

CRA SCR

Le Journal de la Société canadienne de rhumatologie



Sous le microscope : Regard sur la vaccination et les maladies infectieuses

Éditorial

- Le rhumatologue de six millions

Prix, nominations et accolades

- Des honneurs pour les docteurs Cheryl Barnabe, Julie Barsalou, Nigil Haroon et Peter Tugwell

Hommage boréal

- Prophylaxie de la tuberculose et traitement de l'arthrite rhumatoïde par les modificateurs de la réponse biologique
- La vaccination dans les maladies rhumatismales juvéniles
- Un appel à l'action pour la vaccination des adultes : Les patients immunodéprimés exposés à un risque accru
- Prix de conférences Robert Inman

Nouvelles régionales

- Des nouvelles de Terre-Neuve et Labrador

Que fait la SCR pour vous?

- Lignes directrices pour la PR : Pratiques des rhumatologues du Canada par rapport aux recommandations de la SCR pour le traitement de la PR (4^e partie)

Arthroscopie

- Réunion de l'ACR à San Diego : Graver de nouveaux souvenirs sur les anciens

Consultation de couloir

- Mise à jour sur la vaccination chez les patients atteints de maladies rhumatismales autoimmunes
- L'arthrite rhumatoïde et le zona

Dix points essentiels que les rhumatologues devraient connaître à propos de...

- La tuberculose

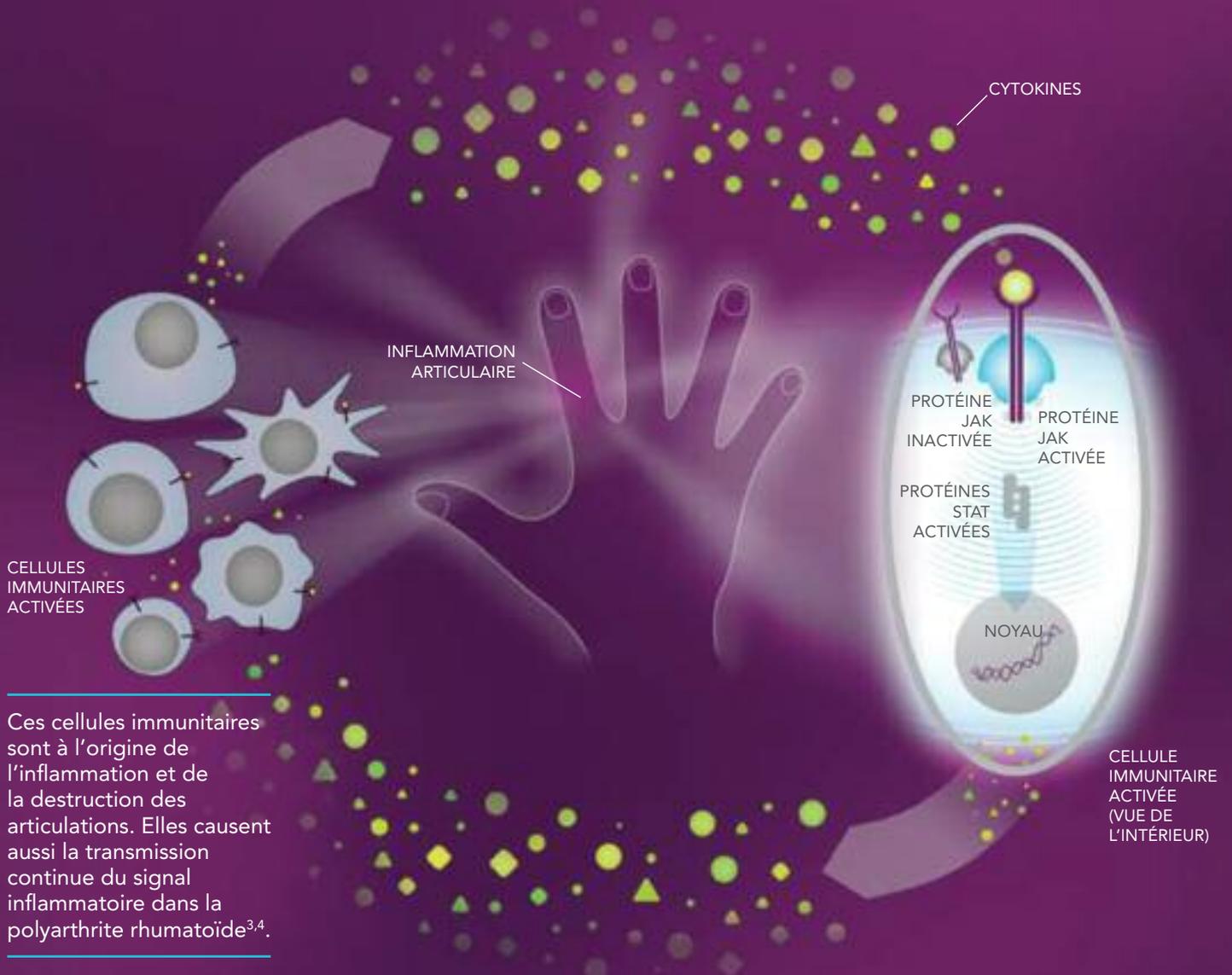


Le JSCR a une nouvelle demeure!
Venez nous visiter à l'adresse :

www.craj.ca

Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, la voie des **Janus kinases (JAK)** joue un rôle important dans la réaction inflammatoire qui conduit à la destruction des articulations^{1,2}.

Les articulations atteintes sont infiltrées par des cellules immunitaires activées qui produisent des cytokines et des chimiokines^{2,4}. Ces protéines se lient aux récepteurs membranaires des cellules, ce qui déclenche la transduction en cascade des signaux par les voies de signalisation intracellulaires, dont la **voie des Janus kinases (JAK)**^{1,2}. La transmission du signal par cette voie stimule la production d'autres protéines pro-inflammatoires et provoque ainsi la mobilisation et l'activation d'autres cellules immunitaires dans la membrane synoviale^{3,4}.



Ces cellules immunitaires sont à l'origine de l'inflammation et de la destruction des articulations. Elles causent aussi la transmission continue du signal inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde^{3,4}.

LES VOIES
JAK
EN ACTION

Références: 1. O'Shea JJ, Murray PJ. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity* 2008;28:477-487. 2. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2005;32:1650-1653. 3. Yokota A *et al.* Preferential and persistent activation of the STAT1 pathway in rheumatoid synovial fluid cells. *J Rheum* 2001;28:1952-1959. 4. Firestein S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356-361.



Ensemble, vers un monde en meilleure santé™



M.C. de Pfizer Inc utilisée sous licence.

© 2012 Pfizer Canada inc., Kirkland (Québec) H9J 2M5

Le rhumatologue de six millions

par Philip A. Baer, M.D., C.M., FRCPC, FACR

Pendant cinq saisons, de 1974 à 1978, l'acteur Lee Majors a joué le rôle du colonel Steve Austin dans la très célèbre série télévisée The Six Million Dollar Man. Après avoir failli trouver la mort dans l'écrasement catastrophique de son avion, le colonel Austin reçoit un bras bionique, deux jambes bioniques et un œil bionique, ce qui le transforme en un héros plus performant, plus fort et plus efficace et plus rapide, tout cela au coût de...vous devinez la suite.

*« J'ai dû subir récemment une chirurgie du genou. Mes deux genoux sont usés à la corde et mon dos commence à me faire souffrir. C'est ce qui arrive après 48 ans à faire le cascadeur. J'ai exécuté 90 % de toutes les cascades dans mes rôles. »
(Traduction libre)*

- D'après une entrevue accordée à CBC en 2011, "Lee Majors dishes on Six Million Dollar Man role".

Tôt ou tard, nous risquons tous d'avoir besoin des soins d'un rhumatologue, même le célèbre homme de six millions, aujourd'hui âgé de 74 ans. Mon télédiagnostic dans son cas serait une arthrose vertébrale et périphérique. Il existe un large éventail de traitements administrés selon diverses modalités, qui vont du simple acétaminophène aux viscosuppléments plus coûteux et à l'intervention ultime, l'arthroplastie de remplacement. Si on passe de la perspective individuelle à une perspective nationale, on constate que le coût des arthroplasties totales de la hanche et du genou a augmenté de 100 millions au Canada pendant la période de 2010 à 2012, comme le montrent les statistiques de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS).

En septembre 2013, la Society of Actuaries (É.-U.) et l'Institut canadien des actuaires (ICA) ont publié un rapport intitulé « *Sustainability of the Canadian Health Care System* », selon lequel les analyses montrent que sans une intervention gouvernementale importante, le système de santé canadien dans sa forme actuelle n'est pas viable.

Cette conclusion m'a amené à réfléchir à mon propre rôle d'agent économique à titre de rhumatologue clinicien ordinaire. Suis-je un rhumatologue de six millions? Après 27 années de pratique, six millions d'honoraires en revenu brut ont certainement passé entre mes mains. Malheureusement, cet argent semble avoir en grande partie filé entre mes doigts si j'en juge par mon dernier relevé bancaire. J'éprouve une certaine satisfaction d'avoir contribué à l'économie canadienne depuis un quart de siècle, même si cela signifie aussi que j'ai payé ma part des dépenses du Sénat, des frais de réparation de nos sous-marins constamment en cale sèche, des coûts des projets ratés du gouvernement ontarien pour l'informatisation des services de santé, les énergies vertes et la construction d'une centrale nucléaire, pour ne nommer que ces exemples. En revanche, je me réjouis d'avoir participé à la production de la richesse collective qui a permis de payer les salariés, de faire prospérer les commerces

locaux, de construire des infrastructures utiles et de financer des services sociaux, tout ça avec l'argent de mes impôts.

Pourrais-je être un rhumatologue de six millions dans un autre contexte? Eh bien, selon des données de l'ICIS et de l'ICA, les dépenses des Canadiens en médicaments représentent 16 % des dépenses en santé, comparativement à 14 % dans le cas des honoraires médicaux. Nous savons tous que les modificateurs de la réponse biologique (MRB) comptent pour une part importante des coûts des médicaments en rhumatologie. Il en coûte 20 000 \$ par année pour traiter un seul patient par des MRB; par conséquent, si je traitais 100 patients par des MRB, je générerais deux millions par année en coûts directs. Je pourrais être un rhumatologue de six millions tous les trois ans! Plusieurs rhumatologues de ma ville partent à la retraite et ils me confient de préférence leurs patients traités par des MRB pour le suivi; par conséquent, les coûts pour les MRB que je prescrirai ne feront que croître. Nul doute que certains de nos collègues ayant une clientèle nombreuse pourraient déjà être des rhumatologues de six millions chaque année.

Bien sûr, dans ces calculs, je ne tiens pas compte des économies réalisées grâce aux traitements qui permettent d'atteindre l'objectif de la rémission ou de la faible activité de la maladie, cette efficacité étant le fait des MRB chez de nombreux patients : préservation de la productivité au travail et réduction des autres coûts directs et indirects (invalidité de courte durée et de longue durée, arthroplastie de remplacement, etc.). En toute justice, on devrait m'accorder un crédit d'un million par année sur les dépenses en médicaments attribuables à mes patients. Lee Majors a été marié à Farrah Fawcett pendant neuf ans. Après leur divorce, madame Fawcett avait déclaré que si Lee était l'homme de six millions, elle était la femme de dix milliards! Y aura-t-il un jour un rhumatologue de dix milliards? J'espère que non.

Philip A. Baer, M.D.C.M., FRCPC, FACR
Rédacteur en chef, JSCR, Scarborough, Ontario

COMITÉ DE RÉDACTION DU JSCR

Mission. La mission du *Journal de la SCR* est de promouvoir l'échange d'information et d'opinions au sein de la collectivité des rhumatologues du Canada.

RÉDACTEUR EN CHEF

Philip A. Baer, M.D., C.M., FRCPC, FACP
Président,
Section de rhumatologie de
l'Association médicale de
l'Ontario (AMO)
Scarborough, Ontario

MEMBRES :

Cory Baillie, M.D., FRCPC
Président,
Société canadienne de
rhumatologie
Professeur adjoint,
Université du Manitoba
Winnipeg, Manitoba

Cheryl Barnabe, M.D., FRCPC, M. Sc.
Professeure adjointe,
Université de Calgary
Calgary, Alberta

Shirley Chow, M.D., FRCPC
Professeure adjointe,
Division de rhumatologie,
Université de Toronto
Toronto, Ontario

Michel Gagné, M.D., FRCPC
Polyclinique St-Eustache
St-Eustache, Québec

Derek Haaland, M.D., M. Sc., FRCPC
Professeur adjoint
d'enseignement clinique,
Université McMaster
Divisions de l'immunologie
clinique, allergie et rhumatologie
Shanty Bay, Ontario

James Henderson, M.D., FRCPC
Professeur,
Université Dalhousie
Fredericton, Nouveau-Brunswick

Diane Lacaille, M.D., M.H. l.c.Sc., FRCPC
Scientifique principale,
Centre de recherche sur l'arthrite
du Canada
Chaire de recherche sur l'arthrite
Mary Pack
Professeure de rhumatologie,
Division de rhumatologie,
Université de la
Colombie-Britannique
Vancouver, Colombie-Britannique

Bindu Nair, M.D., FRCPC
Professeure agrégée,
Université de la Saskatchewan
Chef, Division de rhumatologie,
Département de médecine
Royal University Hospital
Saskatoon, Saskatchewan

Sylvie Ouellette, M.D., FRCPC
Professeure adjointe,
Université Dalhousie
Professeure adjointe
de clinique,
Université Memorial
L'Hôpital de Moncton
Moncton, Nouveau-Brunswick

Rosie Scuccimarri, M.D., FRCPC
Professeure adjointe,
Université McGill
Directrice de programme,
Division de rhumatologie
pédiatrique
Hôpital de Montréal pour enfants
Montréal, Québec

Jacqueline C. Stewart, B. Sc. (Hons), B. Éd., M.D., FRCPC
Rhumatologue,
Hôpital régional de Penticton
Penticton, Colombie-Britannique

John Thomson, M.D., FRCPC
Professeur adjoint,
Division de rhumatologie,
Université d'Ottawa
Ottawa, Ontario

Carter Thorne, M.D., FRCPC, FACP
Président sortant,
Société canadienne de
rhumatologie
Président sortant,
Association ontarienne de
rhumatologie (AOR)
Directeur médical,
The Arthritis Program
Chef du service de rhumatologie,
Centre régional de santé Southlake
Newmarket, Ontario

Michel Zimmer, M.D., FRCPC
Chef,
Division de rhumatologie,
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Montréal, Québec

Le comité de rédaction jouit d'une complète indépendance concernant l'examen des articles figurant dans cette publication et il est responsable de leur exactitude. Les annonceurs n'ont aucune influence sur la sélection ou le contenu du matériel publié.

ÉQUIPE DE RÉDACTION

Paul F. Brand
Directeur de la publication
Russell Krackovitch
Directeur de la rédaction
Division des projets spéciaux

Katia Ostrowski
Rédactrice
Catherine de Grandmont
Rédactrice-révisseuse (français)

Donna Graham
Coordonnatrice de la production
Dan Oldfield
Directeur – Conception graphique

Jennifer Brennan
Services administratifs
Robert E. Passaretti
Éditeur

Droit d'auteur © 2014 STA HealthCare Communications. Tous droits réservés. Le *JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DE RHUMATOLOGIE* est publié par STA HealthCare Communications inc., Pointe-Claire (Québec). Le contenu de cette publication ne peut être reproduit, conservé dans un système informatique ou distribué de quelque façon que ce soit (électronique, mécanique, photocopie, enregistrée ou autre) sans l'autorisation écrite de l'éditeur. Ce journal est publié tous les trois mois. Poste-publication. Enregistrement n° 40063348. Port payé à Saint-Laurent, Québec. Date de publication : mars 2014. Les auteurs sont choisis selon l'étendue de leur expertise dans une spécialité donnée. Les articles du *JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DE RHUMATOLOGIE* n'engagent que leurs auteurs et ne reflètent pas nécessairement les opinions de la Société canadienne de rhumatologie ou de STA HealthCare Communications inc. Il est recommandé que les médecins évaluent l'état de leurs patients avant de procéder à tout acte médical suggéré par les auteurs ou les membres du comité de rédaction. De plus, les médecins devraient consulter les monographies de produit officiellement approuvées avant de prescrire tout médicament mentionné dans un article. Prière d'adresser toute correspondance au *JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DE RHUMATOLOGIE*, 6500 Rte Transcanadienne, bureau 310, Pointe-Claire (Québec) H9R 0A5.

PRIX, NOMINATIONS ET ACCOLADES



La Dre Cheryl Barnabe a été la première lauréate du Prix du chercheur clinicien SCR (ICORA)-SA pour l'année 2013. Cette bourse apporte un soutien financier à la poursuite des recherches sur l'arthrite inflammatoire (AI) qui concordent avec les grands objectifs de recherche du programme de bourses de l'ICORA. Dans son programme de recherche intitulé « *Arthritis Care for Indigenous Populations* », la Dre Barnabe emploie plusieurs méthodes de recherche en vue de décrire les disparités sur le plan de la morbidité, de déterminer les lacunes thérapeutiques à l'origine de ces disparités, et d'élaborer des interventions pour que les populations autochtones au Canada aient un meilleur accès à des services de santé pertinents et efficaces, y compris les médicaments, les soins de premier recours, les soins par les spécialistes et les équipes de soins multidisciplinaires.

La Dre Barnabe est professeure adjointe à la Faculté de médecine et au Département des sciences de santé communautaire à l'Université de Calgary, ainsi que chercheuse au Centre de recherche sur l'arthrite du Canada (CRA), ainsi que professeure titulaire au McCaig Institute for Bone and Joint Health et à l'Institute of Public Health.



En 2013, la Dre Julie Barsalou a reçu la Bourse de recherche Earl J. Brewer pour son résumé intitulé « *The Effect of Maternal Antimalarial Intake during Pregnancy on the Risk of Neonatal Lupus* » présenté au Congrès annuel de l'American College of Rheumatology (ACR) à San Diego.

La Bourse de recherche Earl J. Brewer est décernée annuellement par la Division de rhumatologie de l'American Academy of Pediatrics à un chercheur inscrit à un programme de formation accrédité aux États-Unis ou au Canada s'étant démarqué dans un domaine de recherche clinique. La Dre Julie Barsalou complète un programme de recherche sur le lupus au Hospital for Sick Children of Toronto sous la supervision du Dr Earl Silverman et de la Dre Deborah Levy. Elle se joindra à l'équipe de la Division d'immunologie-allergie et rhumatologie pédiatrique du CHU Sainte-Justine à Montréal en tant que rhumatologue pédiatrique.



Le Dr Nigil Haroon est le lauréat 2013 de la Bourse Bruckel administrée par la Spondylitis Association of America (SAA) et nommée en l'honneur de Jane Bruckel, cofondatrice de l'association. Cette bourse a été établie en 2011 pour identifier les jeunes investigateurs susceptibles de faire progresser le domaine de la spondylarthrite. En 2013, la SAA a choisi le Dr Nigil Haroon en reconnaissance de ses contributions aux soins et à la compréhension des patients atteints de spondylarthrite.

Le Dr Haroon est chercheur clinique au sein de l'University Health Network et professeur adjoint de médecine à l'Université de Toronto. Il est codirecteur de la clinique de spondylarthrite du Toronto Western Hospital et préside à l'Initiative de réduction des temps d'attente de la SCR. Le Dr Haroon a récemment publié la première étude démontrant que les inhibiteurs du TNF pourraient possiblement être des médicaments modificateurs de la maladie dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (SA). Ses recherches sont axées sur la pathogenèse et la progression de la maladie. Il affirme que « des progrès importants ont été réalisés au niveau de notre compréhension de la pathogenèse de la SA grâce aux nouvelles techniques à haut débit. Nous nous efforçons, par le biais de notre programme de recherche en laboratoire, de mieux comprendre le rôle de nouveaux gènes dans la pathogenèse de la SA et les réponses au traitement. »



Le Dr Peter Tugwell a été l'une des 25 personnes nommées Officier de l'Ordre du Canada, la deuxième plus haute distinction honorifique pouvant être décernée dans notre pays. Le grade d'officier « reconnaît l'œuvre d'une vie et le grand mérite de personnes ayant apporté une contribution importante au Canada et au bien de l'humanité ».

Le Dr Tugwell est titulaire d'une chaire de recherche du Canada, professeur de médecine, d'épidémiologie et de médecine sociale, et directeur du Centre de recherche sur la santé mondiale à l'Université d'Ottawa. Il est également le rédacteur, coordonnateur et fondateur du Groupe de revue Cochrane des affections musculosquelettiques, ancien chef du service de rhumatologie à l'Université McMaster et conserve une pratique active en rhumatologie à l'Université d'Ottawa. Il est corédacteur en chef du *Journal of Clinical Epidemiology*, convocateur du Groupe sur les méthodes d'équité Campbell et Cochrane, co-président du Groupe de revue Campbell sur le développement international, ancien membre du Groupe directeur de la Collaboration Cochrane, et un des membres fondateurs de la Collaboration Cochrane, ayant co-présidé à la toute première réunion à Oxford.

Prophylaxie de la tuberculose et traitement de l'arthrite rhumatoïde par les modificateurs de la réponse biologique

par Nicholas M. Baniak, B. S.c., Vernon M. Hoepfner, M.D., FRCPC, et Wojciech P. Olszynski, M.D., Ph. D., FRCPC, CCD

La tuberculose (TB) est une infection fréquente, principalement latente. On croit que le fait d'être traité par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), un type de modificateur de la réponse biologique (MRB) employé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), accroît le risque de réactivation de la TB. Par conséquent, on recommande aux patients atteints de PR de se soumettre au dépistage de la TB latente avant de commencer un traitement par un MRB. Lorsque le dépistage révèle une TB latente chez un patient atteint de PR, il est recommandé d'instaurer une prophylaxie antituberculeuse avant le début du traitement par des inhibiteurs du TNF. Dans la présente étude, un groupe de patients ayant présenté un résultat positif au dépistage de la TB latente n'a pas reçu de prophylaxie antituberculeuse et, par conséquent, il a été soumis à une surveillance étroite des symptômes manifestes de TB. Parmi les 213 patients étudiés, 52 % étaient de sexe masculin, 48 % de sexe féminin et 71 % étaient âgés de plus de 50 ans. En outre, 95 % des patients étaient traités depuis plus d'un an, la plus longue durée de traitement ayant été de 10 ans. Aucun patient n'a présenté de signes de TB active pendant le traitement par des inhibiteurs du TNF.

Introduction

Un tiers de la population mondiale est infecté par la TB^{1,2}, y compris 4 % de la population des États-Unis³. Au Canada, certains groupes ethniques affichent des taux plus élevés de TB latente, par exemple les Canadiens nés à l'étranger et les membres des Premières Nations. On a noté un risque accru de TB associé au traitement par les inhibiteurs du TNF, des médicaments fréquemment employés pour traiter les maladies autoimmunes, p. ex. la PR³. Une étude menée auprès de plus de 112 000 patients canadiens atteints de PR a montré que le taux d'incidence de la TB chez les patients non traités par des inhibiteurs du TNF était de 2,2 pour 1 000 patients, comparativement à 2,6 pour 1 000 patients chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF^{4,5}.

Les mycobactéries sont des pathogènes intracellulaires facultatifs^{1,6}. Lorsqu'ils sont inhalés, les bacilles de la TB sont captés par les macrophages alvéolaires; ils sont ensuite séquestrés dans des granulomes afin de limiter la propagation

des bactéries infectieuses^{1,6}. Étant donné que l'organisme n'arrive pas à éliminer totalement les pathogènes, la présence de granulomes s'avère un signe caractéristique de l'infection tuberculeuse pulmonaire latente (ITPL)⁷. La plupart des hôtes immunocompétents élaborent une réaction immunitaire suffisamment puissante contre les mycobactéries de la TB pour réussir à contenir ces pathogènes dans les poumons et les ganglions pulmonaires^{7,8}. La transformation histiocytaire et la formation de granulomes témoignent d'une infection résiduelle⁶. La réactivation de la maladie survient lorsque les bactéries latentes provenant des granulomes préexistants redeviennent actives et virulentes; cette réactivation s'observe le plus souvent lorsque la réaction immunitaire de l'hôte s'affaiblit ou est supprimée⁷. La suppression de la réaction immunitaire est un effet indésirable bien connu du traitement par les inhibiteurs du TNF.

L'interaction entre les macrophages activés et les lymphocytes qui sécrètent l'interféron-gamma (IFN- γ) joue un rôle vital dans la maîtrise de l'infection. Le TNF- α , qui est libéré

par les immunocytes activés, joue également un rôle important dans la formation et dans l'entretien des granulomes en influant sur l'expression des molécules d'adhésion et des chimiokines^{9,14}. Par conséquent, le traitement par des inhibiteurs du TNF risque d'entraîner un échec de la fonction des granulomes, ce qui se traduirait par la libération des mycobactéries et la réactivation de la TB¹¹. Au cours d'une étude sur un modèle de souris déficiente en TNF, on a observé une infection tuberculeuse rapide et la mort subséquente des souris^{7,15}.

Le dépistage de la TB est recommandé pour rechercher une infection tuberculeuse latente (ITL) chez les patients atteints de PR et candidats à un traitement par des inhibiteurs du TNF¹⁶, car des enquêtes ont montré que l'incidence de la TB avait augmenté après l'instauration du traitement par des inhibiteurs du TNF¹¹. Il est donc impératif de diagnostiquer et de traiter l'ITL avant d'amorcer le traitement par des inhibiteurs du TNF afin de réduire au minimum le risque de réactivation de l'infection¹⁷.

Selon les recommandations 2012 de l'American College of Rheumatology pour le traitement des patients atteints d'ITL (test cutané à la tuberculine [TCT] positif et radiographie pulmonaire négative), les patients atteints d'ITL doivent recevoir une chimioprophylaxie avant d'entreprendre un traitement par l'un ou l'autre des divers MRB, y compris les inhibiteurs du TNF¹⁴.

Le traitement de l'ITL est fondé sur l'isoniazide (INH) à 5 mg/kg (jusqu'à 300 mg) une fois par jour, ou à 15 mg/kg (jusqu'à 900 mg) deux fois par semaine¹⁸ pendant neuf mois^{1,19-21}. Toutefois, comme c'est le cas pour tous les médicaments, il importe d'évaluer le risque d'effets indésirables de la prophylaxie antituberculeuse, en particulier le risque d'hépatotoxicité, en regard du bienfait de la prévention de la réactivation de la TB²²⁻²⁴.

À Saskatoon, au Canada, les patients atteints de PR qui affichent un résultat positif au TCT sans présenter aucun autre signe manifeste de TB sont autorisés à recevoir un

traitement par des inhibiteurs du TNF (après l'échec du traitement par les antirhumatismaux qui modifient l'évolution de la maladie [ARMM]) sans prophylaxie préalable; ces patients bénéficient d'un suivi étroit à la clinique de TB de Saskatoon. Des patients ayant affiché un TCT positif ont été comparés à des patients traités par des inhibiteurs du TNF, mais dont le TCT avait été négatif pour vérifier si les taux de réactivation de la TB différaient entre les deux groupes. La littérature ne révèle aucun modèle constant de risque de TB grave relié au traitement par les inhibiteurs du TNF²⁵. Selon l'hypothèse de départ de cette étude, les patients ayant un TCT positif n'étaient pas exposés à un risque plus élevé de réactivation de la TB du fait qu'ils étaient traités par des inhibiteurs du TNF.

Cette étude avait pour but de déterminer si les patients qui affichent un résultat positif au dépistage de la TB sont exposés à un risque significativement accru de réactivation de la TB s'ils ne reçoivent pas une chimioprophylaxie, comparativement aux patients qui reçoivent la prophylaxie antituberculeuse.

Contexte et méthodes

La cohorte de cette recherche était composée de tous les patients traités par des MRB au cabinet d'une clinique privée de rhumatologie en milieu urbain ainsi qu'au Royal University Hospital (RUH) à Saskatoon, au Canada. Les dossiers médicaux des patients (n = 213) ont été examinés de 2002 à 2012 en tenant compte des variables suivantes : âge, sexe, type de MRB, types d'ARMM (en particulier la prednisonne) et signes de TB active.

Les patients ont été classés en deux groupes : patients qui avaient un TCT positif (> 5 mm) et ceux qui avaient un TCT négatif (≤ 5 mm). Dans le groupe « TCT positif », 26 patients étaient atteints de PR, huit souffraient de spondylite ankylosante (SA) et cinq manifestaient une arthrite psoriasique (APs). Dans le groupe « TCT négatif », 127 patients étaient atteints de PR, 29 manifestaient une SA et 16 une APs, et deux

Tableau 1

Caractéristiques des patients atteints de PR traités par des inhibiteurs du TNF dans le groupe « TCT positif » vs groupe « TCT négatif »

Caractéristique	TCT positif*	TCT négatif**
Âge > 50 ans	76,9 %	70,0 %
Rapport sexe masculin/féminin	22 hommes/17 femmes	88 hommes/86 femmes
Patients traités par des ARMM	77,8 %	74,7 %
Proportion de patients atteints de TB	0 %	0 %

*Sur 39 patients. ** Sur 174 patients

patients avaient un diagnostic d'arthropathie secondaire à une maladie inflammatoire de l'intestin (MII).

La durée totale du traitement par les MRB a été calculée en mois et en années-patients à cause de la période d'observation variable chez les différents patients. Aucune durée minimale du traitement par les MRB n'avait été établie comme

critère d'admissibilité à l'étude, la durée la plus courte ayant été de trois semaines dans le cas d'un patient. Soulignons par ailleurs que seulement deux patients avaient reçu des MRB pendant moins d'un an. Aucun patient n'avait reçu de prophylaxie antituberculeuse.

Résultats

Aucun signe de réactivation de la TB n'a été observé dans l'un ou l'autre groupe de patients. Tous les patients admis à cette étude étaient atteints de PR modérée à grave, comme en témoignait la persistance des symptômes en dépit des traitements avec plusieurs types d'ARMM, ce qui avait motivé le traitement par des inhibiteurs du TNE. Trente-neuf patients du groupe TCT positif continuaient de recevoir des inhibiteurs du TNF et 174 patients du groupe TCT négatif étaient encore traités par des inhibiteurs du TNF. Dans l'un et l'autre groupe, la plupart des patients étaient âgés de plus de 50 ans et ils recevaient un traitement concomitant par des ARMM (Tableau 1). Malgré le traitement par des inhibiteurs du TNF, aucun des patients n'a manifesté de signes de TB active durant le suivi.

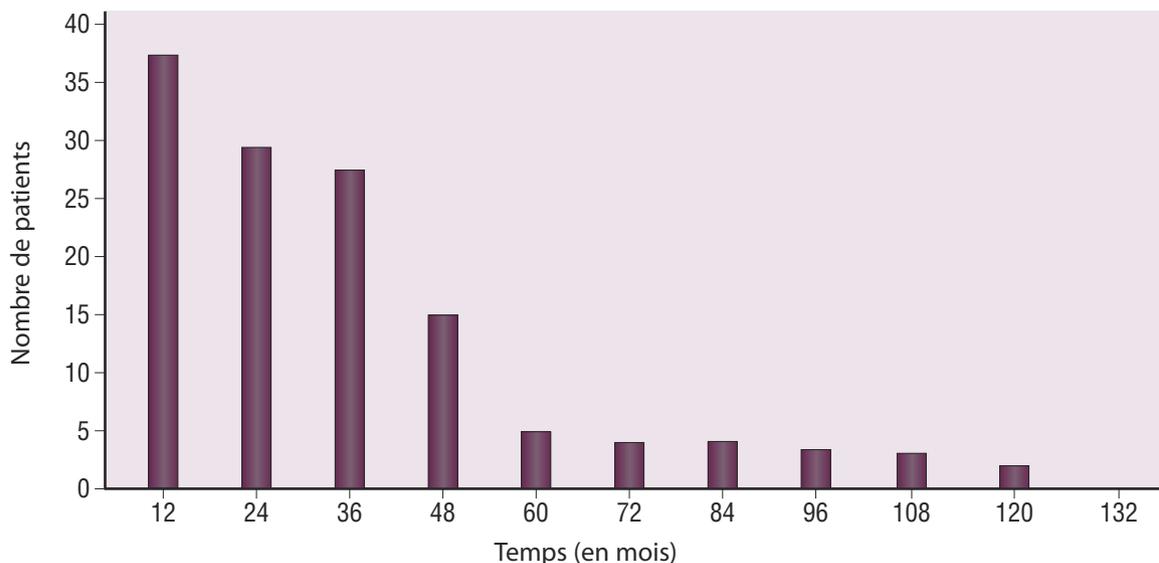
Dans le groupe TCT positif, tous les patients sauf deux ont reçu des inhibiteurs du TNF durant au moins 12 mois, la durée du traitement ayant été de 6,9 et 0,7 mois dans le cas des deux autres patients (Tableau 2). À chaque point d'évalu-

Tableau 2
Durée minimale du traitement par des inhibiteurs du TNF chez les patients du groupe « TCT positif »*

Durée du traitement par inhibiteurs du TNF	Nombre de patients
12	37
24	29
36	26
48	15
60	5
72	4
84	4
96	3
108	3
120	1
132	0

*Durée totale exprimée en années-patients : 146,2.

Figure 1.
Patients ayant un TCT positif traités par des inhibiteurs du TNF : durée minimale du traitement



Légende : À chaque point d'évaluation, on a calculé le nombre total des patients ayant atteint cette étape. Par conséquent, les nombres décroissent progressivement jusqu'à ce qu'aucun patient ne soit traité pendant plus de 120 mois par des inhibiteurs du TNF.

ation, on a calculé le nombre total de patients qui poursuivaient encore le traitement. Ces nombres ont diminué progressivement; aucun patient n'a reçu de MRB pendant plus de 120 mois (Figure 1). Au total, les patients du groupe TCT positif ont accumulé 146 années-patients de traitement par des inhibiteurs du TNF, et dans le groupe TCT négatif, ce chiffre a été de 746 années-patients.

Les patients ont été traités à l'aide d'une gamme d'inhibiteurs du TNF; il était fréquent que les patients reçoivent plus d'un type d'inhibiteur du TNF pendant la durée de leur traitement (Tableau 3). Au total, 74 % des patients du groupe TCT positif et 59 % des patients du groupe TCT négatif ont reçu l'infliximab à un moment ou l'autre, cet agent ayant été l'inhibiteur du TNF le plus souvent employé. Parmi les autres agents, on note par ordre décroissant d'usage, l'adalimumab, l'abatacept, le rituximab, le tocilizumab, l'éta-nercept et le golimumab. Aucun patient du groupe TCT positif n'a reçu le golimumab.

Parmi les 39 patients du groupe TCT positif, 17 (44 %) avaient déjà reçu de la prednisone, et 59 des 174 patients (34 %) du groupe TCT négatif avaient un antécédent de traitement par la prednisone.

Discussion

Malgré un traitement par des inhibiteurs du TNF sans prophylaxie antituberculeuse préalable dans une population de patients jugés à risque de réactivation de la TB, soit des patients ayant obtenu un résultat positif au TCT, aucun cas de réactivation de la TB n'est survenu durant l'étude. Des rapports d'étude ont montré que la majorité des cas de réactivation

de l'ITL attribuables à un traitement par des inhibiteurs du TNF sont survenus pendant la phase initiale du traitement^{4, 11, 26-28}, le délai médian jusqu'à la réactivation étant de 12 à 17 semaines^{4, 11}. Cette étude fondée sur l'examen de dossiers médicaux montre que tous les patients sauf deux ont reçu des inhibiteurs du TNF pendant plus de 12 mois. En outre, tous les patients ont fait l'objet d'un suivi étroit à la clinique de TB de Saskatoon pendant les deux années suivant l'instauration du traitement par des inhibiteurs du TNF. Si la TB avait été susceptible d'être réactivée, les cas de réactivation seraient très probablement survenus pendant ces deux années^{11,26}.

Des rapports d'étude montrent que le degré d'accroissement du risque de réactivation de la TB varie selon les différents MRB. Dans une étude, les taux d'incidence de réactivation de la TB les plus élevés ont été observés dans le traitement par l'infliximab (1,5 cas pour 1 000 années-patients); au deuxième rang venait l'adalimumab (0,9 cas pour 1 000 années-patients) et ensuite, l'éta-nercept (0,5 cas pour 1 000 années-patients)¹⁷. D'autres rapports signalent également que l'infliximab entraîne le risque le plus élevé de réactivation de la TB, suivi de l'adalimumab et de l'éta-nercept²⁶. Selon certaines études, ce risque est trois à quatre fois plus élevé pendant le traitement par l'infliximab ou par l'adalimumab, comparativement à l'éta-nercept²⁷⁻²⁹, tandis que d'autres rapports d'étude ne révèlent aucune différence entre l'infliximab, l'adalimumab et l'éta-nercept sur le plan du risque de réactivation de la TB²⁵.

Aucun modèle constant de risque de TB grave n'a été associé au traitement par les inhibiteurs du TNF²⁵. Le lancement de l'adalimumab a eu lieu après le signalement du risque de TB et la recommandation de procéder au dépistage de cette maladie, ce qui pourrait expliquer la surdéclaration de certains taux d'incidence de TB chez les patients traités par l'adalimumab, une conséquence de la vigilance accrue²⁵. Le mode d'action du rituximab ne suscite pas de crainte de réactivation de la TB chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF³⁰. En fait, aucun cas de réactivation de la TB n'a été signalé jusqu'à maintenant chez les patients recevant le rituximab³⁰ et on n'a pas observé une incidence accrue de la TB chez les patients ayant reçu le tocilizumab²⁸. Toutefois, étant donné qu'aucun des patients de notre étude n'a été atteint de TB active, il ne semble pas exister un risque accru relié aux divers médicaments que nous avons administrés.

Comme nous l'avons mentionné, le traitement de choix de l'ITL est l'isoniazide (INH) administrée chaque jour pendant neuf mois^{1,19,21,22}. Le taux d'efficacité de l'INH a atteint 60 %

Tableau 3

Distribution des types d'inhibiteurs du TNF dans les deux groupes de patients*

Inhibiteur du TNF	Groupe TCT positif**	Groupe TCT négatif***
Infliximab	74,1 %	58,6 %
Adalimumab	33,3 %	26,4 %
Abatacept	29,6 %	17,8 %
Rituximab	7,4 %	8,6 %
Tocilizumab	11,1 %	9,8 %
Eta-nercept	3,7 %	23,6 %
Golimumab	0 %	6,9 %

*The percentages are based on patients receiving medication for any period of time. ** Based on 39 patients.

*** Based on 174 patients.

chez des sujets ayant reçu ce médicament chaque jour pendant six mois (taux d'achèvement > 80 %) ^{31,32} et il a été de 90 % lorsque l'INH a été administrée chaque jour pendant neuf mois ³³. En revanche, le taux d'achèvement est très faible, une étude ayant montré un taux de persévérance de seulement 39 % ³⁴ tandis que d'autres rapports indiquent des taux de 50 % à 60 % ^{35,36}.

La chimioprophylaxie antituberculeuse entraîne des risques très importants ²³. Les effets indésirables hépatiques de l'INH vont d'une légère hausse des transaminases (10 % à 20 %) à l'hépatite manifeste (effet rare) ²⁴. Les facteurs de risque comprennent un âge > 35 ans, le sexe féminin, des valeurs initiales élevées de la transaminase SPGOT (sérum glutamo-oxalacétique transaminase) et la consommation d'alcool concomitante ^{26,29,37}. Plus d'un million de patients ont été traités par l'INH depuis 1991 et on a estimé que le taux d'incidence d'atteinte hépatique reliée à l'INH a été de 1 cas pour 1 000 patients ¹⁹; on a signalé des taux d'hospitalisation de 0,1 à 0,2 pour 1 000 patients et des taux de mortalité de 0,0 à 0,3 pour 1 000 patients ^{6, 20, 37}. D'après les études de santé publique, les taux d'incidence de l'hépatotoxicité de l'INH ont varié de 0,1 % ²⁴ à 4 % ³⁸. Les écarts observés pourraient s'expliquer par l'âge de la population ou la définition de l'hépatotoxicité dans ces études ³⁹. Au cours d'une autre étude, le taux de manifestations hépatotoxiques a été de 5,63 pour 1 000 patients, des taux plus élevés ayant été observés chez les patients âgés de plus de 50 ans ³⁹. Soulignons que dans cette étude d'une base de données, seulement 41 % des patients avaient terminé les trois mois de traitement par l'INH et que seulement 22 % avaient complété six mois de traitement ³⁹. Il se peut que le taux de toxicité ait été plus élevé dans certains cas si le taux d'adhésion au traitement était plus élevé ³⁹. Au cours d'une étude, 53 % des 255 patients qui avaient terminé les neuf mois de traitement par l'INH ont déclaré avoir manifesté des symptômes pendant le traitement ². Dans cette même étude, l'hépatotoxicité a motivé l'abandon chez 40 % des patients qui ont dû cesser le traitement de manière permanente ².

La décision thérapeutique met en conflit deux types de risque : les risques liés aux inhibiteurs du TNF et à la réactivation de la TB, et les risques de toxicité de l'INH et de l'adhésion à la chimioprophylaxie. Si le risque annualisé de TB est plus élevé que celui de l'hépatite médicamenteuse, le patient devrait recevoir la prophylaxie ²². À l'opposé, si le risque d'hépatite est plus élevé, le patient ne devrait pas recevoir la prophylaxie, mais il devrait faire d'objet d'un suivi très attentif pour surveiller l'apparition de symptômes et, le

cas échéant, d'une évaluation et d'un diagnostic sans délai ²². Lorsque le risque surpasse les bienfaits, les patients ayant des résultats radiographiques pulmonaires anormaux évoquant une TB passée (ou qui ont un antécédent de TB extrapulmonaire traitée adéquatement dans le passé) peuvent commencer le traitement par des inhibiteurs du TNF, à condition d'être soumis à un suivi clinique tous les trois mois ²². Par contre, si aucun traitement n'avait été administré antérieurement, l'analyse risque-avantage plaide en faveur de la chimioprophylaxie antituberculeuse ²².

À titre d'exemple, envisageons le traitement dans le cas d'un patient ordinaire atteint de PR et qui habite en Saskatchewan. Le taux d'incidence de la TB au Canada est de 5,1 cas pour 100 000 habitants, mais il est un peu plus élevé en Saskatchewan, soit 6,2 cas pour 100 000. Dans certaines populations de la Saskatchewan, les taux d'incidence de la TB diffèrent notablement : moins de 1 cas pour 100 000 chez les personnes de race blanche, 43 cas pour 100 000 chez les membres inscrits des Premières Nations, 23 cas pour 100 000 chez les Métis et 17 cas pour 100 000 chez les Canadiens nés à l'étranger ³¹.

À l'échelle mondiale, le taux d'incidence de la progression de l'ITL à la TB active est estimé à 10 % en présence d'un TCT positif ³¹. En Saskatchewan, ce taux est de 0,8 % et 6,9 % chez les Canado-Européens de race blanche et les membres inscrits des Premières Nations, respectivement ³¹. Pour calculer le risque, on multiplie le risque annualisé de TB par cinq (à cause du risque accru relié au traitement par les inhibiteurs du TNF) afin de tenir compte des inhibiteurs du TNF ²²; le produit est divisé par le risque d'hépatite secondaire au traitement par l'INH ³¹. Un rapport inférieur à un signifie que l'observation est le meilleur choix, tandis qu'un rapport supérieur à un signifie que la prophylaxie est l'intervention la plus souhaitable ³¹. Le taux d'incidence serait calculé en tenant compte des statistiques épidémiologiques locales pour le groupe de patients ainsi que de la toxicité, soit 278 cas pour 100 000 personnes ³¹. Par exemple, pour un Saskatchewanais de race blanche, le risque se calculerait comme suit : [1 cas pour 100 000] multiplié par 5, puis divisé par [278 cas pour 100 000], ce qui donne un ratio de 0,02, donc fortement en faveur de l'observation ³¹. Même pour un Saskatchewanais des Premières Nations, le rapport serait de 0,8 ([43 cas pour 100 000] multiplié par 5, puis divisé par 278 cas pour 100 000) ³⁰.

Dans cette étude, 76,2 % des patients atteints de PR traités par des inhibiteurs du TNF dans le groupe TCT positif étaient âgés de plus de 50 ans; leur risque de toxicité aurait été plus

élevé. De même, le rapport risque-avantage était inférieur à un chez tous les patients. En théorie, donc, tous les patients avaient un risque moindre s'ils ne recevaient pas de prophylaxie. Ainsi, en plus d'éviter un risque accru pour le patient, la décision de ne pas administrer de prophylaxie épargnait des coûts au système de santé. Selon une étude réalisée à l'aide de données financières provenant de Montréal, Canada, le coût estimé de traiter un seul patient par l'INH pendant neuf mois s'élevait à 1 073 \$ si aucun symptôme ne se manifestait, et de 1 131 \$ en cas de symptômes n'empêchant pas de mener le traitement à terme². Les coûts étaient attribuables aux visites régulières, aux agents thérapeutiques, aux frais de pharmacie, aux épreuves de laboratoire courantes et aux consultations imprévues. Les coûts liés à l'évaluation et au traitement de certaines manifestations indésirables étaient de l'ordre de 668 \$ à 1 249 \$, selon la gravité de la manifestation indésirable². Bien que le médicament employé pour traiter l'ITL soit peu coûteux, le coût total de la pharmacothérapie est élevé en raison de la surveillance très étroite que motive le risque d'hépatite médicamenteuse, une précaution vitale pour ces patients².

Le risque exact de morbidité tuberculeuse relié au traitement par les corticostéroïdes (CS) n'est pas établi, mais le traitement par les CS est un facteur de risque de TB bien connu⁴⁰. Il existe des cas documentés de cas de réactivation de la TB chez des patients ayant été traités par des CS⁴¹⁻⁴³. Les CS exercent un effet immunosuppresseur, ce qui peut promouvoir la réactivation de la TB; par conséquent, il importe de surveiller très attentivement les patients traités par les CS^{42,44}. Toutefois, aucune relation n'a été établie entre la dose totale ou la durée du traitement et le risque⁴².

Une des limites de cette étude est le petit nombre de patients (39) ayant un TCT positif, ce qui nous empêche de comparer les résultats avec ceux d'études antérieures. Le risque prévu de TB chez des patients ayant un TCT positif traités par des inhibiteurs du TNF étant de 2,6 cas pour 1 000 patients, il aurait fallu que l'étude compte environ 400 patients pour détecter un cas de TB. La population de la Saskatchewan est trop petite pour offrir des nombres suffisants de patients. Nous croyons savoir que la Saskatchewan est le seul endroit où les patients ayant un TCT positif peuvent commencer un traitement par des MRB sans recevoir au préalable une chimioprophylaxie antituberculeuse. Par conséquent, tous les patients doivent habiter en Saskatchewan, un obstacle très important au recrutement d'un nombre suffisant de patients pour les études.

Même si les nombres de patients admis à cette étude ne permettent pas de comparer les degrés de risque avec ceux observés dans d'autres études, cette recherche a montré qu'aucun des patients atteints de PR traités par des inhibiteurs du TNF n'a manifesté une réactivation de la TB.

Conclusion et sommaire

Au cours de cette étude, nous avons démontré que les patients atteints de PR traités par des inhibiteurs du TNF sans avoir préalablement reçu une chimioprophylaxie antituberculeuse ne sont pas à risque de subir une réactivation de la TB. Bien que nous n'ayons pas pu répondre complètement à la question objective pour déterminer si les patients sont exposés à un risque accru s'ils ne reçoivent pas de prophylaxie, notre étude a permis d'explorer la possibilité de traiter la PR par des MRB dans le cas de patients atteints d'une infection tuberculeuse latente sans leur administrer au préalable une prophylaxie antituberculeuse. Il faudrait une population de 400 à 5 000 patients pour démontrer objectivement que le risque de réactivation de la TB n'est pas accru, mais les résultats de notre étude suggèrent à tout le moins que tel est le cas. D'autres études devront être menées, assorties d'un suivi plus long de manière à accumuler plus de données.

Références :

1. Winthrop KL. Update on tuberculosis and other opportunistic infections associated with drugs blocking tumour necrosis factor {alpha}. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 4:iv29-30.
2. Aspler A, Long R, Trajman A, et coll. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax* 2010; 65(7):582-7.
3. Bennett DE, Courval JM, Onorato I, et coll. Prevalence of tuberculosis infection in the United States population: the national health and nutrition examination survey, 1999-2000. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(3):348-55.
4. Patkar NM, Teng GG, Curtis JR, et coll. Association of infections and tuberculosis with antitumor necrosis factor alpha therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(3):320-6.
5. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43(6):717-22.
6. Villiger PM, Zellweger JP, Möller B. Novel screening tools for latent tuberculosis: time to leave an old friend? *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(3):238-43.
7. Gupta A, Kaul A, Tsolaki AG, et coll. Mycobacterium tuberculosis: immune evasion, latency and reactivation. *Immunobiology* 2012; 217(3):363-74.
8. Gomez JE, McKinney JD. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis (Edinb)* 2004; 84(1-2):29-44.
9. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(9):578-90.
10. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et coll. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(3):148-55.
11. Keane J, Gershon S, Wise RP, et coll. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098-104.
12. Settas LD, Tsimirikas G, Vosvotekas G, et coll. Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra). *J Clin Rheumatol* 2007; 13(4):219-20.

13. Lin PL, Plessner HL, Voitenok NN, et coll. Tumor necrosis factor and tuberculosis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007; 12(1):22-5.
14. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol* 2010; 185(1):15-22.
15. Botha T, Ryffel B. Reactivation of latent tuberculosis infection in TNF- deficient mice. *J Immunol* 2003; 171(6):3110-8.
16. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et coll. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(5):625-39.
17. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et coll. British Society for Rheumatology Biologics Register: Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2368-76.
18. American Thoracic Society (ATS) and Centers for Disease Control Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221-47.
19. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Mortal Morb Wkly Rep* 2000; 49(6):1-51.
20. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a joint statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 pt 2):S221-47.
21. Long R. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Ottawa, ON, Canada: Canadian Lung Association & Public Health Agency of Canada, 2007.
22. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60(10):800-5.
23. da Rocha Castelar Pinheiro G. Rheumatoid arthritis and tuberculosis in the tumor necrosis factor inhibitors era: observations from Brazil. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(6):344-6.
24. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a Public Health Tuberculosis Clinic. *JAMA* 1999; 281(11):1014-8.
25. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et coll. British Society for Rheumatology Biologics Register: Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2368-76.
26. Szeto T, Peterson J, Silva F. A case of tuberculous peritonitis in the United States in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Clin Rheumatol* 2010; 16(3):135-7.
27. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et coll. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *Arthritis Rheum* 2009; 60(7):1884-94.
28. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et coll. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(3):552-62.
29. Jung N, Owczarczyk K, Hellmann M, et coll. Efficacy and safety of rituximab in a patient with active rheumatoid arthritis and chronic disseminated pulmonary aspergillosis and history of tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6):932-3.
30. Burr ML, Malaviya AP, Gaston JH, et coll. Rituximab in rheumatoid arthritis following anti-TNF-associated tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(5):738-9.
31. Hoepfner V, Olszynski W. Prophylactic treatment of TB infection: risks vs. benefits. Personal communications, 2006.
32. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, et coll. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001363.
33. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(10):847-50.
34. Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, et coll. Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest* 2010; 137(2):401-9.
35. Page KR, Sifakis F, Montes de OR, et coll. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med* 2006; 166(17):1863-70.
36. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1860-6.
37. Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, et coll. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis in humans. *J Clin Invest* 2009; 119(5):1167-77.
38. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003; 123(1):102-6.
39. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, et coll. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005; 128(1):116-23.
40. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et coll. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5):1359-74.
41. Haanaes OC, Bergmann A. Tuberculosis emerging in patients treated with corticosteroids. *Eur J Respir Dis* 1983; 64(4):294-7.
42. Kobashi Y, Matsushima T. Clinical analysis of pulmonary tuberculosis in association with corticosteroid therapy. *Intern Med* 2002; 41(12):1103-10.
43. Sahn SA, Lakshminarayan S. Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Br J Dis Chest* 1976; 70(3):195-205.
44. Senderovitz T, Viskum K. Corticosteroids and tuberculosis. *Respir Med* 1994; 88(8):561-5.

Nicholas M. Baniak, B. Sc.
Collège de médecine, Université de la Saskatchewan
Saskatoon, Saskatchewan

Vernon M. Hoepfner, M.D., FRCPC
Professeur et chef, Département de médecine
Collège de médecine, Université de la Saskatchewan
Saskatoon, Saskatchewan

Wojciech P. Olszynski, M.D., Ph. D., FRCPC, CCD
Professeur de clinique, médecine
Directeur, Saskatoon Osteoporosis and Arthritis Infusion Centre
Consul honoraire de la République de Pologne à Saskatoon
Saskatoon, Saskatchewan

La vaccination dans les maladies rhumatismales juvéniles

par Suzanne E. Ramsey, M.D., FRCPC

Parmi vos patients, vous comptez : un enfant de 3 ans atteint d'arthrite idiopathique juvénile (AIJ); une adolescente de 14 ans atteinte de lupus érythémateux disséminé (LED) qui est traitée par la prednisone et manifeste une asplénie fonctionnelle; un bambin de 17 mois ayant reçu des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) pour traiter la maladie de Kawasaki; un enfant de 10 ans atteint de dermatomyosite juvénile qui a récemment cessé le traitement par les IgIV et le méthotrexate (MTX). Sur le plan de la vaccination, quelles sont les préoccupations dans le cas de ces patients?

Vu l'arrivée de plusieurs nouveaux traitements immunosuppresseurs et l'évolution des calendriers d'immunisation établis par les provinces¹⁻⁴, nous révisons chaque année nos lignes directrices avec nos collègues en vaccinologie et prenons en considération les lignes directrices internationales⁵. Les doses de rappel des vaccins inactivés courants devraient être administrées. En revanche, les vaccins à virus vivant sont en général contre-indiqués chez les enfants immunodéprimés; ces vaccins devraient être administrés avant l'intensification du traitement immunosuppresseur ou lors d'une pause dans l'immunosuppression. Les corticostéroïdes (CS) à forte dose (prednisone à 10 mg ou 20 mg par jour ou à 0,2 mg/kg par jour pendant plus de deux semaines) ainsi que les antirhumatismaux qui modifient l'évolution de la maladie (ARMM) et les modificateurs de la réponse biologique (MRB) risquent d'amoindrir la réaction au vaccin, et il en est de même de la maladie inflammatoire active. Les CS à effet général sont un des plus importants facteurs de risque d'infection chez les patients atteints de maladies rhumatismales⁶; par ailleurs, les ARMM et les MRB influent de façon variable sur le risque d'infection et d'autres études doivent être menées pour évaluer leur effet sur ce plan.

Vaccins antiviraux

Dès la première année de vie, on devrait établir un calendrier de vaccination pour que l'enfant reçoive deux doses du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (RORV). Le vaccin RORV peut être administré dès l'âge de 12 mois et la deuxième dose, dans les trois mois suivants¹. On croit que ce vaccin est sans danger chez les patients atteints d'AIJ traités par le MTX à dose faible (< 10 mg/m²), mais son profil d'innocuité n'a pas été établi chez des patients qui reçoivent des traitements plus intensifs⁷. Il existe des données limitées sur le profil d'innocuité du vaccin contre le virus varicelle-zona (VZV) chez les patients atteints de maladies rhumatismales. On peut difficilement

extrapoler les résultats observés chez des enfants atteints d'un cancer hématologique parce que l'immunosuppression rhumatologique est en général chronique. Chez des patients ayant déjà été vaccinés qui présentent un statut indéterminé pour le VZV ou qui sont séronégatifs pour le virus de l'hépatite B, un vaccin de rappel additionnel pourrait améliorer l'état immunitaire^{2,3}. La prophylaxie secondaire contre le VZV pourrait être nécessaire. Les

patients atteints de maladies rhumatismales pourraient obtenir des bienfaits de la vaccination antigrippale annuelle, tant personnelle que familiale. Le vaccin vivant contre l'influenza renfermant des souches adaptées au froid et administré par vaporisation intranasale est plus efficace que le vaccin inactivé administré par injection; toutefois, il n'existe pas de données sur l'innocuité chez les enfants immunodéprimés. La vaccination de la fratrie pourrait être une précaution suffisante, à moins que le patient soit gravement immunodéprimé; le cas échéant, on ne devrait pas administrer de vaccins vivants aux personnes de l'entourage immédiat du patient².

La vaccination à l'aide de vaccins vivants est reportée chez les enfants traités les IgIV, car ces dernières renferment des anticorps anti-ROR et anti-VZV en concentrations suffisantes pour inactiver les vaccins. Plus précisément, dans le cas de patients atteints de la maladie de Kawasaki, on doit attendre 11 mois après la fin du traitement par des IgIV à forte dose (2 g/kg) avant d'administrer les vaccins RORV. Ce délai peut être moins long lorsque les patients sont traités par des doses d'IgIV moins fortes et par d'autres produits sanguins¹. En cas de projet de voyage à l'étranger, il importe de consulter un professionnel en santé publique ou en médecine des voyages, car les vaccins destinés aux voyageurs, par exemple les vaccins contre la fièvre jaune et le vaccin oral contre la typhoïde sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés¹.



Dre Ramsey est une professeure clinicienne bien respectée dans le domaine des maladies rhumatologiques pédiatriques.

Vaccins antibactériens

Les infections à microorganismes Gram positifs accroissent le risque de morbidité et de mortalité. Les enfants non vaccinés devraient recevoir les vaccins antipneumococciques, bien qu'on ne connaisse pas le moment le plus propice pour ce faire durant l'évolution de la maladie. Pour les enfants immunodéprimés n'ayant pas été vaccinés antérieurement, les lignes directrices recommandent d'administrer le vaccin antipneumococcique conjugué (VPC) (p. ex. Prevnar^{MD}13) suivi, après un délai d'au moins huit semaines, du vaccin antipneumococcique polysaccharidique (VPPS) (p. ex. Pneumovax^{MD}23)¹. Une attention particulière doit être accordée aux patients aspléniques (par splénectomie chirurgicale ou par maladie auto-immune); ainsi, il est recommandé d'administrer les vaccins contre le pneumocoque, contre *Hemophilus influenzae* et contre le méningocoque avant une splénectomie non urgente et, par la suite, la prophylaxie antibiotique contre le pneumocoque⁸.

Considérations additionnelles

Après l'arrêt de l'immunosuppression, on devrait établir un protocole propre à chaque enfant. Bien qu'il puisse exister un risque faible de poussée de la maladie ou d'une manifestation indésirable en cas de vaccination, en général, les rapports risque-avantage appuient fortement le recours à l'immunisation. Toutefois, il est en général admis qu'il est préférable de ne pas administrer un vaccin ayant déjà déclenché une poussée de la maladie et de ne

pas vacciner un patient durant une phase très active de la maladie².

Références :

1. Guide canadien d'immunisation. Disponible à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php>
2. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in Juvenile Chronic Inflammatory Disease: An Update. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(9):532-43.
3. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et coll. EULAR Recommendations for Vaccination in Pediatric Patients with Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10):1704-12.
4. Le Saux N. Biologic Response Modifiers to Decrease Inflammation: Focus on Infectious Risks. *Paediatr Child Health* 2012; 17(3):147-50.
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et coll. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014; 58(3):309-18.
6. Beukelman T, Xie F, Chen L, et coll. Rates of Hospitalized Bacterial Infection Associate with Juvenile Idiopathic Arthritis and its Treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8):2773-80.
7. Heijstek HW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijsson E. Safety of Measles, Mumps and Rubella Revaccination in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(10):1384-7.
8. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, et coll. The Prevention and Treatment of Bacterial Infections in Children with Asplenia or Hyposplenia: Practice Considerations at the Hospital for Sick Children. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(5):597-603.

Suzanne E. Ramsey, M.D., FRCPC

Professeure agrégée de pédiatrie

Rhumatologue pédiatrique

Centre de santé IWK, Université Dalhousie

Halifax, Nouvelle-Écosse

Un appel à l'action pour la vaccination des adultes : Les patients immuno-déprimés exposés à un risque accru

par Carolyn Whiskin, R. Ph., B. Sc. Phm, NCMP, Derek Haaland, M.D., M. Sc., FRCPC, William Bensen, M.D., FRCPC, et Vivien Brown, M.D., C.M., CCFP, FCFP, NCMP

L'enjeu

Au Canada, la vaccination de la population pédiatrique bénéficie de taux d'adhésion élevés en raison des protocoles bien établis, de l'appui des autorités de la santé publique et des programmes en milieu scolaire. On ne peut en dire autant de l'immunisation de la population adulte. En effet, pour les adultes, il n'existe pas de « point de contrôle » qui créerait l'occasion d'administrer les vaccins requis; selon le Rapport national sur l'immunisation au Canada, 2006, la plupart des adultes canadiens sont sous-immunisés dans le

cas de tous les vaccins. On a déjà proposé que le moment opportun de discuter de ce volet de la santé préventive soit vers l'âge de 50 ans, lorsque commencent les épreuves de dépistage des cancers du côlon et du sein, entre autres.

Cette pratique n'est pas encore établie au Canada; par conséquent, lorsque les patients ont besoin de traitements qui risquent de compromettre le système immunitaire, les médecins spécialistes qui prescrivent ces traitements ne peuvent présumer que la vaccination a bel et bien été renouvelée comme il se doit. Lors de l'instauration d'un traitement, la

question suivante se pose donc : « Qui est responsable de vérifier que les vaccins ont été administrés? » Bien que ce soit en général le médecin de famille qui soit chargé de conseiller ses patients en matière de vaccination, les spécialistes qui instaurent un traitement immunosuppresseur partagent une partie de la responsabilité de discuter de la vaccination et de veiller à ce que le patient reçoive les vaccins pertinents avant d'entreprendre le traitement. Lors de la réunion scientifique annuelle de la SCR en 2013, les rhumatologues ont répondu à un sondage sur la vaccination. Les résultats montrent que même si la majorité des rhumatologues interrogés considère que la discussion sur la vaccination est importante, elle ne s'inscrit pas dans les pratiques courantes. Parmi les raisons citées pour expliquer cette lacune, les rhumatologues ont souligné nombreuses autres explications à donner au patient sur le diagnostic et les choix de traitement, la trop abondante information que doit absorber le patient, le manque de temps et de soutien infirmier. Bien qu'il importe de souligner que la vaccination de l'adulte ne joue pas un rôle aussi important dans la prévention des maladies que la vaccination de l'enfant, elle contribue de façon importante à atténuer la gravité des maladies chez l'adulte, ainsi qu'à réduire les taux de morbidité et de mortalité. Les statistiques récentes sont fort éloquantes : le taux des décès attribuables à des maladies évitables par la vaccination est 100 fois plus élevé chez les adultes que chez les enfants.

Quelle est la situation dans la population à risque?

Aux fins d'une étude de cohorte rétrospective, on a répertorié une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) âgés de 66 ans et plus à l'aide d'une base de données administrative sur la santé en Ontario pour la période allant du 1^{er} avril 1992 au 1^{er} mars 2010. Au moment de leur inclusion dans l'étude, tous les patients devaient avoir été traités au moins une fois par un antirhumatismal modifiant la maladie (ARMM), par un médicament biologique ou par un glucocorticoïde pour la voie orale. Les taux d'infection se sont révélés plus élevés dans cette population que dans la population générale, et les taux d'incidence les plus élevés touchaient la pneumonie bactérienne, le zona et les infections de la peau ou des tissus mous. Lorsque les vaccins ne sont pas administrés avant le traitement par des immunosuppresseurs, le patient déjà vulnérable n'est pas protégé contre les infections. La conséquence d'être atteint d'une pneumonie ou du zona est plus grave que le fardeau de l'infection même, car les patients doivent interrompre leur traitement principal jusqu'à la résolution de l'infection. Ils sont ainsi exposés à un risque de rechute de la maladie traitée par l'immunosuppresseur; dans le cas des ARMM biologiques, l'omission de doses de médicament risque d'accroître l'immunogénicité, de réduire l'efficacité du traitement et d'augmenter les effets indésirables. Des patients ont

décrit la perte de la rémission et un plus lourd fardeau de la maladie chronique bien après la résolution de l'infection secondaire. Dans une clinique de Hamilton, Ontario, où on administre des ARMM biologiques, six cas de zona ont été diagnostiqués en moins d'un mois et dans tous les cas, on a dû interrompre le traitement de fond. La névralgie post-herpétique (NPH) et les poussées d'arthrite ont eu de graves conséquences pour ces patients. Aucun de ces six patients n'avait reçu le vaccin contre le virus varicelle-zona (VZV) ni n'avait eu une discussion sur la vaccination avec médecin avant le début du traitement immunosuppresseur.

La pneumococcie invasive causée par la bactérie *Streptococcus pneumoniae* entraîne le plus haut taux d'incidence chez les jeunes patients ainsi que chez les patients âgés de plus de 50 ans; le risque de décès causé par la pneumococcie invasive augmente en fonction de l'âge. Durant sa vie, un patient court un risque de 30 % d'être atteint du zona et ce risque aussi s'accroît avec l'âge. Le plus inquiétant est le pourcentage de patients qui souffrent de NPH pendant plus d'un an; des données probantes montrent que les taux passent de 15 % chez les patients âgés de 50 ans à 40 % chez ceux âgés de 70 ans et plus. Par conséquent, il nous faut répondre non pas à une mais à deux questions : « Quel est le coût de la vaccination? » et « Quel est le coût de l'absence de vaccination? »

Un appel à l'action

La SCR a publié des lignes directrices pour l'emploi optimal des vaccins avant et pendant le traitement par des ARMM classiques et biologiques. En 2013, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a mis à jour ses recommandations touchant les patients immunodéprimés. Toutefois, pour être efficaces, les recommandations doivent être mises en pratique. Au Charlton Centre for Specialized Treatment à Hamilton, Ontario, Mme Carolyn Whiskin et le Dr Jay Keystone ont élaboré un protocole fondé sur ces recommandations; ce protocole est entré en vigueur en avril 2013. Depuis, tous les médecins qui orientent leurs patients à cette clinique reçoivent les versions imprimées et électroniques du protocole (voir l'Annexe I). La directrice des programmes de pharmacie de la clinique, madame Carolyn Whiskin, a ensuite rencontré chaque médecin orienteur pour discuter de l'intégration du protocole dans leurs pratiques cliniques. Certains rhumatologues ont intégré les recommandations du protocole à leur note d'orientation au médecin de premier recours; en outre, ils remettent maintenant un exemplaire au patient pour qu'il puisse le remettre à son médecin traitant lors de la prochaine consultation. D'autres spécialistes ont inclus une discussion à propos de la vaccination dans la liste de vérification à l'intention de leurs nouveaux patients; ils ont également inclus ce sujet dans les dossiers médicaux électroniques. Par ailleurs, des rhumatologues ont

Annexe 1



Vaccine Protocol For Patients Receiving Immunosuppressant Therapy

Vaccines administered *prior* to the initiation of immunosuppressant therapy (including DMARDs) reduce the risk of infection in patients with inflammatory arthritis (RA, PsA, AS), crohn's/ulcerative colitis, psoriasis and all other autoimmune diseases. To offer maximum protection and prevent interruption of treatment, *all* vaccines should ideally be administered 4 weeks (2 weeks minimum) prior to the initiation of treatment.

For patients *already* receiving immunosuppressant treatment, vaccination with inactivated vaccines is recommended **even though the benefit may be reduced.**

Live vaccines are not recommended during active treatment and **should be administered 4 weeks prior to treatment or 3 months after the discontinuation of therapy** (see Special Considerations: Live Vaccines).

Recommended Protocol Prior to Starting Immunosuppressive Therapy

Vaccine	Notes
Pneumococcal **Conjugate vaccine *Polysaccharide vaccine	Pevnar 13 (conjugate vaccine) should always be given first followed by Pneumovax (polysaccharide vaccine) at least 8 weeks later to cover remaining serotypes. Pevnar 13 does not require a booster. NOTE: If Pneumovax has been given previously, administer Pevnar 13 at least 1 year later. A second dose of Pneumovax is recommended 5 years after the first dose
**Herpes zoster (shingles)	Approved for those over 50 especially for high risk patients. Higher risk of shingles has been noted in patients with autoimmune diseases. As a live vaccine, herpes zoster (Zostavax) is administered 4 weeks prior to administering immunosuppressant therapy, or 3 months after discontinuation. Herpes zoster vaccine may be administered to individuals on anti-TNF biologics on a case by case basis after review with an expert in immunodeficiency (NACI recommendation B, fair.)
* Influenza	Annual immunization recommended.

Vaccinations to be considered for all adults regardless of immunosuppressant therapy

In addition to the vaccines listed below, all practitioners must ensure all adults have had their primary childhood vaccinations. (ie. MMR). In some at risk patients a booster of Meningococcal vaccine is suggested (students and military living in residential accommodations and African travel).

Vaccine	Notes
*Hepatitis A and B	Suggested for high risk patients due to occupation, travel, liver disease, sexual behaviour, illicit drug use or blood transfusions.
* Tetanus/Diphtheria/Pertussis (Tdap)	Suggested as a one- time booster in place of a Td dose.
* Tetanus/Diphtheria (Td)	Given every 10 years to all adults.

* These vaccinations may be funded by the Ontario government based on medical condition, illicit drug use or sexual behaviour

** These vaccinations are not funded by the Ontario government for adults. Private insurers may cover this expense.



Special Considerations: Live Vaccines

- Live vaccines include MMR, varicella, herpes zoster, **FluMist** (nasal influenza vaccine), yellow fever and oral typhoid, BCG and rotavirus
- Live Vaccine Administration - There are no contraindications to giving multiple vaccines at the same clinic visit. Two or more live virus vaccines may be given at the same visit, or if this is not possible, separated by a period of at least 4 weeks.
- Live vaccines are not recommended in combination with the following medications except as noted below with the herpes zoster (shingles) vaccine:
Azathioprine, cyclosporine, cyclophosphamide, leflunomide, mercaptopurine, methotrexate and all biologic DMARDs
- Corticosteroid therapy is not a contraindication to administering a live vaccine when steroid therapy is short-term (i.e., less than 14 days) ; or a low-to-moderate dose (less than 20 mg of prednisone or equivalent per day for an adult) ; or long-term, alternate-day treatment with short-acting preparations; or maintenance physiologic replacement therapy; or administered topically, inhaled, or locally injected (e.g., joint injection).

NOTE: Herpes zoster (shingles vaccine) may be administered to individuals on anti-TNF biologics on a case by case basis (see chart on previous page) and given with the following medications provided that the drug doses are less than:

- Methotrexate 0.4mg/kg/week
- Azathioprine 3mg/kg/day
- 6-Mercaptopurine 1.5mg/kg/day

- Live vaccines can be given in combination with:
Gold preparations, hydroxychloroquine and sulfasalazine

This immunization protocol was developed by Carolyn Whiskin, RPh, BScPhm, NCMP in consultation with Dr Jay Keystone, MD, MSc (CTM), FRCPC for the Charlton Centre for Specialized Treatments. This project was supported by educational grants from Pfizer Canada and Merck & Co., Inc. If you are interested in utilizing this document for your own clinic, please contact the Centre at 905-526-7306 or JFriedrich@charltoncentre.com.

© Charlton Centre for Specialized Treatments Inc., 2013.

References:

Bombardier, C., Hazlewood, G., Akhavan, P., Schieier, O., Dooley, A., Haraoui, B., Khraishi, M., Leclercq, S.A., Legare, J., Mosher, D.P., Pencharz, J., Pope, J.E., Thomson, J., Thorne, C., Zummer, M., Gardam, M., Askling, J. & Bykerk, V. (2012). Canadian rheumatology association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: Part II safety. *The Journal of Rheumatology*; 39 (8), 1583-1602.

Centre for Disease Control & Prevention (2012). Use of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine and 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly Report (MMWR)*; 61 (40), 816-819.

Dao, K. & Cush, J (2012). A vaccination primer for rheumatologists. *Drug Safety Quarterly (DSQ)*, 4(1). This article and the information provided on specific medication administration with live vaccines are from the American College of Rheumatology website retrieved from:

http://www.rheumatology.org/publications/dsq/dsq_2012_01.pdf

National Advisory Committee on Immunization (2012). *Canadian Immunization Guide*, (Evergreen Edition). Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada. Retrieved from:

<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-eng.php>

Ontario Ministry of Health and Long Term Care (2011). Publicly funded immunization schedules for Ontario- August 2011. Accessed from:

<http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/immunization/docs/schedule.pdf>

décidé de prescrire les vaccins non remboursés par les régimes publics (p. ex. le vaccin antipneumococcique conjugué [PPV13] et le vaccin contre le VZV), car ces deux vaccins sont fortement recommandés dans le cas des patients candidats au traitement par les ARMM biologiques. Dans des conditions idéales, la discussion à propos des vaccins devrait avoir lieu à l'annonce du diagnostic au lieu d'être reportée au moment où le médecin prescrira un ARMM biologique. Au Charlton Centre, les patients sont interrogés sur leur statut vaccinal lorsqu'ils reçoivent une ordonnance pour un ARMM biologique. Si cette discussion a été omise, une autre occasion se présentera pour administrer les vaccins requis en attendant que la demande de remboursement soit traitée. Lorsque le médecin spécialiste qui prescrit le traitement immunosuppresseur et le patient le demandent, la clinique envoie le protocole de vaccination et une lettre d'accompagnement au médecin traitant.

Même si certains cabinets de rhumatologues ont quelque peu tardé à adopter le protocole, d'autres rhumatologues qui ne mentionnaient jamais la question des vaccins en sont venus à renseigner tous leurs patients et à faire le suivi auprès de leurs médecins traitants. Aucun régime d'assurance médicaments provincial ne rembourse le coût du vaccin contre le VZV; même s'il confère un bienfait chez l'enfant, le vaccin PPV13 est remboursé seulement dans le cas des patients à risque, et ce, à travers le Canada. Soulignons toutefois que les règlements provinciaux sont régulièrement réévalués. Étant donné que certains vaccins entraînent des frais pour le patient, la décision de poursuivre la vaccination revient au patient, car seulement 30 % des régimes privés remboursent ces frais.

La prévention des maladies infectieuses par la vaccination des patients immunodéprimés est logique du point de vue biologique, car une réduction du risque relatif confèrera le plus grand avantage dans un groupe ayant d'emblée un risque d'infection élevé. Cela étant dit, le risque d'infection ainsi que les réponses aux vaccins chez un patient donné sont déterminés par de nombreux facteurs reliés aussi bien à la maladie qu'aux médicaments. En fait, pour ce qui touche le risque d'infection, des données probantes ont montré que la maladie active pourrait jouer un rôle plus important que le traitement par les ARMM chez les patients immunodéprimés. Par conséquent, la maîtrise de la PR par le traitement immunosuppresseur pourrait de manière un peu paradoxale se révéler le seul et le plus important facteur de réduction du risque d'infection.

Des études multicentriques devront être réalisées pour évaluer les effets cliniques de la vaccination chez les patients immunodéprimés. Des études sur l'immunogénicité des vaccins chez ces patients seront certainement pertinentes, mais il sera encore plus important de mener des études de suivi clinique de longue durée auprès d'un très grand nombre de patients pour déterminer les taux d'incidence des infections.

Le moment est venu d'agir. Le rôle des rhumatologues prend une nouvelle ampleur et l'emploi des médicaments immunosuppresseurs ne peut se faire sans que le patient soit non seulement parfaitement informé, mais aussi vacciné de manière optimale pour réduire le risque inhérent et évitable. À la lumière des lignes directrices du CCNI et de la SCR en matière de vaccination, force est de reconnaître que la norme de soins au Canada comprend la prévention énergique des infections chez les patients immunodéprimés. Nous avons la responsabilité de promouvoir et de faciliter la vaccination et, ultimement, de vacciner nos patients si nous voulons obtenir les résultats thérapeutiques qui modifient l'évolution de la maladie chez nos patients adultes à risque.

Lectures suggérées :

1. Ruibin LG, Levin MJ, Ljungman P, et coll. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014; 58(3):309-18.
2. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1):53-61.
3. Agence de santé publique du Canada. Une déclaration d'un Comité consultatif (DCC) – Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) : Mise à jour sur l'utilisation du vaccin contre le zona. 2014. Disponible à l'adresse : http://www.publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-92-2014-fra.pdf

*Carolyn Whiskin, R. Ph., B. Sc. Phm
Directrice du programme de pharmacie,
Charlton Centre For Specialized Treatment
Hamilton, Ontario*

*Derek Haaland, M.D., M. Sc., FRCPC
Professeur adjoint de clinique, Université McMaster
Divisions de l'immunologie clinique, d'allergie et de rhumatologie
Shanty Bay, Ontario*

*William G. Bensen, M.D., FRCPC
Professeur de clinique,
Division de rhumatologie, Département de médecine,
Université McMaster
Hamilton, Ontario*

*Vivien Brown, M.D., C.M., CCFP, FCFP, NCMP
Professeure adjointe,
Département de médecine familiale et communautaire,
Université de Toronto
Vice-présidente, Affaires médicales,
Medisys Corporate Health
Toronto, Ontario*

Prix de conférences Robert Inman

par Claire Bombardier, M.D., FRCPC

En novembre 2013, nous avons célébré le 10^e anniversaire du Prix de conférences en l'honneur du Dr Robert Inman. Cette chaire de professeur invité a été établie par la Dre Claire Bombardier, directrice de la Division de rhumatologie à l'Université de Toronto. Le Dr Inman a été directeur de cette division de 1991 à 2003 et cette chaire de professeur invité a été créée pour reconnaître son précieux apport à notre programme d'études en rhumatologie, pour souligner son engagement envers la rhumatologie et pour aider à faire progresser les connaissances sur les spondylarthropathies, le sujet au cœur de ses recherches.

Le Dr Inman, originaire de Toronto, obtient son diplôme de premier cycle à l'Université Yale et son doctorat en médecine à l'Université McMaster. Il poursuit sa formation en médecine interne à l'Université Vanderbilt et ses études supérieures en rhumatologie à l'Université Cornell, au Hospital for Special Surgery, à New York. Il travaille ensuite comme boursier de recherche au Hammersmith Hospital, à Londres, avant d'accepter un poste de professeur adjoint de médecine à l'Université Cornell. En 1983, il revient à Toronto. Aujourd'hui, le Dr Inman est professeur de médecine et d'immunologie à l'Université de Toronto ainsi que médecin titulaire au Toronto Western Hospital.

À l'international, le Dr Inman a occupé plusieurs postes de direction au sein de l'American College of Rheumatology (ACR), notamment ceux de président de la région du nord-est des États-Unis et de membre du Conseil d'administration. Il est président sortant du Conseil consultatif médical et scientifique de la Spondylitis Association of America (SAA).

Il continue de jouer un rôle de premier plan dans le domaine de la spondylarthrite ankylosante (SA) à titre de membre du Comité directeur du Consortium international sur la génétique de la spondylarthrite ankylosante et de membre du Comité exécutif du Consortium de recherche canadien sur les spondylarthropathies (CRCS). À Toronto,



le Dr Inman est directeur du Centre d'excellence sur l'arthrite au sein du Réseau universitaire de santé (UHN, University Health Network), un programme de recherche pluridisciplinaire qui regroupe des scientifiques en recherche fondamentale et clinique.

Le Dr Inman a reçu de nombreux prix de recherche, notamment le Prix du Chercheur émérite décerné par la SCR ainsi que le Prix Jonas Salk de La Marche des Dix Sous du Canada. Sur le plan national, il a été choisi pour prononcer la conférence Dunlop-Dottridge à la réunion annuelle de la SCR en 1998; le Dr Inman a également été lauréat des prix de conférences Woodbury à l'Université Dalhousie, Ogyzlo à l'Université du Manitoba et Little à l'Université de Toronto.

Chaque année, nous choisissons des conférenciers qui savent manifester un engagement aussi profond, enseigner

Conférenciers Robert Inman

Année	Conférencier
2013 (Nov.)	James T. Rosenbaum, professeur dans les domaines des maladies inflammatoires, d'ophtalmologie, de médecine et de biologie cellulaire, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon
2013 (Jan.)	Paul Bowness, professeur de médecine, Nuffield Department of Orthopaedics Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Université d'Oxford, Royaume-Uni
2012	Muhammad Asim Khan, professeur de médecine, Case Western Reserve University School of Medicine Cleveland, Ohio
2010	Matthew Brown, professeur d'immunogénétique, University of Queensland Diamantina Institute, Brisbane, Australie
2009	Robert Colbert, chef, Service de la recherche translationnelle pédiatrique, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
2008	John D. Reveille, professeur de médecine et directeur, Division de rhumatologie et d'immunogénétique clinique, The University of Texas Medical School, Houston, Texas
2007	Joachim Sieper, professeur de médecine, Département de rhumatologie, Charites, Campus Benjamin Franklin et Centre allemand de recherche en rhumatologie de Berlin, Allemagne
2006	Desiree van der Heijde, professeure de rhumatologie, Hôpital universitaire de Maastricht, Pays-Bas
2005	Peggy Crow, professeure de médecine, Weill Medical College, Université Cornell – scientifique principal (NYH-HSS), Division de recherche, Hospital for Special Surgery, New York
2004	Jurgen Braun, Rheumazentrum-Ruhrgebiet, Herne et Ruhr-Universität Bochum, Allemagne (inaugural)

et poursuivre des recherches avec le même enthousiasme que le fait le Dr Inman.

Claire Bombardier, M.D., FRCPC

Professeure de médecine et titulaire de la Chaire en rhumatologie de Pfizer, Université de Toronto

Directrice, Division de rhumatologie, Université de Toronto

Chercheuse principale, Institut de recherche sur le travail et la santé et Toronto General Research Institute,

Réseau universitaire de santé

Chaire de recherche du Canada en transfert des connaissances pour les soins musculosquelettiques

Co-directrice scientifique, Réseau canadien de l'arthrite

Des nouvelles de Terre-Neuve et Labrador

par Paul Dancey, M.D., FRCPC

La dernière fois que j'ai rédigé des nouvelles régionales pour le *JSCR*, c'était il y a presque 10 ans. Recruté comme pédiatrehumatologue au Janeway Children's Hospital et à l'Université Memorial, je découvrais les facettes de mon nouveau travail. Je me rappelle que je quittais l'hôpital chaque jour en emportant une pile de dossiers à étudier le soir en vue de la clinique du lendemain. En vertu des lois actuelles en matière de protection de la vie privée, je serais probablement arrêté avant même d'atteindre mon véhicule si j'osais faire de même aujourd'hui. Il est certes intéressant de rencontrer de nouveaux patients, mais j'ai découvert la satisfaction d'avoir le temps de mieux connaître mes patients au fil du temps. Bien que je ne puisse les traiter après l'âge de 18 ans, certains patients viennent encore me voir à l'occasion pour me donner de leurs nouvelles. Il y a peu de temps, j'ai reçu ma première demande de consultation pour l'enfant d'une ancienne patiente. Un autre signe du passage du temps.

Dans ce compte-rendu vieux d'une décennie, je disais espérer qu'une infirmière spécialisée en soins rhumatologiques puisse se joindre à notre équipe. Depuis plusieurs années, Betty Sheppard joue ce rôle, partageant son temps entre la rhumatologie et la gastroentérologie. Sa présence a grandement aidé à améliorer les soins aux patients. Établir le diagnostic et le plan de traitement s'avère relativement plus simple que de trouver le moyen d'instaurer le traitement par des injections de méthotrexate ou d'un médicament biologique pour les patients qui habitent les régions rurales de Terre-Neuve ou les communautés isolées du Labrador. Pourtant, Betty semble entretenir une communication directe avec les ressources pertinentes et elle réussit à tout organiser rapidement.

Par ailleurs, le nombre de patients soignés en rhumatologie de l'adulte demeure très élevé et impose une lourde charge de travail à nos rhumatologues peu nombreux, mais valeureux. Le Dr Nayef Al-Ghanin s'est joint à l'équipe au mois d'août dernier, aux côtés des Drs Sean Hamilton, Proton Rahman, Majed Khraishi et Ramin Yazdani. Compte tenu de leurs multiples responsabilités en recherche et en enseignement, ces cinq rhumatologues ne peuvent assumer les tâches équivalant aux sept postes de rhumatologue à temps plein requis pour desservir la province. Malgré ces difficultés, nous avons observé une nette amélioration de l'accès aux soins rhumatologiques grâce à l'aide d'une équipe de paraprofessionnels de la santé. Une infirmière praticienne spécialisée en rhumatologie aide à répertorier les formulaires de demande de consultation et elle oriente les



Notre nouveau bâtiment de l'école de médecine dans la magnifique ville de St. John's.

patients vers le programme de soins rhumatologiques qui offre les services d'un physiothérapeute, d'un ergothérapeute, d'un pharmacien et d'un rhumatologue. Les patients atteints d'une maladie inflammatoire ont rapidement accès à une équipe multidisciplinaire efficace.

La province de Terre-Neuve et Labrador est certes située à la frontière orientale du pays, mais elle est aussi aux nouvelles frontières de la recherche et du développement des technologies. En effet, le Dr Khraishi et les ingénieurs de la société Newfoundland and Labrador Research Technologies (www.nlrt.ca) ont développé plusieurs applications tant pour le dépistage que pour le suivi de l'arthrite; ces applications sont disponibles sur iTunes. La recherche en génétique est un de nos points forts et elle progressera encore davantage avec l'ouverture d'un nouveau centre de recherche en génétique à l'Université Memorial. Le nombre d'étudiants par classe à la faculté de médecine est maintenant passé de 60 à 80 étudiants, environ. Le nouveau bâtiment qui accueillera la faculté de médecine en 2014 sera doté des plus récentes technologies en matière d'enseignement ainsi que d'un simulateur de patient ultraperfectionné.

Force est de constater qu'en dépit des rumeurs de brouillard, le soleil brille toujours dans notre contrée. Venez nous visiter et vous serez peut-être tentés de vous y installer.

Paul Dancey, M.D., FRCPC

*Professeur agrégé de médecine, rhumatologue pédiatrique,
Centre hospitalier et de réadaptation pour enfants Janeway
St. John's, Terre-Neuve*

Indications et usage clinique

- SIMPONI® I.V., en association avec du méthotrexate, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active.
- Aucune étude avec SIMPONI® I.V. n'a été menée chez les enfants.
- Comme les infections sont plus fréquentes chez la population âgée en général, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés.

Contre-indications

- Infection grave comme la sepsie, la tuberculose et les infections opportunistes.
- Insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (de classe III ou IV selon la NYHA).
- Hypersensibilité au golimumab ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

Mises en garde et précautions les plus importantes

- **Infections graves ayant entraîné une hospitalisation ou un décès :** la sepsie, la tuberculose, les infections fongiques invasives et d'autres infections opportunistes ont été observées à la suite de l'utilisation SIMPONI® I.V.
 - Le traitement par SIMPONI® I.V. ne doit pas être instauré chez des patients présentant des infections actives, y compris des infections chroniques ou localisées.
 - Si un patient présente une infection grave ou une sepsie, le traitement doit être cessé.
- **Infections récurrentes ou latentes :** y compris la tuberculose, ou des troubles sous-jacents qui pourraient prédisposer les patients à des infections, ou patients ayant résidé dans des régions où la tuberculose et les infections fongiques invasives sévissent à l'état endémique.
- **Tuberculose (due à la réactivation d'une tuberculose latente ou à une nouvelle infection) :** a été observée chez des patients ayant reçu des inhibiteurs du TNF.
 - Avant d'entreprendre un traitement par SIMPONI® I.V., il importe d'évaluer tous les patients afin de s'assurer qu'ils ne sont pas atteints de la forme active ou latente de la tuberculose.
 - Chez les patients faisant l'objet d'un diagnostic de tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être instauré avant de commencer un traitement par SIMPONI® I.V.
 - Il faut surveiller les patients afin de déceler tout signe ou symptôme de tuberculose active.
- **Lymphomes et autres affections malignes,** parfois fatals, ont été signalés chez des enfants et des adolescents ayant reçu un traitement par des inhibiteurs du TNF.

Autres mises en garde et précautions pertinentes

- Risque d'infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives et opportunistes, y compris celles se soldant par un décès.
- Risque de réactivation du virus de l'hépatite B.
- Risques d'affections malignes, y compris de lymphome, de leucémie, d'affections malignes autres qu'un lymphome, de dysplasie/carcinome du côlon et de cancers de la peau.
- Risque d'aggravation ou d'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive.
- L'emploi concomitant de l'anakinra ou de l'abatacept n'est pas recommandé.
- L'emploi concomitant d'autres agents biologiques n'est pas recommandé.
- Risque de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie, d'anémie aplasique et de thrombopénie.
- Peut agir sur les défenses de l'hôte contre les infections et les affections malignes.
- Risque de réactions allergiques.
- L'emploi concomitant de vaccins vivants/agents infectieux thérapeutiques n'est pas recommandé.
- Peut entraîner la formation d'auto-anticorps.
- Risque d'apparition ou d'exacerbation de troubles de démyélinisation du système nerveux central (SNC).
- Surveillance étroite des infections chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale.
- Contraception recommandée chez les femmes en mesure de procréer; doit être poursuivie six mois après le dernier traitement.
- SIMPONI® I.V. doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- Pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Pour de plus amples renseignements

Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse <http://www.janssen.ca/fr/product/580> pour obtenir des renseignements importants concernant les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les renseignements posologiques qui n'ont pas été abordés dans ce document.

Vous pouvez également vous procurer la monographie de produit en composant le 1-800-387-8781.

Référence : Monographie de SIMPONI® I.V., Janssen Inc., 28 novembre 2013.

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2014 JANSSEN Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.ca

Member
CCPP (R&D)
S1JA140023F

BIO ADVANCE

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANY
of Johnson & Johnson

Dans le traitement de la PR

Nouveau
SIMPONI® I.V.

Administration totale de 3 heures
par an en traitement d'entretien

Perfusion intraveineuse de 30 minutes aux semaines
0 et 4, puis toutes les 8 semaines par la suite

PR=polyarthrite rhumatoïde; I.V.=intraveineuse.


Simponi® I.V.
(golimumab) solution pour perfusion
Puissance infuse

Lignes directrices pour la PR : Pratiques des rhumatologues du Canada par rapport aux recommandations de la SCR pour le traitement de la PR (4^e partie)

par Sankalp Bhavsar, M.D., FRCPC, au nom de Carter Thorne, M.D., FRCPC, FACP, Claire Bombardier, M.D., FRCPC, Vivian P. Bykerk, M.D., FRCPC, Glen S. Hazlewood, M.D., FRCPC, Pooneh Akhavan, M.D., FRCPC, Orit Schieir, M. Sc., et Sanjay Dixit, M.D., FRCPC

Dans ce quatrième volet, nous vous présentons les réponses aux questions portant sur le traitement par les antirhumatismes modifiant la maladie (ARMM) biologiques ainsi que sur la prise en charge périopératoire.

1. Parmi les énoncés suivants sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), lequel est faux?

Réponse : Le traitement par un anti-TNF n'est pas une option chez des patients n'ayant jamais été traités par un ARMM.

Recommandation/preuve à l'appui : European League Against Rheumatism (EULAR) 2010¹; Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) 2010²; EULAR 2013³.

Les revues systématiques effectuées par l'EULAR¹ et l'ACMTS² portaient sur tous les agents anti-TNF (adalimumab [ADA], certolizumab [CTZ], étanercept [ETN], infliximab [IFX] et golimumab [GOL]) ainsi que sur les essais cliniques menés aussi bien auprès de patients ayant manifesté une réponse insatisfaisante aux ARMM que de patients n'ayant jamais été traités par le méthotrexate (MTX). Les populations de ces essais comprenaient également des patients n'ayant jamais été traités par un ARMM; tous les patients étaient atteints de PR au stade précoce très active au moment de l'admission à l'étude. Ces revues n'incluaient pas d'études comparatives directes entre des agents anti-TNF. Bien que la mise à jour 2013 des recommandations de l'EULAR³ ne fasse plus mention de la recommandation antérieure selon laquelle on pouvait envisager de coadministrer le MTX et un ARMM biologique à des patients n'ayant jamais été traités par un ARMM et affichant des marqueurs pronostiques défavorables, le recours exceptionnel à un ARMM biologique chez ces patients n'est pas écarté.

Tableau 1. Parmi les énoncés suivants sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), lequel est faux?

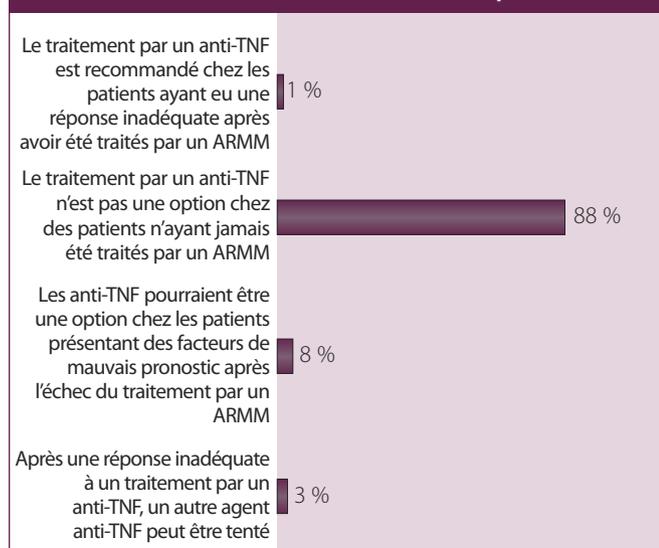
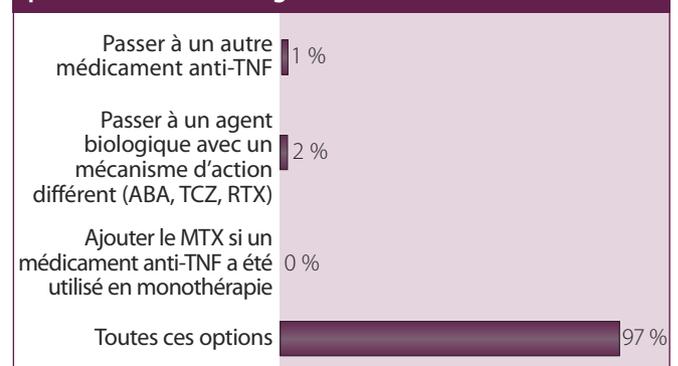


Tableau 2. Un patient atteint de PR ne manifeste pas une réponse satisfaisante au traitement par un anti-TNF. Parmi les options thérapeutiques suivantes, lesquelles pourraient être envisagées dans ce cas?



2. Un patient atteint de PR ne manifeste pas une réponse satisfaisante au traitement par un anti-TNF. Parmi les options thérapeutiques suivantes, lesquelles pourraient être envisagées dans ce cas?

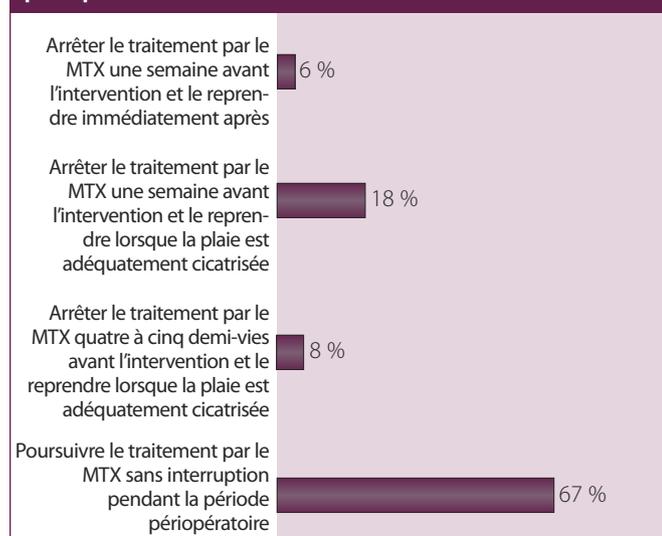
Réponse : Toutes ces options.

Recommandation/preuve à l'appui : EULAR 2010¹; ACMTS 2010²; EULAR 2013³.

Une revue systématique des essais comparatifs à répartition aléatoire (ECR) ayant servi de fondement aux recommandations 2010 de l'EULAR¹ avait apporté des preuves à l'appui de l'efficacité du rituximab (RTX), de l'abatacept (ABA), du tocilizumab (TCZ) et du GOL chez des patients qui n'avaient pas répondu à un agent anti-TNF. L'ACMTS² faisait référence à une évaluation des technologies de la santé réalisée par le National Institute of Clinical Excellence (NICE) portant sur les options de traitement par des ARMM biologiques après l'échec d'un anti-TNF; ce rapport concluait que la substitution par un autre anti-TNF pouvait conférer un certain bienfait selon des études d'observation. Des résultats d'ECR appuient également la hausse progressive des doses des médicaments biologiques. Nous avons trouvé des résultats contradictoires dans le cas de l'IFX (deux essais démontraient un bienfait et un autre n'en montrait aucun) ainsi que d'autres résultats qui plaidaient contre la hausse progressive des doses d'ETN. Aucune donnée probante n'appuyait l'ajustement des doses ou de la posologie de l'ADA. Les données probantes connues ne donnent pas à penser qu'un inhibiteur du TNF donné est préférable à un autre anti-TNF lorsque la PR est active, en dépit d'un traitement initial par un inhibiteur du TNF.

3. Une patiente atteinte de PR poursuit un traitement d'entretien par le MTX à 20 mg, p.o., une fois par semaine. Une arthroplastie totale du genou est prévue prochainement.

Tableau 3. Une patiente atteinte de PR poursuit un traitement d'entretien par le MTX à 20 mg, p.o., une fois par semaine. Une arthroplastie totale du genou est prévue prochainement. Quelle stratégie adopteriez-vous pour le traitement par le MTX pendant la période périopératoire?



Quelle stratégie adopteriez-vous pour le traitement par le MTX pendant la période périopératoire?

Réponse : Poursuivre le traitement par le MTX sans interruption pendant la période périopératoire.

Recommandation/preuve à l'appui : Visser 2009⁴; British Society for Rheumatology (BSR) 2009⁵, BSR 2008⁶.

La British Society for Rheumatology (BSR)^{5,6} ainsi que Visser et ses collaborateurs⁴ citent les données d'ECR et d'études d'observation durant lesquels on a évalué les résultats thérapeutiques chez des patients atteints de PR qui avaient interrompu leur traitement, comparativement à ceux qui avaient continué à recevoir le MTX avant une intervention chirurgicale orthopédique non urgente. L'ECR mené auprès du plus grand nombre de patients atteints de PR candidats à une chirurgie orthopédique non urgente a montré que le taux de complications postopératoires, y compris les infections, avait été moins élevé chez les patients ayant continué à prendre le MTX pendant la période périopératoire (2/88 [2 %]), vs les patients ayant cessé de prendre le MTX (11/72 [15 %]); de même, le taux des poussées de la PR six semaines après le traitement chirurgical avait été moins élevé dans le groupe sans interruption de traitement (0/88 [0 %] vs 6/72 [8 %]). Des résultats concordants ont également été décrits dans un ECR de moindre portée mené auprès de 64 patients atteints de PR ainsi que dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 122 patients atteints de PR. Seulement deux petites études de cohortes (n = 32 et n = 38, respectivement) ont montré une hausse du risque d'infections locales chez les patients atteints de PR ayant continué à prendre le MTX, comparativement à ceux ayant interrompu ce traitement avant la chirurgie orthopédique.

Pour de plus amples renseignements à propos de ces recommandations et des preuves à l'appui pour ces résultats, veuillez consulter les lignes directrices de la SCR en matière de PR, affichées en ligne sur le site www.rheum.ca/fr/publications/cra_ra_guidelines.

Références :

- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et coll. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):964-75.
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Clinical and economic overview: Biological response modifier agents for adults with rheumatoid arthritis; 2010. Disponible à l'adresse : www.cadth.ca/media/pdf/TR_RA_Clinical_and_Economic_Overview_e.pdf
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et coll. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1-18.
- Visser K, Katchamart W, Loza E, et coll. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1086-93.
- Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, et coll. BSR/BHPR guideline for disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6):924-5.
- Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et coll. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(4):436-9.

Sankalp Bhavsar, M.D., FRCPC, boursier en rhumatologie, Université McMaster, Hamilton (Ontario). Au nom de : Carter Thorne, M.D., FRCPC, FACP, Claire Bombardier, M.D., FRCPC, Vivian P. Bykerk, M.D., FRCPC, Glen S. Hazlewood, M.D., FRCPC, Pooneh Akhavan, M.D., FRCPC, Orit Schieir, M. Sc., et Sanjay Dixit, M.D., FRCPC

Réunion de l'ACR à San Diego : Graver de nouveaux souvenirs sur les anciens

par Philip A. Baer, M.D., C.M., FRCPC, FACR

Ma première présence à la réunion de l'American College of Rheumatology (ACR) à San Diego m'avait laissé un souvenir impérissable. C'était en 2005 et ce fut probablement la dernière conférence où j'ai utilisé mon propre ordinateur portable. Les cafés Internet avaient encore la cote dans le hall d'exposition. J'avais fait mes réservations à la dernière minute et j'avais dû me contenter d'une chambre dans un hôtel miteux en rénovation, évidemment non inscrit à la liste de l'ACR, mais offrant l'essentiel; peu importe, j'y passais peu de temps. Une petite marche agréable à travers le Gaslamp Quarter m'amenait au centre des congrès. À proximité se trouvaient aussi plusieurs hôtels recommandés par l'ACR où je pouvais prendre la navette pour le centre des congrès (aujourd'hui, ce serait impossible sans déboursier le tarif requis, mais à cette époque, les choses étaient plutôt bon enfant).

J'avais aussi assisté à une réunion pré-congrès du Conseil consultatif à propos de laquelle je n'ai qu'un souvenir : on ne doit pas essayer de bloquer l'image d'un projecteur ACL en plaçant une feuille blanche devant la lentille! Heureusement, les hôtes ont réussi à étouffer l'incendie naissant qui laissait échapper de minces volutes de fumée.

Pour mon retour, j'avais réservé un vol en soirée au dernier jour de la conférence. Je me rappelle avoir attendu mon taxi à l'extérieur du centre des congrès, debout en plein soleil. À mon arrivée à l'aéroport, un épais brouillard avait enveloppé la région. Mon vol a été reporté à plusieurs reprises puis annulé parce que l'avion n'avait jamais pu atteindre San Diego. C'était une catastrophe, car je devais être à mon cabinet le lendemain matin pour accueillir mes patients, sans compter que je devais présenter un exposé lors d'une activité de formation médicale continue (FMC) le soir. J'ai téléphoné à mon épouse pour la prévenir de mon absence et elle a téléphoné à ma secrétaire pour qu'elle avertisse les patients.

Heureusement, je n'étais pas seul. J'ai rencontré le Dr Jan Schulz, un collègue rhumatologue que j'avais connu pendant ma formation à Montréal. Il était aussi mal pris que moi et pis encore, ni lui ni moi n'avions de chambre d'hôtel. Nous avons décidé d'unir nos forces et d'aller voir si mon hôtel qui ne payait pas de mine pouvait nous héberger, car tous les hôtels aux environs de l'aéroport affichaient complet. À mon « chic » hôtel, il ne restait qu'une chambre, avec un grand lit. Finalement, nous nous



sommes résignés à partager le lit et nous avons peu et mal dormi; le matin, nous sommes retournés à l'aéroport pour essayer de trouver un vol de retour. J'ai réussi à dénicher une place sur le vol vers Houston, puis vers Toronto. À l'aéroport de Toronto, j'ai sauté dans un taxi qui m'a amené directement au lieu où se tenait l'événement de FMC, quelques minutes seulement avant l'heure prévue pour mon intervention. Mon épouse m'y attendait pour me remettre mon ordinateur, tout cela au grand soulagement du représentant qui avait organisé cette activité. Personne ne s'est vraiment plaint de ma tenue vestimentaire étrange : je portais un tee-shirt vert néon qu'on m'avait donné à l'un des kiosques à la réunion de l'ACR; c'était le seul vêtement propre qui me restait!

Passons en accéléré à l'année 2013. Puisque j'ai assisté à la réunion scientifique annuelle de la SCR au mois de février à Ottawa, je ne pouvais passer la soirée de la Saint-Valentin en compagnie de mon épouse; à la réunion de l'ACR tenue en octobre, j'ai célébré mon anniversaire de naissance avec mes collègues à la soirée « *Canada Night* », mais sans mon épouse restée à la maison. Heureusement, mon fils Jeffrey avait saisi l'occasion de bénéficier de ma chambre d'hôtel déjà réservée pour me rejoindre à San Diego et profiter des quelques journées de vacances qu'il lui restait.

Par conséquent, je garde de bien plus beaux souvenirs de cette réunion de l'ACR. Un hôtel plus élégant, un centre de congrès spacieux et une conférence dont le programme multipliait les communications scientifiques à la fine pointe de la recherche fondamentale et clinique ainsi que d'excellentes revues de divers sujets dans le domaine de la rhumatologie et d'autres domaines qui intéressent les rhumatologues; à cette liste, j'ajoute le « marché aux puces » (*Thieves Markets*), les groupes de travail et les symposiums « *Meet the Professor* » qui m'ont laissé des impressions très favorables. Ces deux dernières activités présentaient un important contenu canadien puisqu'on remarquait parmi les conférenciers la Dre Janet Pope, le Dr Robert Inman, le Dr Ed Keystone et le Dr Walter Maksymowych, ainsi que le Dr Baer (non pas le Baer auteur de ces lignes – je ne connais rien que je puisse enseigner à d'autres rhumatologues – mais le Dr Alan Baer, un expert américain dans le syndrome de Sjögren). Les Canadiens étaient également bien représentés parmi les professeurs qui ont donné les cours pré-congrès, notamment la Dre Vivian Bykerk, le Dr Hani El-Gabalawy et la Dre Mary-Ann Fitzcharles. Chacun y trouve vraiment son compte.

J'ai eu le plaisir de présenter deux affiches portant sur les données du registre canadien dont une avait été sélectionnée pour faire partie de la tournée guidée des affiches. Une fois terminées toutes nos réunions de la SCR et du JSCR, j'ai bien profité du temps qui restait pour assister aux événements de la réunion de l'ACR. Parmi les faits saillants, je retiens le discours d'ouverture par le Dr Craig Venter, le généticien qui a remporté la course au séquençage du génome humain. C'est un personnage fascinant et je vous suggère fortement de lire son autobiographie, *A Life Decoded: My Genome: My Life*. Une autre activité, semblable à un concept utilisé par la SCR, soit le Grand débat, a porté sur une question intéressante : « Les modificateurs de la réponse biologique ou la trithérapie pour traiter l'arthrite rhumatoïde? » Le Dr James O'Dell et le Dr Ron van Vollenhoven défendaient chacun un point de vue. Je crois savoir de quel côté penchaient les Dr Vandana Ahluwalia et le Dr Keystone, co-auteurs canadiens de l'étude RACAT qui visait à répondre à cette question et dont les conclusions ont été publiées dans le *New England Journal of Medicine* (NJEM)¹.

Durant notre séjour, la ville hôte a bénéficié d'une belle température et nous avons pu visiter plusieurs points d'intérêt de San Diego, notamment son célèbre jardin zoologique, le Musée de l'USS Midway, le Balboa Park, le parc portuaire de l'Embarcadero et le parc historique Old Town. Les nombreux restaurants proposaient des mets alléchants allant de la cuisine mexicaine à la cuisine sur le barbecue, et tout ce qu'on peut imaginer entre les deux. Cette fois-ci, le brouillard n'était pas de la partie, mais Air Canada avait devancé de cinq heures le départ de notre vol de retour, ce qui m'a obligé à manquer le dernier matin de la réunion (faute pardonnée, car le transporteur aérien m'avait proposé un surclassement en classe affaires trois fois au cours des deux mois précédents, deux fois sans aucuns frais additionnels).

J'attends avec plaisir le moment de vous rencontrer en grand nombre à la réunion 2014 de l'ACR qui se tiendra à Boston.

Référence :

1. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et coll. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. *N Engl J Med* 2013; 369(4):307-18.

Philip A. Baer, M.D., C.M., FRCPC, FACP
Rédacteur en chef, JSCR, Scarborough, Ontario



Réunis en 2013 : Dr Baer et Dr Schulz.

Vous n'êtes pas seul : Une recherche transdisciplinaire sur l'arthrite débouche sur un programme de mentorat par les pairs

La Dre Mary Bell, du Centre des sciences de la santé Sunnybrook, a étudié l'impact d'un programme de soutien par les pairs sur les personnes présentant un début d'arthrite inflammatoire. Son équipe de recherche unique comprenait deux patientes (aussi appelées « consommatrices ») : Dawn Richards, Ph. D., du Conseil consultatif auprès des consommateurs du Réseau canadien de l'arthrite, et Jennifer Boyle, Ph. D. Le modèle d'intervention mis au point par l'équipe a conduit à des améliorations chez les mentorés pour ce qui est de l'impact global de l'arthrite sur la vie, l'aptitude à faire face au stress et le soutien social.



Par la suite, un essai contrôlé à répartition aléatoire (ECR) pilote, financé grâce à une subvention de l'Initiative canadienne pour des résultats en soins rhumatologiques, a montré que le soutien par les pairs au départ améliorait le soutien social perçu, mais avait peu d'effet sur les autres résultats.

Néanmoins, les Dres Bell et Jennifer Stinson, à l'Hôpital pour enfants, viennent de recevoir une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour créer un programme en ligne de mentorat par les pairs pour les adolescents, et l'équipe de recherche est maintenant en quête de fonds pour mener un ERC à plus grande échelle. La recherche a jusqu'ici été rendue possible en partie grâce à des fonds du Réseau canadien de l'arthrite (RCA) et des IRSC.

Pour de plus amples renseignements sur la recherche, s'adresser à Mary Bell, à mary.bell@sunnybrook.ca.

Mise à jour sur la vaccination des patients atteints de maladies rhumatismales autoimmunes

par Shelly McNeil, M.D., FRCPC, et Diva Miri, M.D.

Cas : Madame M., âgée de 56 ans, est depuis longtemps atteinte de polyarthrite rhumatoïde (PR) et elle reçoit un traitement d'entretien par le méthotrexate (MTX) depuis de nombreuses années. À cause de l'activité chronique de la maladie et de la capacité fonctionnelle limitée, vous avez ajouté l'hydroxychloroquine à ce traitement il y a trois mois. En dépit de cette association médicamenteuse, l'activité de la maladie persiste et vous décidez d'instaurer un traitement par l'infliximab. Avant de procéder, vous souhaitez connaître les antécédents d'immunisation de la patiente et vérifier si elle a reçu tous les vaccins recommandés comme il se doit.

Il est reconnu que les patients atteints de maladies rhumatismales ou autoimmunes inflammatoires chroniques ont un risque environ deux fois plus élevé d'être atteints d'infections graves, comparativement aux adultes en santé. Bien que le mécanisme de cette hausse du risque ne soit pas entièrement élucidé, il est probablement multifactoriel et il met en jeu des anomalies de la fonction immunitaire, des affections concomitantes courantes ainsi que les propriétés immunosuppressives de nombreux agents thérapeutiques employés pour traiter la maladie chronique. Par conséquent, l'immunisation s'avère un élément important, mais parfois négligé, dans la prise en charge de ces patients.

Plusieurs principes guident l'immunisation des patients immunodéprimés à cause de la maladie ou du traitement. Les patients atteints de maladies rhumatismales autoimmunes sous-jacentes ainsi que ceux qui sont traités par des médicaments immunosuppresseurs devraient recevoir tous les vaccins inactivés recommandés systématiquement pour les adultes (Tableau 1). En général, les patients qui reçoivent des médicaments à des doses immunosuppressives ne devraient pas recevoir de vaccins vivants atténués à cause de risque d'une atteinte disséminée causée par les souches présentes dans le vaccin; la décision de ne pas administrer de vaccins vivants doit être fondée sur une évaluation méticuleuse du rapport risque-bienfait d'un vaccin vivant particulier chez un patient donné, en tenant compte du diagnostic présent et du degré d'immunosuppression. De nombreux patients atteints de maladies inflammatoires chroniques sont soignés à la fois par des omnipraticiens et par des spécialistes; il est donc essentiel que les rhumatologues scrutent attentivement les antécédents d'immunisation à chaque visite et qu'ils saisissent cette occasion d'administrer tous les vaccins recommandés ou qu'ils donnent des directives claires aux médecins traitants à propos des vaccins à administrer, ou

non, aux patients. Étant donné que la réponse à certains vaccins risque d'être sous-optimale dans cette population, il importe de maximiser la protection en administrant les vaccins recommandés dès que possible après le début de la maladie et, idéalement, avant l'instauration d'une pharmacothérapie immunosuppressive. Cette protection peut aussi être accrue en vérifiant que tous les membres de la famille et les contacts étroits de ces patients ont bien reçu tous les vaccins recommandés.

Le relevé plus précis des antécédents montre que Madame M. a reçu tous les vaccins recommandés pour les enfants, mais qu'elle n'a reçu aucun vaccin à l'âge adulte. La patiente est bibliothécaire, mère de trois enfants adultes et grand-mère d'un nouveau-né. Elle est mariée et monogame. Mis à part la PR, Madame M. est en bonne santé et elle ne reçoit aucun autre médicament que le MTX et l'hydroxychloroquine.

À l'instar de tous les adultes, Madame M. devrait recevoir une dose unique du vaccin antitétanique-antidiphthérique et anticoquelucheux anticellulaire (dcaT). Bien qu'une atteinte grave causée par la coqueluche survienne surtout chez les jeunes enfants, environ 20 % des cas de toux persistant pendant plus de 10 jours chez l'adulte sont attribuables à la coqueluche. Le taux d'incidence de la coqueluche augmente chez les adolescents et chez les adultes depuis la vaccination systématique des enfants contre la coqueluche. L'administration du dcaT revêt une importance particulière dans le cas de Madame M. parce qu'elle pourrait transmettre la coqueluche à son petit-enfant nouveau-né, qui serait alors à risque élevé d'être gravement malade. Après avoir reçu une dose unique du dcaT, Madame M. devrait recevoir une dose de rappel du vaccin contenant les anatoxines diphthérique et tétanique (Td) tous les 10 ans.

Il est recommandé d'administrer le vaccin antigrippal chaque

année aux patients immunodéprimés à cause de la maladie ou d'un traitement. Seul le vaccin trivalent inactivé (VTI) contre l'influenza devrait être utilisé pour immuniser cette population. Le vaccin à virus vivant atténué (VVAI) contre l'influenza ne devrait pas être employé dans cette population, mais il convient à l'immunisation des contacts familiaux des patients immunodéprimés. Même si l'efficacité du vaccin contre l'influenza risque d'être moins grande que chez des adultes en santé, des résultats d'études limitées donnent à penser que la majorité des adultes immunodéprimés réussissent à développer une réaction immunitaire humorale au VTI. L'injection intradermique (ID) du VTI peut stimuler la réponse immunitaire au vaccin antigrippal parce que l'antigène vaccinal est exposé aux cellules dendritiques présentatrices d'antigène présentes en fortes concentrations dans le derme. Des données montrent que chez les adultes de 60 ans et plus, le VTI-ID a déclenché des réactions immunitaires plus efficaces que celles observées après l'injection du VTI par voie intramusculaire. Compte tenu de la meilleure immunogénicité observée chez des patients âgés, on peut raisonnablement envisager d'administrer le VTI-ID à de jeunes patients immunodéprimés afin de conférer une meilleure protection contre l'infection. Un VTI à dose forte contenant quatre fois plus d'antigènes de virus influenza que les préparations de VTI usuelles a déclenché des réactions immunitaires plus puissantes chez des adultes âgés et chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce VTI à dose forte sera bientôt homologué au Canada, offrant ainsi une solution de rechange, soit un vaccin plus fortement immunogène et potentiellement plus efficace chez les adultes immunodéprimés. Il faut mener de toute urgence des études pour évaluer et comparer l'immunogénicité et l'efficacité des VIT avec adjuvant, VTI-ID, VTI quadrivalent et VTI à dose forte afin que les cliniciens puissent prendre des décisions éclairées quant à la meilleure stratégie de vaccination contre l'influenza dans cette population de patients à risque élevé.

Les recommandations pour la prévention de la pneumococcie chez les adultes immunodéprimés ont récemment été modifiées au Canada (Tableau 1). La pneumococcie invasive est une importante cause de morbidité et de mortalité chez les adultes immunodéprimés, les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que chez les adultes de tous âges atteints de maladies concomitantes. Deux vaccins sont autorisés au Canada pour prévenir la pneumococcie chez l'adulte. L'immunogénicité du vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque (Pneu-P-23) a été évaluée chez des patients atteints de maladies rhumatismales ou auto-immunes chroniques et les résultats sont mitigés. En général, les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), de PR ainsi que ceux traités par des antirhumatismaux qui modifient la maladie (ARMM), y compris par le MTX en monothérapie, étaient moins susceptibles d'élaborer des réactions immunitaires protectrices que les adultes en santé ayant reçu les mêmes souches vaccinales. D'après certaines données, la durée de la protection conférée par les anticorps serait aussi moins longue. Un vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (Pneu-C-13)

a récemment été homologué au Canada pour l'immunisation des adultes et il est désormais recommandé par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour tous les adultes immunodéprimés. Bien qu'aucune étude n'ait évalué l'efficacité vaccinale du Pneu-C-13, des données avaient montré que le vaccin Pneu-C-7 (vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent) employé avant l'arrivée du Pneu-C-13 prévient la pneumococcie invasive chez les adultes infectés par le VIH; le vaccin Pneu-P-23 s'était révélé inefficace chez ces patients. Les études ayant évalué l'immunogénicité du vaccin Pneu-C-13 chez des adultes immunodéprimés ont produit des résultats contradictoires, mais en général, il semble que le Pneu-C-13 semble plus fortement immunogène chez des patients traités par une greffe de cellules souches hématopoïétiques et chez les patients infectés par le VIH; les résultats sont moins convaincants dans le cas des patients traités par la transplantation d'un organe solide. Par ailleurs, aucune étude n'a été menée pour évaluer l'immunogénicité ou l'efficacité du vaccin Pneu-C-13 chez des patients atteints de maladies rhumatismales auto-immunes. Vu le rôle important de la pneumococcie invasive dans la morbidité et la mortalité chez les adultes immunodéprimés et vu l'efficacité sous-optimale du vaccin Pneu-P-23 et les bienfaits immunologiques potentiels du Pneu-C-13, le CCNI recommande maintenant que tous les patients immunodéprimés reçoivent à la fois le vaccin Pneu-C-13 et le Pneu-P-23 pour conférer une immunité optimale contre les 13 souches de pneumocoques contenues dans le Pneu-C-13 et pour élargir l'éventail protecteur contre les autres souches pneumococciques présentes dans le Pneu-P-23. Étant donné que la réaction immunitaire au Pneu-C-13 est déficiente chez les patients récemment vaccinés à l'aide du Pneu-P-23, le moment choisi pour administrer ces vaccins revêt une très grande importance. Les patients qui n'ont pas reçu le vaccin Pneu-P-23 devraient recevoir une dose du Pneu-C-13 suivie huit semaines plus tard d'une dose du Pneu-P-23; une seule dose de rappel du Pneu-P-23 administrée cinq ans plus tard complète la vaccination. En revanche, les patients qui ont déjà été vaccinés à l'aide du Pneu-P-23 devraient recevoir une dose du Pneu-C-13 après un délai d'au moins un an suivant la dose du Pneu-P-23; une seule dose de rappel du Pneu-P-23 devrait être administrée au moins huit semaines après la dose de Pneu-C-13 et cinq ans après la dose du Pneu-P-23 pour compléter la vaccination.

Madame M. devrait recevoir une dose du vaccin Pneu-C-13 dès maintenant suivie d'une dose du Pneu-P-23 huit semaines plus tard et une dose de rappel dans cinq ans. Pour des raisons d'ordre pratique, les vaccins Pneu-C-13 et Pneu-P-23 peuvent être coadministrés avec le vaccin contre l'influenza.

Le zona, causé par la réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV) à l'état de latence dans les ganglions sensitifs rachidiens et crâniens, se manifeste en général par une douleur et une éruption vésiculaire unilatérales dans un dermatome. Environ un adulte sur trois sera atteint du zona durant sa vie; les taux de zona

Tableau 1

Vaccins systématiquement recommandés pour les adultes

Vaccins	Indication	Doses de rappel
Diphthérie/tétanos (Td)	Tous les adultes	Tous les 10 ans
Anticoquelucheux acellulaire (dcaT)	Tous les adultes	
Influenza*	Adultes ≥ 65 ans, à haut risque [†]	Chaque année
Pneu-P-23	Adultes ≥ 65 ans, à haut risque [†]	Dose de rappel après 5 ans ^{††}
Pneu-C-13	Adultes immunodéprimés	Pneu-P-23 après 2 mois, puis 5 ans plus tard ^{††}
Virus du papillome humain (HPV)	Sujets masculins et féminins âgés de 9 ans à 26 ans	3 doses
Conjugué quadrivalent contre le méningocoque	Sujets de 2 ans à 55 ans à haut risque	Après 8 semaines, puis tous les 5 ans
Vaccins vivants atténués		
Rougeole/oreillons	Adultes nés en 1970 ou plus tard	À haut risque (travailleurs dans le milieu de la santé, militaires, étudiants)
Rubéole	Adultes susceptibles de contracter la maladie	
Varicelle	Adultes susceptibles de contracter la maladie	Après 8 semaines
Zona	Adultes ≥ 60 ans (à envisager chez les 50 ans et plus)	

* Il s'agit des vaccins trivalents inactivés (VTI) administrés par voie intramusculaire ou intradermique. Les vaccins à virus vivants atténués contre l'influenza (VVA) ne devraient pas être administrés à des patients immunodéprimés. [†] Parmi les états pathologiques entraînant un risque élevé, on note les suivants : les troubles cardiaques ou pulmonaires (y compris l'asthme), le diabète et les autres troubles métaboliques, le cancer, les troubles immunitaires (attribuables à la maladie ou au traitement, ou aux deux), la néphropathie, l'anémie ou l'hémoglobino-pathie, les maladies qui compromettent la régulation des sécrétions dans les voies respiratoires, l'obésité morbide (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 40) et la grossesse; les personnes résidant dans les centres de soins de longue durée ou les centres de soins infirmiers ainsi que les contacts familiaux des patients atteints de maladies entraînant un risque élevé devraient également être vaccinées. ^{††} Comprend les états pathologiques entraînant un risque élevé énumérés pour le vaccin contre l'influenza; comprend également les troubles suivants : l'hyposplénie fonctionnelle ou anatomique, la drépanocytose, le port d'un implant cochléaire, l'écoulement de liquide céphalo-rachidien, l'atteinte hépatique chronique, l'alcoolisme, l'usage illicite de drogues, l'usage du tabac et l'itinérance. ^{‡‡} L'administration d'une dose de rappel après cinq ans est recommandée chez les personnes atteintes des troubles suivants : l'asplénie fonctionnelle ou anatomique, la drépanocytose, la cirrhose hépatique, l'insuffisance rénale chronique ou le syndrome néphrotique, l'infection par le VIH, et l'immunosuppression causée par la maladie ou le traitement. ^{§§} Les adultes immunodéprimés qui n'ont jamais reçu un vaccin contre le pneumocoque devraient recevoir une dose de Pneu-C-13 suivie huit semaines plus tard d'une dose de Pneu-P-23 puis une seule dose de rappel du Pneu-P-23 cinq ans plus tard. Les patients immunodéprimés qui ont déjà été vaccinés à l'aide du Pneu-P-23 devraient recevoir une dose de Pneu-C-13 après un délai d'au moins un an suivant la dose du Pneu-P-23; une seule dose de rappel du Pneu-P-23 devrait être administrée au moins huit semaines après la dose de Pneu-C-13 et cinq ans après la dose du Pneu-P-23.

chez les adultes immunodéprimés sont deux à cinq fois plus élevés que dans la population générale. Chez les personnes atteintes de PR, le taux de zona est de 13 à 14 cas pour 1 000 années-personnes, comparativement à 1,5 à 4 cas pour 1 000 années-personnes dans la population adulte en santé. En outre, les personnes immunodéprimées sont beaucoup plus susceptibles de manifester des complications du zona, y compris un risque d'atteinte disséminée et des taux beaucoup plus élevés de névralgie postherpétique (NPH), un syndrome de douleur neuropathique invalidante chronique. Par conséquent, la prévention du zona s'impose comme un enjeu prioritaire en recherche et développement des vaccins.

Pour l'heure, un seul vaccin vivant atténué contre le zona a été homologué; au cours des études cliniques, ce vaccin à virus vivant atténué contre le VZV a prévenu environ la moitié de tous les cas de zona et deux tiers des cas de NPH chez des adultes en

santé âgés de 60 ans et plus et il a été légèrement plus efficace chez les adultes âgés de 50 à 59 ans. Le vaccin contre le zona est recommandé pour tous les adultes canadiens âgés de 60 ans et plus, et on peut envisager de l'administrer à des patients âgés de 50 ans et plus qui souhaitent se protéger du zona ou qui craignent une immunosuppression qui accroîtrait leur risque de manifester un zona. En général, le vaccin à virus vivant atténué contre le zona est contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés. Les maladies inflammatoires, rhumatismales et autoimmunes chroniques ne sont pas en elles-mêmes une contre-indication à cette vaccination; toutefois, de nombreux médicaments employés pour traiter ces maladies exercent une action immunosuppressive suffisamment puissante pour motiver la prudence, et les données probantes sont insuffisantes pour orienter la prise de décision chez des patients traités par certains ARMM d'utilisation courante. Vu le fardeau anormalement lourd

du zona chez les personnes immunodéprimées, il importe d'évaluer minutieusement le rapport risque-bienfait dans le cas des patients traités ou sur le point d'être traités par des ARMM. Lorsqu'il est possible de le faire, le vaccin contre le zona devrait être administré avant d'instaurer le traitement immunosuppresseur afin de maximiser l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin. Dans des conditions idéales, le vaccin devrait être administré deux à quatre semaines avant le début du traitement. Chez des patients qui reçoivent déjà des immunosuppresseurs qui constituent une contre-indication au vaccin contre le zona, le médecin devrait évaluer la possibilité d'interrompre le traitement immunosuppresseur pour saisir l'occasion d'administrer les vaccins pertinents. Le délai entre l'interruption du traitement immunosuppresseur et l'administration d'un vaccin vivant atténué doit être déterminé en fonction des propriétés pharmacologiques de l'immunosuppresseur, mais en général, ce délai devrait être au moins d'un mois.

Le vaccin contre le zona peut être administré sans danger aux patients traités par des corticostéroïdes à dose faible (< 20 mg/j) de prednisone ou son équivalent), par le MTX ($\leq 0,4$ mg/kg/sem.), par l'azathioprine ($\leq 3,0$ mg/kg/j) et par la 6-mercaptopurine ($\leq 1,5$ mg/kg/j). Les données probantes, quoique limitées, continuent de s'accumuler et elles montrent que les vaccins seraient sans danger et efficaces chez les patients traités par les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) biologiques. Au cours d'une étude menée pour évaluer le profil d'innocuité du vaccin contre le zona à l'aide de bases de données états-uniennes interreliées portant sur près de 45 000 patients atteints d'un large éventail de maladies rhumatismales, on a répertorié 47 patients qui avaient reçu des inhibiteurs du TNF dans les 30 jours précédant ou suivant l'administration du vaccin contre le zona. Aucun de ces patients n'a manifesté d'effets indésirables graves et aucun n'a été atteint du zona pendant les 42 jours suivant la vaccination. Au cours une étude similaire visant à évaluer le risque de zona chez près de 464 000 patients atteints de maladies autoimmunes sous-jacentes, on a répertorié 663 patients traités par des inhibiteurs du TNF au moment de la vaccination. Cette fois encore, aucun patient n'a manifesté d'effets indésirables graves ni n'a été atteint du zona. En fait, le rapport de cotes de risque de zona relié à la vaccination était de 0,61 (IC à 95 % : 0,52-0,71), ce qui donne à penser que le vaccin confère un effet protecteur même chez des patients qui reçoivent des inhibiteurs du TNF. À la lumière de ces résultats, le CCNI recommande maintenant de penser à administrer le vaccin contre le zona à des patients traités par des inhibiteurs du TNF biologiques en prenant une décision au cas par cas, après l'étude du dossier par un expert en immunodéficience. Les données sont insuffisantes pour appuyer cette conduite chez des patients qui reçoivent des ARMM biologiques autres que des inhibiteurs du TNF, ou un traitement d'association par des inhibiteurs du TNF biologiques et d'autres ARMM immunosuppresseurs.

De nouveaux vaccins thermo-inactivés et vaccins sous-unitaires contre le zona sont mis à l'épreuve dans des essais

cliniques de phase 2 et de phase 3; ces vaccins pourraient combler l'importante lacune clinique dans la prévention du zona dans la population croissante de personnes immunodéprimées.

Vu l'âge de Madame M. et vu le besoin éventuel d'un traitement par un inhibiteur du TNF, vous devriez lui proposer de recevoir le vaccin à virus vivant atténué contre le zona au moins deux semaines, et mieux encore, au moins quatre semaines avant d'entreprendre son traitement par l'inflximab. Madame M. devrait être vaccinée même si elle ne se souvient pas d'avoir eu la varicelle pendant son enfance, car la grande majorité des adultes canadiens ont été exposés au virus de la varicelle et du zona. Aucune épreuve sérologique n'est requise avant ou après la vaccination. Parce que le risque de zona récurrent est accru chez les adultes immunodéprimés, Madame M. devrait se voir proposer le vaccin contre le zona même si elle avait un antécédent de zona. Dans ce contexte, il faudrait attendre au moins un an après la résolution du zona, car il est probable que le vaccin ne conférerait pas de bienfait additionnel à l'immunité cellulaire naturellement accrue pendant l'année suivant l'épisode de zona. Le vaccin à virus vivant atténué contre le zona peut être administré le même jour que le vaccin contre l'influenza, le Pneu-P-23 et le Pneu-C-13.

Lectures suggérées :

1. Bombardier C, Hazlewood GS, Pooneh A, et coll. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Pharmacologic Management of Rheumatoid Arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: Part II Safety. *J Rheumatol* 2012; 39(8):1583-602.
2. Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien d'immunisation. Disponible à l'adresse <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php>.
3. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Addendum à la déclaration sur le vaccin inactivé trivalent contre l'influenza saisonnière : Recommandations concernant l'utilisation du vaccin antigrippal trivalent inactivé intradermique (VTI ID). Disponible à l'adresse <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-4/index-fra.php>.
4. McKittrick N, Frank I, Jacobson JM, White CJ, Kim D, Kappes R, et coll. Improved immunogenicity with high dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 2013; 158(1):19-26.
5. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur l'utilisation du vaccin conjugué contre le pneumocoque 13-valent (Pneu-C-13). Disponible à l'adresse <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/13vol39/acs-dcc-5/index-fra.php>.
6. Agence de la santé publique du Canada. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) – Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur l'utilisation du vaccin contre le zona. 2014. Disponible à l'adresse http://www.publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phaci-HP40-92-2014-fra.pdf.
7. Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis* 2008; 46(9):1459-65.

Shelly McNeil, M.D., FRCPC

Professeure de médecine, maladies infectieuses

Centre canadien de vaccinologie, IWK Health Centre

Halifax, Nouvelle-Écosse

Diva Miri, M.D.

Associée de recherche, Centre canadien de vaccinologie,

IWK Health Centre et Capital Health,

Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse

L'arthrite rhumatoïde et le zona

par Gordon Dow, M.D., FRCPC

Une femme âgée de 63 ans, atteinte depuis 12 ans de polyarthrite rhumatoïde (PR) séropositive traitée par le méthotrexate (MTX) par voie orale à 20 mg par semaine et par la prednisone à 7,5 mg à 10 mg par jour, consulte un médecin à cause d'une soudaine douleur exquise ressentie au côté gauche du front alors qu'elle se préparait à s'injecter un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). L'analgésique prescrit à la clinique sans rendez-vous se révèle inefficace et quatre jours après l'apparition de la douleur, la patiente constate la présence d'un érythème et de multiples vésicules sur le côté gauche du nez et du front. Vingt-quatre heures après l'apparition de ces lésions cutanées, la patiente se présente à son rendez-vous de suivi usuel chez son rhumatologue.

À au moins 90 % des adultes au Canada ont été atteints de l'infection par le virus de la varicelle et du zona (VZV) pendant leur enfance et ils sont donc à risque accru d'être atteints de l'herpès zoster, ou zona, causé par la réactivation du virus présent à l'état de latence dans les ganglions des nerfs sensoriels crâniens et de la racine dorsale. Chez l'adulte, le risque à vie d'être atteint du zona est de 20 à 30 %; au Canada, le taux d'incidence est d'environ 130 000 cas par année¹. Le risque s'accroît avec le vieillissement, un trauma local, le stress psychologique, les troubles immunosuppresseurs et les médicaments immunosuppresseurs. Le zona est une préoccupation importante pour les patients atteints de PR et pour leurs soignants à cause de la grave invalidité qu'entraînent la névrite aiguë et la névralgie postherpétique (NPH). La NPH est la séquelle la plus notable du zona. On la définit en général comme la persistance de la douleur durant plus de quatre semaines suivant la résolution des lésions cutanées, mais cette définition est arbitraire et elle varie selon les études. La NPH est rare chez les personnes de moins de 60 ans et sa fréquence n'est pas plus élevée chez l'hôte immunodéprimé. L'incidence de la NPH serait moins grande chez les personnes traitées par des inhibiteurs du TNF².

Un risque plus élevé de zona chez les patients atteints de PR?

Plusieurs études de population récentes³⁻⁸ menées auprès de patients atteints de PR ont montré que le taux d'incidence brute du zona était d'environ 10 cas pour 1 000 années-patients. Cela correspond au double du risque observé dans la population non atteinte de PR après la correction pour tenir compte de l'âge⁴. Ce risque accru n'est pas simplement attribuable au traitement par les antirhumatismaux qui modifient l'évolution de la maladie (ARMM) immunosuppresseurs. En effet, on a observé un taux d'incidence de 8 pour 1 000 années-patients chez des patients atteints de PR ne recevant qu'un traitement de faible intensité, comparativement à des taux de 11,2 et de 10,6 pour 1 000 années-patients chez d'autres patients traités en vue de maîtriser une

PR de modérée à grave, respectivement⁶. Le risque de zona dans la population générale est de 3 à 4 cas pour 1 000 années-patients^{4,9}. Ces données donnent à penser que la dysrégulation immunitaire causée par la PR elle-même est reliée à un accroissement du risque de zona.

Quels médicaments immunosuppresseurs accroissent le risque de zona?

Le traitement par les corticostéroïdes (CS) est indéniablement relié à la réactivation du VZV, et ce, de manière proportionnelle à la dose. Par contre, l'effet du traitement par les ARMM est moins certain, ce qui s'explique en partie par le facteur de confusion du traitement concomitant par les CS dans les études de cohorte de grande envergure. Une étude cas-témoins emboîtés⁴ a montré que les CS pour la voie orale affichaient le rapport de cotes de risque (RC) corrigé le plus élevé (2,51), tandis que le RC pour les ARMM biologiques était semblable à celui des ARMM classiques (1,54 vs 1,37). Le risque de zona était semblable, peu importe si le CS était administré en monothérapie ou en association avec un ARMM. Un accroissement significatif du risque de zona a été documenté dans le traitement par la cyclophosphamide, l'azathioprine, la prednisone, le léflunomide et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sélectifs de la COX-2, mais non dans le traitement par le MTX ou par les ARMM biologiques³.

Pour l'heure, on ne sait pas avec certitude si le traitement par les ARMM biologiques accroît le risque de zona, comparativement aux ARMM classiques (Tableau 1). Une seule étude⁸ a mis en évidence un risque accru relié aux inhibiteurs du TNF lorsque les agents de cette classe sont évalués en association. Cette étude⁸ comportait d'importantes lacunes méthodologiques, notamment l'autodéclaration des patients dans la recherche de cas, ainsi que le recrutement de patients de cliniques hospitalières pour former la cohorte traitée par des ARMM biologiques, comparativement à des cliniques communautaires pour recruter les sujets témoins. Les analyses de sous-groupes de plusieurs études ont par ailleurs montré un risque accru relié à des ARMM

Tableau 1

Comparaison entre les ARMM biologiques et les non biologiques : Un risque accru de zona?³⁻⁸

Auteur	Modèle	Cas de PR dans la cohorte	Incidence du zona pour 1 000 années-patients	Risque de zona relié aux ARMM biologiques (analyse de groupes) vs ARMM non biologiques	Risque de zona relié aux CA	Analyse de sous-groupes
Wolfe, 2006 ³	Enquête de cohorte prospective	10 614	13,2	Aucune hausse	Hausse	↓ risque – adalimumab
Smitten, 2007 ⁴	Base de données de réclamations, cas-témoins emboîtés	122 272	9,8	Aucune hausse	Hausse	Non étudiés
Strangfeld, 2009 ⁵	Registre des ARMM biologiques, étude prospective	5 040	8,3	Aucune hausse	Hausse	↓ risque – étanercept
McDonald, 2009 ⁶	Base de données de réclamations, étude rétrospective	20 357	10,0	Aucune hausse	Hausse	↓ risque – étanercept et adalimumab
Winthrop, 2013 ⁷	Base de données de réclamations, étude rétrospective	36 212	12,2	Aucune hausse	Hausse	Risque semblable entre les anti-TNF
Galloway, 2013 ⁸	Registre biologique, étude prospective	15 554	14,2	Hausse	Non divulgué	↑ risque – infliximab

biologiques en particulier, notamment l'infliximab (voir le Tableau 1). À ce jour, le poids de la preuve montre que le risque de zona ne diffère pas vraiment entre les ARMM biologiques et les ARMM classiques, et que la menace vient plutôt du traitement par les CS.

Devrait-on vacciner les patients atteints de PR contre le zona?

On ne connaît pas l'efficacité du vaccin contre le zona chez les patients atteints de PR parce que les personnes immunodéprimées étaient exclues des deux plus grandes études d'observation^{10,11} menées avec ce vaccin. Dans ces deux études^{10,11}, la vaccination a réduit le risque de zona de 51 % (3,3 % vs 1,6 %)¹⁰ chez les adultes en santé âgés de plus de 60 ans, et de 70 % (0,88 % vs 0,27 %) chez les adultes âgés de 50 à 59 ans¹¹. L'étude *Shingles Prevention Study* (SPS)¹⁰ a montré que le vaccin a été bien toléré et qu'il a entraîné des manifestations indésirables au point d'injection chez 48 % des sujets vaccinés, comparativement à 16 % des sujets ayant reçu le placebo.

Les résultats de l'étude SPS¹⁰ révèlent également une réduction de 67 % de la fréquence de la NPH (0,1 % vs 0,4 %). D'après cette étude¹⁰, il fallait vacciner 59 patients pour prévenir un seul cas de zona sur trois ans, et il fallait vacciner 364 pour prévenir un seul cas de NPH. Le suivi de plus longue durée d'un sous-groupe de patients de l'étude SPS nous apprend que l'écart significativement statistique de l'effet protecteur contre la NPH avait disparu après la troisième année suivant la vaccination et après la sixième année dans le cas de la protection contre le zona¹².

Au cours d'une étude de cohorte rétrospective récente¹³, on a examiné 463 541 dossiers de prestataires de Medicare

(régime d'assurance maladie) atteints d'une maladie d'étiologie immunitaire. Les résultats montrent une réduction de 40 % de la fréquence du zona (rapport des risques instantanés [RRI] 0,61; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,52 à 0,71) sur deux ans, ce qui donne à penser que le vaccin est efficace chez des sujets immunodéprimés.

Parmi les obstacles à la vaccination, on note le coût du vaccin (environ 200 \$), les pénuries récentes et l'efficacité modeste du vaccin; en outre, le vaccin doit être congelé pour la conservation et le transport. Étant donné que le risque de zona est deux à trois fois plus élevé dans la population atteinte de PR, que cette infection entraîne un important risque d'invalidité et qu'elle semble sensible au vaccin, on devrait proposer la vaccination aux personnes atteintes de PR âgées de 50 ans ou plus après avoir discuté avec elles des avantages et des inconvénients.

Devrait-on vacciner les patients ayant un antécédent de zona?

Dans les essais cliniques avec le vaccin, on a admis des patients sans égard à la présence ou à l'absence d'un antécédent de zona. Une étude récente¹⁴ a montré que la vaccination contre le zona ne conférait aucun bienfait additionnel chez des personnes ayant un antécédent documenté de zona au cours des deux années précédentes, ce qui permet de croire que l'infection naturelle stimule l'immunité cellulaire contre le VZV.

Quand devrait-on vacciner les patients atteints de PR contre le zona?

Dans des conditions idéales, on devrait proposer le vaccin

contre le zona aux patients atteints de PR au plus tard deux semaines avant d'amorcer le traitement immunosuppresseur. Selon la règle établie, il était interdit d'administrer des vaccins vivants aux patients qui recevaient un traitement par les ARMM ou par la prednisone à des doses de 20 mg ou plus par jour. Selon des données récentes, le risque vaccinal est faible en présence d'un traitement par les ARMM classiques et la vaccination de ce sous-groupe de patients est maintenant autorisée¹⁵.

Les auteurs d'une étude¹³ ont répertorié 633 patients ayant reçu le vaccin contre le zona pendant leur traitement par des ARMM biologiques; ces patients n'ont manifesté aucun signe de zona ni de varicelle pendant les 42 jours suivant la vaccination. Ce résultat ne rassure que partiellement parce que les bases de données de réclamations de prestations ne tiennent pas compte des complications vaccinales. Nous avons décrit le cas d'un patient atteint d'un zona circonscrit induit par le vaccin pendant le traitement par l'infliximab (document soumis pour publication). Une nécrose rétinienne causée par le VZV a été décrite chez deux patients immunodéprimés qui avaient reçu le vaccin contre le zona¹⁶. À ce stade, on ne peut recommander la vaccination contre le zona pendant que les patients reçoivent un traitement par les ARMM biologiques. D'après les données connues, il semblerait prudent d'interrompre ce traitement pendant l'équivalent de trois demi-vies et de reprendre le traitement par les ARMM biologiques deux semaines après la vaccination.

Retour à notre cas clinique

Le traitement du zona dès le stade précoce accélère la résolution des lésions et diminue la gravité de la névrite aiguë, mais l'effet sur le risque de NPH pourrait être négligeable. Le traitement confère les plus grands bienfaits cliniques lorsqu'il est instauré moins de 72 heures après l'apparition des lésions cutanées, en particulier chez les personnes de plus de 50 ans, car elles sont sujettes à des algies plus persistantes. L'instauration sans délai du traitement chez les patients immunodéprimés ou chez le patient atteint d'un zona ophtalmique revêt une importance capitale en raison du risque accru de complications. Ces patients devraient recevoir un traitement antiviral même s'ils consultent le médecin après le délai de 72 heures.

Le patient immunodéprimé atteint d'un zona disséminé ou le patient touché par un zona qui menace la vue devrait être hospitalisé afin de lui administrer l'acyclovir par voie intraveineuse à 10 mg/kg, 3 fois par jour pendant 7 jours. Dans les cas de zona ophtalmique, les patients doivent recevoir des CS topiques en collyre et ils doivent être évalués par un ophtalmologiste. Pour traiter les patients non atteints d'un zona ophtalmique ou ne manifestant pas d'autres complications, nous recommandons d'administrer le valacyclovir à 1 000 mg 3 fois par jour, ou le famciclovir à 500 mg trois fois par jour, pendant 7 jours. Ces médicaments sont préférables

à l'acyclovir pour la voie orale à cause de la faible biodisponibilité de ce dernier et de la posologie plus fréquente.

La meilleure stratégie pour soulager la névrite aiguë est d'instaurer rapidement le traitement antiviral et d'administrer l'amitriptyline à dose faible (25 mg par jour). L'adjonction de CS ou de la gabapentine ne confère pas de bienfaits.

Notre patiente s'est complètement rétablie après avoir été traitée par le valacyclovir à 1 000 mg 3 fois par jour, par l'amitriptyline à 25 mg au coucher, et un CS ophtalmique topique sous la surveillance d'un ophtalmologiste.

Références :

1. Brissou M, Pellissier JM, Camden S, et coll. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Hum Vaccin* 2008; 4(3):238-45.
2. Javed S, Kamili QU, Mendosa N, et coll. Possible association of lower rate of postherpetic neuralgia in patients on anti-tumor necrosis factor-alpha. *J Med Virol* 2011; 83(11):2051-5.
3. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatol* 2006; 45(11):1370-5.
4. Smitten A, Choi H, Hochberg M, et coll. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2007; 57(8):1431-8.
5. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et coll. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301(7):737-44.
6. McDonald J, Zeringue A, Caplan L, et coll. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2009; 48(10):1364-71.
7. Winthrop K, Baddley J, Chen L, et coll. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA* 2013; 309(9):887-95.
8. Galloway J, Mercer L, Moseley A, et coll. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(2):229-34.
9. Rimland D, Moanna A. Increasing incidence in herpes zoster among veterans. *Clin Infect Dis* 2010; 50(7):1000-5.
10. Oxman M, Levin M, Johnson G, et coll. Shingles prevention study group. A vaccine to prevent herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352(22):2271-84.
11. Schmader K, Levin M, Gnann J, et coll. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54(7):922-8.
12. Schmader K, Oxman M, Levin M, et coll. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* 2012; 55(10):1320-8.
13. Zhang J, Xie F, Delzell E, et coll. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012; 308(1):43-9.
14. Tseng H, Chi M, Smith N, et coll. Herpes zoster vaccine and the incidence of recurrent herpes zoster in an immunocompetent elderly population. *J Infect Dis* 2012; 206(2):190-6.
15. Bombardier C, Hazlewood G, Akhavan P, et coll. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: Part II safety. *J Rheumatol* 2012; 39(8):1583-602.
16. Charkoudian LD, Kaiser GM, Steinmetz RL, Srivastava SK. Acute retinal necrosis after herpes zoster vaccination. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(11):1495-7.

Gordon Dow, M.D., FRCPC
Professeur adjoint de clinique, médecine,
Université Dalhousie
Section des maladies infectieuses,
L'Hôpital de Moncton,
Moncton, Nouveau-Brunswick

Dix points essentiels que les rhumatologues devraient connaître, mais ne connaissent peut-être pas à propos de la tuberculose

par Michael Gardam, M.D., C.M., M. Sc., FRCPC, et Kamran Khan, M.D., MPH, FRCPC

Notre clinique de tuberculose (TB) accueille un très grand nombre de patients orientés par des rhumatologues. Ces demandes de consultation sont faites principalement pour des patients candidats à un traitement immunosuppresseur par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- α) ou par d'autres médicaments. Nous recevons aussi, quoique en moins grand nombre, des patients atteints de TB active des os et des articulations. À la lumière de notre expérience des 10 dernières années, nous avons retenu 10 points essentiels que nous jugeons importants de partager avec nos collègues rhumatologues.

1. Test cutané à la tuberculine

Le test cutané à la tuberculine (TCT) manifeste un taux de sensibilité élevé chez les sujets immunocompétents et nous le considérons comme l'épreuve de choix pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL) chez ces patients. Toutefois, ce test doit être exécuté, interprété et noté correctement parce que des résultats faussement positifs et négatifs risquent d'avoir des conséquences graves. Une induration dont le diamètre est de ≥ 5 mm établit un résultat positif pour ITL chez des patients candidats au traitement par un anti-TNF- α ou qui reçoivent déjà ce traitement. Par contre, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) qui sont traités par des antirhumatismaux qui modifient l'évolution de la maladie (ARMM) non stéroïdiens classiques comme le méthotrexate, le diamètre de l'induration doit être d'au moins 10 mm.

2. Tests de libération d'interféron gamma

Il se pourrait que la spécificité du TCT soit amoindrie chez des sujets ayant reçu le vaccin bacille de Calmette-Guérin (BCG), en particulier s'ils ont été vaccinés après l'âge de cinq ans. Les tests de libération d'interféron gamma (TLIG) pourraient donc être utilisés dans ces cas en raison de leur taux de spécificité plus élevé que celui du TCT.

3. Résultats positifs au TCT

En général, l'immunisation par le vaccin BCG durant la première année de vie n'explique pas des résultats positifs au TCT à l'âge adulte. Étant donné qu'on administre ce vaccin immédiatement après la naissance dans de nombreux pays, nous ne tenons que rarement compte de ce facteur lorsque nous interprétons un TCT positif.

4. Sensibilité des tests

Le taux de sensibilité du TCT est moindre chez les sujets immunodéprimés. Le test T-Spot-TB (TLIG) est plus sensible que le TCT, mais il est indisponible dans de nombreuses régions. Comme c'est le cas pour le TCT, la sensibilité du test Quantiferon Gold (TLIG) n'est pas optimale chez des sujets immunodéprimés.

5. Infection tuberculeuse latente

Il n'existe pas d'épreuve diagnostique de référence pour dépister une ITL. Lorsque le TCT et le TLIG produisent des résultats contradictoires, il importe de les interpréter en tenant compte du contexte épidémiologique et des facteurs de risque cliniques de TB.

6. Facteurs de risque

Le diamètre d'au moins 5 mm de l'induration en réaction au TCT choisi comme valeur seuil pour établir un diagnostic d'ITL chez les patients candidats au traitement par des anti-TNF- α pourrait soulever certains problèmes : de nombreux patients soumis à ce test de dépistage ne présenteront aucun facteur de risque de TB, mais ils devront néanmoins se soumettre au TCT avant de recevoir un traitement anti-TNF- α . On déconseille en général de procéder à un dépistage chez des patients n'ayant aucun facteur de risque, car la valeur de prédiction positive est extrêmement faible (c.-à-d. que la plupart des TCT positifs ne témoigneraient pas d'une ITL). Les conclusions d'une analyse décisionnelle récente appuient ce principe, même si nous sommes conscients qu'il existe des considérations médico-légales qui motivent le dépistage dans cette population de patients.

7. Corticostéroïdes

Le traitement à l'aide de corticostéroïdes (CS) accroît également le risque de réactivation de la TB. L'administration d'une dose de CS équivalente à 15 mg de prednisone durant plus d'un mois devrait être considérée comme accroissant le risque de réactivation de la TB. Si possible, ces patients devraient subir un test de dépistage de l'ITL avant d'entreprendre un traitement immunosuppresseur.

8. Infection tuberculeuse latente

En cas d'infection tuberculeuse latente (ITL), l'isoniazide (à 5 mg/kg jusqu'à la dose maximale de 300 mg par jour) pendant 9 mois ou la rifampine (à 10 mg/kg jusqu'à la dose maximale de 600 mg par jour) pendant 4 mois sont considérées comme des traitements adéquats. Ces deux modalités de traitement nécessitent une surveillance régulière par des épreuves de la fonction hépatique, en particulier chez les patients qui reçoivent des médicaments hépatotoxiques en concomitance. Il est vital d'écartier un diagnostic de TB active avant d'instaurer le traitement de l'ITL.

9. Préoccupations thérapeutiques

Parce qu'elle est un puissant inducteur du cytochrome P450, la rifampine accroît le métabolisme des CS de manière significative et elle risque de déclencher une crise de la maladie d'Addison chez certains patients qui reçoivent un traitement de longue durée par les CS.

10. Diagnostic juste

Pensez à la TB comme une cause de l'arthrite monoarticulaire progressive chronique lorsque le contexte évoque une telle étiologie (p. ex. un patient né dans un pays où la TB est

endémique). Ordonner des cultures mycobactériennes des liquides ou des tissus, ou des deux peut grandement aider à établir le diagnostic.

Lectures suggérées :

1. Société canadienne de thoracologie et l'Agence de santé publique du Canada. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^e édition. Disponible à l'adresse : <http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca/normes-antituberculeuse-2013>.
2. Farhat M, Greenaway C, Pai M, et coll. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(11):1192-204.
3. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et coll. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37(1):88-99.
4. Hazlewood GS, Naimark D, Gardam M, et coll. Prophylaxis for latent tuberculosis infection prior to anti-TNF therapy in low-risk elderly patients with rheumatoid arthritis: A decision analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(11):1722-31.

Michael Gardam, M.D., C.M., M. Sc., FRCPC
Professeur agrégé de médecine, Université de Toronto
Consultant en maladies infectieuses,
Directeur, Prévention et contrôle des infections,
University Health Network et Women's College Hospital
Directeur, Ignite Consulting
Directeur médical, Clinique de la tuberculose, Hôpital Toronto
Western
Toronto, Ontario

Kamran Khan, M.D., MPH, FRCPC
Professeur agrégé, Département de médecine,
Division des maladies infectieuses, Université de Toronto
Clinicien-chercheur, Département de médecine,
Division des maladies infectieuses, Li Ka Shing Knowledge
Institute, Hôpital St. Michael's, Toronto, Ontario

Concours de photos 2014

Nous voulons voir des gens et découvrir des lieux!

N'oubliez pas les piles ou le chargeur de votre appareil photo pour le 9^e concours de photos annuel de la SCR, à Whistler, en Colombie-Britannique. Soumettez vos meilleures **clichés de lieux ou de gens** par voie électronique d'ici **le 1^{er} avril 2014** et vous courrez la chance de gagner un sac à dos de la SCR!

Veillez soumettre vos photos à Katia Ostrowski, à l'adresse katiao@sta.ca

Les photos gagnantes seront publiées dans le numéro d'été 2014 du *JSCR*.



A photograph of a woman with short, styled grey hair and a young girl with blonde hair tied back, sitting on a sandy beach. They are both wearing dark swimsuits; the girl's has white polka dots. They are leaning forward, smiling at each other, with their hands resting on their knees. The background is a clear blue body of water. A dark blue horizontal band is overlaid across the middle of the image, containing white text.

SOYEZ «CELECTIF»

DÉCOUVREZ CelebrexPro.ca

Voyez si vous pouvez obtenir des **échantillons gratuits**
et découvrez pourquoi CELEBREX est
l'AINS le **plus** distribué au Canada¹

dans la prise en charge de la douleur et de l'inflammation

CHOISISSEZ CELEBREX^{MD}

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE:

- Pour soulager les symptômes associés à:
 - l'arthrose;
 - la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte;
 - la spondylarthrite ankylosante.
- Pour soulager à court terme (≤ 7 jours) la douleur aiguë modérée ou grave causée entre autres par: les traumatismes des tissus mous et les traumatismes musculosquelettiques, y compris les entorses; la chirurgie orthopédique; une extraction dentaire.

Chez les patients présentant une vulnérabilité accrue aux effets indésirables cardiovasculaires et/ou digestifs, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des AINS devraient être envisagées en première intention.

Afin de réduire au minimum le risque potentiel d'effets indésirables, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pour la durée de traitement la plus courte possible.

CELEBREX n'a PAS D'EFFET sur la maladie ni sur son évolution.

CONTRE-INDICATIONS:

- Le contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien
- Durant le troisième trimestre de la grossesse
- L'allaitement
- Une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée
- Des antécédents de réactions de type allergique aux sulfamides
- Des antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

- Un ulcère gastrique, duodénal ou gastroduodénal en poussée évolutive ou une hémorragie gastro-intestinale évolutive
- Une hémorragie vasculaire cérébrale
- Une maladie intestinale inflammatoire
- Une dysfonction hépatique grave ou une hépatopathie évolutive
- Une insuffisance rénale grave ou une néphropathie qui s'aggrave
- Une hyperkaliémie avérée
- Les personnes de moins de 18 ans

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES:

- **Risque de manifestations indésirables cardiovasculaires:** cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA)
 - Certains AINS sont associés à une fréquence accrue de manifestations indésirables cardiovasculaires qui peuvent être mortelles.
 - Les AINS peuvent favoriser une rétention sodique, ce qui peut faire augmenter la tension artérielle ou exacerber une insuffisance cardiaque existante.
- **Risque de manifestations gastro-intestinales indésirables:** les AINS sont associés à une fréquence accrue de manifestations comme des ulcérations, des perforations, des obstructions et des hémorragies.
- **Risque durant la grossesse:** la prudence est de mise durant les premier et deuxième trimestres.

AUTRES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS PERTINENTES:

- Pas recommandé en association avec d'autres AINS (à l'exception de l'AAS à faible dose)
- Risque chez les patients ayant une atteinte rénale
- Surveillance de la tension artérielle, de la fonction rénale et de la vue
- Prise concomitante de warfarine
- Dyscrasies sanguines
- Anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique
- Risque accru d'hyperkaliémie
- Réactions d'hypersensibilité: réaction anaphylactoïde, intolérance à l'AAS, réaction croisée entre les AINS, réactions cutanées graves
- Effets indésirables neurologiques
- Vue brouillée ou baisse de l'acuité visuelle
- Altération possible de la fertilité
- Métaboliseurs lents de la CYP 2C9
- Association entre certains AINS et des symptômes urinaires persistants, une hématurie ou une cystite
- Dans de rares cas, méningite aseptique avec certains AINS

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS:

Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse http://www.pfizer.ca/fr/our_products/products/monograph/125 pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été mentionnés dans le présent document. **Vous pouvez également obtenir la monographie complète du produit en composant le 1-800-463-6001.**

Référence: 1. Données d'IMS, octobre 2012 – mars 2013. Marché des AINS, données mensuelles, ordonnances.



©2013

Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

M.D. de Pfizer Inc., utilisée sous licence
CELEBREX, M.D. de G. D. Searle LLC
Pfizer Canada Inc., licencié



Ensemble, vers un monde en meilleure santé™

CÉLÉCOXIB

CELEBREX^{MD}

MAINTENANT OFFERT



Pr Simponi[®] I.V.
(golimumab) solution pour perfusion

Adressez-vous à votre représentant Janssen
pour de plus amples renseignements.

Marques de commerce utilisées sous licence.
© 2014 JANSSEN Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.ca

SJA140022F

