

# Réflexions

## Rhumatologiques

145

janvier  
2012  
Tome 16

### Dossier

## Lipides et rhumatismes inflammatoires



### Douleur

11<sup>ème</sup> Congrès annuel de la SFETD



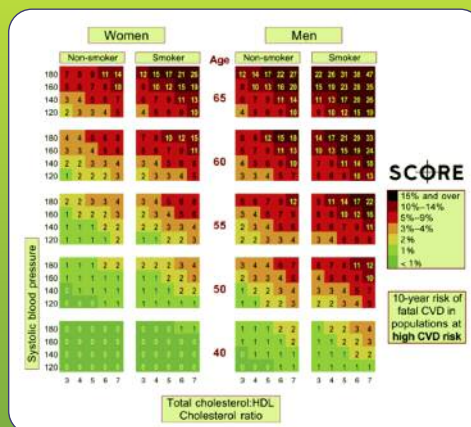
### Congrès SFR

Actualités sur la prise en charge  
de l'arthrose



### Réflexions d'artistes

Laurent Verron :  
Boule et Bill, mais plus encore...



Coordination scientifique :  
Éric Toussirot



## COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. AUDRAN, Angers	P. LE GOFF, Brest
B. BANNWARTH, Bordeaux	J. M. LE PARC, Boulogne
A. CANTAGREL, Toulouse	J. Y. MAIGNE, Paris
G. CHALES, Rennes	J. F. MAILLEFERT, Dijon
M. DOUGADOS, Paris	C. MARCELLI, Caen
L. EULLER-ZIEGLER, Nice	P. NETTER, Nancy
F. EULRY, Paris	X. PHELIP, Grenoble
R. GHOZLAN, Paris	J. POUREL, Vandœuvre les Nancy
A. KAHAN, Paris	M. REVEL, Paris
J. L. KUNTZ, Strasbourg	A. SARAUX, Brest
J.D. LAREDO, Paris	D. WENDLING, Besançon
X. LE LOËT, Rouen	

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Othmane MEJJAD, Rouen
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémie SELAM, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Philippe DUPONT, Paris	Elizabeth SOLAU-GERVAIS, Poitiers
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pierre KHALIFA, Paris	Eric THOMAS, Montpellier
Hervé de LABAREYRE, Les Lilas	Eric TOUSSIROT, Besançon
Françoise LAROCHE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris
Véra LEMAIRE, Paris	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
Thierry LEQUERRÉ, Rouen	
Marc MARTY, Créteil	

Rédacteurs en chef :	Didier CLERC, Le Kremlin Bicêtre
	Bernard CORTET, Lille
	Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
E-mail : la@jbhsante.fr  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL  
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1279-5690  
Commission paritaire : 0112 T 81080  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trim. 2012

Les articles de "Réflexions Rhumatologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

Adhérent au CESSIM

# S O M M A I R E

**3,4** Editio : Lipides et rhumatismes inflammatoires ———— *Éric Toussiot*

## DOSSIER

### LIPIDES ET RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

**5** Bilan lipidique et traitement ———— *F. Mougel, F. Schillo*

**11** Syndrome métabolique  
et rhumatismes inflammatoires chroniques ———— *Pascal Hilliquin*

**16** Bilan lipidique et polyarthrite rhumatoïde :  
influence des traitements ———— *Éric Toussiot*

### DOULEUR

**22** 11<sup>ème</sup> Congrès annuel de la SFETD ———— *Patrick Sichére*

### CONGRÈS SFR

**25** Actualités sur la prise en charge de l'arthrose ———— *Raphaële Seror*

### RÉFLEXIONS D'ARTISTES

**28** Laurent Verron : Boule et Bill, mais plus encore... ———— *Patrick Sichére*

## 9 A B O N N E M E N T

**30,31** R E N C O U T R E S . . .

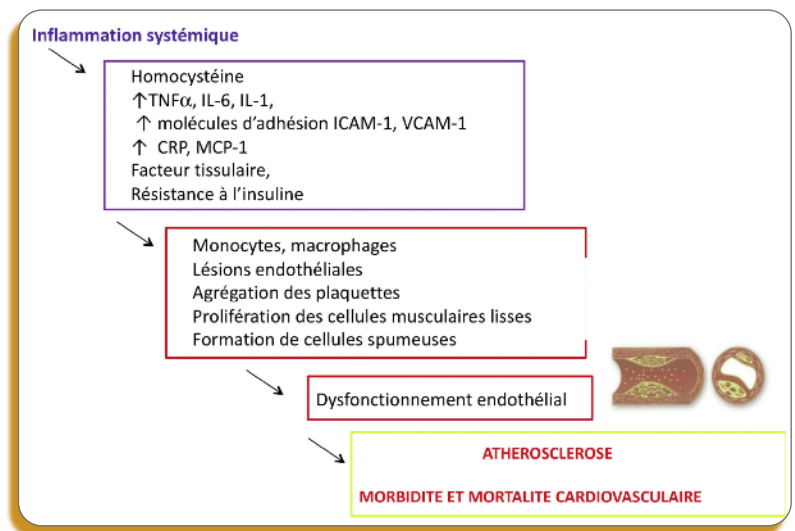
Il faut désormais considérer les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) comme étant des sujets à risque sur le plan cardio-vasculaire. Cette atteinte cardiovasculaire est illustrée par une mortalité qui est plus importante et plus précoce. Ainsi, le ratio standardisé de mortalité d'origine cardiovasculaire est de 1,49 dans une étude anglaise (intervalle de confiance à 95% : 1,21-1,77). Parallèlement, le risque de développer une insuffisance cardiaque dans la PR est le double de celui dans la population générale. La morbidité cardiovasculaire est donc aussi augmentée et le risque d'évènements cardiovasculaires est jugé comme étant équivalent à celui des patients diabétiques. Cette mortalité et morbidité cardiovasculaires s'expliquent par une prévalence de certains facteurs de risque classiques, mais aussi par d'autres facteurs spécifiques à la PR, notamment l'inflammation.

## Lipides et rhumatismes inflammatoires

sensible) était prédictif de façon indépendante de l'atteinte coronarienne. Dans la PR, les marqueurs inflammatoires sont associés à la mortalité d'origine cardiovasculaire et les modifications vasculaires comme l'épaisseur intima-média à la carotide. Ces données font donc considérer la PR comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière. La PR est caractérisée par la production d'un certain nombre de médiateurs pro-inflammatoires et notamment de cytokines comme l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-12 et le TNF $\alpha$ . Ces médiateurs interviennent dans la formation de la plaque d'athérome. L'inflammation systémique est associée au recrutement et à l'activation des monocytes et macrophages et à l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1), contribuant au dysfonctionnement endothélial. Le TNF $\alpha$  régule l'expression des molécules d'adhésion et favorise l'initiation de la plaque d'athérome; il est également impliqué dans la réaction inflammatoire responsable de la rupture de la plaque. L'IL-6 joue également un rôle dans la plaque d'athérome en augmentant l'expression des molécules d'adhésion. Cette cytokine est par ailleurs exprimée au niveau des macrophages et cellules spumeuses des plaques lipidiques (Figure 1).

Ce dossier thématique est consacré au bilan lipidique dans la PR. Il est en effet désormais recommandé de surveiller ce bilan chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques et notamment dans la PR.

L'inflammation est associée au développement de l'athérosclérose et ce à différentes étapes du processus pathologique. Cette relation est supportée par des études épidémiologiques qui ont clairement montré que le marqueur inflammatoire qu'est la CRP (et la CRP ultra-



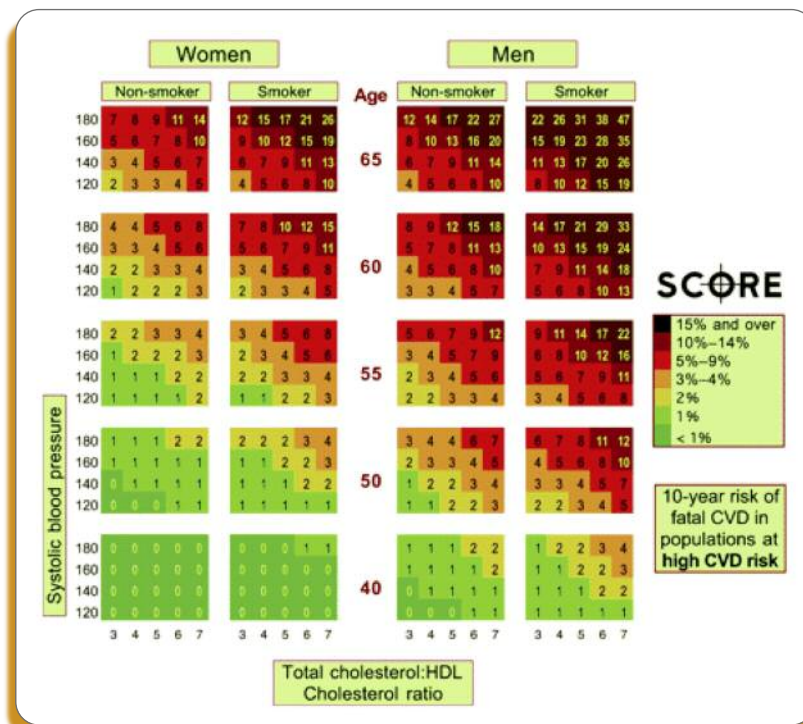
**Figure 1 :** Mécanismes conduisant aux lésions vasculaires et au développement de l'athérosclérose dans la polyarthrite rhumatoïde. L'inflammation systémique est à l'origine de la production de médiateurs inflammatoires comme les cytokines, les chimiokines, de molécules d'adhésion, de l'homocystéine et de modifications lipidiques. Ces médiateurs entraînent des lésions vasculaires, la prolifération des cellules musculaires lisses, la transformation des macrophages en cellules spumeuses, favorisant le dysfonctionnement endothélial et la formation de la plaque d'athérome (MCP-1 : monocyte chemoattractant protein -1).

**F.Mougel et F.Schillo** rappellent les éléments du bilan lipidique à surveiller, la classification des dyslipidémies ainsi que les mesures thérapeutiques à adopter en s'appuyant sur les recommandations nationales. Il est maintenant du ressort du rhumatologue de se préoccuper de la prise en charge des co-morbidités de la PR et notamment du risque cardiovasculaire, de l'évaluer et de proposer des mesures thérapeutiques adaptées.

**P. Hiliquin** aborde la question du syndrome métabolique dans la PR et les autres rhumatismes inflammatoires chroniques comme la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique, ce dernier étant surtout concerné. Le syndrome métabolique cumulant un certain nombre de facteurs de risque vasculaire, son dépistage et sa prise en charge sont donc hautement recommandés.

Le bilan lipidique occupe maintenant une place dans le bilan effectué régulièrement dans la prise en charge de la PR. **Le troisième article** de ce dossier fait le point sur le profil lipidique des patients atteints de PR et sur l'influence des traitements, traditionnels comme le méthotrexate, mais aussi les glucocorticoïdes et les agents biologiques, sur les paramètres lipidiques.

La prise en charge de la PR devient donc de plus en plus globale avec une préoccupation particulière pour les co-morbidités et le risque cardiovasculaire. Rappelons que l'EULAR a publié en 2010 dix recommandations spécifiques sur cette prise en charge, avec l'aide de certains indices d'évaluation du risque cardiovasculaire pour aider le clinicien dans son évaluation comme le SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (Figure 2).



**Figure 2 :** Equation de SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (prenant en compte le tabagisme, la pression artérielle systolique et le ratio cholestérol total/HDL cholestérol) permettant de calculer le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans.

## RÉFÉRENCES

1. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J et al. Rheumatoid arthritis : a disease associated with accelerated atherogenesis. *Arthritis Rheum*, 2005; 35: 8-17.
2. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H et al. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis; *j RHEUMATOL?* 1995; 22/ 1065-7.
3. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D et al. EULAR evidence based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 325-331.

## Bilan lipidique et traitement

F. MOUGEL, F. SCHILLO

Service d'Endocrinologie, C.H.U. Besançon

### résumé

Le risque cardiovasculaire est augmenté au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, responsable d'une morbidité et mortalité majorées. Un dépistage et une prise en charge des différents facteurs de risque cardiovasculaires sont donc essentiels lors de la prise en charge initiale de ces patients et lors de leur suivi. La recherche d'une dyslipidémie, plus fréquente dans cette population, en fait partie. Elle est réalisée par un dosage sérique du LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides à jeun. Des objectifs cibles de LDL-cholestérol sont définis dans les recommandations de l'ANAES de 2005 et sont fonctions de la présence d'autres facteurs de risque ou maladie cardiovasculaire associé(s), sachant que la polyarthrite rhumatoïde est aujourd'hui un « facteur de risque » considéré comme aussi important que le diabète. En cas de dyslipidémie, des mesures hygiéno-diététiques sont préconisées dans un premier temps. En cas d'objectif de LDL-cholestérol non atteint, une statine est le plus souvent prescrite en première intention, car permet en prévention primaire une réduction significative des événements cardiovasculaires. D'autres classes thérapeutiques existent et sont dans la plupart des cas prescrites en seconde intention et/ou en association.

### mots-clés

Rhumatisme inflammatoire  
Risque cardiovasculaire  
Dyslipidémie  
LDL-cholestérol,  
Statine

### Introduction

Le risque cardiovasculaire est augmenté au cours des rhumatismes inflammatoires, surtout dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) mais aussi le lupus érythémateux systémique et dans les spondylarthropathies. La pathologie cardiovasculaire qui en résulte est la cause principale de l'augmentation de la mortalité dans la polyarthrite rhumatoïde<sup>(1)</sup>. Pour exemples, les mortalités par cardiopathie ischémique et accidents ischémiques cérébraux sont augmentées respectivement de 59 et 52 % chez les patients présentant une PR par rapport à la population générale<sup>(2)</sup>. La morbidité cardiovasculaire est également augmentée dans ces pathologies et il a été démontré que la PR est un facteur de risque cardiovasculaire aussi important que le diabète<sup>(3)</sup>.

L'augmentation du risque cardiovasculaire est liée principalement au phénomène d'inflammation chronique, responsable de la formation de la plaque athérome d'une part, et potentialisant l'apparition des facteurs de risques traditionnels d'autre part, notamment la dyslipidémie qui a un rôle athérogène majeur<sup>(1)</sup>.

Les données sont plutôt contradictoires concernant le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète dont les prévalences semblent tout de même être plus élevées chez les patients présentant une PR<sup>(4)</sup>. Il est par contre établi que, au cours de la PR débutante et non traitée, il existe une altération du profil lipidique pouvant contribuer au sur-risque cardiovasculaire lié à la maladie: HDL-cholestérol abaissé, LDL-cholestérol et triglycéridémie augmentés mais avec cependant des données contradictoires dans certaines études<sup>(5,6)</sup>. A côté de ces variations quantitatives, des modifications qualitatives ont été retrouvées chez les patients atteints de PR. Il existe, en effet chez ces patients traités ou non, une augmentation de la proportion des LDL petites et denses comparativement aux sujets témoins, ces LDL étant plus oxydables et plus athérogènes que les LDL larges<sup>(7,8)</sup>. Le profil lipidique se rapproche ainsi des patients présentant un syndrome métabolique (défini par l'OMS en 1998 par un tableau associant obésité abdominale, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension artérielle).

L'activité physique est aussi moins présente chez ces patients, en lien principalement avec l'atteinte de l'appareil articulaire<sup>(9)</sup>, et les habitudes alimentaires plus éloignées des recommandations nutritionnelles comparativement aux sujets sans pathologies rhumatismales<sup>(10)</sup> augmentant ainsi le risque d'apparition d'un syndrome métabolique.

Enfin, certains traitements utilisés pour traiter les rhumatismes inflammatoires peuvent influencer sur le risque cardiovasculaire en modifiant les paramètres lipidiques. Par leur action sur l'activité de la maladie et l'inflammation, ces traitements peuvent améliorer le profil lipidique mais aussi avoir des effets inverses<sup>(4)</sup>.



## Définitions des dyslipidémies et classification

Le terme « dyslipidémies » regroupe l'ensemble des anomalies du métabolisme des lipides. L'alimentation apporte cholestérol et triglycérides, qui sont également synthétisés de façon endogène par le foie. Le cholestérol est principalement utilisé pour la synthèse des membranes cellulaires et des stéroïdes, les triglycérides ont un rôle de substrat énergétique.

Ils sont transportés dans le sang par des particules de densités variables :

- les LDL (*low density lipoprotein*) transportent le cholestérol du foie vers les cellules (LDL-cholestérol). Il correspond à la fraction athérogène du cholestérol. Celui-ci peut en effet s'accumuler dans la paroi artérielle, s'oxyder et entraîner une réponse inflammatoire inadaptée ayant pour conséquence l'athérosclérose ;
- les HDL (*high density lipoprotein*) transportent le cholestérol de la périphérie vers le foie (HDL cholestérol) où il est dégradé. Elles ont donc un rôle protecteur concernant l'athérosclérose par « élimination » du cholestérol circulant ;
- les VLDL (*very low density protein*) transportent les triglycérides synthétisés de façon endogène par l'organisme ;
- les chylomicrons transportent enfin les triglycérides exogènes apportés par l'alimentation.

La classification des dyslipidémies, internationale de Fredrickson, repose sur les données de l'électrophorèse des lipides sériques. Elle est résumée dans le **tableau 1**.

Les deux dyslipidémies les plus fréquentes rencontrées sont les types IIb (liée au syndrome métabolique) et IV (glucido-dépendante et/ou éthanolodépendante). Dans la dyslipidémie de type IIb, le LDL cholestérol est élevé, HDL cholestérol bas avec une triglycéridémie modérément élevée. Celle de type IV est représentée surtout par une hypertriglycéridémie qui s'améliore habituellement par la prise en charge nutritionnelle.

Phénotype	Lipoprotéine(s) Élevée(s)	Cholestérolémie	Triglycéridémie	Fréquence (en %)
I	Chylomicrons	N à ↑	↑↑↑↑	< 1
IIa	LDL	↑↑	N	10
IIb	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	40
III	IDL	↑↑	↑↑↑	< 1
IV	VLDL	N à ↑	↑↑	45
V	VLDL et chylomicrons	↑ à ↑↑	↑↑↑↑	5

**Tableau 1 :** Classification des dyslipidémies de Fredrickson

## Les traitements des dyslipidémies <sup>(11)</sup>

### ■ Généralités

Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'exploration d'une anomalie lipidique (ou EAL), qui mesure les concentrations en cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol. Le LDL-cholestérol est calculé par la formule de Friedewald (LDL-cholestérol = cholestérol total – HDL-cholestérol – triglycéridémie/5 en utilisant les valeurs en g/L). Le bilan lipidique doit être réalisé après 12 heures de jeûne minimum. En cas de valeurs anormales, une confirmation est nécessaire.

L'abaissement des concentrations sériques de LDL-cholestérol est le paramètre le plus fiable pour juger de l'efficacité de la prévention cardiovasculaire par la prise en charge thérapeutique. En effet, chaque baisse de 1 % du LDL cholestérol diminue de 1 % le risque de survenue d'événements cardiovasculaires<sup>(12)</sup>. C'est donc à partir de ce paramètre qu'ont été définies les recommandations de dépistage et de prise en charge des dyslipidémies par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé en mars 2005<sup>(11)</sup>.

En France, l'objectif de LDL-cholestérol à atteindre dépend de l'état vasculaire du patient et des autres facteurs de risques cardiovasculaires associés. Cinq niveaux « cibles » de LDL-cholestérol ont été définis en fonction du nombre de facteurs de risque associé à la dyslipidémie (détaillés dans le **tableau 2**):

- en l'absence d'autre facteur de risque que la dyslipidémie, la concentration de LDL-cholestérol doit être inférieure à 2,20 g/L
- en présence d'un facteur de risque, elle doit être inférieure à 1,9 g/L
- en présence de deux facteurs de risque, elle doit être inférieure à 1,6 g/L
- en présence de plus de deux facteurs de risque, elle doit être inférieure à 1,3 g/L
- en présence d'antécédent(s) de maladie cardiovasculaire (coronaropathie, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), elle doit être inférieure à 1 g/L.

### Facteurs de risque cardio-vasculaires en dehors du LDL cholestérol

- ♥ Âge: ≥ 50 ans chez l'homme, ≥ 60 ans chez la femme
  - ♥ Antécédent familial de maladie coronaire = infarctus du myocarde ou mort subite: survenue ≤ 55 ans chez le père ou parent de 1er degré masculin, ≤ 65 ans chez la mère ou parent de 1er degré féminin
  - ♥ Tabagisme actif ou stoppé depuis moins de 3 ans
  - ♥ HTA traitée ou non
  - ♥ Diabète de type 2 traité ou non
  - ♥ HDL cholestérol ≤ 0,4 g/L
- HDL ≥ 0,6 g/L est un facteur protecteur → soustraire « un risque » au score de niveau de risque

**Tableau 2 :** Facteurs de risque cardiovasculaires à prendre en compte pour définir le niveau de LDL cible

Nombre de facteur(s) de risque(s) associé à la dyslipidémie	Objectif thérapeutique de LDL-cholestérol (en g/L)
0	< 2,20
1	< 1,90
2	< 1,60
> 2	< 1,30
Patient à haut risque ou prévention secondaire	< 1,00

Une prise en charge diététique est indiquée dès un LDL-cholestérol > 1,6 g/L

Tableau 3 : Objectifs thérapeutiques selon la valeur de LDL-cholestérol (en g/L)

Dans ce dernier objectif de cible, il s'agit de prévention secondaire qui a pour but de prévenir toute récurrence des complications liées à l'athérosclérose, les quatre premiers niveaux de cibles s'intégrant dans une démarche de prévention primaire (patients sans maladie vasculaire).

Cet objectif de LDL-cholestérol inférieur à 1g/L s'applique également aux patients présentant un diabète de type 2 depuis plus de 10 ans, une atteinte rénale (clairance de la créatinémie inférieure à 60 ml/min ou protéinurie supérieure à 300 mg/24h00), ou un risque coronaire supérieur ou égal à 20 % sur 10 ans car considérés à haut risque cardio-vasculaire.

Comme nous l'avons vu précédemment, la polyarthrite rhumatoïde est considérée comme un facteur de risque aussi important que le diabète<sup>(3)</sup>. En France, un rapport de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) considère la polyarthrite rhumatoïde comme un facteur de risque additionnel à ceux déjà définis<sup>(13)</sup>. Ainsi, Soubrier et al ont montré que, si on considère la PR comme facteur de risque additionnel, 20 % des patients suivis en ambulatoire nécessiterait la prescription d'une statine<sup>(14)</sup>. Les mêmes recommandations doivent s'appliquer chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante selon l'European League Against Rheumatism (EULAR)<sup>(11)</sup> et au cours du lupus érythémateux disséminé<sup>(15)</sup>. Enfin, plusieurs études montrent un effet bénéfique des statines sur l'activité de la PR<sup>(16)</sup> et de la spondylarthrite ankylosante<sup>(17)</sup>, ce qui est un argument supplémentaire à prescrire une statine devant un niveau de LDL cible non atteint après mise en place de mesures hygiéno-diététiques spécifiques.

Les recommandations utilisées actuellement en France et décrites ici sont celles de l'AFSSAPS datant de 2005. Celles récentes de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose<sup>(18)</sup> définissent des niveaux de LDL indiquant une prise en charge selon le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans selon un score calculé. Ainsi, il existe quatre groupes de risques de mortalité à 10 ans : bas (< 1 %), intermédiaire (1 à 5 %), haut (5 à 10 %) et

très haut (> 10 %) avec une prise en charge diététique et médicamenteuse indiquées à des niveaux de LDL plus bas que les recommandations de l'AFSSAPS actuelles (diététique dès LDL > 1 g/l quel que soit le risque, et traitement médicamenteux dès un seuil de 0,7 g/L pour les patients à très haut risque). Il est donc très probable dans les années à venir, que les seuils cibles de LDL-cholestérol soient revus à la baisse recommandant une prise en charge plus précoce chez les patients à risque.

## ■ Mesures générales

Il est recommandé de débiter une prise en charge diététique dès un niveau de LDL-cholestérol supérieur à 1,6 g/L ou si présence d'un facteur de risque cardiovasculaire. La prise en charge doit être adaptée à chaque patient avec des objectifs « personnalisés ».

Les mesures permettant d'améliorer le bilan lipidique sont :

- une limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono- ou poly-insaturés (graisses d'origine végétale, huiles d'olive et colza, poissons),
- une augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons)
- une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers,
- une limitation du cholestérol alimentaire (beurre, charcuterie, fromage, fritures, viandes grasses...), voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux (margarine et pâte à tartiner spécifiques),
- une limitation de la consommation d'alcool, des aliments et boissons sucrés (en cas de dyslipidémie de type IV).

Associés à cette prise en charge nutritionnelle, des conseils sur une activité physique régulière (comme de la marche quotidienne) sont préconisés.

Une prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires est également recommandée (diabète de type 2, tabagisme, hypertension artérielle).

## ■ Prise en charge médicamenteuse

Une prise en charge diététique initiale est initiée. Si celle-ci est bien conduite et que l'objectif de LDL-cholestérol n'est pas atteint à 3 mois, un traitement médicamenteux doit être instauré en complément.

Différentes classes de médicaments existent: statines, fibrates, résines, inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, acide nicotinique (n'est plus disponible sur le marché Français actuellement), acides gras oméga 3.

Aujourd'hui, toutes les statines ont montré, avec un haut niveau de preuves, un bénéfice en termes de morbidité et mortalité

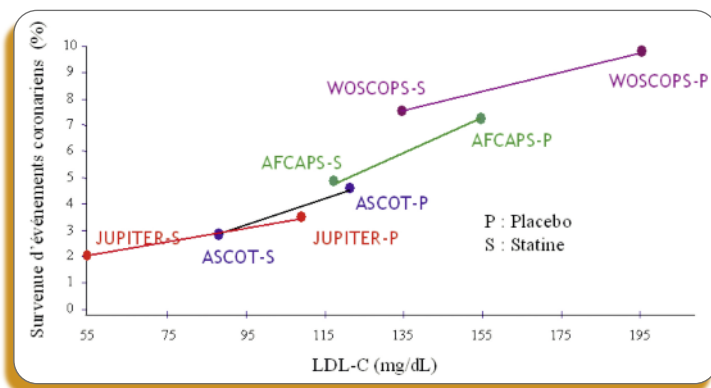
cardiovasculaires par diminution du taux sérique de LDL-cholestérol. Les résultats des principales études de l'effet des statines en prévention primaire sur la survenue d'événements coronariens sont résumés dans la **figure 1**. Les molécules existantes sur le marché (avec références des principales études en prévention primaire) sont :

- atorvastatine (ASCOT<sup>(19)</sup>, CARDS<sup>(20)</sup>)
- fluvastatine
- pravastatine (WOSCOPS<sup>(21)</sup>)
- simvastatine (HPS<sup>(22)</sup>)
- et rosuvastatine (JUPITER<sup>(23)</sup>)

Les statines sont toutes différentes en termes de pharmacocinétique, de demi-vie, de métabolites actifs et d'élimination hépatique. Elles abaissent de façon constante le LDL cholestérol à des pourcentages différents selon la molécule utilisée.

Lorsque la cible de LDL n'est pas atteinte, la posologie de la statine doit être augmentée. Le fait de doubler la dose de statine permet une diminution moyenne du taux de LDL supplémentaire de 6 %<sup>(26)</sup>, ce qui peut être rapidement insuffisant et nécessite une augmentation importante de la dose au prix d'une augmentation du risque de toxicités qui sont proportionnelles à leur posologie. Se pose alors la question d'un changement de classe ou association médicamenteuse.

Les fibrates (dont quatre sont sur le marché Français : gemfibrozil, fenofibrate, bézafibrate, ciprofibrate) ont montré, en prévention primaire, des résultats intéressants en terme de bénéfice sur le risque cardio-vasculaire avec cependant des données contradictoires sur le plan de la significativité<sup>(28,29,30)</sup>.



**Figure 1 :** Représentation de plusieurs études concernant l'effet des statines en prévention primaire (d'après O'Keefe<sup>24</sup>) sur la survenue d'événements coronariens. On observe une diminution du taux de LDL-cholestérol dans les groupes traités par statines, associé à une diminution significative du risque d'événement coronarien. L'étude récente JUPITER<sup>23</sup>, utilisant la rosuvastatine, montre un intérêt à traiter en prévention primaire des sujets présentant un taux de LDL considéré comme normal (qui baisse de 1,10 g/L à 0,55 g/L chez les sujets traités avec une baisse de 44 % de l'incidence des événements cardiovasculaires). A noter que l'étude AFCAPS<sup>25</sup> concernant la lovastatine qui n'est pas commercialisée en France.

Dose	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Statine					
Fluvastatine			- 19 %	- 29 %	- 34 %
Pravastatine		- 20 %	- 24 %	- 28 %	
Simvastatine	- 23 %	- 30 %	- 36 %	- 40 %	- 46 %
Atorvastatine	- 35 %	- 41 %	- 44 %	- 50 %	- 61 %
Rosuvastatine	- 45 %	- 52 %	- 55 %	- 63 %	

**Tableau 4 :** Représentation de la diminution du taux sérique de LDL-cholestérol (en %) en fonction de la statine et de la dose utilisées<sup>27</sup>

Ils sont utilisés en cas d'hypertriglycéridémie réfractaire à la prise en charge diététique. Cette classe thérapeutique ne doit pas être prescrite en première intention en cas d'hypercholestérolémie primaire et peut être un choix de deuxième intention. Son association avec une statine est déconseillé car augmente la toxicité musculaire et a un effet limité sur la baisse du LDL-cholestérol. Elle peut se discuter après avis spécialisé et nécessite une surveillance clinico-biologique rapprochée. L'association statine + gemfibrozil est contre-indiquée.

L'inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol (ezetimibe), les résines (colestyramine), l'acide nicotinique et les acides gras oméga 3 sont également des choix de seconde intention et peuvent être associés à une statine ou un fibrate. L'intérêt dans la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire de ces dernières classes thérapeutiques n'est pas démontré en prévention primaire. L'acide nicotinique n'est plus commercialisé en France actuellement. L'ezetimibe diminue le LDL cholestérol en moyenne de 25 % associée à une statine (indépendamment de la statine).

En pratique, lorsqu'un traitement médicamenteux est indiqué :

- s'il s'agit d'une **hypercholestérolémie pure ou mixte (cas le plus fréquent)** : une statine est indiquée en première intention. En deuxième intention (objectif de LDL non atteint, intolérance, contre indication), sera choisi (en association ou en substitution) l'ezetimibe, une résine, un fibrate, des acides gras oméga 3, l'acide nicotinique.
- en cas d'**hypertriglycéridémie isolée** : un fibrate est indiqué si l'hypertriglycéridémie est > 4 g/L après prise en charge diététique spécifique.

## ■ Surveillance du traitement

Un suivi des mesures hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux dans une démarche d'éducation thérapeutique est importante.



Les effets secondaires des médicaments hypolipémiants sont surtout hépatiques et musculaires pour les statines et fibrates, digestifs pour la colestyramine. Un dosage des transaminases dans les 3 mois qui suivent l'instauration d'un traitement hypolipémiant est recommandé puis ensuite annuel si ce premier bilan est normal. Une augmentation des ALAT + ASAT (contrôlée à un mois) supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale doit faire stopper le traitement. Il n'y a pas de justification à un dosage des CPK avant traitement de façon systématique mais seulement dans les situations à risque (insuffisance rénale, hypothyroïdie, maladie musculaire, alcoolisme, âge supérieur à 70 ans, antécédent d'effet indésirable musculaire avec une statine ou un fibrate). Ensuite, seul un symptôme musculaire comme des myalgies (quelques fois difficile à différencier avec les douleurs liées au rhumatisme inflammatoire) devra faire rechercher une élévation des CPK.

### ❑ Contre-indications

Globalement, les statines et fibrates sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique, en cas d'élévation des enzymes hépatiques supérieure à trois fois la normale. Pour certaines statines (atorvastatine, simvastatine), il existe une interférence avec les médicaments dont le métabolisme utilise le

cytochrome CYP3A4. Les fibrates sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale.

## Conclusion

Le risque cardiovasculaire est augmenté au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques de façon aussi importante que chez les patients présentant un diabète. Outre, la prise en charge spécifique de la maladie inflammatoire, il est important d'évoquer et de traiter les autres facteurs de risque « classiques ». Le dépistage d'une anomalie lipidique en fait partie en dosant le LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides sériques, à jeun. En prévention primaire, une statine doit être prescrite dès que le niveau de LDL-cholestérol cible n'est pas atteint après prise en charge hygiéno-diététique spécifique. En cas d'inefficacité de ces premières mesures, plusieurs associations médicamenteuses sont possibles, nécessitant un avis spécialisé le plus souvent. ■

Conflits d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant le contenu de cet article.

## Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an, soit 10 numéros et hors-série

► Déductible de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....  
.....

Email : .....

### Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Signature :

## Réflexions Rhumatologiques



### Créditez votre FMC : Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

### Bulletin à retourner à :

JBH Santé,  
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS  
Une facture justificative vous sera adressée

## RÉFÉRENCES

1. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et coll. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-331.
2. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et coll. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-1697.
3. Soubrier M, Mathieu S, Dubost J-J. Atheroma and systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2007;74:566-570.
4. Hansel B, Bruckert E. Lipid profile and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: effect of the disease and of drug therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010;71:257-263.
5. Park YB, Lee SK, Lee WK, et coll. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701-1704.
6. Dursunolu D, Evrengül H, Polat B, et coll. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int* 2005;25:241-245.
7. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, et coll. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum* 2001;44:2761-2767.
8. Rizzo M, Spinaz GA, Cesur M, et coll. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2009;207:502-506.
9. Sokka T, Häkkinen A, Kautiainen H, et coll. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum* 2008;59:42-50.
10. Grimstedt ME, Woolf K, Milliron B-J, Manore MM. Lower Healthy Eating Index-2005 dietary quality scores in older women with rheumatoid arthritis v. healthy controls. *Public Health Nutr* 2010;13:1170-1177.
11. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations. 2005.
12. McKenney JM. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks. *Am J Cardiol* 2005;96:60E-66E.
13. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. 2007.
14. Soubrier M, Zerkak D, Dougados M. Indications for lowering LDL cholesterol in rheumatoid arthritis: an unrecognized problem. *J Rheumatol* 2006;33:1766-1769.
15. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus--proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:7-12.
16. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et coll. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-2021.
17. van Denderen JC, Peters MJL, van Halm VP, et coll. Statin therapy might be beneficial for patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:695-696.
18. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et coll. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
19. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et coll. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
20. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et coll. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
21. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et coll. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
22. Anon. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et coll. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
24. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142-2146.
25. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et coll. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
26. Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia--current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1901-1938.
27. Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, et coll. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther* 2004;26:1388-1399.
28. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et coll. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 1998;21:641-648.
29. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, et coll. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820-825.
30. Keech A, Simes RJ, Barter P, et coll. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.

# Syndrome métabolique et rhumatismes inflammatoires chroniques

PASCAL HILLIQUIN

Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes.

## résumé

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) s'accompagnent globalement d'une augmentation du risque cardiovasculaire.

L'augmentation de la morbidité et de la mortalité d'origine cardiovasculaire, en particulier coronarienne, est clairement démontrée dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), où le risque cardiovasculaire est considéré comme équivalent à celui du diabète de type 2<sup>(1)</sup>. L'augmentation du risque cardiovasculaire est indépendant dans la PR des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels<sup>(2)</sup>.

L'augmentation du risque cardiovasculaire au cours des RIC amène à considérer la maladie rhumatismale comme un facteur de risque à part entière et à rechercher et corriger d'autres facteurs de risque associés.

## mots-clés

Rhumatisme inflammatoire chronique  
RIC  
Syndrome métabolique  
Risque cardiovasculaire  
Diabète

Le syndrome métabolique est caractérisé par une agrégation de facteurs de risque cardiovasculaire, caractérisés par la résistance à l'insuline et une adiposité accrue<sup>(3)</sup>. Cette affection est également à l'origine d'une accentuation de la morbidité et de la mortalité d'origine cardiovasculaire. L'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique au cours des RIC, en particulier du rhumatisme psoriasique, fait par ailleurs discuter les liens entre tissu adipeux, réaction inflammatoire et risque cardiovasculaire au cours de ces affections.

## ■ Définition du syndrome métabolique ou syndrome X

Si l'association de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire est reconnue de longue date, l'association de plusieurs éléments aboutissant à la définition du syndrome métabolique est plus récente. Plusieurs définitions sont admises<sup>(4-6)</sup>, la plus couramment utilisée étant celle du NCEP/ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*)<sup>(6)</sup>. La principale complication du syndrome métabolique est le diabète, associé lui-même à un risque cardiovasculaire accru<sup>(7)</sup>. Si la définition de l'OMS requiert la mise en évidence d'une insulino-résistance, celle de l'ATP III est plus simple d'utilisation en pratique courante, nécessitant la présence de **3 éléments parmi les 5 suivants** :

- Obésité abdominale, définie par un tour de taille > 102 cm chez les hommes et > 88 cm chez les femmes
- Triglycérides ≥ 150 mg/dl
- HDL cholestérol < 40 mg/dl chez les hommes et < 50 mg/dl chez les femmes
- Pression artérielle ≥ 130/≥ 85 mm Hg ou traitement anti-hypertenseur
- Glycémie à jeun ≥ 110 mg/dl.

L'obésité abdominale semble ainsi mieux corrélée aux facteurs de risque métabolique que l'indice de masse corporelle. On peut également remarquer que les chiffres seuil de pression artérielle sont inférieurs à ceux requis pour la définition de l'hypertension artérielle. La définition du syndrome métabolique selon ces critères est moins précise et aboutit à une prévalence accrue par rapport à la définition de l'OMS.

La prévalence du syndrome métabolique, dépendante de la population étudiée et des critères de définition utilisés, est néanmoins en constante augmentation.

Elle est globalement estimée à 30% aux Etats Unis, dépassant 40% chez les 60-69 ans. Sa prévalence en France est de l'ordre de 20% chez les hommes et 15% chez les femmes<sup>(8)</sup>. Outre le risque cardiovasculaire propre au syndrome métabolique, la production de cytokines spécifiques au tissu adipeux, les adipokines, est susceptible de jouer un rôle dans l'entretien voire dans l'initiation de la réaction inflammatoire<sup>(9,10)</sup>.

## Syndrome métabolique au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques

### ■ Syndrome métabolique et polyarthrite rhumatoïde

L'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique au cours de la PR reste débattue, plusieurs articles divergeant sur ce point. Une étude vietnamienne a comparé la prévalence du syndrome métabolique chez 105 femmes ayant une PR récente (ancienneté  $\leq 3$  ans) et chez 105 femmes appariées selon l'âge<sup>(11)</sup>. La prévalence du syndrome métabolique a été calculée entre 16,2 et 40,9% dans la PR, en fonction de la définition utilisée, statistiquement supérieure à celle observée chez les témoins (10,5 à 22,9% ;  $p < 0,001$ ). Après ajustement pour l'âge et l'activité physique, une VS plus élevée, l'activité de la PR selon le DAS 28, le score HAQ et une moindre utilisation du méthotrexate sont apparus comme associés de manière indépendante à la présence d'un syndrome métabolique.

Une cohorte nord-américaine, constituée entre 1980 et 2007, composée de 232 sujets atteints de PR a été comparée à 1241 sujets contrôles issus de la même population, tous étant indemnes d'affection cardiovasculaire<sup>(12)</sup>. La prévalence du syndrome métabolique était plus élevée dans la PR, sa présence étant associée à un score HAQ plus élevé, à l'inflammation des grosses articulations, mais non au taux de CRP ni aux traitements reçus.

Une étude cas contrôles réalisée entre 2006 et 2008 chez 92 sujets atteints de PR et 96 témoins ne montre pas de différence quant à la prévalence du syndrome métabolique entre les deux groupes : selon les critères NCEP/ATPIII, elle s'établit à 27,7% dans la PR et 35,4% dans le groupe contrôle ; la prévalence s'établit respectivement à 19,6 et 21,9% en prenant en compte les critères OMS. La durée de la PR était plus longue en présence d'un syndrome métabolique, quels que soient les critères pris en compte<sup>(13)</sup>. Une autre étude iranienne ne montre pas une prévalence accrue du syndrome métabolique dans la PR, sa présence n'étant d'ailleurs pas corrélée à l'activité de la maladie.

Indépendamment de la présence d'un syndrome métabolique, une étude cas contrôle montre une répartition corporelle des graisses différente dans la PR ; la graisse viscérale était plus importante chez les hommes atteints de PR que chez les contrôles (+51%), alors que la graisse sous-cutanée l'était plus chez les femmes ayant une PR (+68%), alors que le tour de taille et l'IMC ne différaient pas entre les PR et les contrôles<sup>(15)</sup>. Dans la PR, l'importance de la graisse sous-cutanée était associée aux autres éléments du syndrome métabolique. La positivité du facteur rhumatoïde et la prise cumulée de corticoïdes étaient associées à une quantité plus importante de graisse abdominale, et le taux de CRP à l'importance de la graisse viscérale et abdominale.

Une étude britannique, incluant 400 PR, a évalué la prévalence du syndrome métabolique entre 12,1 et 45,3% en fonction de la définition utilisée<sup>(16)</sup>. L'âge ou un score HAQ plus élevé étaient associés à la présence d'un syndrome métabolique. L'utilisation du méthotrexate était associée de manière significative à une moindre prévalence du syndrome métabolique (OR=0,52 ; IC : 0,33-0,81 ;  $p=0,004$ ).

S'il est indiscutable que la présence d'un syndrome métabolique aggrave le risque cardiovasculaire dans la PR, les caractéristiques de la PR associées à l'émergence d'un syndrome métabolique demandent à être précisées. De même, si un effet bénéfique des anti-TNF vis-à-vis de l'insulinorésistance a été souligné, l'efficacité des traitements sur le syndrome métabolique et le maintien de leur efficacité sur la PR dans cette situation demandent des études complémentaires<sup>(17)</sup>.

### ■ Syndrome métabolique au cours des spondylarthropathies

Parmi les RIC, le rhumatisme psoriasique est l'affection au cours de laquelle l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique est la plus clairement démontrée. Une étude réalisée à Hong-Kong a évalué la fréquence du syndrome métabolique au sein d'une population de 930 RIC (PR : 699 ; spondylarthrite ankylosante (SA) : 122 ; rhumatisme psoriasique : 109)<sup>(18)</sup>. La durée moyenne d'évolution de la maladie était respectivement de  $5,3 \pm 5,4$  ans,  $6,0 \pm 5,6$  ans et  $3,6 \pm 3,1$  ans. La prévalence du syndrome métabolique était plus élevée dans le rhumatisme psoriasique (38%) que dans la PR (20%) ou la SA (11%) ( $p < 0,001$ ). Comparativement à des contrôles appariés selon l'âge et le sexe, l'odds ratio a été calculé à 0,98 (IC 95% : 0,78-1,23) dans la PR ; 0,59 (0,30-1,15) dans la SA et 2,68 (1,60-4,50 ;  $p < 0,001$ ) dans le rhumatisme psoriasique. Une analyse en régression logistique a montré que l'odds ratio pour le syndrome métabolique dans le rhumatisme psoriasique était de 2,44 (1,48-4,01 ;  $p < 0,001$ ) comparativement à la PR et la SA. D'autres études ont confirmé la prévalence accrue du syndrome métabolique dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique<sup>(19-21)</sup>, atteignant même 58% au



sein d'une cohorte de vétérans nord-américains suivis pour un rhumatisme psoriasique<sup>(20)</sup>.

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline a été rapportée chez 9 patients traités par étanercept pour un psoriasis<sup>(22)</sup>. Les effets des inhibiteurs du TNF sur le syndrome métabolique associé au psoriasis et au rhumatisme psoriasique doivent toutefois à être précisés<sup>(23)</sup>.

Les données concernant la prévalence du syndrome métabolique dans la SA sont bien établies. Deux études cas-témoins, portant sur de faibles effectifs, suggèrent une prévalence augmentée du syndrome métabolique dans la SA par rapport à des contrôles appariés selon l'âge et le sexe, respectivement 45,8 vs 10,5% (n=24) et 34,9 vs 19% (n=63)<sup>(24,25)</sup>. L'une de ces études montre une corrélation entre la présence d'un syndrome métabolique et l'âge plus élevé, une ancienneté plus longue de la SA et un indice BASDAI plus élevé<sup>(25)</sup>.

## Conclusion

Les rhumatismes inflammatoires chroniques sont associés à un risque cardiovasculaire accru, probablement au moins en rapport avec l'inflammation chronique développée au cours de ces affections. Dans la PR, l'accroissement de ce risque est indépendant des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. Le syndrome métabolique a une prévalence accrue dans le rhumatisme psoriasique, et possiblement dans la PR et la SA. La présence d'un syndrome métabolique au cours d'un rhumatisme inflammatoire majeure plus encore le risque cardiovasculaire, et doit rendre extrêmement vigilant vis-à-vis de la détection et de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. Les questions non encore résolues concernent le rôle précis du tissu adipeux dans ces affections, les liens entre le syndrome métabolique et les caractéristiques voire la sévérité de la maladie articulaire, le rôle des traitements antirhumatismaux, conventionnels ou biologiques, vis-à-vis du syndrome métabolique, ainsi que le maintien de l'efficacité de ces mêmes traitements en présence d'un syndrome métabolique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;61:1571-9.
- Del Rincon ID, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;2737-45.
- Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev* 2011;10:582-9.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-252.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
- Grundey SM, Brewer B, Cleeman JJ et al. NHLBI/AHA Conference Proceedings. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
- Junquero D, Rival Y. Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? *Médecine Sciences* 2005;21:1045-53.
- Toussiot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem* 2007;14:1095-100.
- Ferraccioli G, Gremese E. Adiposity, joint and systemic inflammation: the additional risk of having a metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13211.
- Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R218.
- Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM 3rd et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2011;38:29-35.
- Karimi M, Mazoomzadeh S, Kafan S, Amirmoghaddami H. The frequency of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and in controls. *Int J Rheum Dis* 2011;14:248-54.
- Sahebari M, Goshayeshi L, Mirfeizi Z, et al. Investigation of the association between metabolic syndrome and disease activity in rheumatoid arthritis. *Scientific World Journal* 2011;11:1195-205.
- Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010;62:3173-82.
- Toms TE, Panoulas VF, John H, et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R110.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010;1193:153-9.
- Mok CC, Ko GT, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:195-202.
- Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med* 2009;122:1150.e1-9.
- Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:331-4.
- Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1386-94.
- Marra M, Campanati A, Testa R, et al. Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20:731-6.
- Channul J, Wu JJ, Dann FJ. Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2009;22:61-73.
- Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, et al. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:710-4.
- Papadakis JA, Sidiropoulos PL, Karvounaris SA, et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNF alpha treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:292-8.



# Bilan lipidique et polyarthrite rhumatoïde : influence des traitements

ÉRIC TOUSSIROT

Centre Investigation Clinique Biothérapie CIC-BT 506,  
CHRU, Hôpital St Jacques, Besançon.

Service de Rhumatologie, Pôle PACTE (Pathologies Aigues et Chroniques,  
Transplantation, Éducation), CHRU Hôpital Minjoz, Besançon.

Département Universitaire de Thérapeutique  
et UPRES EA 4266 « Agents Pathogènes et Inflammation »,  
Université de Franche-Comté, Besançon

## résumé

Les paramètres lipidiques sont modifiés dans la polyarthrite rhumatoïde du fait du processus inflammatoire avec une baisse du cholestérol total et du HDL cholestérol. Les traitements de la polyarthrite sont associés à des modifications de ce profil lipidique mais leur impact spécifique est difficile à évaluer, car ces traitements sont généralement combinés. Le méthotrexate semble avoir une influence modeste qui ne rend pas compte globalement de son bénéfice sur le risque cardiovasculaire. La corticothérapie à faible dose a une influence modeste sur les paramètres lipidiques. Les anti TNF $\alpha$  et le tocilizumab sont associés à une élévation du cholestérol total et du HDL cholestérol, sans effet négatif sur l'index d'athérogénicité et globalement sans majorer le risque d'événements cardiovasculaires. Les paramètres lipidiques doivent être évalués régulièrement dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et des recommandations sont disponibles pour une prise en charge du risque cardiovasculaire, que ce soit lors de l'évaluation initiale ou du suivi (recommandations européennes de l'EULAR) ou si une dyslipidémie survient au cours d'un traitement par agent biologique (recommandations nationales du Club Rhumatismes et Inflammation).

## mots-clés

Profil lipidique  
Risque athérogène  
Anti-TNF $\alpha$   
Tocilizumab

## Introduction

Cet article s'intéresse à l'un des facteurs de risque cardiovasculaire jugé comme important dans l'évaluation du risque cardiovasculaire d'un patient, c'est à dire le déséquilibre lipidique. Nos thérapeutiques et stratégies d'utilisation permettant d'obtenir une meilleure prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) avec un objectif clairement tourné vers la rémission, il est désormais pertinent et recommandé de se préoccuper des co-morbidités de la PR et notamment de l'atteinte et du risque cardiovasculaire. Nous aborderons plus spécifiquement l'influence des traitements de la PR sur le bilan lipidique en essayant de répondre à la question suivante : les traitements de la PR modifient-ils le bilan lipidique et contribuent-ils à améliorer le risque cardiovasculaire des patients ?

## Facteurs de risque cardiovasculaire et polyarthrite rhumatoïde

Pour expliquer l'atteinte cardiovasculaire de la PR, il faut analyser la prévalence des facteurs de risque classiques dans la PR. Les données sont contradictoires et certains considèrent même que le rôle joué par les facteurs de risque classiques est modéré<sup>(1,2)</sup>. Le tabagisme est un facteur étiologique de la PR et sa prévalence serait augmentée dans la PR, mais sa relation avec les complications cardiovasculaires de la maladie n'est pas évidente. La fréquence de l'hypertension artérielle ne semble pas augmentée dans la PR. Le diabète est surtout observé chez les sujets sous glucocorticoïdes (GC). La prévalence du syndrome métabolique (cf article de P. Hilliquin) est plus élevée dans la PR mais les données sur cette question sont contradictoires. L'activité physique des patients atteints de PR est réduite du fait du retentissement fonctionnel et les recommandations nutritionnelles ne semblent pas suivies par la majorité des malades<sup>(1)</sup>. Qu'en est-il du bilan lipidique ?

## Bilan lipidique dans la polyarthrite rhumatoïde

Les patients atteints de PR ont des modifications du bilan lipidique qui peuvent contribuer au risque cardiovasculaire. Comparativement à des sujets issus de la population générale, le taux de HDL-cholestérol est abaissé, alors que celui du cholestérol total ou du LDL cholestérol est variable, inchangé ou élevé selon les études <sup>(1-4)</sup>. Le ratio cholestérol total/HDL cholestérol est élevé dans certaines études. Il faut cependant tenir compte de certains facteurs pour expliquer ces résultats divergents et notamment de l'ancienneté de la maladie, de l'activité de la PR mais également des traitements administrés et notamment des GC. Le bilan lipidique a été analysé sur une large série de PR âgés de plus de 60 ans dans la cohorte NHANES III. La majorité de ces PR ne prenaient pas de traitement car il s'agissait de patients nouvellement diagnostiqués. Le taux de HDL était abaissé dans le groupe PR comparativement aux sujets témoins. Les taux de HDL étaient abaissés quelque soit le niveau d'activité de la maladie. Les autres paramètres lipidiques n'étaient pas modifiés. Enfin, il existait une relation inverse entre le taux de HDL-cholestérol et la CRP <sup>(5)</sup>.

Ces modifications lipidiques ont également été observées plusieurs années avant le déclenchement de la maladie, sur des sérums qui ont été analysés rétrospectivement <sup>(4)</sup>. Un autre paramètre lipidique ayant fait l'objet d'étude dans la PR est la lipoprotéine(a), particule LDL associée aux thromboses et à l'athérome. La lipoprotéine(a) est augmentée dans la PR <sup>(1)</sup>. Ces différentes modifications lipidiques chez les PR non traitées sont équivalentes à celles constatées dans le syndrome métabolique et peuvent donc contribuer au risque cardiovasculaire des malades.

## Influence des glucocorticoïdes sur le bilan lipidique

Les GC peuvent avoir des influences néfastes sur le plan métabolique en favorisant la survenue d'un diabète, en réduisant la sensibilité à l'insuline et en favorisant une élévation du cholestérol. Ils augmentent par ailleurs les taux de VLDL et favorisent ainsi une hypertriglycéridémie. L'utilisation des GC au long cours est un facteur de risque reconnu de pathologie cardiovasculaire <sup>(2,3,4)</sup>. Toutefois l'impact des GC sur le risque vasculaire de la PR est difficile à analyser car les GC sont généralement utilisés dans les formes les plus actives et/ou inflammatoires de la maladie, auquel cas il est difficile de faire

la part entre ce qui est dû à la pathologie sous-jacente ou le traitement lui-même. Il serait ainsi logique de penser qu'en traitant l'inflammation, les GC devraient améliorer le profil lipidique des PR. Une étude n'a pas observé de modification du bilan lipidique sous GC, mais signalait l'association avec une résistance à l'insuline <sup>(6)</sup>. En revanche, l'association méthotrexate (MTX), sulfasalazine (SLZ) et GC a un effet plus rapidement favorable que la SLZ seule sur le rapport cholestérol total/HDL cholestérol <sup>(7)</sup>. Une revue récente de la littérature sur la corticothérapie à faible dose (GC < 10 mg/j) dans la PR rapporte 7 articles sur le risque de dyslipidémie, observant soit l'absence de modification, soit une élévation du HDL cholestérol ou une diminution du cholestérol total, du LDL cholestérol et des triglycérides. Cette revue rapportait par ailleurs une augmentation de l'insulino-résistance, de la glycémie et globalement, une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs <sup>(8)</sup>.

## Influence des traitements traditionnels sur le bilan lipidique

- **Le méthotrexate (MTX)** est le traitement traditionnel le plus utilisé dans la PR. Plusieurs études ont analysé les variations du bilan lipidique au cours du traitement par MTX dans la PR. Dans une étude portant sur un faible effectif (N = 42) de PR récentes traitées par MTX pendant 1 an, il n'y avait pas de modification du bilan lipidique <sup>(9)</sup>. Une autre étude montrait une amélioration du profil lipidique, mais les patients recevaient des GC en association avec le MTX. Ces modifications corrôlaient avec l'amélioration du syndrome inflammatoire <sup>(10)</sup>. Enfin, l'étude de Dessein portant sur un effectif limité (N=15) ne retrouvait pas de variation du bilan lipidique chez des patients traités par MTX et qui bénéficiaient par ailleurs d'une intervention diététique <sup>(6)</sup>. Parallèlement à ces données sur le bilan lipidique, il est admis que le MTX améliore globalement le risque cardiovasculaire des PR recevant ce traitement en influant sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire <sup>(11)</sup>.
- **Peu de données** sont disponibles sur le **léflunomide (LFM)** et le profil lipidique. Si le LFM est associé à une élévation des chiffres tensionnels, pouvant donc potentiellement influencer le risque cardiovasculaire, ce traitement ne semble pas modifier les paramètres lipidiques <sup>(3)</sup>.
- **Sulfasalazine** : dans l'étude COBRA, le HDL cholestérol augmentait et le ratio cholestérol total /HDL était amélioré dans le bras SLZ, mais ces résultats étaient inférieurs à ceux du bras combinaison MTX-SLZ et GC <sup>(7)</sup>.
- **Hydroxychloroquine** : dans le lupus systémique, le profil lipidique est amélioré sous hydroxychloroquine. Cependant, nous ne disposons pas de données dans la PR <sup>(3)</sup>.

## Influence des agents biologiques sur le bilan lipidique

Les agents biologiques sont de plus en plus utilisés pour des raisons évidentes d'efficacité tant sur le plan clinique, biologique que structural. Les différentes biothérapies actuellement disponibles ont fait l'objet d'un programme de développement avec une attention particulière sur la tolérance dans les essais cliniques. Les modifications du bilan lipidique ont été observées durant ces essais cliniques comme pour le tocilizumab (TCZ) ou ont fait l'objet d'analyses post hoc ou d'études spécifiques.

➤ **Variation du bilan lipidique au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$**  : de nombreuses études se sont intéressées au bilan lipidique sous anti-TNF $\alpha$  et particulièrement sous infliximab (analyse complète dans les revues générales 2 et 4) (**Tableau 1**). Globalement, ces études sont relativement cohérentes et montrent une élévation des paramètres lipidiques, du cholestérol total et du HDL-cholestérol. Une diminution du HDL cholestérol a cependant été notée dans certaines publications, mais la majorité des études constatent une amélioration de l'index d'athérogénicité. Des élévations du LDL cholestérol et des triglycérides ont également été notées. Ces

modifications sont essentiellement observées lors de l'initiation du traitement : Peters et coll signalent une augmentation du cholestérol total et du HDL après 6 semaines d'infliximab, puis les paramètres lipidiques retournent aux valeurs basales après la semaine 48<sup>(12)</sup>. De même, Popa et coll observent une amélioration du profil lipidique sous adalimumab, mais celle-ci ne persiste pas et après 6 mois et 1 an, l'index d'athérogénicité augmente<sup>(13)</sup>. Les données sur la variation des paramètres lipidiques avec les anti-TNF $\alpha$  autres que l'infliximab sont plus limitées mais relativement concordantes en montrant une élévation du cholestérol total et des HDL. Une étude sur un faible effectif observe des différences de variations des lipides entre les 2 classes d'anti-TNF $\alpha$ , anticorps monoclonal et récepteur soluble, avec un effet plus marqué de l'infliximab<sup>(14)</sup>. La méta-analyse de Choy portait sur 17 articles étudiant l'effet des anti-TNF $\alpha$  sur le profil lipidique et concluait à une élévation de toutes les fractions lipidiques, avec une augmentation du cholestérol total de 28%, du HDL cholestérol de 79% et des triglycérides de 125%<sup>(4)</sup>. Signalons que les patients recevaient parallèlement du MTX et des GC, ne permettant pas d'attribuer la variation des paramètres lipidiques au seul traitement anti-TNF $\alpha$ . D'autre part, les effectifs de patients sont souvent limités et l'analyse porte le plus souvent sur une période courte. Enfin, les anti-TNF $\alpha$  semblent globalement associés à une réduction du

Auteur	Anti TNF $\alpha$	N	Durée de traitement/ suivi (semaines)	Cholestérol total	LDL cholestérol	HDL cholestérol	Triglycérides	Rapport Cholestérol total/HDL cholestérol
Cauza (2002)	IFX 3 mg/kg	7	6	-	-	↓	↑	-
Irace (2005)	IFX 3 mg/kg	10	6	-	ND	↓	-	ND
Vis (2005)	IFX 3 mg/kg	69	6	↑	ND	↑	ND	-
Kiortis (2006)	IFX 3mg/kg	50	26	↑	-	-	↑	-
Tam (2007)	IFX	19	14	↑	↑	↑	↑	-
Kyriazis (2005)	IFX 3 mg/kg	37	22	-	-	↑	-	-
Allanore (2006)	IFX 3 mg/kg	56	30	↑	↑	↑	-	-
Peters (2007)	IFX 3 mg/kg	80	48	-	ND	-	-	-
Popa (2005)	ADA	33	2	↑	-	↑	-	↓
Seriolo (2006)	ETA	16	24	↑	ND	↑	-	-
	IFX	14						
	ADA	4						
Soubrier (2008)	IFX	11	14	-	-	-	-	-
	ETA	6						
	ADA	12						

**Tableau 1 :** études portant sur les variations du profil lipidique au cours du traitement par agents anti-TNF $\alpha$  dans la polyarthrite rhumatoïde (adapté de la revue de Steiner G et coll, *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38 : 372-81. Pour les références des études signalées dans le tableau, se référer à la publication originale de Steiner G et coll) (IFX : infliximab ; ETA : etanercept ; ADA : adalimumab ; - : pas de variation du paramètre lipidique ; ↑ : augmentation du paramètre lipidique ; ↓ : baisse du paramètre lipidique ; ND : non détaillé).

risque cardiovasculaire : l'insulino-résistance évaluée par l'indice HOMA s'améliore sous infliximab<sup>(15)</sup>, la fonction endothéliale est aussi améliorée, et l'épaisseur intima média mesurée à la carotide ne se modifie pas sous anti TNF $\alpha$  alors qu'il existe une progression de cet indice chez les témoins ; enfin, il existe une réduction des infarctus du myocarde chez les sujets répondeurs aux anti TNF $\alpha$ <sup>(3,4)</sup>.

**> Variation du bilan lipidique au cours du traitement par tocilizumab :** les modifications du bilan lipidique sous tocilizumab ont d'emblée été signalées au cours des essais cliniques. Les données sont concordantes et montraient une élévation du cholestérol total et du HDL cholestérol, sans modification du rapport cholestérol total/HDL cholestérol. Dans l'étude de Nishimoto et coll, le cholestérol total augmentait de 14 et 29%, les triglycérides de 22 et 35% et le HDL de 18 et 24% sous TCZ aux doses de 4 et 8 mg/kg, respectivement<sup>(16)</sup>. L'étude CHARISMA retrouvait des résultats équivalents. Dans l'étude OPTION, il existait une augmentation du rapport cholestérol total/HDL cholestérol chez 8 et 17% des patients traités par 4 et 8 mg de TCZ respectivement<sup>(17)</sup>. Les différentes données issues de ces études indiquent également que ces modifications lipidiques sont observées initialement, puis se stabilisent à 6 semaines, sans augmentation ultérieure. De plus, ces élévations lipidiques répondent bien à un traitement hypolipémiant<sup>(4)</sup>. De façon globale, aucun évènement cardiovasculaire n'est associé à ces modifications lipidiques. L'étude MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) ne retrouve pas d'association entre la survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) et les modifications lipidiques induites par le TCZ<sup>(18)</sup>.

**> Variation du bilan lipidique au cours du traitement par rituximab, abatacept et anakinra :** dans une étude portant sur 5 patients atteints de PR, l'administration de 2 perfusions de 1000 mg de rituximab (RTX) était associée à une réduction de 3 à 11% du cholestérol total et une augmentation de 14 à 35% du HDL cholestérol évalués aux semaines 2, 6 et 16. Par ailleurs, la fonction endothéliale était améliorée<sup>(19)</sup>. Dans le lupus systémique, le RTX est également associé à 1 an à une amélioration des paramètres lipidiques, avec baisse du cholestérol total, des triglycérides, élévation du HDL cholestérol et amélioration de l'indice d'athérogénicité<sup>(20)</sup>. L'abatacept n'est pas un produit réputé modifier le profil lipidique. Dans une étude portant sur 17 PR, l'administration d'abatacept était associée à 24 semaines à une augmentation du HDL cholestérol et diminution de l'index d'athérogénicité<sup>(21)</sup>. Aucune donnée n'est disponible concernant l'anakinra. Ce traitement n'est pas associé à la survenue d'évènements cardiovasculaires<sup>(3)</sup>.

Enfin, il est prématuré de discuter des effets des nouveaux anti TNF $\alpha$  certolizumab et golimumab sur le profil lipidique, ces produits étant d'introduction récente ou en attente de commercialisation. Il est probable qu'ils seront associés aux mêmes effets que les autres anti TNF $\alpha$ .

## Conclusions

Il existe donc des altérations « basales » du bilan lipidique dans la PR avec une baisse du cholestérol total et du HDL cholestérol à relier à l'état inflammatoire de la maladie. Ces modifications sont observées dans d'autres situations pathologiques, comme les sepsis ou les néoplasies<sup>(4)</sup>. Les traitements de la PR, en agissant et réduisant l'inflammation, sont donc susceptibles de modifier le profil lipidique. Selon Choy, ces modifications lipidiques qui pourraient être interprétées comme délétères sur le plan cardiovasculaire, sont en quelque sorte attendues et explicables. Il est difficile de conclure sur l'impact des traitements traditionnels comme le MTX, l'interprétation des données dont nous disposons sur ce sujet étant limitée par de nombreux biais. La corticothérapie à faible dose semble bénéfique, mais la aussi, les conclusions sont limitées. Il est d'autre part recommandé de donner les GC dans la PR à la dose la plus basse et sur la période la plus courte possible pour en limiter la toxicité cardiovasculaire (recommandation EULAR N°9). Les données les plus documentées concernent les anti TNF $\alpha$  et le TCZ, montrant des variations du cholestérol total et du HDL cholestérol, sans modification du profil athérogène et au final sans aggravation du risque cardiovasculaire avec une morbidité cardiovasculaire qui ne semble pas augmentée avec ces agents administrés au long cours. Enfin, l'ensemble des données est relativement unanime pour conclure que les traitements de la PR améliorent de façon globale le risque cardiovasculaire des patients en agissant sur différents paramètres autres que lipidiques comme la fonction endothéliale et la progression de l'athérome. Ces données sont probablement à relier à la réduction de l'inflammation qui semble donc le facteur prédominant dans cette atteinte vasculaire de la PR. ■

Conflits d'intérêts : interventions ponctuelles pour les laboratoires Pfizer, Abbott, MSD, Roche ; Investigateurs d'essais cliniques de phase III et IV avec les laboratoires Roche, Roche Chugai, Abbott, Pfizer, UCB, BMS, MSD. Invitation aux congrès par les laboratoires Roche, Roche Chugai, Pfizer, MSD, UCB, Novartis, BMS.

## RÉFÉRENCES

- 1- Hansel B, Bruckert E. Profil lipidique et risque cardiovasculaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : influence de la maladie et de la thérapeutique médicamenteuse. *Ann Endocrinol*, 2010 ; 71 : 257-63.
- 2- Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum*, 2009; 38: 372-81.
- 3- Atzeni F, Turiel M, Caporali R et al. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmunity Rev*, 2010; 9: 835-9.
- 4- Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 460-9.
- 5- Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol*, 2005; 32: 2311-6.
- 6- Dessein P, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res*, 2002; 4: R12.
- 7- Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 842-5.
- 8- Ruyssen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A et al. Cardiovascular risk induced by low dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*, 2011; 78: 23-30.
- 9- Park YB, Choi HK, Kim MY et al. Effects of anti rheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J med*, 2002; 113: 188-93.
- 10- Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis. A prospective controlled study. *Arthritis Res Ther*, 2006; 8: R82.
- 11- Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*, 2010; 49: 295-307.
- 12- Peters MLJ, Vis M, van Halm VP et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 958-61.
- 13- Popa C, van den Hoogen FHJ, Radstake TRDJ et al. Modulation of lipoprotein plasma concentration during long term anti-TNF $\alpha$  therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 1503-7.
- 14- Garcés SP, Parreira Santos MJ, Vinagre FMR et al. Anti tumour necrosis factor agents and lipid profile : a class effect ? *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 895-6.
- 15- Tam LS, Tomlinson B, Chu TT et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2007; 26: 1495-8.
- 16- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multi center, double blind placebo controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 1761-9.
- 17- Smolen J, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double blind, placebo controlled randomised trial. *Lancet*, 2008; 371: 987-97.
- 18- Rao V, Pavlov A, Klearman M et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Arthritis Rheum*, 2011; 63 (Suppl): S642 (Abstract).
- 19- Kerekes G, Soltesz P, Der H et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2009; 28: 705-10.
- 20- Pego-Reigosa JM, Lu TYT, Fontanillo MF et al. Long term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B cell depletion therapy: a retrospective observational study. *Rheumatology*, 2010; 49: 691-6.
- 21- Mathieu S, Motreff P, Dubost JJ et al. Assessment of arterial stiffness after 24 weeks of abatacept therapy in 17 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69 (Suppl 3): 388 (Abstract).



# Auto-évaluation

## LIPIDES ET RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...

**1** Un homme âgé de 56 ans, non hypertendu, non diabétique et non tabagique, sans antécédent familial (au premier degré) de coronaropathie précoce, présentant une polyarthrite rhumatoïde a un objectif cible de LDL-cholestérol à :

- ☐ A. 2,2 g/L
- ☐ B. 1,9 g/L
- ☐ C. 1,6 g/L
- ☐ D. 1,9 g/L

**2** Après mesures hygiéno-diététiques, le LDL cholestérol reste à 1.74 g/l, il y a indication à débiter :

- ☐ A. De l'Ezetimibe
- ☐ B. Un fibrate
- ☐ C. Une statine
- ☐ D. De l'acide nicotinique

**3** Le bilan lipidique dans la polyarthrite rhumatoïde est caractérisé

- ☐ A. par une élévation du HDL cholestérol
- ☐ B- par une baisse du HDL cholestérol
- ☐ C- par une élévation du cholestérol total
- ☐ D- par une baisse du cholestérol total

**4** Le traitement par agents anti -TNF $\alpha$  dans la polyarthrite rhumatoïde est associé

- ☐ A. à une majoration du HDL cholestérol
- ☐ B- à une majoration du cholestérol total
- ☐ C- à une aggravation du rapport cholestérol total/HDL cholestérol
- ☐ D- à aucune modification lipidique, ce qui ne nécessite pas de surveillance particulière sur ce point.

### Réponses :

- 1 :** Réponse : 1,6 g/L. L'âge supérieur ou égal à 50 ans chez l'homme est un facteur de risque cardiovasculaire à prendre en compte selon les recommandations de l'AFSSAPS (2005). La polyarthrite rhumatoïde doit être considérée comme un facteur de risque additionnel selon l'ANAES (2007). L'objectif à atteindre chez ce patient présentant deux facteurs de risque cardiovasculaires est donc < à 1,6 g/L.
- 2 :** Réponse : Une statine. Toutes les statines ont montré, avec un haut niveau de preuves, un bénéfice sur la morbidité et mortalité cardiovasculaires en prévention primaire par une diminution du taux sérique de LDL-cholestérol. En première intention, les autres classes ne sont pas indiquées et seront choisies en seconde intention.
- 3 :** Réponses : B et D. Ce profil lipidique caractérise une polyarthrite à son stade initial avant l'introduction des traitements.
- 4 :** Réponses : A et B, selon la majorité des études réelles. C est faux car le plus souvent, l'index d'athérogénicité est stable. Une aggravation de cet index a été rarement constatée. Enfin pour D, l'absence de variation des paramètres lipidiques sous anti TNF $\alpha$  n'a été constatée que dans un nombre limité d'études et il est donc recommandé de s'intéresser à ces paramètres sous ces agents.

# 11<sup>ème</sup> Congrès annuel de la SFETD

PATRICK SICHÈRE - Paris

Cette année, entre le 16 et le 19 novembre, le congrès de la Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur a rassemblé plus de 1800 participants. Record battu pour des journées qui alternaient exposés scientifiques pointus et exemples d'application pratique dans la prise en charge de la douleur. Nous avons donc sélectionné quelques présentations ou affiches nous paraissant intéressantes à détailler pour l'aide qu'elle peuvent apporter à l'activité quotidienne du rhumatologue dont l'élément princeps est le symptôme douleur.

## > Le paracétamol : nouveau mécanisme d'action, nouvelles cibles.

Mallet C. (Clermont-Ferrand)

### Où comment nous apprenons que le paracétamol n'est pas un médicament !

Cette surprise nous a été présentée par un jeune chercheur de l'équipe du Professeur Eschalié, Christophe Mallet. Il est vrai que l'on ne connaît finalement pas très bien cette molécule née en 1877. Nous apprenons donc ici que le paracétamol n'est pas un médicament antalgique. Il n'est qu'un pro-médicament dont la transformation en para-aminophénol est le métabolite actif. Et c'est ce dernier qui va stimuler la synthèse du AM404 lequel inhibe le récepteur TRV1 au niveau cérébral. Ce qui signifie que le paracétamol, ou plutôt son métabolite, a une action antalgique

à la fois sur le système nerveux central et périphérique, et surtout central, ce qui avait échappé à beaucoup d'entre nous jusqu'à penser que nous avions affaire à un traitement antalgique n'ayant qu'un effet périphérique.

## > L'opiorphine humaine, un modulateur physiologique des voies opioïdes : implications en physiologie, physiopathologie et thérapeutique.

Rougeot C. (Paris.)

### Où comment l'Institut Pasteur découvre un nouveau morphinique.

Non seulement cette équipe a déjà découvert un nouveau morphinique chez le rat appelé sialorphine mais voilà qu'elle nous annonce la naissance d'une nouvelle molécule morphinique chez l'homme : l'opiorphine. Ce pentapeptide exerce une activité antinociceptive par activation des voies opioïdiques comme la morphine mais, contrairement à celle-ci, cette activité passe par l'augmentation de la biodisponibilité des enképhalines libérées par le stimulus douloureux. Avantages : elle n'a pas les effets indésirables de la morphine sur le péristaltisme, sur l'addiction et la tolérance. Inconvénient : une demi-vie de 5 minutes. Heureusement, l'équipe de Pasteur s'est déjà penchée sur la conception d'un produit mimétique de l'opiorphine dont la demi-vie atteint déjà 60 minutes. A suivre donc.

## > Modulation de l'effet antalgique par l'effet placebo.

Wager, T. (Boulder, Etats-Unis)

### Où comment est visualisé l'effet placebo au niveau du cerveau.

Tor Wager est venu des USA pour nous présenter un travail basé sur l'imagerie cérébrale. Il s'agissait de nous montrer, grâce aux images d'IRM fonctionnelle aidée de l'utilisation de marqueurs appropriés, où agit l'effet placebo à l'étage cérébral. Il est donc désormais clair que non seulement l'anticipation à la douleur mais aussi le placebo se situe au niveau de la substance grise pari-aqueducale, du nucleus strié, du cortex orbito-frontal. L'effet placebo se présente donc comme un véritable système de survie non spécifique de la douleur, agissant sur ces différentes structures en fonction des attentes du patient et de la régulation de ses émotions.

## > La perception de la douleur d'autrui, entre reconnaissance et déni.

Danziger, N. (Paris)

### Où comment peut naître le déni de la douleur chez l'autre.

Et comment Nicolas Danziger est venu au CNIT, de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, pour secouer son auditoire. Ainsi nous a-t-il confirmé que la douleur est sous-estimée par tous les soignants quelque soit leur formation, infirmières, médecins ou kinésithérapeutes, et quel que soit le contexte : médecine d'urgence,

généraliste ou spécialiste. Peu importe le type de douleur ou l'âge, sachant que ce sont les enfants qui payent le plus lourd tribut à cette indifférence. Si l'on entre un peu plus dans les détails, on retiendra qu'une étude nord-américaine a montré que le soignant blanc sous-estime plus la douleur des noirs ou hispaniques que de ses homologues. L'intensité de la douleur peut être aussi un obstacle. Ainsi plus la douleur est modérée, meilleure est la concordance entre l'évaluation du patient et celle de son médecin. Plus elle est intense plus l'écart se creuse. S'ajoute la notion d'identification du diagnostic. Si le patient se plaint d'une lombo-sciatique et que l'on visualise une hernie discale, il sera cru. Par contre, pour la même douleur, au cas où l'imagerie n'objective aucune image de conflit disco-radicaire, la douleur sera sous-estimée.

Enfin, le déni de la douleur dépend aussi de l'expérience du soignant. Ainsi plus un kinésithérapeute soigne de douleurs chroniques moins il estimera la douleur à sa juste valeur. Idem pour les infirmières soignant les grands brûlés. Le jugement du soignant étant d'autant moins objectif qu'il se sent impuissant à soulager l'autre. Il est intéressant de noter que ces travaux démontrant ces dénis sont objectivés par des études en neurophysiologie selon deux mécanismes. On parle tout d'abord de résonance émotionnelle avec autrui activant les aires limbiques, phénomène automatique, présent chez tous les mammifères, chez l'homme dès la naissance, soumis à de puissants effets de modulation. Cela explique la compréhension intuitive de l'état affectif d'autrui. Ce mécanisme peut conduire à des comportements consolateurs ou à la fuite. Ils peuvent être aussi inhibés conduisant au déni de la douleur, à sa sous-estimation voire la disqualification de l'autre. Autre mécanisme : celui qui intègre les émotions de l'autre tout

en étant capable de faire la distinction entre l'autre et soi. Ce qui conduit à des comportements d'aide ciblée, ce que l'on appelle l'empathie. Mécanisme dépendant du cortex pré-frontal et ventro-médian.

**Conclusion :** les soignants sont-ils des insensibles professionnels à la douleur d'autrui ? Réponse : il nous faut favoriser la reconnaissance de la douleur de l'autre et non le déni.

**Citons à présent quelques affiches susceptibles d'améliorer nos pratiques :**

**> La douleur en radiologie : enquête monocentrique « un jour donné » portant sur 679 patients. To25**

*Caudron J et coll. Service de radiologie, CETD, CLUD, CHU Rouen, France*

L'équipe des radiologues et du Centre de la Douleur plus le Clud ont donc évalué chez leurs patients, un jour donné, la douleur provoquée par les examens radiologiques en dehors de la radiologie interventionnelle. Leur travail révèle que pendant l'examen la prévalence de la douleur est de 36% dont 51% avec une EVA moyenne supérieure à 6 sur 10, 33% après l'examen. Le traitement antalgique était donné à 39% des patients douloureux dans l'ensemble et 25% dans l'unité radiologique des urgences.

**Conclusion,** « la douleur en radiologie est un problème fréquent et insuffisamment pris en compte. Une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse spécifique est nécessaire pour pallier à cette douleur induite. »

**> SDRC du genou après arthroplastie : douleur post-chirurgicale singulière ou ordinaire - To26**

*Veys B et coll. Fondation Hopale, Berck sur mer, France*

Les auteurs comparent ici la fréquence de survenue d'un syndrome douloureux

régional complexe (SDRC) chez 30 patients opérés du genou sans prothèse à 40 patients opérés d'une prothèse totale de genou. Âge moyen pour la première série 46 ans, recul de 21 mois, âge moyen pour la deuxième série 61 ans et 20 mois de recul.

**En conclusion,** pas de différence significative entre les deux populations quant à la survenue d'un SDRC mais dans les deux exemples : prédominance de douleurs de type neuropathique.

**> Douleur, alexithymie et amplification somatosensorielle dans le syndrome d'hypermobilité articulaire - To38**

*Baeza-Velasco C et coll. Université Paul Valéry, Montpellier, France, Universida Autònoma de Barcelona, Espagne, Universidad de Chile, Chili*

Pour les auteurs de cette affiche, le syndrome d'hypermobilité articulaire (SHA) serait, à travers la littérature, la cause la plus fréquente de douleur en rhumatologie. Donc maladie fréquente et méconnue due à une atteinte tissulaire généralisée en raison d'une altération héréditaire du collagène. Ils ont recherché cette pathologie chez 365 étudiants universitaires volontaires et ont évalués les critères de Brighton pour la SHA, le degré d'alexithymie (difficulté à identifier les émotions), l'amplification somatosensorielle (tendance à fixer son attention sur les sensations corporelles désagréables) l'anxiété et la dépression. Ils considèrent que les 39,5% étudiants qui se présentent avec un SHA répondant aux critères de Brighton, ont une détresse psychologique, une alexithymie et une amplification somatosensorielle plus marquée que leurs homologues indemnes.

**> Lomboradiculalgies et douleurs neuropathiques : étude prospective à propos de 71 patients hospitalisés dans un service de médecine polyvalente en 2010 - To46**

*Lacroix D et coll. CH Saint-Louis, La Rochelle, France*

Ces patients ont été soumis aux questionnaires DN 4 pour évaluer la composante neuropathique de leur douleur et SF 36 pour la qualité de vie. L'âge moyen est de 57,9 ans avec un sexe ratio de 1,03. L'étude conclue à une forte prévalence de la douleur neuropathique, 65% des patients inclus, principalement radiculaire : 93%. Les douleurs neuropathiques sont plus fréquentes dès 8 jours d'évolution. L'intérêt d'un tel travail est de souligner l'importance de traiter précocement la lombosciatique dans cette composante. Il ne semble pas que la qualité de vie soit modifiée mais cela reste à vérifier.

**> Utilisation des antalgiques dans un service de rhumatologie : étude observationnelle sur une période de trois mois et demi - To47**

*Rose, E et coll. Service de Rhumatologie, CETD, Clud, CHU de Rouen, France*

Ce sont 94 patients hospitalisés pour des douleurs mécaniques (65%), ostéoporotiques (25,5%), inflammatoire (5,3%), infectieuse (2%), tumorale (2%) qui ont pour 47% d'entre eux bénéficié d'opioïdes forts, soit 2/3 d'entre eux. Et ce recours aux opioïdes forts est considéré par l'équipe comme permettant un bon contrôle de la douleur.

**> Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent induire différents type de douleur : étude prospective d'une cohorte de 138 patientes atteintes de cancer du sein - To49**

*Perrot S. et coll. CHU Hôtel-Dieu, Cochin, CHU Ambroise-Paré, CHU Saint-Antoine, CHU Tenon, Clintram, Toulouse*

Parmi ces 138 femmes incluses, des douleurs ont été observées à un mois chez 15% d'entre elles, à trois mois, 35%, à six mois chez 31% et à un an 22%. Sont colligés deux types de douleur : des douleurs articulaires dans les trois premiers mois et des douleurs plus diffuses évocatrices de fibromyalgie entre 6 et 12 mois. Pour les auteurs, ces deux présentations cliniques de la douleur pourraient correspondre à des facteurs de risque, génétiques et environnementaux différents. A préciser donc.

**> Comparaison de la fréquence, du type et de l'impact de la douleur dans la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodémie systémique - To50**

*Perrot S. et coll. CHU Hôtel-Dieu, Cochin, CHU Bichat, CHU Cochin.*

Nous retiendrons la conclusion des auteurs à savoir que les douleurs sont importantes dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, même si elles sont un peu moins fréquentes dans la sclérodémie par rapport à la polyarthrite rhumatoïde. Elles sont sous-traitées, quoique la douleur soit mieux traitée quand le patient ne bénéficie pas de traitement curatif !

**> Mise en place et évaluation de l'apport de l'acupuncture pour la prise en charge des personnels de l'AP-HP souffrant de TMS chroniques - EP 43**

*Coutaux, A et coll. Hôpital Pitié-Salpêtrière, Hôpital Hôtel-Dieu, Hôpital Saint-Louis, direction de la politique médicale AP-HP, groupe d'étude de l'apport de l'acupuncture en milieu professionnel, AP-HP Paris, médecins acupuncteurs et du travail*

Les auteurs sont d'abord satisfaits de noter qu'une telle étude pilote est faisable auprès du personnel de l'AP-HP. Parmi les 128 agents souffrant de TMS, 88 d'entre eux ont bénéficié des 5 séances prévues soit une observance de 79,8%. L'acupuncture a permis de diminuer les douleurs de façon significative dans la lombo-radiculalgie (n=49), dans les tendinopathies de l'épaule (n=21). Mais aussi d'améliorer le sommeil, l'humeur, le goût de vivre et du travail...

**> Les Recommandations de Limoges 2010 sur la prise en charge des douleurs ostéoarticulaires non cancéreuses par les opioïdes forts. Vergne-Salle P. CHU de Limoges**

Cette rhumatologue, bien connue du CEDR, Cercle de la Douleur en Rhumatologie, a présenté de façon dynamique à partir d'un exemple de patient les recommandations de 1999 réactualisées. Il s'agit de 30 recommandations élaborées à partir de 134 articles dont 18 études randomisées et contrôlées. Elles ont pour objectifs « de limiter les prescriptions aux indications les plus appropriées, de positionner les opioïdes forts dans l'arsenal thérapeutique pour chaque indication et de fournir des règles de bon usage. » Donc de rendre service à tous ceux qui cherchent à soulager les douleurs d'ordre rhumatismal. ■

Pas de conflit d'intérêt en la matière

# Actualités sur la prise en charge de l'arthrose\*

RAPHAËLE SEROR - Service Rhumatologie Hôpital Bicêtre - Kremlin Bicêtre

**E**n préambule le **Pr Francis Berenbaum** (Paris - FRANCE) a souligné le fait que l'arthrose est en cours de démembrement. Les nouvelles données cliniques et physiopathologiques nous font découvrir qu'il s'agit d'une pathologie dont les phénotypes sont en fait multiples. On ne doit plus ainsi parler de l'arthrose mais des arthroses de type sénescence (sujet âgés), post-traumatique, liée à l'obésité...

## ■ Recommandations internationales sur la prise en charge non pharmacologique de l'arthrose

**Le Dr Romain Forestier** (Aix-les-Bains - FRANCE) a rappelé que, malgré leur grand nombre, plus de 20, toutes les recommandations sur la prise en charge de l'arthrose s'accordent pour dire que la prise en charge optimale de l'arthrose requiert d'associer des moyens non pharmacologiques avec des traitements pharmacologiques. L'accent a été mis, dans ces recommandations, sur l'importance de l'éducation des patients, précisant qu'il était préférable de ne pas délivrer trop d'informations à la fois. Ainsi, une information raisonnée délivrée en 3 consultations, chacune insistant sur les 3 piliers de la prise en charge de l'arthrose que sont les trai-

tements, la pratique d'une activité physique régulière et l'importance de la perte de poids, serait plus efficace qu'une seule consultation délivrant l'ensemble de ces messages.

Ainsi, les patients doivent être encouragés à pratiquer régulièrement des exercices physiques, ceux-ci amélioreraient de façon significative, bien que modérée les symptômes. La pratique de l'exercice physique peut être aidée d'une évaluation kinésithérapique et encadrée de conseils. Enfin, elle apparaît plus efficace lorsqu'elle est effectuée de façon supervisée que seul à la maison.

Concernant l'importance de la perte de poids, l'accent a été mis sur l'importance de son maintien dans le temps, car même si l'effet est faible, le niveau de preuve concernant l'intérêt de la perte de poids est élevé. Les données de l'étude de Framingham ont montré qu'une diminution de 2 points d'IMC maintenue dans le temps réduisait de 50% le risque d'arthrose à 10 ans<sup>[1]</sup>. Enfin, l'activité physique et la perte de poids, bien qu'actifs isolément chez les patients obèses, sont plus efficaces en combinaison.

Concernant le petit appareillage, le port de genouillères correctrices peut être intéressant dans les arthroses du genou avec instabilité en varus/valgus. Concernant l'effet de l'acupuncture, bien que de nombreuses études montrent une efficacité potentielle, sa recommandation n'est pas consensuelle entre les experts. Enfin, la cure ther-

male, qui est un bon moyen d'effectuer des exercices physiques supervisés, est efficace sur la douleur et la fonction et peut donc être prescrite en France, en tenant compte de ses contraintes de durée qui est de 3 semaines.

## ■ Intérêts des traitements symptomatiques anti-arthrosiques

**Le Dr Olivier Bruyère** (Liège - BELGIQUE) a rappelé les données d'efficacité des différents traitements anti-arthrosiques. La diacéréine, du fait de son effet symptomatique modéré sur la douleur et la fonction, peut être une alternative aux antalgiques usuels<sup>[2]</sup>. Cependant, cet effet n'est pas maintenu au delà de 6 mois et les effets secondaires de ce traitement, de type diarrhée, en limitent notablement l'usage. Concernant la chondroïtine<sup>[3]</sup> et la glucosamine<sup>[4]</sup>, l'interprétation des résultats des méta-analyses est rendue difficile par l'hétérogénéité des études évaluant ces traitements. Celle-ci est principalement liée à 2 facteurs, qui sont les différences de qualité des études et les différences de dosages et de formulation (en particulier pour la glucosamine : sulfate ou chlorhydrate, dosage de 1500mg en une prise ou en 3 par jour). Ainsi, si l'on restreint par exemple l'analyse aux essais de bonne qualité évaluant l'effet de la glucosamine sulfate à la dose de 1500mg en une prise<sup>[5]</sup> on retrouve un effet significatif sur la douleur et la fonction, avec une taille de l'effet

\* Symposium Rottapharm - SFR 2011 - Paris



plus importante. Enfin contrairement à la diacéréine, le profil de tolérance est excellent.

Sur le plan structural, une méta-analyse regroupant 4 essais sur la chondroïtine sulfate<sup>[6]</sup> et deux études de 3 ans sur la glucosamine sulfate<sup>[7,8]</sup> ont été publiées. Ces études ont montré que ces molécules permettaient de ralentir la vitesse de progression du pincement articulaire. Toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés par ceux de l'étude GAIT<sup>[9]</sup> qui ne retrouvait aucun effet à 2 ans des différents traitements évalués (glucosamine et chondroïtine). Cependant, cette analyse à 2 ans n'ayant pas été planifiée initialement, un certain nombre de patients ont été perdus de vue, avec un possible impact sur les résultats. Les résultats de ces études ont conduit les experts de l'OARSI à donner un niveau de preuve 1A sur le plan symptomatique et 1B sur le plan structural (Tableau 1) à la glucosamine et chondroïtine sulfate dans la gonarthrose et 1B sur le plan structural à la diacéréine dans la coxarthrose.

#### Niveaux de preuve :

**Ia** = preuves obtenues d'une méta-analyse ou de plusieurs essais cliniques randomisés.

**Ib** = preuves obtenues d'au moins un essai clinique randomisé

**IIa** = preuves obtenues d'au moins un essai clinique contrôlé sans randomisation.

**IIb** = preuves obtenues d'au moins un essai clinique quasi expérimental

**III** = preuves obtenues d'études de cohorte ou de séries cas-témoins (de préférence dans plus d'un centre)

**IV** = preuves fondées sur l'opinion d'experts, à partir de l'expérience clinique, d'études descriptives ou de rapports de comités d'experts.

La pertinence clinique de la diminution de la progression du pincement articulaire en termes de risque d'arthroplastie a été démontrée par les données d'une étude publiée par l'équipe de Liège<sup>[10]</sup>. Dans cette étude, le risque de prothèse de genou était multiplié par 3 quand le pincement de l'interligne progresse de plus de 0,3 mm et par 5 pour plus de 0,5 mm. Cette étude suggère qu'une diminution de la progression du pincement articulaire pourrait permettre

d'avoir un effet sur la nécessité d'avoir recours à une prothèse. Ceci est concordant avec les données de la phase de suivi de 2 essais structuraux de la glucosamine sulfate, où l'on observait à 8 ans (soit 5 ans après l'arrêt du traitement), une diminution de l'ordre de 50% du nombre de prothèses dans le groupe de patients précédemment traités par la glucosamine comparativement à ceux ayant reçu le placebo<sup>[11]</sup>.

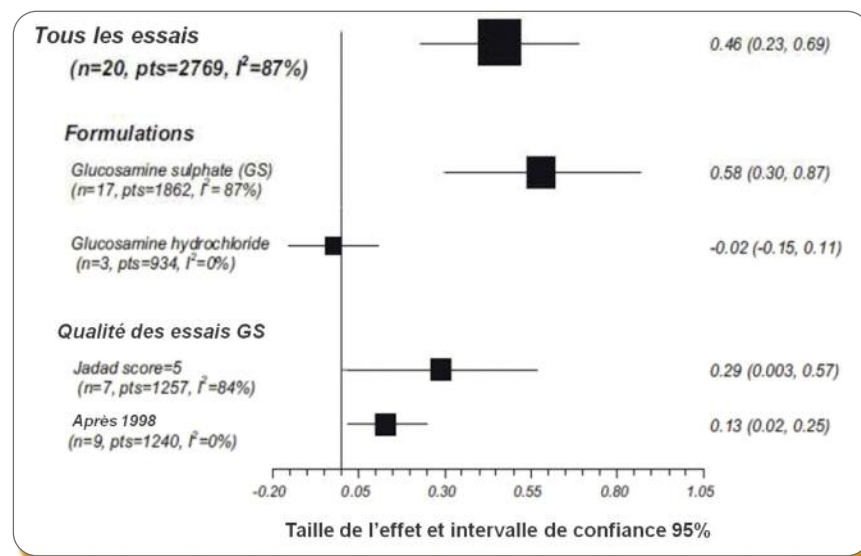


Figure 1 : Méta-analyse des essais glucosamine : Résultats en fonction du type de glucosamine et de la qualité des essais.

Qualités requises	Critère de qualité	Critère satisfait	Données cliniques	Études
Effet différé sur les symptômes	Douleur Fonction Qualité de vie	OUI OUI OUI	Réduction significative du niveau de douleur et augmentation significative du nombre de patients atteignant un niveau de symptômes acceptable (PASS) avec le glucosamine sulfate (figure 1)	[4, 12, 13]
Effet sur la structure	Pincement radiologique	OUI dans la gonarthrose	Réduction de 0.23 à 0.33 mm en 2 ans par rapport au placebo Réduction de 50% à 64% du nombre de progresseurs radiologique  Pas d'effet sur la coxarthrose	[7, 8]  [14]
	Pertinence clinique	OUI (sur analyse post-hoc)	Réduction de 57% à 5 ans du risque de PTG chez les patients ayant reçu plus un an de traitement	[11]
Tolérance	Bonne	Oui	Un des traitements ayant le meilleur profil de tolérance	[15]

Tableau 2 : Effet de la glucosamine sulfate sur les différents critères permettant de juger de la qualité d'un traitement anti-arthrosique

Tableau 1 : Rappel des niveaux de preuve des données scientifiques

■ **Anti-arthrosiques symptomatiques : la glucosamine sulfate satisfait-elle les conditions requises par les recommandations actuelles pour un traitement de fond ?**

**Le Dr Emanuel Maheu (Paris - FRANCE)** a rappelé les recommandations de L'EMA (agence d'enregistrement européenne) sur les conditions nécessaires pour conduire des essais thérapeutiques

dans l'arthrose. Celles-ci précisent que les essais ne doivent inclure qu'un site d'arthrose (hanche ou genou), qu'il faut y inclure des patients symptomatiques (c'est-à-dire douloureux et gênés), que le critère principal doit être la douleur avec comme co-critère la fonction à 2 ou 4 semaines pour les traitements symptomatiques d'action rapide, ou 6 à 12 mois pour ceux d'action lente. Enfin, pour les traitements structuro-modulateurs, l'évaluation doit se faire

à plus de 2 ans sur la mesure du pincement de l'interligne articulaire sur des radiographies standards dans le cadre d'une lecture centralisée. Ainsi, il a repris point par point les critères qualité auxquels doivent satisfaire un traitement de la gonarthrose, étude par étude, les données permettant de montrer que la glucosamine sulfate satisfait ses critères ont été rappelés (**Tableau 2**). ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Felson, D.T., J.J. Anderson, A. Naimark, et al., Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109(1):18-24.
2. Bartels, E.M., H. Bliddal, P.K. Schondorff, et al., Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(3):289-96.
3. Reichenbach, S., R. Sterchi, M. Scherer, et al., Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007;146(8):580-90.
4. Towheed, T.E., L. Maxwell, T.P. Anastassiades, et al., Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD002946.
5. Reginster, J.Y., The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum* 2007;56(7):2105-10.
6. Hochberg, M.C., M. Zhan, and P. Langenberg, The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin* 2008;24(11):3029-35.
7. Reginster, J.Y., R. Deroisy, L.C. Rovati, et al., Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357(9252):251-6.
8. Pavelka, K., J. Gatterova, M. Olejarova, et al., Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2113-23.
9. Sawitzke, A.D., H. Shi, M.F. Finco, et al., The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):3183-91.
10. Bruyere, O., F. Richy, and J.Y. Reginster, Three year joint space narrowing predicts long term incidence of knee surgery in patients with osteoarthritis: an eight year prospective follow up study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1727-30.
11. Bruyere, O., K. Pavelka, L.C. Rovati, et al., Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(2):254-60.
12. Herrero-Beaumont, G., J.A. Ivorra, M. Del Carmen Trabado, et al., Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):555-67.
13. Zhang, W., G. Nuki, R.W. Moskowitz, et al., OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(4):476-99.
14. Rozendaal, R.M., B.W. Koes, G.J. van Osch, et al., Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148(4):268-77.
15. Jordan, K.M., N.K. Arden, M. Doherty, et al., EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1145-55.

## Laurent Verron : Boule et Bill, mais plus encore...

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris

Comment le jeune et talentueux Laurent Verron a-t-il pu prendre le relais de Jean Roba, l'inventeur des aventures de *Boule et Bill* ? Le suiveur du Maître dessine-t-il d'autres sujets ? Interrogeons ce désormais incontournable auteur du 9<sup>ème</sup> art.

**> Patrick Sichère :** Votre entrée dans le monde de la bande dessinée s'est-elle faite grâce à *Boule et Bill* ?

**Laurent Verron :** J'ai en effet débuté professionnellement par *Boule et Bill*. Avant je n'étais qu'un amateur qui dessinait le soir chez lui, une fois sorti de l'agence de publicité dans laquelle de travaillais. Autodidacte, j'ai par la suite beaucoup appris auprès de Jean Roba.

**> PS :** Comment devient-on le disciple du créateur de *Boule et Bill* ?

**LV :** Par un concours de circonstances. Habitant Grenoble, j'y fréquentais une librairie de bandes dessinées de façon régulière, notamment lors de séances de dédicaces. A cette occasion, j'ai fait la rencontre d'un auteur qui me parle de la maison d'éditions Dargaud laquelle recherche un dessinateur pour illustrer des livres pour enfants à partir de la série *Boule et Bill*. Adaptation donc de ces célèbres personnages pour une collection à paraître. Je dessine donc une planche que j'envoie chez Dargaud. Quelques 3 à 4 mois plus tard, nous sommes en 1985, je suis contacté et proposé pour illustrer cette collection. Une fois les premiers crayonnés faits, je me présente avec l'ouvrage sous le

bras, à Bruxelles, chez Jean Roba. Non seulement celui-ci m'accueille chaleureusement, mais en plus il m'invite à rester chez lui pour parfaire mon travail.



*Pour tous les lecteurs,  
un salut amical de  
BOULE et BILL et  
de VERRON !*

**> PS :** Vous avez donc quitté Grenoble pour la capitale belge ?

**LV :** Je n'ai pas hésité une seule seconde ! Et voilà comment je suis devenu l'unique assistant de Roba et ce dès 1986. Je travaillais donc dans son atelier, chez lui, pendant qu'il œuvrait dans son salon. J'ai ainsi vécu dans son intimité pendant 3 ans, côtoyant les Franquin, Peyo et autres Morris...

**> PS :** Qu'avez-vous appris auprès de lui ?

**LV :** D'abord que les aventures de *Boule et Bill* étaient bien inspirées de celles de son fils et de leur cocker. Ensuite j'ai beaucoup, beaucoup appris : le trait, le maniement des outils comme le pinceau, la plume, la précision du crayonné. Roba appartient à cette génération qui pousse très loin le travail du crayonné lequel précède l'encre et la mise en couleurs.

**> PS :** À partir de quelle période avez-vous volé de vos propres ailes ?

**LV :** Comme Jean Roba travaillait lentement, j'ai décidé de diversifier mon activité. J'ai donc signé un premier contrat avec une maison d'éditions, laquelle a disparu depuis, pour une série intitulée « *Le Maltais*. » Puis j'ai rencontré Yann, un scénariste qui m'a proposé la série *Odilon Verjus* pour les éditions du Lombard laquelle relate les aventures d'un missionnaire et de son acolyte mandatés par le Vatican pour résoudre des énigmes y compris des meurtres tout en parcourant le monde, de la Nouvelle Guinée au pays des esquimaux.

**> PS :** Pourquoi cette série bien connue des amateurs a-t-elle disparu ?

**LV :** C'était une série qui demandait un gros travail, tant pour le scénario que pour le dessin. De 1996 à 2006, ce sont donc 7 albums qui ont été publiés. Mais à un moment donné, n'atteignant pas les objectifs que nous nous étions

fixés, d'un commun accord nous avons abandonné cette série. C'est à partir de ce moment que j'ai pensé à un autre thème.

**> PS : Les fugitifs peut-être ?**

**LV :** *Les fugitifs sur Terra II* en effet, est une histoire qui se déroule dans une planète conquise par les terriens. Nous racontons les aventures d'une princesse, quelque peu capricieuse, héritière du trône, mais en fuite en raison d'un coup d'état. Elle est protégée par un orang-outang génétiquement modifié donc à la fois dangereux par moment et se comportant en nounours à d'autres. Les deux sont accompagnés dans leur fuite par la fille du cuisinier du palais et par un jeune paysan. L'histoire de

ces trois adolescents fugitifs nous permettant d'aborder les problèmes posés par cette génération, leurs relations avec les adultes et entre eux.

**> PS : Revenons à Boule et Bill. Comment êtes-vous devenu le dessinateur, désormais attiré de Roba ?**

**LV :** En 2000, je me rends à un Festival en Belgique. J'y rencontre Roba qui me déclare tout de go qu'il arrête la série mais souhaite qu'elle soit poursuivie et en plus, il me propose de prendre sa place pour cela. Double choc ! Premier choc : il arrête. En fait par lassitude et fatigué par une maladie rhumatismale qui l'empêche de dessiner. Deuxième choc : il me désigne pour être son successeur. Car dans son esprit, contrairement

à Hergé, il désire que *Boule et Bill* continue même au-delà de son décès, hélas survenu en 2006.

**> PS : Et alors ?**

**LV :** Après mûre réflexion, j'ai accepté de dessiner un album à paraître tous les deux ans. J'ai deux scénaristes qui se relaient pour mon plus grand plaisir et tout se passe fort bien. Cela me permet de continuer d'autres travaux comme le prochain *Fugitifs*, de travailler sur des projets différents comme la collection parue au Lombard et intitulée « *Petits délires* » laquelle n'est pas de la BD mais de l'illustration. ■

Propos recueillis par Patrick Sichère

## Coup de projecteur sur la nabumétone et l'inflammation



- La nabumétone fête ses 27 ans
- La nabumétone est présentée dans plus de 200 pays
- Son profil pharmacologique contribue à une meilleure tolérance gastro-intestinale

La nabumétone anti-inflammatoire non stéroïdienne de la famille des dérivés de l'acide arylcarboxylique, est commercialisée depuis 1991 aux USA et depuis 1999 en France. Sa première date de mise sur le marché dans le monde date, elle de 1984. Avec 27 ans de recul, les professionnels de santé peuvent pleinement apprécier son profil de tolérance.

Ses indications permettent le traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques (notamment polyarthrite rhumatoïde) et de certaines arthroses invalidantes et douloureuses (particulièrement gonarthrose et coxarthrose), ainsi que le traitement de courte durée des poussées aiguës d'arthrose.

La nabumétone possède une efficacité anti-inflammatoire comparable aux AINS de référence. Parmi les études montrant son efficacité clinique, un essai multicentrique, randomisé, en double-aveugle, contrôlé et en groupes parallèles, incluant **382 patients** atteints d'arthrose (n= 192 traités par la nabumétone à la posologie de 1000 à 1500 mg/jour, versus n=190 traités par le diclofénac LP à la posologie de 100 à 150 mg/jour pendant 6 mois) a permis de mettre en évidence l'efficacité de la nabumétone comparable à celle du diclofénac LP, avec **40 % de réduction de la douleur** dans les deux groupes.

Plusieurs études ont en outre souligné que l'utilisation de la nabumétone **diminue la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux**, et notamment des effets indésirables graves, tels que les perforations, les ulcères et les saignements, par rapport aux autres AINS classiques.

La Commission de la Transparence lui a d'ailleurs délivré une **ASMR de niveau IV** en raison de sa tolérance digestive par rapport aux AINS classiques.

*D'après un communiqué de presse de Mayoly Spindler*



## Etude CACTUS : de nouvelles données dans prise en charge de la goutte

La goutte est l'arthrite inflammatoire la plus fréquente chez l'homme et son incidence est en forte augmentation depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle. Pourtant, si de récentes études épidémiologiques ont été menées sur cette pathologie, aucune n'a impliqué la France.

C'est dans ce contexte que les laboratoires MENARINI et IPSEN ont souhaité mettre en place une étude épidémiologique française sur la goutte « **CACTUS** », menée chez environ 1000 médecins généralistes et rhumatologues, et concernant plus de 2800 patients.

L'objectif de **CACTUS** était de décrire en situation réelle les **caractéristiques** des patients atteints de goutte selon leur taux d'uricémie, ainsi que leur **prise en charge**.

Les laboratoires MENARINI et IPSEN sont particulièrement impliqués dans l'amélioration de la prise en charge de la goutte et de l'hyperuricémie chronique. A ce titre, ils ont mis à disposition depuis mars 2010, ADENURIC® (febuxostat), nouvelle spécialité indiquée dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit.

Sur un effectif très important de patients, l'étude CACTUS permet d'actualiser les données épidémiologiques françaises sur la goutte et sa prise en charge. Elle nous permet notamment de constater que seul 21 % des patients avaient une uricémie inférieure à 60mg/l, correspondant à l'objectif thérapeutique actuel de la maladie, défini par le groupe d'experts de l'EULAR. Cette étude permet de sensibiliser sur l'importance de la prise en charge globale et au long cours de la goutte en tant que pathologie chronique.

*D'après une conférence de presse de Ipsen et Menarini*





## Safety First

### La sécurité thérapeutique au cœur de la prise en charge de l'arthrose



Le Comité Scientifique SAFETY FIRST et les laboratoires EXPANSCIENCE ont présenté lors d'une conférence de presse animée par B. Avouac et E. Maheu, une nouvelle initiative de formation sur un sujet essentiel dans la pratique médicale quotidienne : **la sécurité thérapeutique**.

Le programme SAFETY FIRST est une occasion unique, de se recentrer sur le fondement de l'exercice de la médecine qui est de soigner en prenant en compte en toute circonstance la balance bénéfice/risque, en application du principe d'Hippocrate : « Primum non nocere ».

S'agissant de l'arthrose, maladie chronique, touchant une population fragile (sujet âgé, en surpoids ou obèse, polymédicamenté), générant une consommation médicamenteuse importante, la sécurité thérapeutique est un enjeu capital.

Le programme SAFETY FIRST permet de discuter entre pairs sur la notion de risque iatrogénique individuel, de tester cette approche sur des cas concrets, d'apporter les tous derniers éléments de la littérature sur le sujet et de proposer d'identifier des moyens concrets pour intégrer la sécurité thérapeutique dans la prise en charge des patients arthrosiques.

Le programme SAFETY FIRST sera déployé dès le printemps 2012 sous forme de réunions de rhumatologues animées par des formateurs rhumatologues, réunions interactives d'un format original, avec 4 thématiques :

- morphotype du patient arthrosique
- iatrogénie thérapeutique
- polymédicamentés et interactions
- pratique du médecin/pratique du patient

*D'après une conférence de presse de Expanscience*



## Ostéoporose, silence risque de fracture

### Ce que les femmes dévoilent sur le web, ce que les médecins entendent



A l'occasion du 24<sup>ème</sup> Congrès de la SFR, Amgen et GlaxoSmithKline ont présenté les résultats d'une veille inédite sur l'ostéoporose menée sur Internet. Cette étude, conduite avec Global Média Santé sur 44 blogs et 208 forums du 28 juin au 7 octobre 2011 a permis de collecter 259 verbatim relatifs à l'ostéoporose pour identifier les interrogations et les attentes des femmes. Cet éclairage confirme que la maladie n'est pas perçue comme telle par les patientes, malgré sa gravité. Principal enseignement : les questions relatives aux traitements et à l'observance sont au cœur du débat. Face à ces constats, revenir aux fondamentaux de la prise en charge et rétablir le dialogue médecin-patient s'avèrent indispensables.

#### Que révèlent les contributions des patientes sur le web ?

- Une vraie méconnaissance de l'ostéoporose
- Des interrogations et des inquiétudes sur l'utilité des traitements
- Un défaut d'observance particulièrement élevé. En effet, il est établi que 50 % des femmes arrêtent leur traitement avant la fin de la 1<sup>ère</sup> année et que moins de 40 % des femmes ménopausées fracturées sont correctement traitées.
- Le recours aux solutions alternatives.

#### Quelles enjeux et perspectives pour les patientes ?

- Rétablir la relation patient-médecin
- Le besoin d'une alternative thérapeutique

Avec la découverte du rôle clé de RANKL dans la résorption osseuse, Amgen a développé la première biothérapie ciblée dans l'ostéoporose post-ménopausique. Le **denosumab (Prolia®)** a obtenu son AMM en mai 2010. Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures et permet de réduire significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche, avec un schéma d'administration sous forme d'une injection sous-cutanée tous les 6 mois. Amgen s'est associé à GlaxoSmithKline pour mettre à disposition ce nouveau traitement dans l'ostéoporose post-ménopausique, qui devrait être commercialisé au cours du premier semestre 2012.

*D'après une conférence de presse de Amgen/GSK*