémission

Efficace et bien toléré

Prend 1 à 3 mois à agir
Prendre Acétaminophène ou AINS PRN

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Baricitinib: Olumiant 2 mg DIE
Tofacitinib: Xeljanz 5 mg BID -OU- Xeljanz XR 11 mg DIE
Upadacitinib: Rinvoq 15 mg DIE

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES



INFECTIONS

Le taux d'infection bactérienne sévère (bronchite, sinusite, pneumonie, cellulite, infection urinaire, etc.) sous JAKi est d'environ de 3% par année. Suspendez votre traitement si vous faites de la forte fièvre ou avez d'autres symptômes infectieux importants (Fièvre, toux, crachats, etc.). Contactez votre médecin pour vérifier si vous auriez besoin d'antibiotiques. Vous pourrez reprendre le traitement lorsque l'infection sera résolue.



ZONA

Le JAKi augmente votre risque de souffrir d'un zona. Une vaccination peut vous être offerte pour atténuer ce risque. En cas d'apparition de fièvre, de sensation de brûlure cutanée avec apparition de vésicules suspectes de zona, contactez rapidement votre médecin pour confirmer le diagnostic. Un traitement antiviral peut atténuer les symptômes s'il est débuté dans les 24-48h suivant l'apparition du zona.

CYTOPÉNIES/
BILAN HÉPATIQUE

Une diminution des globules blancs, une aggravation de l'anémie ou une perturbation du bilan hépatique a été rapportée sous JAKi. Des analyses sanguines vous seront prescrites régulièrement afin de dépister ces anomalies.



CHIRURGIE

Comme le JAKi augmente légèrement le risque d'infection, il est recommandé de le cesser une semaine avant une chirurgie. Parlez-en à votre médecin si une chirurgie est prévue afin de coordonner vos traitements.



GROSSESSE

Il est contre-indiqué de concevoir un enfant sous JAKi. Vous devrez utiliser un contraceptif efficace. Parlez-en à votre médecin si vous désirez devenir enceinte afin de vous assurer que l'ensemble de vos traitements de l'arthrite demeurent sécuritaires en grossesse.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



INHIBITEURS DU JAK (JAKi)

BARICITINIB (OLUMIANT®), TOFACITINIB (XELJANZ®), UPADACITINIB (RINVOQ®)

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Marche à suivre pour débuter et faire le suivi du traitement

MARCHE À SUIVRE AU DÉBUT DU TRAITEMENT

DOCUMENTS ADMINISTRATIFS	<input type="checkbox"/> Expliquer le programme de support au patient et faire signer le consentement. <input type="checkbox"/> Convenir avec le patient s'il peut débuter le Tx sur acceptation de l'assureur ou si des résultats complémentaires doivent être obtenus (ex : PPD).
BILAN DE BASE	<input type="checkbox"/> PAR: Valider les dates de prise d'ARMM, décompte articulaire, HAQ, CRP, VS. <input type="checkbox"/> FSC, AST, ALT, Créatinine, VS, CRP. <input type="checkbox"/> Dépistage de tuberculose (obtenir résultat du Rx pulmonaire et PPD et/ou Quantiféron). <input type="checkbox"/> Exclure antécédents d'hépatite B, d'hépatite C et de VIH.
IMMUNISATION	<input type="checkbox"/> Mise-à-jour du carnet de vaccination.
VISITE DE RELANCE	<input type="checkbox"/> Le patient doit prendre rendez-vous avec le médecin avant la date d'échéance du remboursement par l'assureur.

SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

INFECTION	<input type="checkbox"/> Aux visites de relance, s'assurer que le patient n'a pas eu d'infection importante.
BILAN SANGUIN	<input type="checkbox"/> FSC, créatinine, ALT, VS et CRP à deux mois puis périodiquement ensuite. Considérer bilan lipidique après 6 mois de traitement.

MESSAGES CLÉS À RAPPELER À CHAQUE VISITE

- **Suspendre temporairement le traitement en cas d'infection sévère ou prise d'antibiotiques.**
- **Contacter le médecin si une chirurgie est prévue afin de suspendre le traitement.**
- **Rappel pour vaccin influenza annuel.**

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020



2.15.17 OSTÉOPOROSE

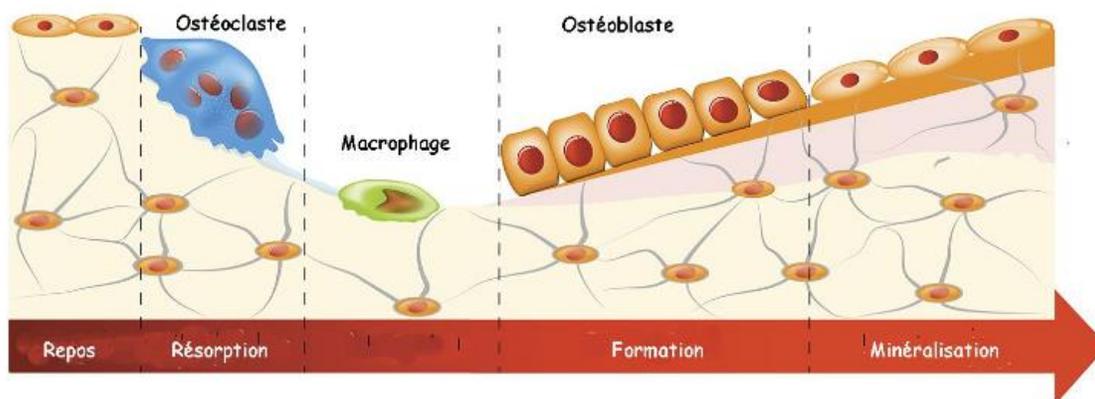
SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

OSTÉOPOROSE

PRINCIPES DE BASE

REMODELAGE OSSEUX

On a l'impression que l'os est comme du bois mort qui ne change plus une fois que notre croissance est complétée. Au contraire, il est en perpétuel remodelage, afin de garder la meilleure architecture possible tout au cours de notre vie.

Cycle de remodelage osseux

- Rôle des ostéoblastes – production de nouvel os.
- Rôle des ostéoclastes – résorption osseuse (« grugent l'os »)

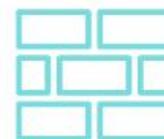
HYGIÈNE OSSEUSE

Ce que vous pouvez faire pour maintenir une ossature solide :

- Faire exercice physique.
- Éviter les chutes.
- Éviter l'alcool et le tabac.
- Consommer suffisamment de Calcium dans votre diète et, au besoin ajouter des suppléments pour atteindre les quantités recommandées (Calcium : 1200 mg/jour et Vit D 800 à 2000 UI/jour)



Le calcium et la vitamine D constituent l'élément de base de l'os mais ils sont insuffisants pour diminuer la survenue de fracture ostéoporotique. Les traitements de l'ostéoporose améliorent l'intégration du calcium à l'os, soit en prévenant la résorption de l'os, soit en stimulant la formation de nouvel os minéralisé, et préviennent ainsi l'apparition de fracture. Analogie avec un mur de briques : Le calcium et la vitamine D constituent les briques alors que le traitement de l'ostéoporose constitue le mortier pour maintenir la brique au mur.



TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 Février 2020.



2.15.18 GOUTTE

GOUTTE

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Explications relatives aux traitements.

RÉDUIRE LA FRÉQUENCE DES CRISES

Voici des choses que vous pouvez faire pour diminuer la fréquence des crises de goutte



Maintenir votre poids santé



Éviter la consommation régulière d'alcool et de boissons gazeuses.



Éviter les aliments riches en acide urique (fruits de mer, abats, viandes rouges).

TRAITEMENT DE LA CRISE AIGÛE

Les crises aiguës peuvent se traiter avec des AINS ou des corticostéroïdes (adapter les explications en fonction du traitement prescrit)

**AINS** : Les AINS sont généralement efficaces pour soulager la douleur liée à la crise aiguë, surtout s'ils sont pris au début de la crise articulaire (se référer au document explicatif AINS au besoin).**Corticoides**, sous forme orale (ex : Prednisone 20 mg, sevré sur 7 à 12 jours) ou en injection intra-articulaire, sont particulièrement efficaces pour résoudre la crise aiguë. À de si faibles doses et sur une brève période, les risques d'effets secondaires sont minimales à l'exception d'une possible élévation transitoire de la glycémie (se référer aux documents explicatifs sur la prednisone et celle des infiltrations articulaires au besoin).

TRAITEMENT POUR PRÉVENIR LES RÉCIDIVES

Les crises aiguës peuvent se traiter avec des AINS ou des corticostéroïdes (adapter les explications en fonction du traitement prescrit). Suite à un premier épisode de goutte, on insistera d'abord sur les conseils non pharmacologiques. Pour prévenir la survenue d'une crise subséquente, le traitement préventif est généralement débuté lorsque les risques de récurrence sont élevés, malgré le traitement décrit ci-haut.

Colchicine :

- La Colchicine agit un peu comme un anti-inflammatoire. À faible dose (1 cc DIE), elle prévient les crises associées à l'introduction de l'Allopurinol ou du Febuxostat (voir plus loin dans le texte).
- Vous devrez prendre la Colchicine simultanément à l'Allopurinol ou au Febuxostat pour un période de 6 mois.

Hypo-uricémiant (Allopurinol ou Febuxostat) :

- Pour diminuer le taux d'acide urique et prévenir la récurrence de crise au long terme, on utilise l'Allopurinol (ou Febuxostat si contre-indication à l'Allopurinol).
- Dans les premiers mois de traitement, vous pourrez noter une augmentation temporaire de crises de goutte (ce pourquoi on combine temporairement à la Colchicine).
- Même si vous présentez plus de crise, il est important de continuer l'Allopurinol pour pouvoir prévenir les crises de goutte au long terme.
- Le traitement sera poursuivi indéfiniment.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



GOUTTE

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

Explications relatives aux traitements.

RÉDUIRE LA FRÉQUENCE DES CRISES

Voici des choses que vous pouvez faire pour diminuer la fréquence des crises de goutte



Maintenir votre poids santé



Éviter la consommation régulière d'alcool et de boissons gazeuses.



Éviter les aliments riches en acide urique (fruits de mer, abats, viandes rouges).

TRAITEMENT DE LA CRISE AIGÛE

Les crises aiguës peuvent se traiter avec des AINS ou des corticostéroïdes (adapter les explications en fonction du traitement prescrit)



AINS : Les AINS sont généralement efficaces pour soulager la douleur liée à la crise aiguë, surtout s'ils sont pris au début de la crise articulaire (se référer au document explicatif AINS au besoin).



Corticoides, sous forme orale (ex : Prednisonne 20 mg, sevré sur 7 à 12 jours) ou en injection intra-articulaire, sont particulièrement efficaces pour résoudre la crise aiguë. À de si faibles doses et sur une brève période, les risques d'effets secondaires sont minimes à l'exception d'une possible élévation transitoire de la glycémie (se référer aux documents explicatifs sur la prednisonne et celle des infiltrations articulaires au besoin).

TRAITEMENT POUR PRÉVENIR LES RÉCIDIVES

Les crises aiguës peuvent se traiter avec des AINS ou des corticostéroïdes (adapter les explications en fonction du traitement prescrit). Suite à un premier épisode de goutte, on insistera d'abord sur les conseils non pharmacologiques. Pour prévenir la survenue d'une crise subséquente. Le traitement préventif est généralement débuté lorsque les risques de récurrence sont élevés, malgré le traitement décrit ci-haut.

Colchicine :

- La Colchicine agit un peu comme un anti-inflammatoire. À faible dose (1 cc DIE), elle prévient les crises associées à l'introduction de l'Allopurinol ou du Febuxostat (voir plus loin dans le texte).
- Vous devrez prendre la Colchicine simultanément à l'Allopurinol ou au Febuxostat pour un période de 6 mois.

Hypo-uricémiant (Allopurinol ou Febuxostat) :

- Pour diminuer le taux d'acide urique et prévenir la récurrence de crise au long terme, on utilise l'Allopurinol (ou Febuxostat si contre-indication à l'Allopurinol).
- Dans les premiers mois de traitement, vous pourrez noter une augmentation temporaire de crises de goutte (ce pourquoi on combine temporairement à la Colchicine).
- Même si vous présentez plus de crise, il est important de continuer l'Allopurinol pour pouvoir prévenir les crises de goutte au long terme.
- Le traitement sera poursuivi indéfiniment.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, sous la supervision d'Agathe Bégin le 22 février 2020.



2.15.19 PONCTION ET INFILTRATIONS

PONCTION ET INFILTRATION

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

informations concernant l'infiltration de corticoïdes ou de viscosuppléants

BÉNÉFICES ATTENDUS



L'infiltration articulaire est utile pour soulager une douleur locale lorsque les traitements usuels (acétaminophène, AINS, physiothérapie, etc.) sont inefficaces.

Dans l'arthrite, l'injection de corticoïde permet de contrôler une poussée inflammatoire locale.



Vous devriez noter un soulagement dans les jours suivant l'injection.

Dans l'arthrose, l'injection de corticoïde offre habituellement un soulagement de 3-4 mois. Si le médecin vous a offert une injection avec un viscosuppléant, elle devrait vous soulager pour 6-9 mois.



On peut infiltrer une articulation au maximum 3 à 4 fois par année. Prenez note des bénéfices que vous procure l'infiltration pour en faire part à votre médecin au prochain rendez-vous.

MISE EN GARDE : avisez-nous si vous prenez des anticoagulants ou si vous avez récemment souffert d'une infection afin que le médecin évalue si l'injection peut se faire en toute sécurité.

CONSEILS D'USAGE SUITE À L'INFILTRATION



Recommander un **repos relatif de 12-24 heures** après une infiltration (ex : marcher longtemps suite à une injection du genou risque d'en limiter l'efficacité ou favoriser une réaction inflammatoire).



RÉACTION POST INJECTION (CORTICOSTÉROÏDES):

- Réaction inflammatoire possible dans les heures suivant l'injection : douleur plutôt légère qui se résout spontanément en moins de 24 heures.
- Au besoin, vous pourrez prendre de l'acétaminophène, AINS ou application locale de glace.

RÉACTION POST INJECTION (VISCOSUPPLÉANTS)

- Les viscosuppléants occasionnent parfois une réaction inflammatoire dans les jours suivant l'injection.
- Cette réaction est parfois sévère et peut mimer une arthrite septique.
- Le cas échéant, consultez-nous pour procéder à des examens complémentaires.



RISQUES D'ARTHRITE SEPTIQUE :

- Le risque d'arthrite septique est très faible ($\leq 1/3000$) suite à l'infiltration.
- Consultez-nous si, dans les 3 à 4 jours qui suivent l'infiltration, vous présentez une douleur d'apparition progressive, gonflement articulaire et fièvre.
- Des analyses complémentaires devront être faites pour exclure une infection.



RISQUES DE RUPTURE TENDINEUSE

- Les infiltrations au pourtour d'un tendon (ex : tendinite de l'épaule, au poignet ou à la cheville) peuvent rarement occasionner une rupture du tendon, due à l'atrophie tissulaire induite par les corticoïdes.
- Dans certains cas, une orthèse de repos sera prescrite pour quelques semaines.
- Contactez-nous si vous développez une douleur vive ou notez une perte de force apparaissant dans les jours suivant l'injection.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020.



PONCTION ET INFILTRATION

SECTION 2
LES MÉDICAMENTS

informations concernant l'infiltration de corticoïdes ou de viscosuppléants

CONSEILS D'USAGE SUITE À L'INFILTRATION (suite)



ATROPHIE CUTANÉE POST-INJECTION

Si l'infiltration est superficielle, elle peut occasionner une atrophie cutanée au site d'injection.



DIABÈTE :

Les diabétiques peuvent observer une élévation transitoire de leur glycémie.



BOUFFÉE VASOMOTRICE :

Une bouffée vasomotrice au visage peut persister quelques jours après l'injection intra-articulaire de corticoïdes. Cette réaction est bénigne.



HÉMARTHROSE

Une hémarthrose (épanchement de sang) est possible chez les patients anticoagulés suite à l'infiltration. Elle est exceptionnelle en l'absence de troubles de la coagulation.

DIFFÉRENCE ENTRE CORTICOSTÉROÏDES INJ. ET VISCOSUPPLÉANCE

- **Acétate de methylprednisolone (Depo-Medrol®)** ou la **betaméthasone (Betaject®)**: corticoïdes de courte durée d'action et de faible puissance, habituellement utilisés pour les infiltrations dans les petites ou moyennes articulations ou dans les tissus mous (ex : tendinopathie de la coiffe des rotateurs).
- **Acétonide de triamcinolone (Kenalog®)** ou l'**hexacétonide de triamcinolone (Aristospan®)** : corticoïdes à longue durée d'action et plus puissants. Ils présentent un effet atrophiant ou liponécrosant plus important et leur usage devrait être réservé aux grosses articulations.
- Un agent anesthésique peut être combiné au corticoïde sans danger d'interaction. La xylocaïne (1 à 2%) est généralement utilisée.
- **Viscosuppléants**: Utilisé dans l'arthrose, le viscosupplément permet de lubrifier l'articulation et offre un effet protecteur sur le cartilage ainsi qu'un effet anti-inflammatoire. Leur efficacité dure en moyenne plus de 6 mois.

MATÉRIEL POUR PONCTION OU INFILTRATION

En vue d'une infiltration, prévoir disposer du matériel suivant :

- Compresse 2x2 stériles.
- Tampons d'alcool +/- Provioline.
- Pincettes hémostatiques.
- Seringues (3, 5 ou 10 ml)
- Aiguilles (calibre et longueur variable selon le site à infiltrer).
- Pansement adhésif ou papier collant hypoallergène.
- Corticoïde, avec ou sans Xylocaïne.
- Tubes pour acheminer le liquide synovial au laboratoire, si besoin d'analyses du liquide synovial.

TROUSSE PRATIQUE

par Dr. Jean-Luc Tremblay, selon les informations disponibles le 22 février 2020

