

Dorsalgies atypiques associées à une granulomatose avec polyangéite

Alexandre Jacquerie¹, Elodie Georges¹, Charlotte Van Ende², Gabriela Migali², Benoit Ghaye³, Michel Lambert¹

Atypical back pain as a manifestation of granulomatosis with polyangiitis (GPA)

We report the case of a 43-year-old woman presenting with atypical back pain caused by a tumor-like paraspinal mass. This turned out to be a rare presentation of granulomatosis with polyangiitis (GPA) or Wegener's disease.

KEY WORDS

Back pain, tumor-like mass, thoracic spine lesion, GPA

Nous rapportons le cas d'une patiente de 43 ans se présentant pour des dorsalgies atypiques causées par une masse pseudo-tumorale paravertébrale confirmée à la biopsie, présentation rare de granulomatose avec polyangéite (GPA).

OBSERVATION

Une femme de 43 ans, connue pour un antécédent de granulomatose avec polyangéite (GPA), à ANCA de type anti-PR3 (pANCA), est hospitalisée pour bilan de dorsalgie sévère.

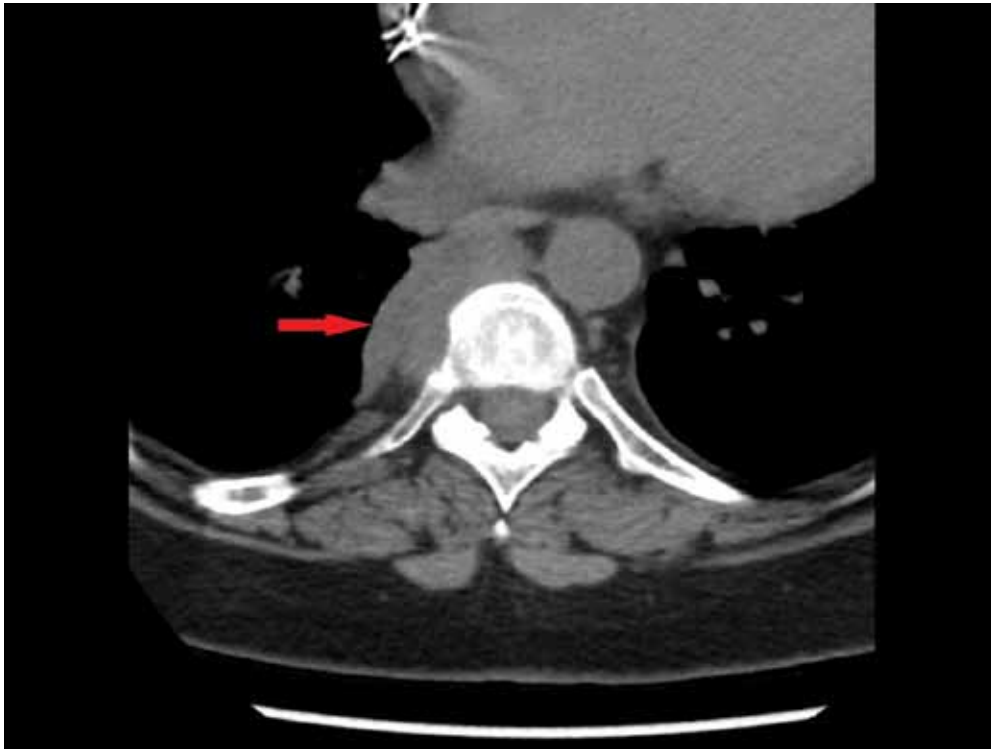
Le diagnostic de GPA avait été établi voici 6 ans, sur base de plaintes ORL typiques et d'une atteinte rénale avec protéinurie et hématurie microscopique, un infarctus splénique ainsi qu'une occlusion de l'artère rétinienne droite (titre pANCA : 191 UI/l). La patiente avait été traitée par des bolus des corticostéroïdes associés à un traitement mensuel par cyclophosphamide pendant 6 mois relayé par azathioprine. Une résolution clinique avait été constatée ainsi qu'une diminution du titre des pANCA. L'azathioprine a été arrêté deux ans plus tard suite à une toxicité hépatique. Le traitement par immunosuppresseurs a été relayé par de l'acide mycophénolique associé à une corticothérapie orale à faible dose (methylprednisolone 4mg/j)

Deux mois avant l'admission, la patiente présente des dorsalgies d'intensité croissante, nécessitant un traitement antalgique morphinique. Dans la biologie, on retient une élévation de la CRP (29 mg/dl) et une réascension du taux de pANCA (43 UI/L). La tomodensitométrie (TDM) (Image 1) révèle une lésion fusiforme paravertébrale droite, s'étendant de la 9^{ème} vertèbre thoracique à la première vertèbre lombaire, avec respect des structures osseuses, vasculaires et nerveuses. La taille est mesurée à 22x52x75mm. Le TEP-TDM (Image 2), montre le caractère hypermétabolique de la masse identifiée.

Sous contrôle TDM, une ponction-biopsie à l'aiguille coupante 16G révèle un tissu fibro-adipeux siège d'une réaction inflammatoire floride constituée de nombreux macrophages épithélioïdes formant des massifs granulomateux.

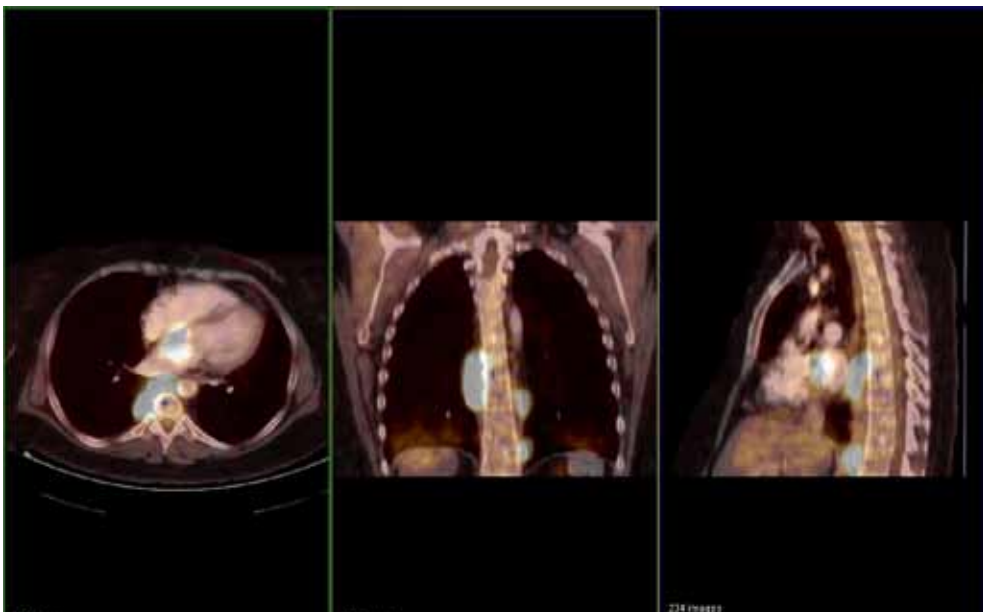
Vu le caractère symptomatique de la lésion, une corticothérapie intraveineuse à haute dose (Solu-Médrol® 500mg pendant 3 jours) associée à du cyclophosphamide (cure mensuelle de 1500mg pendant 6mois) est initiée. Les six mois de traitement ont permis un amendement des douleurs avec sevrage de tout traitement antalgique. Sur le plan biologique, on observe une normalisation des marqueurs inflammatoires

Image 1 : TDM thoracique, vue axiale centrée sur la colonne thoracique



Au sein de la graisse paravertébrale, mise en évidence d'une formation de densité tissulaire située sur le versant antéro-latéral droit du corps vertébral de Th9 (flèche). Absence d'infiltration des structures avoisinantes.

Image 2 : 18F-TEP-TDM, vues axiale, frontale et sagittale



Nette captation du traceur (SUV : 10.1) au sein de la masse paravertébrale droite décrite sur l'image 1.

et une diminution du taux de pANCA (7 UI/L). Cependant, au niveau radiologique, le contrôle TDM montre la persistance de la lésion paravertébrale, sans évolution de taille. Sur cette même période, nous ne notons pas de nouvelle manifestation de la GPA.

DISCUSSION

La granulomatose avec polyangéite (GPA) est une vasculite systémique rare, granulomateuse et nécrosante. Elle se caractérise dans sa forme typique par une atteinte ORL, pulmonaire et rénale. Une atteinte articulaire, ainsi qu'une atteinte neurologique sont également décrites.

Dans de plus rares cas comme dans notre observation, la maladie peut se présenter sous forme de lésions inflammatoires infiltratives granulomateuses pouvant prendre un aspect pseudo-tumoral et se développer dans

différentes localisations comme le système nerveux central et les cavités orbitaires. Quelques rares cas d'atteintes médiastinales et rétropéritonéales avec développement de masses paravertébrales pseudotumorales ont été décrits dans la littérature (1,2). Les particularités de ces lésions sont souvent une localisation droite, avec absence de compression sur les structures environnantes (nerveuse, vasculaire, osseuse) (3). Elles sont souvent asymptomatiques, et dès lors probablement sous-estimées. Une biopsie est nécessaire tant pour établir le diagnostic que pour exclure les autres diagnostics. Dans le diagnostic différentiel, il faut exclure des maladies néoplasiques, des pathologies infectieuses, en particulier la tuberculose, des maladies granulomateuses comme la sarcoïdose, des pseudo-tumeurs inflammatoires et l'histiocytose. Sous traitement immunosuppresseur, une régression de taille des masses est possible mais non constante.

RÉFÉRENCES

1. Izzedine H, Servais A *et al.* Retroperitoneal fibrosis due to Wegener's granulomatosis : a misdiagnosis as tuberculosis. *Am J Med* 2002; 113 :164-166.
2. Aslangul E, Ranque B *et al.* Pseudotumoral retroperitoneal fibrosis and localized vasculitis with very high serum levels of anti-PR3 ANCA. *Am J Med* 2003 ; 115 :250-252.
3. Barreto P, Pagnoux *et al.* Dorsal vertebral lesions in Wegener granulomatosis : Report on four cases. *Joint Bone Spine* 2011 ; 78 : 88-91.

Notes

AL et EG ont contribué de manière similaire à ce rapport de cas.

Conflit d'intérêt

Aucun

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Médecine interne, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain
- ² Service de Néphrologie, CMSE Namur
- ³ Service de Radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain.

CORRESPONDANCE

Mr ALEXANDRE JACQUERIE

Université catholique de Louvain - Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine interne
Avenue Hippocrate 10 B-1200 Bruxelles
alexandre.jacquerie@student.uclouvain.be.

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. *Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore. **4. DONNÉES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : **Monothérapie** Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. **Association** En association avec d'autres hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les différentes associations). **4.2 Posologie et mode d'administration** **Posologie** **En monothérapie** La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. **En association** La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, tels que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance de la glycémie. Une auto-surveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale. **Patients âgés** Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant très limitée (voir rubrique 5.1), la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients. **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR [par CKDEPI] < 30 ml/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale terminale étant très limitée, Trulicity n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Dans les études de phases II et III réalisées, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; rare : ≥ 1/10 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

| | PRIX PUBLIC |
|--------------------|-------------|
| 4 x 1,5 mg/0,5 ml | 111,93 € |
| 4 x 0,75 mg/0,5 ml | 111,93 € |



trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire

Diabète de type 2



Une injection hebdomadaire ⁽¹⁾



Un stylo prêt à l'emploi sans reconstitution ⁽²⁾



Diminution de l'HbA_{1c} comparable avec liraglutide aux doses les plus hautes ⁽¹⁾

UNE PREMIÈRE OPTION
après échec aux antidiabétiques oraux

100% remboursé en trithérapie [§]



| Classe de système d'organe | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
|--|---|---|-------------------------------|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypoglycémie* (en cas d'utilisation concomitante avec de l'insuline prandiale, de la metformine [†] ou de la metformine plus glibépride) | Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone) | |
| Affections gastro-intestinales | Nausée, diarrhée, vomissement [†] , douleur abdominale [†] | Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation | Pancréatite aiguë |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Fatigue | Réactions au site d'injection |
| Investigations | | Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1er degré | |

* Hypoglycémie symptomatique documentée et glycémie ≤ 3,9 mmol/l[†] Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % et 10,9 % ; les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisées en association avec un sulfamide hypoglycémiant (plus metformine) ont été de 39,0 % et de 40,3 % ; les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère a été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide utilisé en association avec de l'insuline prandiale aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg ; les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Immunogénicité** Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antimédicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurelles des portions GLP1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimédicament dulaglutide sur les changements de l'HbA_{1c}. **Hypersensibilité** Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimédicament dulaglutide. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; ils ont généralement diminué d'intensité légère. **Arrêt du traitement suite à un effet indésirable** Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B- 1060 Bruxelles (site web : www.afmps.be ; adresse e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be), ou au Luxembourg, via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L- 2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : jan 2016. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. Trulicity® Résumé des Caractéristiques du Produit. Janvier 2016.
2. Trulicity® Instructions pour l'utilisation. Janvier 2016.
[§] metformine + sulfonyles ou metformine + thiazolidinedione après au moins 3 mois de bithérapie et un contrôle insuffisant (HbA_{1c} > 7,5%)

