



9. Pathologies ostéo-articulaires

- 9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- 9.2. Arthrite chronique
- 9.3. Goutte
- 9.4. Arthrose
- 9.5. Ostéoporose et maladie de Paget
- 9.6. Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires

9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Positionnement

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont des propriétés analgésiques et antipyrétiques (*voir 8.1.*), anti-inflammatoires, et aussi antiagrégantes pour certains AINS non sélectifs.
- Bien que l'acide acétylsalicylique, discuté dans un autre chapitre (*voir 8.2.2.*), exerce aussi un effet anti-inflammatoire, la dénomination "médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens" est le plus souvent réservée aux médicaments mentionnés dans ce chapitre-ci.
- Les effets indésirables des AINS sont fréquents (*voir rubrique "Effets indésirables"*).
- Les AINS ont un effet inhibiteur sur les enzymes cyclo-oxygénases (COX) et inhibent ainsi la synthèse des prostaglandines. Ils inhibent la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), qui joue un rôle dans la formation des prostaglandines impliquées dans l'inflammation, mais aussi la cyclo-oxygénase-1 (COX-1), qui intervient notamment dans la synthèse des prostaglandines impliquées dans la protection de la muqueuse gastrique.
- Les AINS sont généralement classés en deux groupes, les AINS non sélectifs (ns-NSAID) et les inhibiteurs sélectifs de COX-2, également appelés AINS COX-2 sélectifs ou COXIBS (célécoxib, étoricoxib, et parécoxib), bien que la sélectivité ne soit pas absolue.
- Les AINS COX-2 sélectifs exercent un effet anti-inflammatoire comparable à celui des AINS non sélectifs. Ils provoquent moins de dyspepsie et un peu moins de complications gastro-intestinales sévères que la plupart des AINS non sélectifs, mais une augmentation plus importante du risque de problèmes cardio-vasculaires est suspectée (*voir rubrique "Effets indésirables"*).
- Bien que les AINS non sélectifs inhibent l'agrégation plaquettaire de manière variable, seul l'acide acétylsalicylique (à faible dose) a un effet favorable prouvé dans la prévention cardio-vasculaire. Les AINS COX-2 sélectifs n'ont pas d'effet antiagrégant plaquettaire cliniquement significatif.
- Fièvre:
 - L'ibuprofène à faible dose est utilisé chez l'adulte et l'enfant; le naproxène à faible dose est uniquement utilisé chez l'adulte.
 - Les AINS sont déconseillés comme antipyrétique chez l'enfant ou la personne âgée atteinte de déshydratation, de diarrhée ou d'insuffisance rénale.
 - En cas de varicelle, les AINS sont à éviter (*voir rubrique "Effets indésirables"*).
 - Le paracétamol a pratiquement la même efficacité et un meilleur profil d'innocuité que les AINS (*voir 8.2.*)
- L'association d'un opioïde à un AINS (*voir 8.3.2.*) peut entraîner une dépendance et un abus. Les associations fixes n'ont pas de plus-value prouvée.
- L'association de paracétamol à un AINS (*voir 8.2.5.*) peut augmenter le risque d'intoxication liée au paracétamol.
- L'administration parentérale d'AINS n'a qu'une place limitée (p.ex. dans la prise en charge de la douleur postopératoire ou dans la colique néphrétique). Les effets indésirables gastro-intestinaux graves ne sont



pas évités par cette voie d'administration.

- Les AINS à usage local (*voir 9.1.2.1.*) sont utilisés dans le traitement symptomatique de certaines affections ostéoarticulaires chroniques ou de traumatismes. En cas d'arthrose du genou ou de la main, leur efficacité est souvent comparable à celle des AINS par voie orale. Des effets indésirables locaux mais aussi systémiques peuvent survenir, notamment en cas d'application sur une large surface cutanée ou en cas de fonction rénale diminuée.
- Il n'existe pas d'études bien documentées ayant comparé l'effet analgésique ou anti-inflammatoire des différents AINS à usage oral, ou des différents AINS à usage local.

9.1.1. AINS à usage systémique

Indications (synthèse du RCP)

- Pathologies inflammatoires et dégénératives de l'appareil locomoteur, p.ex. polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthrose.
- Affections inflammatoires abarticulaires, p.ex. bursite, tendinite, synovite, ténosynovite.
- Douleurs et/ou inflammations, p.ex. dysménorrhée primaire, crise de migraine avec ou sans aura, coliques néphrétiques ou biliaires, crise de goutte aiguë.
- Œdèmes post-traumatiques ou post-opératoires, p. ex. après chirurgie dentaire ou orthopédique.
- Fièvre: ibuprofène à faible dose chez l'adulte et l'enfant; naproxène à faible dose chez l'adulte (*voir 8.1.*).

Contre-indications

- **Grossesse: après la 20 semaine.**
- Ulcère gastro-duodéal actif.
- Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation associés à un traitement antérieur par AINS.
- Colite ulcéreuse active ou maladie de Crohn.
- Hémorragies actives ou troubles de la coagulation, dyscrasies sanguines.
- Antécédents d'asthme ou d'urticaire secondaires à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un AINS.
- Déshydratation sévère.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère.
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique: elle figure parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des AINS utilisés par voie systémique. Sur le site Web "genesmiddelenbijlevercirrose.nl", les AINS sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- AINS COX-2 sélectifs, acéclofénac, diclofénac et ibuprofène à dose élevée et prolongée ($\geq 2400\text{mg/jour}$): aussi coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique.
- Étoricoxib: aussi hypertension non contrôlée.
- Indométacine en suppositoire: aussi proctite, hémorragie rectale.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux et ulcères.
 - Tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux sévères, parfois sans symptômes préalables.
 - La question de savoir dans quelle mesure ce risque varie d'un AINS à un autre reste l'objet de discussions. Le piroxicam et le kétorolac présenteraient un risque plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux et de complications d'ulcères telles que hémorragie et perforation. Avec l'ibuprofène et les AINS COX-2 sélectifs, le risque d'ulcère et de complications d'ulcère serait plus faible qu'avec les autres AINS.
 - Ces lésions gastro-intestinales surviennent peu importe la voie d'administration des AINS, même par voie parentérale et rectale.



- Infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux [voir *Folia de septembre 2014, Folia de juin 2015 et Folia de novembre 2015*].
 - Ce risque est probablement le plus important pour les AINS COX-2 sélectifs, l'acéclofénac et le diclofénac. Pour l'ibuprofène, les données ne sont pas univoques: son utilisation prolongée à de fortes doses semble être associée à un risque accru. Pour les autres AINS, très peu de données sont disponibles, mais il est admis que le risque cardio-vasculaire ne peut être exclu pour aucun AINS.
 - Ce risque est vraisemblablement dose-dépendant.
- Rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique et augmentation du risque d'insuffisance cardiaque aiguë.
- Élévation de la pression artérielle.
- Insuffisance rénale aiguë et chronique:
 - Adulte: insuffisance rénale aiguë, surtout en cas de déplétion volémique consécutive à la prise de diurétiques ou à une restriction sodée, en cas de préexistence d'une insuffisance cardiaque, d'une insuffisance rénale chronique, d'une cirrhose hépatique avec ascite, d'un syndrome néphrotique ou d'une artériopathie périphérique, ou en cas de prise concomitante d'IECA, ou de sartans. La prudence est de mise même pour les adultes en bonne santé [voir *Folia d'août 2020*].
 - Enfant: insuffisance rénale aiguë surtout en cas de déshydratation (fièvre ou diarrhée) ou avec des doses élevées.
 - Rare: néphrite interstitielle, syndrome néphrotique.
- Hémorragies, troubles hématologiques.
- Réactions d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, angioœdème), avec parfois des réactions croisées avec l'acide acétylsalicylique ou avec un autre AINS.
- Hyperkaliémie, surtout chez les patients en insuffisance rénale ou ceux traités par des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des IECA, des sartans ou de l'héparine (en ce qui concerne l'hyperkaliémie, voir *Intro.6.2.7*).
- Diminution réversible de la fertilité chez la femme en cas d'usage chronique.
- Céphalées, vertiges et confusion, surtout avec les dérivés arylacétiques et indoliques.
- Hépatotoxicité: élévation réversible des transaminases fréquemment rapportée; rarement insuffisance hépatique aiguë potentiellement fatale. Le diclofénac est le plus souvent associé à des effets indésirables hépatiques.
- Apparition et aggravation de diverses affections cutanées, allant jusqu'aux syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson, avec tous les AINS (particulièrement avec le ténoxicam et le piroxicam).
- Masquage des symptômes d'une infection (fièvre, douleur), ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement approprié et aggraver le pronostic de l'infection. Ce risque a surtout été observé dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise en communauté et de complications bactériennes de la varicelle [voir *Folia de juillet 2020*].

Grossesse et allaitement

- Grossesse
 - Premier trimestre:
 - En cas d'utilisation sur une courte durée aux doses habituelles, **le risque semble être très faible**.
 - Risque limité d'avortement spontané et de tératogénicité.
 - Le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène, qui bénéficient d'un long recul d'utilisation, sont le premier choix parmi les AINS.
 - Deuxième (et troisième) trimestre:
 - **Une utilisation répétée ou prolongée est déconseillée.**
 - L'utilisation prolongée, à fortes doses, à partir de 20 semaines de gestation, a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, entraînant un oligohydramnios et une oligurie néonatale irréversible, voire une anurie.
 - Troisième trimestre:



- Les AINS sont **contre-indiqués**.
- Risque de prolongation de la grossesse et de l'accouchement, d'hémorragies chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né, d'oligurie fœtale, de fermeture prématurée du canal artériel, et d'hypertension artérielle pulmonaire.
- Risque d'insuffisance rénale et de fermeture prématurée du canal artériel fœtal (même en cas de traitement de courte durée).
- Dans certaines pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde, une utilisation prolongée ou à fortes doses peut s'avérer nécessaire. Une surveillance étroite s'impose dans ces cas-là, surtout à partir de 20 semaines de grossesse.
- L'association diclofénac + misoprostol (*voir 9.1.1.7*) est **contre-indiquée** pendant toute la durée de la grossesse.
- Allaitement
 - Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez l'enfant avec l'ibuprofène et le diclofénac jusqu'à présent, alors que ces deux molécules bénéficient d'un long recul d'utilisation. Le naproxène et le piroxicam passent dans le lait maternel et peuvent s'accumuler chez l'enfant en cas d'usage prolongé. Les autres AINS ne sont pas ou sont moins documentés.

Interactions

- Risque accru de lésions GI dues aux AINS en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses) ou de consommation chronique ou excessive d'alcool.
- En cas d'association à l'acide acétylsalicylique, même à faible dose, le bénéfice GI des AINS COX-2 sélectifs disparaît complètement.
- Risque accru d'hémorragie due aux AINS en cas d'utilisation simultanée d'antithrombotiques, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses), ou de certains antidépresseurs (IRSS, IRSN, vortioxétine). Lors de l'utilisation concomitante d'un antagoniste de la vitamine K, le piroxicam augmente plus le risque d'hémorragie que les autres AINS.
- Diminution probable de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique par certains AINS (surtout étudié pour l'ibuprofène). L'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'AINS quelques heures après l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru de néphrotoxicité de la ciclosporine.
- Augmentation du risque d'effets indésirables avec le méthotrexate à des doses oncologiques.
- Risque accru d'acidose lactique provoqué par la metformine.
- Diminution de l'effet des diurétiques et de la plupart des antihypertenseurs.
- Élévation plus prononcée de la kaliémie en cas d'association à des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et aux héparines.
- Détérioration de la fonction rénale (avec risque encore accru d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à des diurétiques, des IECA ou des sartans, surtout en cas de sténose des artères rénales ou de déplétion volémique (par exemple diarrhée aiguë), et certainement en cas de traitement concomitant avec un AINS et un diurétique, simultanément avec un IECA ou un sartan.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en association à la pioglitazone.
- Augmentation de la lithiémie par diminution de l'excrétion rénale.
- Le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le méloxicam, le naproxène et le piroxicam sont des substrats du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le célécoxib est un substrat du CYP2C9 et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'ibuprofène est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Vu leurs effets indésirables, les AINS ne devraient être utilisés qu'en cas de rapport bénéfice/risque favorable. En effet, un médicament moins toxique est souvent suffisant dans de nombreuses situations



- (p.ex. le paracétamol dans l'arthrose ou en cas de fièvre).
- Les effets indésirables des AINS sont plus fréquemment observés chez les personnes âgées et ont souvent une issue plus défavorable dans cette tranche d'âge. L'indication doit être correctement posée; et la posologie ainsi que la durée de traitement devraient être limitées autant que possible. Chez la personne âgée, il est donc préférable d'opter pour un AINS à usage local ou un AINS à courte demi-vie, comme par exemple l'ibuprofène (demi-vie de 2 heures). Les oxicams ont une longue demi-vie (entre 35 et 70 heures pour le piroxicam).
 - L'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou de misoprostol permet de diminuer la toxicité gastro-intestinale des AINS, avec un effet protecteur sur les complications d'ulcères telles que perforation ou hémorragie. Une telle association est recommandée chez les patients à risque: personnes > 65 ans, avec des comorbidités, ou avec des antécédents d'ulcère peptique (et certainement des ulcères hémorragiques ou perforés), et en cas de prise concomitante de corticostéroïdes, d'acide acétylsalicylique ou d'un autre antiagrégant ou anticoagulant. Ces mesures réduisent le risque d'ulcères mais elles ne l'annulent pas complètement.
 - Vu que le risque cardio-vasculaire ne peut être exclu pour aucun AINS, la prudence s'impose chez les patients atteints d'affections cardio-vasculaires (*voir la rubrique "Contre-indications"*), et les patients atteints d'hypertension et à haut risque cardio-vasculaire.
 - Chez les enfants fébriles ou douloureux atteints de déshydratation (en cas de diarrhée p.ex.), il est préférable de ne pas donner d'anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène, vu le risque d'insuffisance rénale aiguë [*voir Folia de juillet 2005 et Folia de mai 2018*]. Une bonne hydratation est donc particulièrement importante chez l'enfant déshydraté prenant de l'ibuprofène.
 - Chez l'adulte aussi, lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) de plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de l'AINS pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients vulnérables et ceux prenant un diurétique, un IECA ou un sartan.
 - La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser problème chez les patients sous régime pauvre en sel.

9.1.1.1. Dérivés arylacétiques

9.1.1.2. Dérivés arylpropioniques

9.1.1.3. Dérivés indoliques

9.1.1.4. Oxicams

9.1.1.5. AINS COX-2 sélectifs

9.1.1.6. Nabumétone

9.1.1.7. Associations d'un AINS avec un protecteur de la muqueuse gastrique

Positionnement

- Voir 9.1.
- Des associations fixes d'un AINS avec le misoprostol (un analogue des prostaglandines, voir 3.1.1.3. et 6.4.1.), ou avec l'ésoméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons, voir 3.1.1.2.), sont utilisées chez les patients à haut risque de complications gastro-intestinales liées aux AINS. Le bénéfice de ces associations fixes versus celui des deux produits pris séparément n'est pas établi.



Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières

- Ceux des AINS (*voir 9.1.*) et du misoprostol (surtout de la diarrhée, *voir 3.1.1.3.*) ou des IPP (*voir 3.1.1.2.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: misoprostol: risque d'avortement et suspicion de tératogénicité. Cette association est **contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse.**
- Allaitement: misoprostol: diarrhée chez le nouveau-né.

9.1.2. Anti-inflammatoires à usage local

9.1.2.1. AINS à usage local

Positionnement

- *Voir 9.1.*
- Il n'est pas clair s'il existe des différences d'efficacité cliniquement significatives entre les AINS à usage local.

Contre-indications

- Réaction d'hypersensibilité locale ou systémique au produit lui-même, à d'autres AINS ou à l'acide acétylsalicylique.
- Kétoprofène en usage local: exposition au soleil (même par temps couvert) et aux rayons UV pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables

- Irritation cutanée.
- Réactions allergiques.
- Étofénamate, piroxicam et surtout kétoprofène [*voir Folia de juillet 2011*]: allergie de contact fréquente et parfois photosensibilité persistante, réactions photo-allergiques aussi possibles en dehors du site d'application.

Précautions particulières

- Certains dispositifs transdermiques contiennent de l'aluminium (mentionné au niveau des spécialités): en cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [*voir Folia de septembre 2012*].
- Les effets indésirables systémiques des AINS sont rares. Cependant, la prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale (*voir 9.1.*) et en cas de traitement prolongé sur de larges surfaces.

9.1.2.2. Autres préparations anti-inflammatoires à usage local

Positionnement

- *Voir 9.1.*
- En ce qui concerne les associations: leur efficacité n'est pas prouvée, et elles entraînent plus d'effets indésirables que les monopréparations d'AINS.

Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.
- Réactions allergiques: surtout avec les anesthésiques locaux, la méphénésine et l'huile de térébenthine.



9.2. Arthrite chronique

Positionnement

- Il s'agit des médicaments de la polyarthrite rhumatoïde, des spondyloarthropathies (spondylarthrite ankylosante, arthrite psoriasique, arthrite associée aux maladies inflammatoires de l'intestin), de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite associée au lupus érythémateux disséminé ou d'autres rhumatismes inflammatoires systémiques.
- "Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde: ce que vous devez savoir en tant que médecin généraliste ou pharmacien" voir *Folia d'octobre 2020*.
- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde repose sur différents types de médicaments, administrés soit simultanément soit successivement, et souvent au long cours:
 - Les inducteurs de rémission pour le traitement de fond ou *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD).
 - Les corticostéroïdes (CS).
 - Les analgésiques et les AINS.
- Les traitements de fond (DMARD) sont répartis en trois catégories:
 - Les traitements de fond conventionnels ou conventional synthetic DMARD (csDMARD):
 - méthotrexate à faibles doses (voir 9.2.1.)
 - léflunomide (voir 9.2.3.)
 - sulfasalazine (voir 3.7.2.)
 - hydroxychloroquine (voir 9.2.2.)
 - Les traitements de fond biologiques ou *biological* DMARD (bDMARD).
 - Les traitements de fond de synthèse ciblés ou *targeted synthetic* DMARD (tsDMARD).
- Dès que le diagnostic de PR est posé, un traitement de fond (DMARD) est instauré, éventuellement en association avec des CS. L'objectif étant une rémission durable ou un faible niveau d'activité de la maladie.
- S'il n'y a pas de contre-indications, des CS sont souvent associés sur une courte période, au moment d'initier le traitement ou lors d'une rotation pour un autre traitement de fond conventionnel. Ils servent de thérapie de transition ("*bridging therapy*") en attendant que le traitement de fond conventionnel soit pleinement efficace. La corticothérapie doit toutefois être diminuée et arrêtée dès que possible, de préférence dans les trois mois suivant son instauration.
- Le méthotrexate (MTX):
 - Le MTX en monothérapie (par voie orale, 1x/semaine) est le traitement de fond conventionnel, sauf en présence de contre-indications, telles qu'une insuffisance rénale sévère.
 - L'effet n'est parfois constaté qu'après 8 à 12 semaines.
 - En cas d'intolérance gastro-intestinale avec la forme orale, l'administration parentérale (voie sous-cutanée ou voie intra-musculaire) peut être une option.
 - Un complément par acide folique est recommandé: une dose hebdomadaire de 5 à 10 mg ou une dose quotidienne de 1 mg (certaines sources préconisent de ne pas administrer l'acide folique le même jour que le méthotrexate).
 - Le MTX est généralement la base d'une thérapie combinée, soit avec des corticostéroïdes, soit avec d'autres csDMARD, bDMARD ou tsDMARD.
- Dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique, le léflunomide (voir 9.2.3.) est une autre option souvent utilisée en cas d'échec ou de contre-indication au méthotrexate. Son recul d'utilisation est moins important. Un suivi clinique et biologique s'impose [voir *Folia d'octobre 2020*].
- La sulfasalazine est parfois utilisée en association ou comme alternative au méthotrexate.
- L'hydroxychloroquine, un antipaludéen (voir 9.2.2.), est essentiellement utilisé dans le lupus érythémateux disséminé, et parfois dans d'autres maladies systémiques ou dans la polyarthrite rhumatoïde (généralement en association). Dans la polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate, le léflunomide ou la



sulfasalazine sont toujours à privilégier par rapport à l'hydroxychloroquine.

- Si l'effet du méthotrexate ou d'un autre traitement de fond conventionnel est insuffisant (objectif non atteint à 6 mois), une combinaison de traitements de fond conventionnels ou bien l'ajout d'un bDMARD ou tsDMARD, sont les options possibles. Les autres DMARD sont:
 - l'aprémilast, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (*voir 12.3.2.6.2*)
 - ou des *biological* DMARD:
 - les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1*)
 - l'abatacept (*voir 12.3.2.6.1*)
 - l'ixékizumab (*voir 12.3.2.2.7*)
 - le rituximab (*voir 13.2.1*)
 - le tocilizumab (*voir 12.3.2.2.4*)
 - le sarilumab (*voir 12.3.2.2.4*)
 - l'anakinra (*voir 12.3.2.2.1*)
 - l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.5*)
 - le sécukinumab (*voir 12.3.2.2.7*)
 - le bélimumab (*voir 12.3.2.6.3*).
 - ou des *targeted* DMARD:
 - le baricitinib (*voir 12.3.2.5*)
 - le filgotinib (*voir 12.3.2.5*)
 - le tofacitinib (*voir 12.3.2.5*)
 - l'upadacitinib (*voir 12.3.2.5*)
- La ciclosporine (*voir 12.3.1.4*) et l'azathioprine (*voir 12.3.1.2*) sont utilisées dans la prise en charge de diverses maladies systémiques, mais sont rarement utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en raison de la marge thérapeutique-toxique étroite de la ciclosporine et du manque d'efficacité de l'azathioprine dans la polyarthrite rhumatoïde.
- Le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde comprend les anti-inflammatoires non stéroïdiens (*voir 9.1*) et les analgésiques non-opioïdes (et exceptionnellement des opioïdes) (*voir 8.1, 8.2 et 8.3*).
- Dans la spondylarthrite ankylosante, les AINS, en combinaison avec un programme d'exercices physiques, sont l'option la mieux documentée. L'upadacitinib est un inhibiteur de la protéine-kinase (*voir 12.3.2.5*) indiqué dans le traitement de la spondylarthrite axiale non radiographique active, sa place exacte n'est pas encore claire.
- Ce chapitre ne reprend que le méthotrexate, l'hydroxychloroquine et le léflunomide.

9.2.1. Méthotrexate (à faibles doses)

Positionnement

- *Voir 9.2.*
- Le méthotrexate, un antagoniste de l'acide folique, est utilisé à faibles doses dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique. Il est également utilisé dans les cas graves d'affections inflammatoires de l'intestin (*voir 3.7*) et dans le psoriasis (*voir 15.7*) et dans certaines maladies systémiques.
- À doses élevées, il est utilisé comme antitumoral et en cas de grossesse extra-utérine (*voir 13.1.2.1*).

Indications (synthèse du RCP)

Les indications suivantes concernent le méthotrexate à faibles doses:

- Polyarthrite rhumatoïde active.
- Formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère.
- Arthrite psoriasique sévère.



- Formes légères à modérées de la maladie de Crohn.
- Psoriasis sévère et généralisé, et plus particulièrement le psoriasis en plaques.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Hypoplasie médullaire.
- Infections graves telles que tuberculose ou infection par le VIH, ou autres syndromes d'immunodéficience.
- Vaccination par des vaccins vivants.
- Alcoolisme, maladies hépatiques consécutives à l'abus d'alcool ou autres affections hépatiques chroniques;
- Ulcères buccaux, gastriques et intestinaux, stomatite.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Lorsque le méthotrexate est administré à faibles doses, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, certains effets indésirables (p.ex. atteinte hépatique ou rénale aiguë) sont moins fréquents que lorsqu'il est administré à fortes doses, comme en oncologie. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la durée du traitement est cependant beaucoup plus longue, ce qui peut, suite à l'exposition chronique, donner lieu à des effets indésirables parfois graves mais très rares (p.ex. atteinte hépatique chronique).
- Toxicité hématologique, rare.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Perturbation des tests hépatiques, hyperbilirubinémie, hépatotoxicité.
- Insuffisance rénale.
- Pneumopathie interstitielle.
- Risque majoré de cancer cutané [voir *Folia d'août 2021*, rubrique Pharmacovigilance: méthotrexate à faible dose].

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
 - Le méthotrexate est **contre-indiqué** chez la femme pendant toute la durée de la grossesse, y compris aux faibles doses (risque d'anomalies congénitales et d'intelligence réduite). Une **contraception est nécessaire pendant toute la durée du traitement et pendant six mois après son arrêt**.
 - En raison de l'effet mutagène sur le sperme, le RCP recommande par prudence d'éviter toute conception jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement de l'homme. Les données cliniques sont toutefois rassurantes en ce qui concerne la tératogénicité ou le risque de cancer en cas de poursuite du traitement chez l'homme.
- **Allaitement:** le méthotrexate à faible dose est **contre-indiqué** pendant la période d'allaitement (passage limité dans le lait, mais le méthotrexate reste longtemps présent dans l'organisme, en particulier chez le nouveau-né).

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Augmentation de la toxicité hématologique en cas d'association au triméthoprim (et co-trimoxazole).
- Toxicité accrue du méthotrexate (en particulier à fortes doses) en cas d'association à des AINS et à l'acide acétylsalicylique (surtout à la dose analgésique). Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très limité avec de faibles doses.
- Risque de toxicité accrue du méthotrexate (surtout si administré à fortes doses) en cas d'utilisation concomitante avec un IPP. Lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses, il est préférable d'arrêter temporairement l'IPP.



Précautions particulières

- Des contrôles fréquents des paramètres hématologiques, de la fonction rénale et des tests hépatiques sont nécessaires.
- Dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis sévère, **une seule dose par semaine** est administrée. Des effets indésirables graves ont été décrits suite à la prise quotidienne de la dose hebdomadaire [voir *Folia d'avril 2020*, rubrique Pharmacovigilance: erreurs de posologie avec le méthotrexate].
- Pour limiter la toxicité du méthotrexate, de l'acide folique est administré: une dose hebdomadaire de 5 à 10 mg ou une dose quotidienne de 1 mg (certaines sources préconisent de ne pas administrer l'acide folique le même jour que le méthotrexate).

9.2.2. Hydroxychloroquine

Positionnement

- Voir 9.2.
- L'hydroxychloroquine a également été proposée, en usage *off-label*, dans la prévention et le traitement de la COVID-19; des études randomisées n'ont cependant montré aucun effet, que ce soit en prévention ou chez les patients atteints de formes légères ou graves de l'infection [voir *Folia de septembre 2020* et *Folia de novembre 2020*].

Indications (synthèse du RCP)

- Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, photodermatoses et certaines maladies rhumatismales systémiques.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2*).
- Rétinopathie.
- Insuffisance hépatique grave (RCP).

Effets indésirables

- Troubles digestifs.
- Prurit, urticaire, réactions anaphylactiques.
- Troubles passagers de l'accommodation, atteinte réversible de la cornée et rétinopathie pouvant entraîner une cécité irréversible en cas d'utilisation prolongée d'hydroxychloroquine (dans une moindre mesure qu'avec la chloroquine) [voir *Folia de septembre 2022* et *Folia de juin 2012*].
- Céphalées, insomnie, convulsions et neuropathie périphérique.
- Photosensibilisation en cas d'utilisation prolongée (rare).
- Dépression médullaire avec anémie, thrombopénie, leucopénie, agranulocytose.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir *Intro.6.2.2*).
- Cardiomyopathie (rare).
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, voir *Intro.6.2.11*).

Grossesse et allaitement

- Les quelques données disponibles en cas de grossesse sont rassurantes. Chez les patientes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé bien contrôlé, l'hydroxychloroquine est souvent poursuivie pendant la grossesse pour diminuer le risque de réactivation du lupus et peut-être aussi le risque de lupus néonatal avec bloc auriculo-ventriculaire.



Interactions

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Précautions particulières

- Examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement, 5 ans après l'instauration et ensuite annuellement vu que le risque de rétinopathie augmente avec la dose cumulée.
- Risque d'hypoglycémie en cas d'association avec l'insuline ou d'autres agents hypoglycémiant: un ajustement posologique de l'agent hypoglycémiant peut être nécessaire.
- Prudence en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique.

9.2.3. Léflunomide

Le léflunomide est un inducteur de rémission conventionnel (*conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ou csDMARD*) avec diverses propriétés immunosuppressives.

Positionnement

- Voir 9.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Polyarthrite rhumatoïde après échec du méthotrexate ou de la sulfasalazine.
- Arthrite psoriasique.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Immunodéficience sévère, infection sévère.
- Insuffisance rénale; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux: diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- Perte de cheveux, eczéma, sécheresse cutanée, éruption cutanée, prurit.
- Hypertension.
- Hépatotoxicité: hépatite, cholestase pouvant évoluer jusqu'à une nécrose hépatique aiguë et une insuffisance hépatique potentiellement fatale.
- Troubles hématologiques, rare.
- Atteinte pulmonaire interstitielle pouvant être fatale (rare).
- Sensibilité accrue aux infections.

Grossesse et allaitement

- **Le léflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque possible de tératogénicité. Une contraception s'impose pendant toute la durée du traitement, et jusqu'à deux ans après l'arrêt de celui-ci.**
- **Allaitement: le léflunomide est contre-indiqué.**

Interactions

- Accélération de l'excrétion du léflunomide par la colestyramine, ce qui peut être utile en cas de toxicité ou de désir de grossesse.
- Le léflunomide est un substrat du CYP1A2 et du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).



Précautions particulières

- Une surveillance régulière de la fonction hépatique et de la numération globulaire est nécessaire (avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 6 premières semaines du traitement, ensuite toutes les 4 - 12 semaines).

9.3. Goutte

Positionnement

- Traitement de la crise de goutte
 - Il est important d'initier le traitement de la crise le plus tôt possible.
 - Les AINS constituent probablement le traitement avec le meilleur rapport bénéfice/risque.
 - La colchicine est également efficace mais elle agit lentement et elle est souvent mal tolérée; la colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite. Des études avec des doses de maximum 2 mg par jour ont montré une efficacité équivalente à celle des doses classiques (jusqu'à 4 mg par jour) avec moins d'effets indésirables [voir Folia de juin 2010].
 - La prednisolone ou la méthylprednisolone (30 à 35 mg 1 x p.j. pendant 5 jours) est une alternative, notamment dans les formes graves ou réfractaires, ou lorsque les AINS ou la colchicine sont contre-indiqués ou mal tolérés [voir Folia de juin 2017]. L'injection intra-articulaire de corticostéroïdes est une autre option en cas d'effet insuffisant ou de contre-indication aux AINS ou aux corticostéroïdes oraux.
 - L'anakinra (*off-label*) et le canakinumab (voir 12.3.2.2.) peuvent exceptionnellement être utilisés chez les patients présentant des crises de goutte fréquentes, lorsque les AINS, la colchicine et les corticostéroïdes sont contre-indiqués ou mal tolérés. Les effets indésirables potentiellement graves et le prix très élevé doivent être pris en compte.
- Prévention des crises de goutte
 - En cas d'hyperuricémie asymptomatique, un traitement n'est pas indiqué. L'hyperuricémie est associée à un risque cardiovasculaire accru, mais il n'est pas prouvé que le risque cardiovasculaire diminue en traitant l'hyperuricémie.
 - En cas de crises de goutte récidivantes (plus de 3 par an) ou en présence de tophi, un inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat) peut être administré à titre préventif. Ces médicaments diminuent l'uricémie en inhibant la formation d'acide urique. L'allopurinol et le fébuxostat auraient la même efficacité, mais l'expérience avec le fébuxostat est plus limitée, le risque de crises de goutte dans les premières semaines suivant l'instauration du traitement est plus important et le coût est plus élevé. Dans une étude de grande taille, la mortalité totale et cardiovasculaire était plus élevée chez les patients sous fébuxostat, par rapport aux patients sous allopurinol [voir Folia de juillet 2018].
 - Les uricosuriques peuvent être utiles comme traitement prophylactique de deuxième choix en cas d'intolérance à l'allopurinol ou au fébuxostat, ou lorsque des récurrences surviennent avec ces médicaments. Le probénécid ne peut être prescrit qu'en magistrale (250 mg 2 x p.j., à augmenter progressivement jusqu'à 1 g 2 x p.j.).
- Lors de l'instauration d'une chimiothérapie chez les patients présentant des hémopathies malignes, on utilise l'allopurinol, le fébuxostat ou la rasburicase pour la prévention et le traitement d'une hyperuricémie aiguë.

9.3.1. Colchicine

La colchicine diminue l'inflammation provoquée par les cristaux d'acide urique formés au niveau des articulations; elle n'exerce pas d'effet analgésique en soi.



Positionnement

- Voir 9.3.
- La colchicine est parfois aussi utilisée en cas de péricardite récidivante (indication non reprise dans le RCP, voir *Folia de mars 2016*) et de Fièvre Méditerranéenne Familiale.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des crises aiguës de goutte.
- Prévention des crises aiguës de goutte au début d'un traitement hypo-uricémiant.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **La colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées et diarrhée (fréquent), plus rarement vomissements.
- Perte de cheveux, rash, aménorrhée et dysménorrhée, oligospermie et azoospermie.
- Dépression médullaire, myopathie (jusqu'à la rhabdomyolyse) et névrite périphérique, en cas d'administration prolongée (généralement pas indiqué).

Interactions

- Risque accru de myopathie en cas d'association à des statines ou des fibrates.
- La colchicine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*) avec risque d'intoxication à la colchicine (avec entre autres rhabdomyolyse, neuropathie, dépression médullaire, atteinte rénale et hépatique) en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4 ou des inhibiteurs de la P-gp [voir *Folia novembre 2009*].

Posologie

- Débuter par 0,5 mg toutes les 2 à 3 heures jusqu'à disparition de la douleur ou jusqu'au moment où des effets indésirables gastro-intestinaux apparaissent (maximum 2 mg par jour), pour une durée maximale de quelques jours.
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, les doses doivent être diminuées (débuter par 0,5 mg par jour et adapter en fonction de la réponse clinique); chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, la colchicine est contre-indiquée.

9.3.2. Inhibiteurs de la xanthine-oxydase

L'allopurinol et le fébuxostat inhibent la formation d'acide urique.

Positionnement

- Voir 9.3.
- La prévention de la lithiase rénale n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP du fébuxostat.

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperuricémie non contrôlée par un régime diététique; complications cliniques de l'hyperuricémie.
- Traitement et prévention de l'hyperuricémie aiguë au début d'une chimiothérapie chez des patients souffrant d'hémopathies malignes (syndrome de lyse tumorale).

Contre-indications

- Allopurinol: insuffisance hépatique (RCP).
- Fébuxostat: antécédents de réactions allergiques (voir Précautions particulières).



Effets indésirables

- Crises aiguës de goutte en début de traitement si le traitement est débuté sans association avec la colchicine, un AINS ou un corticostéroïde, ou si une dose trop élevée a été administrée: avec l'allopurinol, mais surtout avec le fébuxostat (*voir la rubrique "Précautions particulières"*).
- Nausées, diarrhée; anomalies de la fonction hépatique.
- Eruptions cutanées, voire rares réactions graves d'hypersensibilité incluant le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell et le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6. et voir Folia d'octobre 2012*).
- Dépression médullaire.
- Fébuxostat: également céphalées fréquentes, œdème, lithiases vésiculaires. On rapporte une surmortalité cardiovasculaire par rapport au traitement par allopurinol [*voir Folia de janvier 2018 et Folia de juillet 2018*].

Interactions

- Ralentissement de la métabolisation de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine, avec toxicité hématologique accrue.
- Allopurinol: incidence accrue de rash dû aux aminopénicillines.

Grossesse

- Allopurinol: un effet tératogène ne peut être exclu; éviter son utilisation pendant le premier trimestre.
- Fébuxostat: par manque de données, il est recommandé de ne pas l'utiliser en cours de grossesse ou chez la femme qui allaite.

Précautions particulières

- Il est préférable de ne pas débuter le traitement par l'allopurinol ou le fébuxostat pendant une crise de goutte.
- En début du traitement, la dose doit être augmentée progressivement et un traitement préventif de la crise de goutte par AINS est recommandé pendant minimum 6 mois avec le fébuxostat et minimum 1 mois avec l'allopurinol. Lorsque les AINS sont contre-indiqués ou ne sont pas bien supportés, on peut administrer de la colchicine, à raison de 1 mg par jour, ou des corticostéroïdes à faible dose (prednisolone < 7,5 mg/j).
- L'allopurinol et le fébuxostat peuvent augmenter le taux de TSH dans le sang; il n'y a pas d'impact sur les taux de T libre.
- Le traitement par fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.
- Fébuxostat: le traitement doit être immédiatement arrêté en cas de réactions allergiques graves étant donné que l'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic.
- Allopurinol: l'allèle HLA-B*5801 est associé au risque de développer un syndrome d'hypersensibilité, un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (NET, syn. syndrome de Lyell). Dans le RCP des spécialités à base d'allopurinol, on recommande de dépister la présence de l'allèle HLA-B*5801 chez les patients d'origine chinoise Han, coréenne et thaïlandaise, avant de commencer un traitement.

9.3.3. Uricosuriques

Positionnement

- Les uricosuriques peuvent être utiles comme traitement prophylactique (crises de goutte) de deuxième choix en cas d'intolérance à l'allopurinol ou au fébuxostat, ou lorsque des récurrences surviennent avec ces médicaments. En Belgique, seul le probénécid en préparation magistrale est disponible.



Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des crises de goutte, en association avec un inhibiteur de la xanthine-oxydase.

Contre-indications

- Probenécid: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Céphalées, toxicité rénale: augmentation réversible de la créatinine sérique, néphrolithiase, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique.
- Nausées, vomissements, vertiges, alopecie, bouffées de chaleur, anorexie, gencives douloureuses, réactions d'hypersensibilité et rarement anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, leucopénie, anémie aplasique, nécrose du foie.

Interactions

- L'acide acétylsalicylique (>325mg/j) diminue l'efficacité des uricosuriques.
- En bloquant la sécrétion tubulaire, les uricosuriques peuvent diminuer l'excrétion rénale de nombreux médicaments (p.ex. le méthotrexate) et en augmenter la toxicité.

Précautions particulières

- Les uricosuriques peuvent provoquer une crise de goutte au cours des premiers mois du traitement.

9.3.4. Rasburicase

La rasburicase est une urate oxydase recombinante catalysant le métabolisme de l'acide urique.

Positionnement

- Lors de l'instauration d'une chimiothérapie chez les patients présentant des hémopathies malignes, on utilise l'allopurinol, le fébuxostat ou la rasburicase pour la prévention et le traitement d'une hyperuricémie aiguë.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë lors de l'instauration d'une chimiothérapie chez les patients atteints d'une hémopathie maligne.

Contre-indications

- Déficit en G6PD vu le risque d'hémolyse.

Effets indésirables

- Parfois des réactions allergiques sévères.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

9.4. Arthrose

Positionnement

- La prise en charge de l'arthrose repose avant tout sur des mesures générales comme la rééducation fonctionnelle, l'exercice physique, et une perte de poids en cas de surcharge pondérale.
- Si l'effet anti-douleur reste insuffisant pour le patient, un traitement médicamenteux peut être utile, en commençant de préférence par le paracétamol (*voir 8.2.1.*) ou, en cas d'arthrose des genoux ou des mains, par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à usage local (*voir 9.1.2.1.*). Plusieurs études ont mis en doute l'utilisation du paracétamol comme premier choix dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose



[voir *Folia de novembre 2016*]. Cependant, un recours systématique aux AINS ou aux opioïdes par voie orale semble assez risqué, surtout s'il s'agit de patients âgés.

- Des AINS par voie orale (voir 9.1.) peuvent être administrés en cas de contrôle insuffisant de la douleur, surtout en présence d'une composante inflammatoire; une association de paracétamol et de codéine (voir 8.3.2.) peut également être utilisée. Lors de l'utilisation d'un AINS par voie orale, la durée du traitement sera la plus courte possible, et un traitement gastro-protecteur est à envisager.
- L'utilisation d'opioïdes pour soulager la douleur arthrosique chronique est peu étayée: le tramadol seul ou en association avec le paracétamol n'a probablement aucun effet bénéfique important sur la douleur ou sur le plan fonctionnel comparativement au placebo. Il n'y a pas de preuve que les opioïdes en général soient plus efficaces que les non-opioïdes sur le long terme. De plus, ils entraînent des effets indésirables graves et une dépendance (voir *Folia de février 2019*).
- Il n'y a pas de preuves solides sur l'efficacité des cannabinoïdes dans la douleur chronique liée à l'arthrose.
- La chondroïtine et la glucosamine sont proposées (souvent en association) dans le traitement de la gonarthrose. Aucune étude méthodologiquement de haut niveau n'a permis de confirmer son effet favorable sur la douleur liée à l'arthrose. La plupart des préparations ne sont pas enregistrées comme médicaments mais comme compléments alimentaires.
- *L'Harpagophytum* une plante proposée pour les douleurs articulaires notamment. Aucune étude méthodologiquement rigoureuse n'a montré une efficacité dans les douleurs liées à l'arthrose [voir *Folia d'août 2021*].
- Les corticostéroïdes en intra-articulaire (voir 5.4.) peuvent apporter un bénéfice à court terme sur la douleur et l'inflammation dans les poussées inflammatoires; le risque d'infection et un éventuel effet défavorable sur le cartilage en cas d'utilisation répétée doivent être mis en balance avec le bénéfice symptomatique escompté.
- L'acide hyaluronique en injection intra-articulaire est utilisé dans le traitement symptomatique de la gonarthrose; une méta-analyse rigoureuse sur son efficacité n'a pas permis de montrer une supériorité cliniquement significative par rapport au placebo. La place de ce médicament n'est pas établie.

9.4.1. Glucosamine

9.4.2. Acide hyaluronique

Positionnement

- Voir 9.4.

Effets indésirables

- Réactions allergiques systémiques (rarement réactions anaphylactiques) et locales.
- L'injection peut provoquer à court terme une poussée d'arthrite microcristalline.

9.4.3. Phytothérapie

9.5. Ostéoporose et maladie de Paget

Le traitement de l'ostéoporose repose principalement sur:

- le calcium et la vitamine D (voir 14.2.1.2.)
- les bisphosphonates (appelés aussi diphosphonates).

Ont une place plus limitée:

- le raloxifène
- le téraparatide



- le dénosumab et le romosozumab.

Positionnement

- Ostéoporose.
 - La diminution de la densité minérale osseuse est un facteur important contribuant au risque de fracture chez la personne âgée, mais d'autres facteurs de risque existent, qui peuvent être plus importants. Le bénéfice des différents traitements médicamenteux proposés dans l'ostéoporose est faible. Des mesures non médicamenteuses sont à privilégier pour prévenir les fractures (p.ex. l'activité physique, la prévention des chutes). L'arrêt des somnifères et des substances psychotropes doit également être discuté chez les personnes âgées à haut risque de chutes.
 - Des antécédents de fracture non traumatique, une densité minérale osseuse basse (T-score $\leq -2,5$), un traitement prolongé par des corticostéroïdes ou un risque élevé de fracture ostéoporotique à 10 ans (algorithme du FRAX: www.shef.ac.uk/FRAX) peuvent justifier la mise en place d'un traitement prophylactique médicamenteux.
 - Le calcium et la vitamine D sont importants dans la formation et le maintien du tissu osseux, mais la posologie optimale n'est pas connue. La plupart des recommandations optent pour au moins 1 gramme de calcium + 800 UI de vitamine D par jour. Cette association, sans autre traitement médicamenteux, offre une légère protection aux personnes âgées institutionnalisées, mais elle s'avère insuffisante en prévention secondaire (c.-à-d. après une fracture). Le calcium et (généralement) la vitamine D ont toujours été associés aux autres interventions médicamenteuses dans les études cliniques sur l'ostéoporose. Le calcium et la vitamine D devraient donc toujours être administrés, sauf en cas de contre-indication. L'observance thérapeutique en ce qui concerne la prise de calcium est mauvaise, et devrait être un point d'attention important pour les médecins et pharmaciens. D'après certains guidelines un complément de 500 mg de calcium par jour serait suffisant chez les personnes consommant 1 à 3 portions de produits laitiers par jour, et aucun complément de calcium ne serait nécessaire chez les personnes consommant 4 portions ou plus. Un lien possible entre la prise de compléments de calcium et un risque accru d'infarctus du myocarde a été rapporté mais n'a pas été confirmé [voir Folia de juin 2017].
 - Les bisphosphonates sont les médicaments les plus utilisés dans l'ostéoporose. Une réduction du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales (entre autres les fractures de hanche) a été constaté chez les patientes ménopausées à risque élevé et après administration prolongée (>3 ans) d'alendronate, de risédronate et de zolédronate. L'effet constaté avec les autres bisphosphonates ne concernait que les fractures vertébrales (dont 2/3 sont asymptomatiques). Ce bénéfice est faible en chiffres absolus et il doit être mis en balance avec la gravité de la morbidité liée à l'ostéoporose, en particulier les fractures de la hanche. La durée de traitement optimale n'est pas encore claire, mais il est généralement recommandé de traiter pendant au moins 3 ans, et de réévaluer en tout cas le traitement après 5 ans. Un traitement de plus longue durée n'est recommandé que chez les patients à risque élevé de fracture. Le traitement chronique n'a pas d'effet démontré en prévention de fractures symptomatiques; par contre le risque d'effets indésirables, bien que rares (ostéonécrose de la mâchoire et fractures fémorales sous-trochantériennes atypique), est plus élevé. Avec certains bisphosphonates, un effet préventif sur les fractures vertébrales a été démontré dans le contexte d'un traitement chronique par des corticostéroïdes [voir Folia de juin 2017]. Les bisphosphonates sont aussi utilisés dans certaines affections hématologiques et en cas de métastases osseuses.
 - Le raloxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM), a une place limitée dans le cadre de l'ostéoporose postménopausique. Une diminution du nombre de fractures vertébrales chez les femmes postménopausiques âgées de moins de 70 ans a été constatée, sans effet sur les fractures de hanche. Le raloxifène augmente le risque de problèmes thromboemboliques.
 - Le tériparatide a eu, dans quelques études cliniques, un effet positif sur les fractures vertébrales et sur les fractures non vertébrales. En raison de la survenue d'ostéosarcome chez le rat, son utilisation est limitée à maximum 24 mois, et ce uniquement chez les patients avec un risque élevé et après



échec d'un traitement par un bisphosphonate. Un traitement par bisphosphonate pourra éventuellement être repris par la suite. Un effet préventif sur les fractures vertébrales a été constaté avec le tériparatide en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes.

- Dénozumab [voir *Folia de janvier 2017*]: dans une large étude, une diminution du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales, entre autres fractures de la hanche, a été constatée avec le dénozumab par rapport au placebo chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. On ne dispose cependant pas de données comparatives avec d'autres médicaments de l'ostéoporose sur le risque de fractures. Le dénozumab peut être une option en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates par voie orale. Le dénozumab est aussi utilisé pour certains patients ayant un cancer (comme celui de la prostate). Les données concernant l'innocuité à long terme sont encore limitées.
- Le romosozumab augmente la densité minérale osseuse et diminue le risque de fractures (vertébrales et cliniques). Il s'est avéré être plus efficace que l'alendronate pour prévenir les fractures vertébrales et les fractures cliniques (vertébrales symptomatiques et non-vertébrales). Cependant, les données de sécurité sont préoccupantes en raison des risques majorés d'événements cardiovasculaires graves et de décès dans certaines études (voir romosozumab dans *Folia de janvier 2022*).
- Le traitement hormonal de substitution (voir 6.3.) a un effet protecteur avéré sur tous les types de fractures ostéoporotiques mais le rapport bénéfice/risque à long terme n'est pas clair en raison du risque légèrement accru de cancer du sein et du risque de thromboembolie (voir 6.3.).
- La tibolone (voir 6.3.), les phytoestrogènes (voir 6.3.), et la calcitonine par voie sous-cutanée (voir 5.6.2.) n'ont pas de place dans la prise en charge de l'ostéoporose.
- Ostéoporose chez l'homme: des données indiquent un effet favorable sur la densité minérale osseuse avec certains bisphosphonates (alendronate, risédronate, zolédronate), le tériparatide et le dénozumab; un effet favorable limité sur les fractures vertébrales a été constaté avec le tériparatide ainsi qu'avec les bisphosphonates. L'effet sur les fractures non vertébrales n'a été prouvé pour aucun traitement.
- Maladie de Paget.
 - Dans la maladie de Paget (syn. ostéite déformante), la résorption et la formation osseuses augmentent, ce qui entraîne des déformations et une augmentation de la masse osseuse. La plupart des patients sont asymptomatiques. L'activité ostéoclastique excessive est inhibée par les bisphosphonates. La place de la calcitonine (voir 5.6.2.) dans la maladie de Paget est très limitée.

9.5.1. Calcium

Positionnement

- Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention de l'ostéoporose: en association à la vitamine D.
- Traitement de l'ostéoporose: comme supplément, en association à la vitamine D et d'autres médicaments intervenant dans le remodelage osseux.
- Traitement d'un déficit en calcium.

Contre-indications

- Affections associées à une hypercalcémie ou une hypercalciurie (p.ex. certaines affections malignes et hyperparathyroïdie primaire).
- Insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, surtout constipation.



- Hypercalcémie et hypercalciurie, avec risque de lithiase urinaire surtout en cas d'utilisation prolongée à des doses élevées, d'insuffisance rénale et de prise de vitamine D à doses élevées.
- Un lien possible entre la prise de compléments de calcium et un risque accru d'infarctus du myocarde a été rapporté mais n'a pas été confirmé [voir Folia de juin 2017].

Interactions

- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association à des diurétiques thiazidiques, au tériparatide ou à la vitamine D.
- Diminution de l'absorption des bisphosphonates, des quinolones, des tétracyclines, de la lévothyroxine et du fer par le calcium; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

Précautions particulières

- Certaines interventions chirurgicales dans le cadre de l'obésité entraînent une malabsorption et de ce fait une carence en calcium.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser problème chez les patients sous régime pauvre en sel.

Posologie

- Prévention de la perte osseuse chez les personnes âgées et traitement de l'ostéoporose: en général, suppléments de 0,5 à 1,2 g de calcium élémentaire par jour (en fonction de la consommation journalière de produits laitiers), afin d'obtenir une prise totale (régime alimentaire + suppléments) de 1,5 g par jour de calcium élémentaire, en association à de la vitamine D (800 UI par jour).
- Les dosages mentionnés au niveau des spécialités correspondent à la quantité de calcium élémentaire.

9.5.2. Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique.

Positionnement

- Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement chronique des affections suivantes:
 - ostéoporose chez les femmes ménopausées: alendronate, ibandronate, risédronate et zolédronate;
 - ostéoporose chez l'homme: alendronate, risédronate et zolédronate;
 - ostéoporose due aux corticostéroïdes: alendronate, risédronate et zolédronate;
 - formes évolutives de la maladie de Paget: risédronate et zolédronate.
- Traitement symptomatique de l'hypercalcémie grave dans le cadre de tumeurs malignes (par voie parentérale: ibandronate, pamidronate et zolédronate).
- Prévention des complications osseuses dans certaines tumeurs métastasées: ibandronate, pamidronate et zolédronate.

Contre-indications

- Anomalies œsophagiennes.
- Hypocalcémie.
- Abscès dentaires.
- Alendronate, risidronate, zolédronate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Douleurs musculo-squelettiques, céphalées, vertiges et asthénie.
- Fractures de stress atypiques au niveau du fémur; très rare mais le risque augmente avec la durée du



traitement [voir *Folia de juillet 2021*, rubrique Pharmacovigilance: bisphosphonates et risque de fractures du fémur atypiques].

- En cas d'administration orale: diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux ; surtout avec l'alendronate: ulcères œsophagiens (voir la rubrique "Précautions particulières").
- En cas d'administration intraveineuse: fièvre passagère, frissons, douleurs musculaires et articulaires, uvéite, hypocalcémie.
- Une ostéonécrose de la mâchoire et une ostéonécrose du conduit auditif externe ont été rapportées surtout lors de l'utilisation de bisphosphonates à doses élevées en oncologie. Ce risque semble plus faible pour un traitement par voie orale qu'intraveineux.
- Zolédronate: aussi diminution de la fonction rénale après administration intraveineuse rapide (voir la rubrique "Précautions particulières"), et fibrillation auriculaire.
- Pamidronate: aussi anémie, thrombocytopenie, lymphopénie, hypertension, insuffisance rénale aiguë.

Interactions

- Diminution de l'absorption des bisphosphonates en cas de prise de nourriture, de calcium, de fer, d'antiacides, ou de produits contenant du magnésium tels que des compléments alimentaires. Un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

Précautions particulières

- La biodisponibilité par voie orale des bisphosphonates est faible; il est nécessaire de les prendre à jeun avec un verre d'eau (non pétillante et pauvre en calcium) et d'attendre au moins 30 minutes avant de prendre un aliment, une boisson, du calcium ou tout autre médicament.
- Vu le risque de lésions œsophagiennes avec les comprimés, il vaut mieux prendre les comprimés avec un grand verre d'eau (au moins 100ml) et, avant de se coucher, attendre une heure ou manger quelque chose. Eviter également de sucer ou de mordre les comprimés.
- En ce qui concerne l'ostéonécrose de la mâchoire, un examen dentaire préventif est recommandé avant de débuter un bisphosphonate à dose élevée (en oncologie) afin d'éviter une intervention dentaire invasive pendant le traitement.
- Il est important, surtout en cas de schéma posologique inhabituel (p.ex. administration hebdomadaire, mensuelle ou annuelle), de veiller à ce que le patient ait bien compris les instructions relatives à la posologie.
- Etant donné le risque d'hypocalcémie lors d'une administration intraveineuse, une carence éventuelle en vitamine D ou en calcium doit être corrigée au préalable.
- Zolédronate: vu le risque d'insuffisance rénale aiguë, l'administration par voie intraveineuse doit se faire sur une période d'au moins 15 minutes, après le contrôle de la fonction rénale et de l'état d'hydratation, surtout pour les patients sous diurétiques.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser problème en cas de régime pauvre en sel.

Administration et posologie

- Seules les posologies concernant l'ostéoporose et la maladie de Paget sont mentionnées.

9.5.3. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes

Le raloxifène a un effet agoniste sur les récepteurs aux estrogènes du squelette et du foie, et un effet antagoniste sur les récepteurs aux estrogènes du tissu mammaire et de l'endomètre. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes utilisés dans d'autres indications sont discutés ailleurs (tamoxifène au point 13.5.1.; clomifène au point 6.5.1.).

Positionnement

- Le raloxifène a une place limitée dans le cadre de l'ostéoporose post ménopausique. Une diminution du



nombre de fractures vertébrales chez les femmes post ménopausiques âgées de moins de 70 ans a été constatée, sans effet sur les fractures de hanche.

- Chez les patientes à risque élevé de cancer du sein, des études contrôlées ont montré un effet protecteur du raloxifène contre ce cancer [voir *Folia de juillet 2021*]. La prévention du cancer du sein ne figure pas comme indication dans le RCP du raloxifène.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique (en association avec du calcium et de la vitamine D).

Contre-indications

- Thromboembolie veineuse.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, symptômes grippaux, céphalées, symptômes gastro-intestinaux: fréquent.
- Crampes dans les mollets, œdème malléolaire.
- Thromboembolie veineuse et accident vasculaire cérébral; hypertension.

9.5.4. Tériparatide

Le tériparatide est l'hormone parathyroïdienne recombinante.

Positionnement

- Le tériparatide a eu, dans quelques études cliniques, un effet positif sur les fractures vertébrales et sur les fractures non vertébrales. En raison de la survenue d'ostéosarcome chez le rat, son utilisation est limitée à maximum 24 mois, et ce uniquement chez les patients avec un risque élevé et après échec d'un traitement par un bisphosphonate. Un traitement par bisphosphonate pourra éventuellement être repris par la suite. Un effet préventif sur les fractures vertébrales a été constaté avec le tériparatide en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes.

Indications (synthèse du RCP)

- Ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées, en cas d'échec des autres médicaments.
- Ostéoporose chez l'homme.
- Ostéoporose en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes chez les femmes et les hommes présentant un risque accru de fractures.

Contre-indications

- Hypercalcémie.
- Métastases osseuses, maladie de Paget, hyperparathyroïdie, antécédents de radiothérapie osseuse.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Fatigue, céphalées, vertiges.
- Nausées, vomissements, reflux gastro-œsophagien.
- Anémie, palpitations, hypotension, dyspnée, précordialgies.
- Réactions au site d'injection (douleur, œdème, érythème, léger saignement).

Interactions

- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association au calcium.



Précautions particulières

- La durée de traitement ne peut pas dépasser 24 mois étant donné qu'après un traitement prolongé par le téraparatide, des ostéosarcomes ont été observés chez le rat.

9.5.5. Anticorps monoclonaux dans l'ostéoporose

9.5.5.1. Dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain contre RANKL (*Receptor Activator of Nuclear K Ligand*); il diminue la résorption osseuse par le blocage de l'activité des ostéoclastes.

Positionnement

- Dans une large étude, une diminution du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales, entre autres fractures de la hanche, a été constatée avec le dénosumab par rapport au placebo chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. On ne dispose cependant pas de données comparatives avec d'autres médicaments de l'ostéoporose sur le risque de fractures. Le dénosumab peut être une option en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates par voie orale.
- Le dénosumab est aussi utilisé chez certains patient ayant un cancer (comme celui de la prostate).
- Voir également *Folia janvier 2017*.

Indications (synthèse du RCP)

- Prolia®:
 - Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures.
 - Traitement de l'ostéoporose associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures.
 - Traitement de l'ostéopénie associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes chez les patients adultes à risque élevé de fractures.
- Xgeva®:
 - Prévention des complications osseuses chez l'adulte atteint d'une tumeur maligne avancée avec atteinte osseuse.
 - Traitement de certaines formes de tumeurs osseuses à cellules géantes.

Effets indésirables

- Douleurs musculosquelettiques et douleurs dans les membres (très fréquent).
- Symptômes gastro-intestinaux.
- Rash.
- Hypocalcémie (parfois fatale).
- Ostéonécrose de la mâchoire: rare (surtout lors de l'utilisation en raison de métastases osseuses).
- Fractures de stress atypiques au niveau du fémur: rare.
- Infections cutanées (rarement cellulite), respiratoires et urinaires.
- Le risque de cancer à long terme ne peut être exclu.

Précautions particulières

- Les patients doivent recevoir un apport adéquat en calcium et en vitamine D.
- Vu le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, un examen dentaire préventif est recommandé avant de débuter le traitement, certainement lors de l'utilisation de doses élevées.
- Afin de réduire le risque d'hypocalcémie et d'ostéonécrose de la mâchoire lié au dénosumab dans le cadre de l'ostéoporose, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a pris des mesures de minimisation des risques [voir *Folia de janvier 2017*].



- Des fractures vertébrales associées à un effet rebond de l'ostéoporose, ont été observées à l'arrêt du dénosumab. Une transition vers un traitement par bisphosphonate est parfois proposée. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences de ce phénomène de rebond.

Posologie

- Ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez l'homme: 60 mg en 1 injection sous-cutanée tous les 6 mois.

9.5.5.2. Romosozumab

Le romosozumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la sclérostine, produite par les ostéocytes, ce qui provoque une augmentation de la formation osseuse et une diminution de la résorption osseuse.

Positionnement

- Le romosozumab augmente la densité minérale osseuse et diminue le risque de fractures (vertébrales et cliniques). Il s'est avéré être plus efficace que l'alendronate pour prévenir les fractures vertébrales et les fractures cliniques (vertébrales symptomatiques et non-vertébrales). Cependant, les données de sécurité sont préoccupantes en raison des risques majorés d'événements cardiovasculaires graves et de décès dans certaines études.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture.

Contre-indications

- Antécédents d'infarctus du myocarde et d'AVC.
- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Rhinopharyngite, sinusite.
- Arthralgie, spasmes musculaires.
- Céphalées.
- AVC.
- Infarctus du myocarde.
- Cataracte.
- Hypocalcémie.
- Des effets osseux graves (ostéonécrose de la mâchoire, fracture fémorale atypique) ont été rapportés.

Précautions particulières

- Les signes et symptômes d'une hypocalcémie doivent être surveillés. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement. Les taux de calcium doivent être surveillés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.
- **Dans les études, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde et AVC) a été observée chez les patients traités par le romosozumab.** Certaines études font également part de données suggérant une augmentation du risque de mortalité chez les plus de 75 ans. Au vu de ces risques, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a demandé un suivi de pharmacovigilance.
- Vu le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, un bilan dentaire avant que le patient ne commence le traitement et des bilans dentaires réguliers pendant le traitement sont recommandés.
- Au-delà de 12 mois, il est recommandé de passer à un traitement inhibiteur de la résorption osseuse afin de prolonger le bénéfice obtenu par le romosozumab.



9.6. Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires

Positionnement

- La dibotermine alfa est une protéine inductrice de tissu osseux utilisée en chirurgie orthopédique.
- Les sphéroïdes de chondrocytes autologues sont des agrégats de chondrocytes prélevés chez le patient par arthroscopie, multipliés ex vivo, et ensuite réimplantés. Ce médicament n'est pas indiqué dans l'arthrose du genou.