

RéfleXions

Rhumatologiques

132

octobre
2010
Tome 14

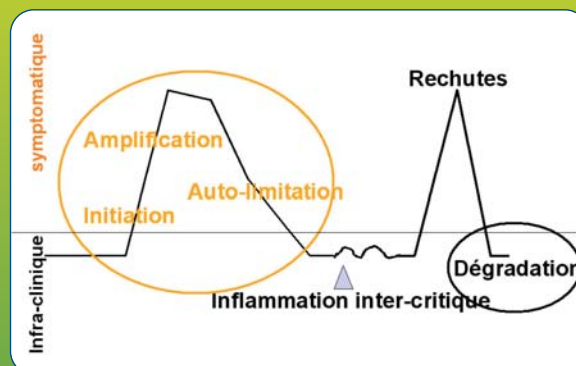
- Maladie rare**
Manifestations ostéoarticulaires
du syndrome de Marfan
- Pathologie osseuse**
Les effets osseux iatrogènes
des médicaments (hors cortisone)
- Rhumato-staff**
Une polyarthrite révélatrice
- Congrès**
XIIIème Congrès mondial sur la douleur
Montréal du 29/08/10 au 02/09/10

Congrès FRIF

Fédération de Rhumatologie
d'Ile de France
Président : Dr P.H. Benamou
4 et 5 février 2011
Automobile Club de France

Dossier

Goutte : actualité 2010



Coordination scientifique :
Pascal Richette

ISSN : 1279-5690

4
Crédits
FMC
par an

Dossier Goutte : actualité 2010

La goutte a bénéficié ces dernières années d'avancées scientifiques majeures, tant sur le plan physiopathologique que thérapeutique. Il est maintenant démontré que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la pathogénie de la goutte et la régulation de l'uricémie. Des études chez les jumeaux ont démontré que l'excrétion rénale de l'acide

urique est fortement liée à l'hérédité. En plus du transporteur URAT1, de nombreuses protéines codées par des gènes de découverte récente (SLC2A9, ABCG2, SLC17A1, SLC22A11) modulent la réabsorption et la sécrétion tubulaire proximale des urates.

L'épidémiologie de la goutte change car sa prévalence semble augmenter dans les pays occidentaux et en voie de développement. Parmi les nombreux facteurs qui peuvent expliquer cette évolution, les modifications du style de vie et en particulier les changements alimentaires sont vraisemblablement les plus importants.

La pathogénie de la crise de goutte est aussi mieux connue et fait intervenir de nombreux acteurs cellulaires et protéiques. La mise en évidence du rôle majeur de l'interleukine-1 (IL-1) dans les accès aigus a permis de tester avec succès les inhibiteurs de l'IL-1 pour le traitement de la crise de goutte. Un nouvel hypouricémiant est disponible en France depuis quelques mois. Il s'agit du fébuxostat (Adénuric®), qui est un inhibiteur sélectif non purinique de la xanthine oxydase. L'arrivée de cette nouvelle molécule ayant un effet hypouricémiant puissant est un événement important pour la prise en charge des patients gouteux et nécessitant un traitement hypouricémiant au long cours.

Bulletin d'abonnement

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

Réflexions Rhumatologiques

▶ Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

Médecin

☐ 1 an : 50 €

☐ 2 ans : 80 €

Institution

☐ 1 an : 70 €

☐ 2 ans : 120 €

Interne/Étudiant (joindre un justificatif)

☐ 1 an : 30 €

☐ 2 ans : 55 €

Etranger (Dom-Tom inclus)

☐ 1 an : 63 €

☐ 2 ans : 100 €

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

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

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

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

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 PERTUISSET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémie SELLAM, 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, Véronique GUILLOT
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie : Gyss Imprimeur Obernai - 311306
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0112 T 81080
Dépôt légal : 4^{ème} trim. 2010

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

SOMMAIRE

3 Editio ———— Pascal Richette

DOSSIER

GOUTTE : ACTUALITÉ 2010

- 7 Physiopathologie de l'inflammation goutteuse ———— Hang-Korng Ea
11 Epidémiologie de la goutte ———— Frédéric Lioté
15 Les nouveaux traitements de la goutte ———— P. Richette, S. Ottaviani, Th. Bardin

LES QUESTIONS QUE VOUS VOUS POSEZ

- 19 15 questions pratiques sur la goutte ———— Gérard Chalès

MALADIE RARE

- 24 Manifestations ostéoarticulaires du syndrome de Marfan ———— Samira Rostom, Najia Hajjaj-Hassouni

RHUMATO-STAFF

- 28 Une polyarthrite révélatrice ———— Juliette Lasoudris-Laloux

CONGRÈS

- 32 XIII^{ème} Congrès mondial sur la douleur - Montréal du 29/08/10 au 02/09/10 ———— P. Sichère

PATHOLOGIE OSSEUSE

- 38 Les effets osseux iatrogènes des médicaments (hors cortisone) ———— Karine Briot

ARTHROSE

- 41 Recommandations de l'OARSI pour la prise en charge de la gonarthrose et de la coxarthrose (1). Données actualisées sur les Acides Hyaluroniques ———— Pascal Hilliquin

THÉRAPEUTIQUE

- 42 Certolizumab pegol : résultats d'études cliniques ———— Pascal Hilliquin

RÉFLEXIONS D'ARTISTES

- 44 Marcel Gotlib : de *Pilote* à nos jours... ———— Patrick Sichère

45,46 CONGRÈS FRIF 4 et 5 Février 2011 - Paris

27,29,45 RENCONTRES...
43 VIE PROFESSIONNELLE
3 ABONNEMENT

éléments joints : numéro spécial Eular 2010

Physiopathologie de l'inflammation goutteuse

HANG-KORNG EA

Service de Rhumatologie A, Centre Viggo Petersen,
Pôle Appareil Locomoteur, Université Paris Diderot, INSERM UMR 606,
Hôpital Lariboisière, Paris

résumé

La réaction inflammatoire déclenchée par les cristaux d'urate monosodique est caractérisée par un début brutal et une résolution spontanée. Des travaux récents ont mis en avant le rôle prépondérant de l'interleukine-1 β (IL-1 β) dans le déclenchement de cette réaction. La résolution spontanée de la crise de goutte est en revanche moins bien étudiée. Les mécanismes exacts d'activation de l'IL-1 β ne sont pas encore connus. Ils impliquent l'immunité innée, le complexe inflammasome avec en particulier la protéine NLRP3, de nombreux récepteurs membranaires ou encore les phospholipides de la membrane cellulaire. De même, les mécanismes précis de l'activation de NLRP3 sont inconnus et son rôle prépondérant dans l'inflammation aiguë est remis en cause.

mots-clés

Goutte
Pathogénie
Interleukine 1
Inflammasome
Polynucléaires neutrophiles

L'inflammation articulaire ou péri-articulaire déclenchée par des micro-cristaux d'urate monosodique (UMS) est l'archétype de la réaction inflammatoire aiguë. Il s'agit d'une inflammation mettant en jeu une réaction de défense de l'organisme qui fait appel essentiellement à l'immunité innée. Elle est connue depuis l'Antiquité avec les descriptions classiques de la podagre par Hippocrate et des signes cardinaux redevables à Celsius.

Pathogénie des dépôts d'urate

L'acide urique est un acide faible (pKa = 5.8) qui est présent sous forme d'urate, la forme ionisée, à pH physiologique. Lorsque les concentrations d'urate augmentent dans les liquides biologiques, les urates peuvent cristalliser dans les tissus sursaturés, principalement dans et autour des articulations, mais aussi dans la peau ou d'autres structures comme les ligaments ou l'os.

Les propriétés physicochimiques des UMS conduisent à la précipitation dans les liquides biologiques au-delà d'une concentration d'acide urique supérieure à 68 mg/l (408 μ mol/l). La solubilité des urates dépend du pH, de la température, de l'hydratation des tissus et de la concentration en cations. La cristallisation de l'UMS est modulée par de nombreux facteurs comme le collagène insoluble, la chondroïtine sulfate, les protéoglycanes, des fragments de cartilage ou encore des immunoglobulines M⁽⁶⁾.

Inflammation aiguë

La réaction inflammatoire microcristalline, en particulier la crise de goutte, se caractérise par un début brutal, parfois une fièvre et des frissons avec biologiquement une augmentation sérique des protéines de l'inflammation et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN). Elle est spontanément

résolutive en quelques jours avec habituellement une restitution *ad integrum* (Figure 1).

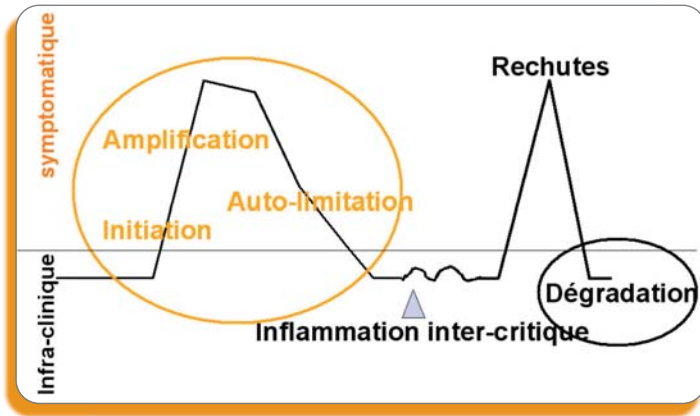


Figure 1 : Evolution d'une crise de goutte. La crise de goutte, secondaire à la présence de cristaux d'UMS, est une réaction inflammatoire aiguë caractérisée par un début brutal, suivi d'une phase de plateau et d'une résolution spontanée avec restitution *ad integrum*. L'évolution est marquée par des rechutes et une réaction inflammatoire infraclinique à l'origine des destructions observées au cours des arthropathies uratiques.

Elle résulte d'une interaction entre les cristaux et les cellules qui composent l'articulation (synoviocytes, macrophages et leucocytes infiltrants). Des données récentes mettent en avant l'immunité innée et le complexe inflammasome dans l'activation de l'IL-1 β au cours du déclenchement de la réaction, et le rôle du switch monocytes-macrophages et de l'apoptose dans la résolution de la crise. L'implication des récepteurs Toll ou *Toll-like receptors* (TLR), essentiels dans l'immunité innée anti-microbienne, dans la réponse aux cristaux d'UMS est actuellement controversée.

Accès aigu

■ Déclenchement de l'accès aigu : activation cellulaire, signalisation

Les PNN et les monocytes/macrophages occupent un rôle central dans la réaction inflammatoire déclenchée par les cristaux d'UMS. Ainsi, l'injection des cristaux d'UMS dans les genoux de chiens déplétés en PNN (déplétion induite par la vinblastine ou par des anticorps anti-PNN) n'entraîne pas de réaction inflammatoire⁽¹³⁾. De même, les caractéristiques du liquide articulaire et l'efficacité de la colchicine au cours de la crise de goutte étayent l'importance des PNN.

Les microcristaux d'UMS peuvent activer les cellules soit après leur phagocytose/endocytose soit par une interaction cristaux-cellules. Cette dernière se fait soit directement avec les

phospholipides de la membrane cellulaire⁽¹²⁾, soit via des récepteurs membranaires comme les TLR ou TREM-1 (*Triggering Receptors Expressed on Myeloid cells-1*)^(7, 11). Les cristaux d'UMS lient les récepteurs membranaires soit directement soit surtout par l'intermédiaire des protéines adsorbées à leur surface. De nombreuses protéines comme les fractions C1q, C5 et C6 du complément, les IgG et IgM, le fragment Fc des Ig, l'apolipoprotéine E (ApoE)...ont été identifiées sur la surface des cristaux d'UMS préalablement incubés dans du plasma^(17, 18). Ces protéines jouent un rôle majeur dans la réaction inflammatoire. Ainsi, les fractions du complément interviennent dans le recrutement des PNN et l'ApoE dans la résolution de la réaction⁽¹³⁾.

L'opsonisation des IgG et/ou des fractions du complément favorise aussi la phagocytose et/ou l'endocytose des cristaux d'UMS qui induit une perturbation des phagolysosomes et une libération des enzymes lysosomales à l'origine d'une production de cytokines inflammatoires et de dérivés des réactifs oxygénés (ROS). Cette phagocytose pourrait aussi être favorisée par la liaison avec les récepteurs TLR2 et 4 dans le modèle de poche à air⁽⁷⁾. Cependant, les TLR n'ont aucun rôle dans le modèle d'inflammation péritonéale induite par les cristaux d'UMS^(1, 9).

Les cristaux d'UMS activent de nombreuses voies de signalisation intracellulaire comme les protéines G, les tyrosines kinases Src, les MAPK (*Mitogen-Associated Proteins Kinases*) Erk1/2, p38 et JNK^(2, 8, 13). Les travaux de cette dernière décennie ont impliqué le système immunitaire inné et l'inflammasome dans la réponse aux cristaux d'UMS.

L'activation de l'inflammasome stimule les voies NF- κ B et AP-1 qui sont à l'origine de la production de médiateurs inflammatoires et de chimiokines comme les cyclooxygénases 2, le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-8...^(2, 8, 13). Le rôle de l'IL-1 β a été le plus étudié.

■ Inflammasome et immunité innée

L'immunité innée est la 1^{ère} ligne de défense anti-microbienne. C'est une immunité naturelle dépendant des cellules phagocytaires telles que les monocytes, macrophages et PNN. Ces cellules utilisent des systèmes de reconnaissance primitive non spécifique qui leur permettent de reconnaître des « signaux dangers » (les fameux motifs moléculaires associés aux signaux dangers ou *danger-associated molecular patterns* ou DAMPs) comme les produits microbiens divers ou encore les produits libérés par des cellules endommagées ou mortes. Ainsi, l'acide urique libéré par les cellules lésées précipite sous forme de cristaux d'UMS qui sont alors reconnus comme un signal « danger » capable de stimuler la maturation des cellules dendritiques⁽¹⁵⁾ et l'activation de l'inflammasome^(8, 9).

La place majeure de l'inflammasome dans la maturation de l'IL-1 β au cours de l'inflammation goutteuse est actuellement

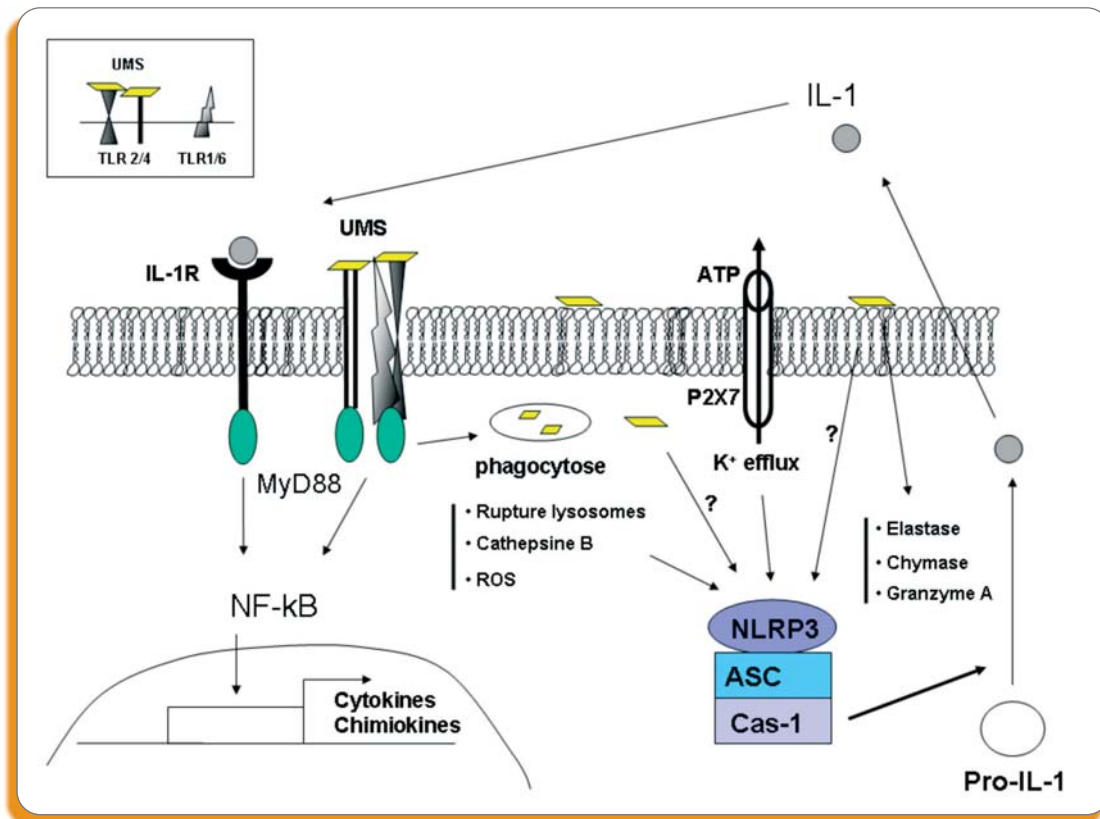


Figure 2 : Mécanismes de maturation de l'interleukine-1 β , rôle de l'inflammasome. La NACHT-LRR-PYD (NLRP3 ou cryopyrine) appartient à la famille des récepteurs NOD-like (ou NOD-like receptors ou NLRs) impliqués dans la détection intracellulaire de produits microbiens et la défense immunitaire innée. L'inflammasome, formé par NLRP3, en se liant à la protéine adaptatrice ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) active la caspase-1 (Cas-1) ou interleukin-converting enzyme ou ICE. Cas-1 activée stimule la maturation de l'IL-1 β qui va être libérée dans le milieu extracellulaire et exercer une action autocrine et/ou paracrine. La liaison de l'IL-1 β avec son récepteur (IL-1R) active NF- κ B via la protéine adaptatrice MYD88 qui possède un domaine TIR (Toll/IL-1R domain) qui lui permet de se lier au domaine TIR de l'IL-1R et/ou des récepteurs Toll (TLR). L'activation de NF- κ B aboutit à la production de cytokines inflammatoires et de chimiokines. Les cristaux d'UMS activent l'inflammasome selon plusieurs mécanismes : phagocytose des cristaux avec libération des enzymes lysosomiales telle que la cathepsine B, des dérivés des réactifs oxygénés (ROS) et efflux du potassium via le récepteur P2X7. Ils peuvent aussi stimuler la maturation de l'IL-1 β selon un mécanisme indépendant de la Cas-1 en activant d'autres protéases (élastase, chymase, granzyme A, etc...). Les récepteurs TLR-2 et 4, impliqués par certains auteurs, pourraient se lier aux cristaux d'UMS via la protéine CD14 et favoriser la phagocytose des cristaux.

remise en cause. La production et l'activation de l'IL-1 β se font en 3 étapes : production d'un précurseur ou pro-IL-1 β , maturation du précurseur puis sécrétion. La maturation dépend de la caspase-1 (Cas-1) (ou *interleukin-converting enzyme* ou ICE) mais aussi d'autres protéases comme la cathepsine G, l'élastase, la chymase, la protéinase 3 ou encore certaines métalloprotéases⁽¹⁶⁾. L'activation de Cas-1 peut se faire via le récepteur P2X7 après un efflux de potassium induit par l'ATP. Elle peut aussi se faire par la famille des récepteurs NOD-like (*NOD-like receptors* ou NLRs). Les NLRs sont des « récepteurs » intracellulaires qui détectent les microbes et appartiennent au système immunitaire inné⁽¹⁰⁾. Certains NLRs comme la protéine contenant NACHT-LRR-PYD (NLRP3 ou cryopyrine) et l'IPAF (*ICE protease-activating factor*) forment un complexe appelé

inflammasome qui va activer la Cas-1⁽⁸⁾. Ainsi, les cristaux d'UMS induisent la production de IL-1 β via l'activation de Cas-1 par NLRP3 et de sa protéine d'adaptatrice ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*)⁽⁹⁾ (Figure 2). Cet effet est inhibé par la colchicine et nécessite donc une phagocytose des cristaux⁽⁹⁾. Après leur phagocytose, les cristaux d'UMS peuvent activer l'inflammasome par désorganisation des phagolysosomes avec libération des enzymes lysosomiales telle que la cathepsine B et libération des ROS⁽⁸⁾. Cependant, les cristaux d'UMS peuvent aussi induire la maturation de l'IL-1 β par d'autres protéases que la Cas-1^(3,4). L'IL-1 β sécrétée se lierait ensuite à ses récepteurs pour stimuler la production de cytokines inflammatoires et de chimiokines via MyD88 et la voie de NF- κ B⁽⁹⁾ (Figure 2).

Résolution spontanée de l'inflammation aiguë

Malgré l'intensité et la brutalité de l'accès, le clinicien est toujours surpris d'observer une auto-limitation de la crise aiguë goutteuse par exemple, et un retour *ad integrum* de l'articulation touchée. Les mécanismes d'arrêt de l'accès microcristallin commencent à être mieux connus et font appel à une transformation physiologique du monocyte en macrophage.

Des modifications du revêtement protéique des cristaux représentent une première explication comme décrit *ex vivo* et testé *in vitro* et *in vivo* ⁽¹⁸⁾. Les IgG présentes à la surface cristalline ont pu être remplacées par de l'ApoE ou de l'albumine rendant les cristaux incapables de déclencher une réponse inflammatoire.

Le « switch » monocyte-macrophage est un autre mécanisme de la résolution spontanée de la crise de goutte. Il s'accompagne non seulement d'une perte de capacité à produire des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α), mais aussi d'une production accrue de cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- β) ⁽¹⁹⁾. Ainsi les macrophages stimulés produisent le TGF- β , cytokine clé dans ce processus anti-inflammatoire ⁽⁶⁾. Le TGF- β 1 peut ainsi réduire l'activation endothéliale, limitant ainsi le recrutement de PNN et de monocytes dans le tissu synovial, réduire aussi l'expression de cytokines comme l'IL-1 et son récepteur. Par ailleurs, la sécrétion du TGF- β 1 est stimulée par l'ingestion de cellules apoptotiques par les macrophages.

L'apoptose des PNN et leur phagocytose par les macrophages permettent aussi de limiter la réaction inflammatoire goutteuse. La clairance des PNN apoptotiques peut être favorisée par la transglutaminase de type 2 ⁽¹⁴⁾.

Ainsi plusieurs mécanismes inhibiteurs, notamment le TGF- β , viennent interrompre le cours de l'inflammation microcristalline, en particulier en raison d'une différenciation macrophagique qui procède de l'ingestion ou du contact avec les premiers polynucléaires entrés en apoptose.

Conclusion

La pathogénie de l'inflammation microcristalline a bénéficié de l'apport d'animaux invalidés pour des gènes d'intérêt qui ont amené une nouvelle compréhension du processus basé sur une réponse de l'immunité innée. Le passage du monocyte au macrophage, le rôle pivot du TGF- β comme cytokine anti-inflammatoire et de la clairance des corps apoptotiques pourra apporter de nouvelles pistes thérapeutiques en favorisant cette voie de régulation. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Chen CJ, Shi Y, Hearn A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest* 2006; 116 : 2262-71.
- Ea HK, Liote F. Advances in understanding calcium-containing crystal disease. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21 : 150-7.
- Guma M, Ronacher L, Liu-Bryan R, et al. Caspase 1-independent activation of interleukin-1 β in neutrophil-predominant inflammation. *Arthritis Rheum* 2009; 60 : 3642-50.
- Joosten LA, Netea MG, Fantuzzi G, et al. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice : contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive interleukin-1 β . *Arthritis Rheum* 2009; 60 : 3651-62.
- Kanevets U, Sharma K, Dresser K, et al. A role of IgM antibodies in monosodium urate crystal formation and associated adjuvanticity. *J Immunol* 2009; 182 : 1912-8.
- Liote F, Prud'hommeaux F, Schiltz C, et al. Inhibition and prevention of monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation *in vivo* by transforming growth factor β 1. *Arthritis Rheum* 1996; 39 : 1192-8.
- Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005; 52 : 2936-46.
- Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev* 2010; 233 : 218-32.
- Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440 : 237-41.
- Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases : linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 2004; 117 : 561-74.
- Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, et al. Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis Rheum* 2006; 54 : 455-62.
- Ng G, Sharma K, Ward SM, et al. Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and Syk kinase activation in dendritic cells. *Immunity* 2008; 29 : 807-18.
- Popa-Nita O, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation. *Immunol Cell Biol* 2010; 88 : 32-40.
- Rose DM, Sydlaske AD, Agha-Babakhani A, et al. Transglutaminase 2 limits murine peritoneal acute gout-like inflammation by regulating macrophage clearance of apoptotic neutrophils. *Arthritis Rheum* 2006; 54 : 3363-71.
- Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425 : 516-21.
- Stehlik C. Multiple interleukin-1 β -converting enzymes contribute to inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 : 3524-30.
- Terkeltaub R, Tenner AJ, Kozin F, et al. Plasma protein binding by monosodium urate crystals. Analysis by two-dimensional gel electrophoresis. *Arthritis Rheum* 1983; 26 : 775-83.
- Terkeltaub RA, Dyer CA, Martin J, et al. Apolipoprotein (apo) E inhibits the capacity of monosodium urate crystals to stimulate neutrophils. Characterization of intraarticular apo E and demonstration of apo E binding to urate crystals *in vivo*. *J Clin Invest* 1991; 87 : 20-6.
- Yagnik DR, Evans BJ, Florey O, et al. Macrophage release of transforming growth factor β 1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2004; 50 : 2273-80.

Epidémiologie de la goutte

FRÉDÉRIC LIOTÉ

Service de Rhumatologie A, Centre Viggo Petersen,
Pôle Appareil Locomoteur, Université Paris Diderot, INSERM UMR 606,
Hôpital Lariboisière, Paris

résumé

La goutte est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires de l'homme adulte et cette fréquence semble avoir encore augmenté dans les dernières décennies dans les pays occidentaux et en voie de développement. Le vieillissement des populations, l'augmentation de l'utilisation des diurétiques en particulier comme traitement de l'HTA, et surtout les changements alimentaires (mauvaises habitudes diététiques, sodas sucrés, régime occidental) et « l'épidémie d'obésité » semblent les principaux facteurs expliquant cette augmentation.

Des mesures nutritionnelles simples (réduction calorique, des protéines animales, arrêt de la bière, même sans alcool, des sodas sucrés), une activité physique régulière permettent d'ores et déjà une réduction de l'uricémie utile non seulement dans la goutte mais aussi dans l'hyperuricémie asymptomatique, considérées toutes deux comme des facteurs de risque cardiovasculaires indépendants.

mots-clés

Goutte
Hyperuricémie
Epidémiologie
Alimentation

La goutte reste un rhumatisme inflammatoire fréquent. Au surplus, la maladie et l'hyperuricémie qu'elle complique s'intègrent souvent dans le syndrome métabolique en augmentation épidémique dans les pays occidentaux mais aussi en développement (Asie du Sud-est, Océanie). De ce fait, la goutte s'accompagne d'un risque cardiovasculaire accru. Des données récentes viennent renforcer ce lien et suggèrent que l'hyperuricémie pourrait, par elle-même, constituer un facteur de risque d'hypertension artérielle (HTA) et d'insuffisance rénale⁽¹⁾. Elle survient dans certains cadres étiologiques (**Tableau 1**) et la goutte primitive a trouvé une explication pathogénique dans les dérégulations génétiques de l'élimination urinaire d'acide urique⁽²⁾.

Goutte primitive : ~ 80 % des cas

- Goutte enzymopathique (déficit en HPRT ou maladie de Lesh-Nyan, par exemple)
- Néphropathie uratique familiale
- Défaut d'excrétion urinaire d'acide urique (90% des gouttes primitives)

Gouttes secondaires

- Hémopathies chroniques
- Insuffisance rénale chronique
- Médicaments hyperuricémiants administrés de façon chronique

Tableau 1 :
Etiologies de la goutte.

Fréquence de la goutte

La goutte est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires de l'homme adulte et cette fréquence semble avoir encore augmenté dans les dernières décennies dans les pays occidentaux. Le vieillissement des populations, l'augmentation de l'utilisation des diurétiques en particulier comme traitement de l'HTA, et surtout les changements alimentaires et « l'épidémie d'obésité » semblent les principaux facteurs expliquant cette augmentation⁽³⁾.

Aux États-Unis, plusieurs enquêtes vont dans le sens d'une augmentation de prévalence⁽¹⁾, avec toutefois de récentes discussions. Il s'agit d'enquêtes déclaratives entachées d'une surestimation. La *National Health Interview Survey* a évalué cette prévalence de la goutte par une enquête déclarative des sujets (surestimation des chiffres possible). Dans la population générale, la prévalence de la goutte est passée de 4.8% en 1969 à 9.4% en 1996 pour l'ensemble de la population (in ref 1). Cette prévalence a augmenté avec l'âge, pour atteindre 22.4% entre 45 et 64 ans, et 30.8% dans la population d'âge de plus de 65 ans. Elle était, dans toutes les tranches d'âge, plus élevée chez l'homme que chez la femme. La goutte était plus fréquente chez les noirs^(4,5), ce qui est peut-être en rapport avec une fréquence accrue d'HTA, ou des revenus plus faibles, influant sur l'alimentation et la fréquence de l'obésité. En utilisant plusieurs bases de données aux USA, Lawrence et coll. ont estimé en 2007 à 3 millions la population de goutteux âgés de plus de 18 ans et à plus de 6 millions les goutteux américains⁽⁴⁾.

En Europe, la prévalence de la goutte en Grande Bretagne était estimée en 1999 à 1.4% et atteignait 7% chez les hommes de plus de 65 ans⁽⁶⁾. Dans cette étude, l'incidence de la goutte était trouvée stable de 1990 à 1999, alors qu'une autre enquête avait mis en évidence une augmentation considérable dans les années précédentes⁽⁷⁾. En Allemagne et en Grande Bretagne, dans les années 2000, la prévalence de la goutte en médecine générale était comparable et estimée à 1.4%⁽⁸⁾. En France, aucune étude de prévalence n'est disponible mais l'estimation varie entre 0.3% et 1% de la population adulte.

Parallèlement, la goutte est devenue plus fréquente dans d'autres régions du monde, Chine, Vietnam, Japon, Nouvelle Zélande, où sa prévalence chez les Maoris atteint 5%, Afrique noire (zones urbaines), aborigènes d'Australie ou de Taiwan (in ref 1).

Facteurs de risque de goutte

■ Hyperuricémie

La goutte, définie par le dépôt de cristaux d'urate de sodium (UMS) dans l'organisme, est due à l'élévation de l'uricémie au-dessus de la valeur du point de saturation de l'UMS dans les conditions de pH et de concentration sodée du plasma, qui se situe entre 385 et 420 $\mu\text{mol/l}$. La très grande majorité des goutteux a une uricémie supérieure à 420 $\mu\text{mol/l}$, lorsque l'on prend la précaution de répéter le dosage, et le risque de goutte ne devient notable que lorsque l'uricémie est égale ou supérieure à 420 $\mu\text{mol/l}$: cette valeur devient la borne inférieure de l'hyperuricémie⁽⁹⁾.

La *Normative age study*, menée à Boston entre 1970 et 1980, a permis le suivi prospectif sur 15 ans de 2 000 hommes⁽¹⁰⁾.

Elle montre que le risque de goutte augmente avec l'uricémie. L'incidence annuelle de la goutte passe ainsi de 0.1% pour une uricémie inférieure à 420 $\mu\text{mol/l}$, à 0.9% pour une uricémie de 420 à 480 $\mu\text{mol/l}$, et à 4.9% lorsque l'uricémie dépasse 540 $\mu\text{mol/l}$. Toutefois il faut souligner que 10% seulement des sujets hyperuricémiques développeront la goutte.

■ Âge et sexe

La prévalence de la goutte augmente avec l'âge, ce qui s'explique sans doute par la lenteur de formation des dépôts cristallins d'UMS. Le risque de goutte dépend ainsi du degré et de la durée de l'hyperuricémie.

Le sexe intervient aussi dans la fréquence de la goutte : les estrogènes ont un effet uricosurique qui protège la femme jusqu'à la ménopause. L'uricémie est ainsi plus faible chez la femme adulte non ménopausée que chez l'homme. La goutte survient ainsi plus tardivement chez la femme que chez l'homme : toutefois on observe actuellement une prévalence accrue vers la femme de 40 ans. Les formes secondaires, à un traitement diurétique notamment, sont plus fréquentes dans les gouttes féminines, plus encore lorsque la goutte commence avant la ménopause. L'hormonothérapie substitutive à l'inverse diminue l'uricémie de 2.4 mg/l.

■ Alimentation

Le rôle de l'alimentation a été reconnu de longue date dans la pathogénie de la goutte. Plusieurs études ont récemment réévalué ce facteur de risque. Au cours d'une étude prospective de 12 ans, portant sur 47 150 hommes professionnels de santé non goutteux au départ, le risque de survenue de goutte a été corrélé à des apports importants de purines animales (viande, fruits de mer ou poisson) et à la consommation de bière et d'alcools forts (whisky, vodka...). La consommation de produits laitiers, dont on sait qu'ils augmentent l'uricurie, semble au contraire protéger de la goutte, mais cet effet n'est observé qu'avec les laitages allégés en lipides ; celle de purines végétales ou de vin ne paraît pas avoir d'influence^(11,12).

La même équipe a aussi étudié l'influence de l'alimentation sur l'uricémie en utilisant les données de la 3^{ème} *National Health and Nutrition Survey* qui portent sur 14 809 adultes suivis de 1988 à 1994, et a confirmé ces résultats : effet hyperuricémiant de la bière, des alcools forts, des protéines animales, effet hypo-uricémiant de la consommation de lait ou de yaourt^(13,14).

D'autres apports nutritionnels ont été identifiés : Choi et coll. ont montré que de plus les apports quotidiens en vitamine C, agent uricosurique, étaient élevés, plus l'uricémie était basse⁽¹⁵⁾. Un petit essai d'intervention assurant 500 mg/j de vitamine C pendant 2 mois s'est soldé par une baisse de l'uricémie moyenne de 5 mg/l⁽¹⁶⁾.

La consommation régulière de café mais pas celle de thé est associée à une uricémie moindre⁽¹⁷⁾. Des conseils diététiques simples peuvent être proposés (**Tableau 2**).

Diététique

Interdire

- Bière (avec ou sans alcool), sodas sucrés, alcools forts

Limiter

- Viande, poissons, crustacés, abats

Encourager

- Laitages pauvres en lipides, (café et vitamine C)
- Perte de poids **progressive** si obèse
- **Exercice physique modéré**
- **Apports de vitamine C quotidien (500 mg/j ?)**

Tableau 2 : Conseils d'hygiène de vie et pharmacologiques en relation avec les données épidémiologiques.

■ Dérégulation tubulaire rénale

La pathogénie de l'hyperuricémie idiopathique fait jouer un rôle prépondérant à un trouble de l'excrétion urinaire de l'urate, qui semble en cause dans la grande majorité des cas. L'hyperuricémie est donc souvent expliquée par une augmentation trop faible de la clairance fractionnée de l'acide urique en réponse à une augmentation de l'uricémie, lorsque les apports alimentaires de purines augmentent.

Actuellement de nombreux transporteurs rénaux d'urate ont été identifiés⁽²⁾ et les mutations associées à une diminution de l'excrétion commencent à être identifiées ; toutefois elles ne rendent compte que d'une partie seulement du risque.

■ Masse corporelle, hyperinsulinisme et syndrome métabolique

L'obésité a été de longue date associée à la goutte^(9,10), et cette association a été récemment confirmée par l'étude prospective sur 12 ans de la cohorte de professionnels de santé signalée plus haut. Le risque de goutte y augmentait avec le poids corporel et le rapport tour de hanche/tour de taille. Le risque relatif de goutte était ainsi proche de 3 (2.9 ; IC 95 % : 1.7-5.1) chez les hommes dont l'index de masse corporelle dépassait 35⁽¹⁸⁾. L'explication de cette association passe sans doute par le fait que l'obésité est associée à un hyperinsulinisme et par le fait que l'insuline augmente la réabsorption tubulaire d'urate. L'augmentation de fréquence de l'obésité que l'on observe dans diverses parties du monde, en particulier dans le Sud-est asiatique, est sans doute l'une des principales explications de l'augmentation de prévalence de l'hyperuricémie et de la goutte. Des mesures diététiques axées sur la correction de l'hyperinsulinisme peuvent ainsi diminuer l'uricémie des goutteux. Dans une étude récente,

elles ont permis à elles seules de diminuer de 18% l'uricémie d'un petit nombre de goutteux obèses et non alcooliques⁽¹⁹⁾. Dans la cohorte des professionnels de santé mentionnée plus haut, la perte de poids faisait diminuer le risque de goutte⁽¹⁸⁾. L'hyperuricémie et la goutte font partie du syndrome d'hyperinsulinisme qui associe obésité, HTA, intolérance au glucose ou diabète, dyslipémie avec hypertriglycéridémie et donc hyperuricémie. L'association entre goutte et dyslipémie est bien établie et intéresse surtout l'hypertriglycéridémie présente chez 50% à 75% des goutteux⁽⁹⁾. Reaven a isolé cet ensemble sous le nom de syndrome X, syndrome de Reaven ou syndrome métabolique. Celui-ci comporte une obésité abdominale (ou androïde) de définition variable selon le sexe et l'origine ethnique, et 2 des 4 comorbidités suivantes : HTA (ou traitement anti-HTA), diabète sucré (ou traitement anti-diabétique), hypertriglycéridémie, et un marqueur préventif : taux d'HDL-cholestérol inférieur à 0.5 g/l pour l'homme et 0.4 g/l pour la femme⁽²⁰⁾.

■ Hyperuricémie et HTA

Les liens avec l'HTA sont particulièrement intéressants et sont sans doute en partie indépendants de l'appartenance de la goutte au syndrome métabolique. Dans la cohorte des professionnels de santé, le risque relatif de goutte chez les hommes hypertendus était de 2.31 (IC95 % : 1.96-2.72)⁽¹⁸⁾. L'augmentation de fréquence de l'HTA et de son traitement par les diurétiques est un autre facteur d'augmentation de fréquence de la goutte.

Des études expérimentales chez l'animal suggèrent que l'hyperuricémie pourrait être une cause d'HTA. Récemment, des chercheurs américains ont créé une hyperuricémie modérée et chronique chez le rat en lui administrant de l'acide oxonique, qui bloque l'uricase présente chez la plupart des mammifères non primates. Dans ce modèle, l'hyperuricémie induit une HTA sensible au sel, réversible sous hypo-uricémiant (allopurinol, fébuxostat) et des lésions rénales ressemblant à celles de la néphroangiosclérose, qui ne sont pas prévenues par la correction de la TA sans normalisation de l'hyperuricémie (in ref 1).

Cette importante observation expérimentale existe chez l'homme puisque a été décrite une corrélation entre uricémie et TA systolique chez des adolescents hypertendus⁽²¹⁾. La normalisation de l'uricémie par l'allopurinol semble induire la guérison de ce type rare d'HTA. Ces récentes découvertes amènent à se demander si l'hyperuricémie, fréquemment associée à l'HTA de l'adulte, ne pourrait aussi y jouer un rôle pathogène. Un essai clinique comparant l'allopurinol et le placebo chez des adolescents hypertendus hyperuricémiques a permis une amélioration tensionnelle mais devra être confirmé par d'autres études.

Conclusion

Les données épidémiologiques permettent de conforter les propositions EULAR de prise en charge notamment non pharmacologiques dans la goutte, qui permettent de réduire de 10 mg/l environ l'uricémie ⁽²²⁾. ■

Déclaration publique d'intérêt en rapport avec le sujet :

- consultant : Mayoly-Spindler, Ipsen, Ménarini, Novartis, Savient, Genzyme
- orateur : Ipsen, Ménarini

Que retenir

- La prévalence de la goutte augmente dans les pays occidentaux et en voie de développement (Chine, Taiwan, Vietnam, par exemple).
- Le mécanisme en est simple : conjonction d'un terrain génétique (défaut génétique d'excrétion rénale d'acide urique) et de modifications des apports alimentaires (augmentation des apports caloriques, des purines d'origine animale, du fructose).
- Des modifications nutritionnelles simples sont efficaces pour réduire l'uricémie, en particulier en cas d'hyperuricémie asymptomatique.
- Arrêt de la bière (avec ou sans alcool) et des sodas sucrés (riches en fructose), réduction des apports caloriques, augmentation des apports en laitage (pauvres en lipides, à effet uricosurique) sont des mesures nutritionnelles qui doivent remplacer les classiques arrêts du gibier, des abats et autres anchois.

RÉFÉRENCES

- 1- Bardin T. Epidémiologie de la goutte. *Rev Rhum* 2007; 74 : 147-9.
- 2- Merriman TR, Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Joint Bone Spine* (2010), doi : 10.1016/j.jbspin.2010.02.027
- 3- Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease : recent developments, and where do they leave us ? *Am J Med* 2005 ; 118 : 816-26.
- 4- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 26-35.
- 5- Hochberg MC, Thomas J, Thomas DJ, et al. Racial differences in the incidence of gout. The role of hypertension. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 628-32.
- 6- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology : results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 267-72.
- 7- Harris CM, Lloyd DC, Lewis J. The prevalence and prophylaxis of gout in England. *J Clin Epidemiol* 1995 ; 48 : 1153-8.
- 8- Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al. Gout in the UK and Germany : prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 960-6.
- 9- Ryckewaert A, Kuntz D, Lioté F. La goutte, Issy les Moulineaux : laboratoires Welcome (1992).
- 10- Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987 ; 82 : 421-6.
- 11- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men : a prospective study. *Lancet* 2004 ; 63 : 1277-81.
- 12- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1093-103.
- 13- Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level : the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2004 ; 51 : 1023-9.
- 14- Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid : The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 283-9.
- 15- Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men : a prospective study. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 502-7.
- 16- Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid : results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 1843-7.
- 17- Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level : the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2007 ; 57 : 816-21.
- 18- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men : the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005 ; 65 : 742-8.
- 19- Dessein P, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout : a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 : 539-43.
- 20- Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome - an ongoing story. *J Physiol Pharmacol* 2009 ; 60 Suppl 7 : 19-24.
- 21- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension : a randomized trial. *JAMA* 2008 ; 300 : 924-32.
- 22- Zhang, Doherty M, Bardin T, et al. Eular evidence based recommendations for gout- Part 2 management. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1312-24.

Les nouveaux traitements de la goutte

PASCAL RICHETTE, SÉBASTIEN OTTAVIANI, THOMAS BARDIN

Service de Rhumatologie, Hôpital Lariboisière, Fédération de Rhumatologie,
Centre Viggo Petersen, Paris

résumé

Les progrès dans la connaissance de la physiopathologie de la goutte sont pour beaucoup à l'origine du développement de nombreuses molécules pour le traitement des accès aigus mais aussi de l'hyperuricémie chronique. La mise en évidence du rôle de l'interleukine-1 β dans le développement des accès aigus goutteux a incité à évaluer l'efficacité des inhibiteurs de cette cytokine dans le traitement des crises de goutte. Trois molécules ont été testées avec succès dans les arthrites goutteuses : l'anakinra, le rilonacept et le canakinumab.

La commercialisation en France depuis mars 2010 du fébuxostat (Adénuric®) est un événement important pour la prise en charge des patients goutteux et nécessitant un traitement hypouricémiant. Le fébuxostat est un inhibiteur sélectif non purinique de la xanthine oxydase dont le métabolisme est essentiellement hépatique, ce qui autorise son utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. D'autres molécules hypouricémiants sont en cours de développement : c'est le cas par exemple de la péglicase et d'un nouvel uricosurique, le RDEA594.

mots-clés

Goutte
Traitement
Inhibiteurs de l'IL-1 β
Hypouricémiants

Les nouveaux traitements de l'accès aigu goutteux : les inhibiteurs de l'IL-1 β

La mise en évidence du rôle majeur de l'interleukine 1 β (IL-1 β) dans le développement des accès aigus goutteux (voir l'article de HK Ea) a incité à évaluer l'efficacité des inhibiteurs de cette cytokine dans le traitement des crises de goutte. Des résultats très encourageants ont été obtenus avec 3 molécules différentes, qui toutes bloquent les effets de l'IL-1 β : l'anakinra (IL-1Ra), le rilonacept (IL-1Trap) et le canakinumab (Ac anti-IL-1 β).

La 1^{ère} étude publiée rapportant l'usage d'un inhibiteur de l'IL-1 β pour le traitement de la crise de goutte est celle de So et coll. Cette étude pilote ouverte, menée sur 10 patients souffrant de goutte subintrante malgré la prise de colchicine ou d'AINS, a rapporté l'antalgie rapide apportée par l'anakinra, à la posologie de 100 mg par jour, injecté par voie sous-cutanée (sc) pendant 3 jours. Cette étude a été la 1^{ère} à suggérer chez l'homme l'intérêt de l'inhibition de l'IL-1 pour le traitement des crises de goutte⁽¹⁾.

Plus récemment, Terkeltaub et coll. ont publié les résultats d'une étude conduite en simple insu avec le rilonacept (IL-1Trap), qui est un récepteur soluble bloquant l'IL-1. Après 2 injections hebdomadaires d'un placebo, 10 patients ayant une mono ou une polyarthrite goutteuse recevaient une injection sc de 320 mg de rilonacept, suivie après une semaine d'une injection hebdomadaire pendant 6 semaines de 160 mg de l'IL-1Trap. L'efficacité, jugée par la diminution de la douleur quantifiée par une échelle visuelle analogique (EVA), était significative dès la 1^{ère} semaine de traitement. À 6 semaines de traitement, 60% des patients se considéraient améliorés de 50%⁽²⁾.

L'étude la plus aboutie sur le plan méthodologique est celle conduite avec le canakinumab, anticorps monoclonal humain anti-IL-1 β , et dont les résultats ont été très récemment publiés. Dans cet essai, 200 patients ayant une arthrite goutteuse ont été randomisés de façon à recevoir 1 seule injection sc de différentes doses de canakinumab (10, 25, 50, 90 ou 150 mg ; n = 143) ou 1 injection intramusculaire de 40 mg d'acétonide de triamcinolone (n = 57). À 72 heures, le canakinumab, quelle que soit la dose injectée, avait un effet antalgique supérieur à celui du dérivé cortisoné. La dose la plus élevée de canakinumab (150 mg) était aussi plus efficace que l'injection cortisonée à tous les temps évalués : la différence entre les 2 groupes de la diminution de la douleur évaluée par une EVA était respectivement de -11.5 mm (p = 0.04), -18.2 mm (p = 0.002) et -19.2 mm (p < 0.001) à

24, 48 et 72 heures. Par ailleurs, il était observé avec le canakinumab une franche diminution du risque de crises récurrentes à 8 semaines après l'injection, dont on peut supposer qu'elle était liée à une $\frac{1}{2}$ vie beaucoup plus courte du dérivé cortisoné⁽³⁾.

Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté avec ces inhibiteurs de l'IL-1 β dans ces 3 études mais le nombre de patients exposés est bien sûr trop faible pour définitivement conclure sur leur profil de tolérance chez les patients goutteux.

Les nouveaux traitements hypo-uricémiants

Le fébuxostat

L'objectif du traitement hypo-uricémiant chez le patient goutteux est de maintenir l'uricémie de façon prolongée en dessous de son seuil de solubilité. Une concentration d'acide urique inférieure à 360 $\mu\text{mol/l}$ (60 mg/l) est recommandée par l'Eular⁽⁴⁾.

Un nouvel hypo-uricémiant, le fébuxostat (Adénuric®), est commercialisé depuis mars 2010 en France. Le fébuxostat est un inhibiteur sélectif non purinique de la xanthine oxydase (Figure 1). Sa demi-vie est de 6 heures et son métabolisme est essentiellement hépatique. L'efficacité du fébuxostat *versus* allopurinol a été démontrée dans 2 études de phase III (études APEX et FACT) menées chez 1832 patients goutteux avec hyperuricémie. Au cours de ces études, le fébuxostat à la posologie de 80 ou 120 mg/j était plus efficace que l'allopurinol (100 à 300 mg/j, selon la fonction rénale) pour diminuer l'uricémie. Le critère principal dans ces études était la réponse au traitement, définie par le maintien de l'uricémie en dessous de 360 $\mu\text{mol/l}$ au cours des 3 derniers dosages mensuels^(5, 6). Dans le groupe fébuxostat, respectivement 48% et 65% des patients recevant 80 mg/j et 120 mg/j étaient répondeurs par comparaison aux 22% des patients sous allopurinol (300 mg/j) et 0% sous placebo⁽⁷⁾. L'effet hypo-uricémiant était obtenu en 15 jours et persistait tout au long de l'administration du produit. Dans le sous-groupe des patients ($n = 40$) avec insuffisance rénale (clairance > 30 ml/min), la dose d'allopurinol était 100 mg/j. Le critère principal d'efficacité (uricémie < 360 $\mu\text{mol/l}$) a été atteint sous fébuxostat 80 mg/j et 120 mg/j chez respectivement 44% et 45% des patients contre 0% sous allopurinol et placebo. La diminution sous fébuxostat de l'uricémie en pourcentage était identique quelle que soit la fonction rénale (58% dans le groupe fonction rénale normale et 55% dans le groupe insuffisance rénale sévère). Chez les patients avec hyperuricémie supérieure à 660 $\mu\text{mol/l}$ (> 10 mg/dl), le critère principal était atteint sous fébuxostat 80 mg/j et 120 mg/j chez respectivement 41% et 48% des patients contre 9% sous allopurinol et 0% sous placebo^(6, 7).

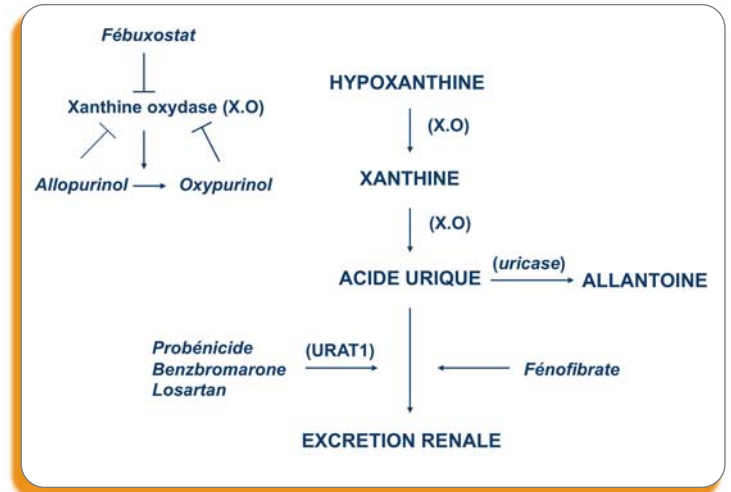


Figure 1

Les résultats de ces études suggèrent fortement que ce nouvel inhibiteur de la xanthine oxydase a un effet hypo-uricémiant plus important et plus rapide que l'allopurinol à la dose usuelle de 300 mg/j. Cependant, il est important de noter qu'en cas de fonction rénale normale, la posologie de l'allopurinol peut être augmentée jusqu'à 800-900 mg/j, mais avec sans doute une augmentation du risque de réaction allergique⁽⁸⁾. La grande majorité des patients en Europe et en Amérique du nord reçoivent une posologie d'allopurinol inférieure à 300 mg/j⁽⁸⁾. Un avantage important du fébuxostat sur l'allopurinol est la possibilité de l'utiliser chez les patients avec insuffisance rénale modérée, c'est-à-dire lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min. En effet, l'insuffisance rénale est un obstacle important à l'obtention d'une uricémie basse avec l'allopurinol, car sa posologie doit être réduite et adaptée à la clairance de la créatinine, et très souvent les posologies autorisées ne permettent pas un contrôle satisfaisant de l'uricémie chez ces patients.

La dose quotidienne recommandée de fébuxostat est de 80 mg/j. Si l'uricémie reste supérieure à 360 $\mu\text{mol/l}$ après 2 ou 4 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 120 mg/j. L'abaissement de l'uricémie induit une dispersion des dépôts uratiques et augmente le risque de crise de goutte au début du traitement. Un traitement préventif de ces accès par une petite dose quotidienne de colchicine ou d'AINS est recommandé pendant 3 à 6 mois.

Les événements indésirables liés au fébuxostat les plus fréquemment rapportés ont été des anomalies du bilan hépatique et notamment des élévations des transaminases (3.5%), des diarrhées (2.7%), des céphalées (1.8%), des nausées (1.7%) et des éruptions cutanées (1.5%). Comparativement au groupe allopurinol, il a été observé une incidence un peu plus élevée d'événements cardiovasculaires au cours des études APEX et FACT (1.3 événements par 100

patients-années *versus* 0.3) et de la phase d'extension en ouvert (1.4 *versus* 0.7 événements par 100 patients-années)^(5, 6, 9). Cependant, la différence observée n'atteignait pas la signification statistique et pourrait être liée au hasard, dans une population atteinte de goutte sévère, très exposée aux accidents cardiovasculaires. Ce signal cardiovasculaire observé lors des études pivots n'a pas été retrouvé dans l'étude CONFIRMS qui est la plus grande étude de phase 3, randomisée, contrôlée, en double insu ayant comparé l'efficacité du fébuxostat 40 mg (n = 757) et 80 mg (n = 756) avec celle de l'allopurinol 200 à 300 mg/j selon la fonction rénale⁽¹⁰⁾. Le résumé des caractéristiques du produit comporte tout de même une précaution d'emploi visant à limiter la prescription de l'Adénuric® en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

■ L'uricase

Chez la plupart des mammifères, l'urate est transformé en allantoiné, composé beaucoup plus soluble, par l'urate oxydase (*Figure 1*). En revanche, chez l'homme et les grands singes, le gène codant cette enzyme a été inactivé au cours du développement de l'espèce humaine, ce qui explique des concentrations physiologiques d'urate proches du seuil de solubilité chez l'homme⁽¹¹⁾.

Une uricase recombinante aspergillaire est commercialisée en France. Il s'agit de la rasburicase, dont l'AMM est limitée à la prévention de l'hyperuricémie aiguë des lyses tumorales sous chimiothérapie. Cette rasburicase a été administrée par voie intraveineuse à 10 patients gouteux, intolérants ou réfractaires à l'allopurinol. Un effet hypo-uricémiant puissant de cette rasburicase a été rapporté dans cette courte série de patients⁽¹²⁾. Cependant, la fréquence des réactions allergiques observées et le probable développement d'anticorps dirigés

contre la molécule et associés à une diminution de l'efficacité de l'enzyme chez un patient de cette série, limitent fortement l'usage de cette molécule⁽¹³⁾.

Aux Etats Unis, une urate oxydase est en cours de développement dans le traitement de la goutte. Il s'agit d'une uricase pégylée (pégloticase) administrée par voie intraveineuse toutes les 2 ou 4 semaines, et dont l'efficacité a été évaluée dans plusieurs essais⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Ces études ont démontré une efficacité importante de cette uricase, qui pourrait être intéressante pour le traitement des gouttes très sévères, tophacées et avec insuffisance rénale. Cependant, l'apparition d'anticorps contre la pégloticase pourrait, chez certains patients, être à l'origine d'une diminution du pouvoir hypo-uricémiant de la molécule. Par ailleurs il existait aussi dans ces études un risque augmenté d'accident cardiovasculaire, et c'est la raison pour laquelle la FDA n'a pas, à ce jour, accordé la mise sur le marché de la pégloticase, dans l'attente de résultats d'études supplémentaires.

■ Un nouvel uricosurique : le RDEA594

Le RDEA594 est un nouvel uricosurique qui agit en inhibant un transporteur des urates situé au niveau de la membrane apicale du tube proximal rénal. Il a été évalué dans plusieurs essais de phase II qui ont démontré sa capacité à réduire rapidement l'uricémie en monothérapie, mais aussi en association avec l'allopurinol ou le fébuxostat⁽¹⁸⁾. Les données d'études de phase 3 devraient confirmer l'effet hypo-uricémiant de cette molécule et permettre de préciser son profil de tolérance. ■

Conflits d'intérêts : consultant pour Ipsen, Ménarini et interventions ponctuelles pour Ipsen, Ménarini, Novartis

RÉFÉRENCES

- 1- So A, De Smedt T, Revaz S, et coll. J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007 ; 9 : R28.
- 2- Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, et coll. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1613-7.
- 3- So A, De Meulemeester M, Pikhak A, et coll. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 ; Jun 8 [Epub ahead of print].
- 4- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et coll. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a taskforce of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1312-24.
- 5- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et coll. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout : a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008 ; 59 : 1540-8.
- 6- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et coll. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2450-61.
- 7- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et coll. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase : a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 916-23.
- 8- Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et coll. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 892-7.
- 9- Jansen TL, Richette P, Perez-Ruiz F, et coll. International position paper on febuxostat. *Clin Rheumatol* 2010.
- 10- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et coll. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout : the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 : R63.
- 11- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010 ; 375 : 318-28.
- 12- Richette P, Briere C, Hoenen-Clavert V, et coll. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol : an exploratory study. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2093-8.
- 13- Terkeltaub R. Learning how and when to employ uricase as bridge therapy in refractory gout. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 1955-8.
- 14- Sundry JS, Ganson NJ, Kelly SJ, et coll. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 1021-8.
- 15- Sherman MR, Saifer MG, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv Drug Deliv Rev* 2008 ; 60 : 59-68.
- 16- Anderson A, Singh JA. Pegloticase for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 3 : CD008335.
- 17- Baraf HS, Matsumoto AK, Maroli AN, et coll. Resolution of gouty tophi after twelve weeks of pegloticase treatment. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3632-4.
- 18- Sundry JS. Progress in the pharmacotherapy of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010 ; 22 : 188-93.

Auto-évaluation

GOUTTE : ACTUALITÉ 2010

1 Parmi les propositions suivantes concernant la réaction inflammatoire au cours de la crise de goutte, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- Elle est caractérisée par un début et une fin brutaux ;
- ☐ B- Elle peut s'accompagner d'une fièvre élevée et de frissons ;
- ☐ C- Elle est due à l'interaction entre les cristaux d'acide urique et les cellules ;
- ☐ D- Elle dépend principalement de l'action de l'interleukine-1 β ;
- ☐ E- Elle implique l'immunité innée.

2 Parmi les propositions suivantes concernant l'inflammation déclenchée par les cristaux d'urate monosodique, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- Elle dépend principalement des polynucléaires neutrophiles ;
- ☐ B- Elle est indépendante des protéines adsorbées à la surface des cristaux ;
- ☐ C- Elle induit la production de l'IL-1 β via l'activation de l'inflammasome ;
- ☐ D- Elle n'est pas modifiée par la colchicine ;
- ☐ E- Elle nécessite une phagocytose des cristaux.

3 Quels aliments ou boissons sont associés à une augmentation du risque d'hyperuricémie et de goutte ?

- ☐ A- Les laitages ;
- ☐ B- La viande de bœuf ;
- ☐ C- La bière sans alcool ;
- ☐ D- Les colas et autres sodas ;
- ☐ E- Le vin de Bourgogne.

4 Le syndrome métabolique (SM) associe une obésité androïde (augmentation du périmètre abdominal) et 2 parmi 4 comorbidités. Quelles comorbidités sont concernées ?

- ☐ A- Le diabète sucré de type 2 ;
- ☐ B- L'hypercholestérolémie ;
- ☐ C- L'hypertriglycéridémie ;
- ☐ D- L'hyperuricémie ;
- ☐ E- Un taux d'HDL-cholestérol supérieur à 0.5 g/l chez l'homme.

5 Quelle est la cytokine qui joue un rôle majeur dans l'accès aigu goutteux ?

- ☐ A- Le TNF alpha ;
- ☐ B- L'IL-6 ;
- ☐ C- L'IL-1 ;
- ☐ D- L'IL-10.

6 Parmi les propositions suivantes concernant le fébuxostat, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- C'est un inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase ;
- ☐ B- C'est un inhibiteur non sélectif de la xanthine oxydase ;
- ☐ C- Il peut être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ;
- ☐ D- Il agit en augmentant l'excrétion urinaire de l'urate.

Réponses :

- 1 :** Réponses : A, B, D et E. La crise de goutte est secondaire aux cristaux d'urate monosodique. Elle est l'archétype de la réaction inflammatoire caractérisée par un début brutal et une résolution spontanée. Elle dépend principalement de l'IL-1 β . Réponses : A et C. La réaction inflammatoire déclenchée par les cristaux d'urate monosodique est fortement modulée par les protéines adsorbées à la surface des cristaux. Elle nécessite une interaction cristaux-cellules. La colchicine inhibe cette réaction par plusieurs mécanismes. Les cristaux activent les cellules soit directement soit après leur phagocytose.
- 2 :** Réponses : B, C et D. Les protéines d'origine animale, la bière (avec ou sans alcool mais riches en purines) et les sodas sucrés riches en fructose (dégradation avec production d'ATP et d'acide urique) sont associés de façon dose dépendante à l'hyperuricémie et à la goutte.
- 3 :** Réponses : A et C. Par définition, le diabète sucré (ou un traitement anti-diabétique), une hypertension (ou un traitement anti-HTA), une hypertriglycéridémie, ou un HDL-cholestérol (protecteur) diminué en dessous de 0.5 g/l chez l'homme et 0.4 g/l chez la femme sont les 4 critères du SM. L'hyperuricémie est fréquente dans cette situation mais n'est pas un critère diagnostique.
- 4 :** Réponse : C. Trois molécules qui bloquent les effets de l'IL-1 ont été testées avec succès chez des patients ayant des arthrites goutteuses.
- 5 :** Réponses : A et C. Le métabolisme du fébuxostat étant essentiellement hépatique, il peut être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min).
- 6 :** Réponses : A et C. Le métabolisme du fébuxostat étant essentiellement hépatique, il peut être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min).

15 questions pratiques sur la goutte

RÉPONSES DE GÉRARD CHALÈS - Chef de Service de Rhumatologie, CHU de Rennes

❑ 1- Pourquoi parle-t-on de « goutte » à propos de ce rhumatisme inflammatoire ?

« Goutte est le nom d'une maladie (vers 1170, male gote, puis vers 1200, goutte) ainsi nommée parce qu'elle était attribuée à des gouttes d'humeur viciée » (A. Rey, Le Robert, Dictionnaire historique de la langue française, 1998), scorie de la théorie humorale d'Hippocrate (450-380 av. JC).

❑ 2- Concernant les mets et boissons, que déconseillez-vous à patient goutteux ?

Classiquement, il fallait éviter les aliments riches en protéines, et notamment en purines (gibier, abats, crustacés ...) dont le détail peut être trouvé sur le site «www.CrisedeGoutte.fr». Aujourd'hui, on conseille de consommer ces aliments avec modération (éviter ceux dont on a remarqué qu'ils sont des facteurs déclenchants de crise de goutte et éviter les aliments riches en purines durant une crise de goutte). Concernant les boissons, les seuls interdits concernent la bière (y compris sans alcool) et les alcools forts. Le vin est permis, avec modération (moins de 3 unités/jour). Il faut limiter la consommation de boissons riches en fructose et les sodas.

❑ 3- Que faut-il qu'il choisisse plutôt et pourquoi ?

Il faut privilégier les aliments pauvres en purines : laitages allégés (variété 0% ou à faible teneur en matières grasses), œufs, fruits, légumes, pâtes, pain et céréales ...), et surtout avoir une alimentation équilibrée en protéines, lipides et glucides (prévention des maladies cardio-vasculaires fréquemment associées à la goutte).

Si une perte de poids est indiquée, il faut qu'elle se fasse de façon lente (un amaigrissement rapide entraîne une protéolyse et une réduction de l'excrétion rénale de l'acide urique), en ajustant l'apport énergétique en fonction des besoins.

L'apport hydrique doit être encouragé (2 litres/jour) avec alcalinisation des urines (jus de citron ou d'orange, limiter l'eau de Vichy en cas d'hypertension), pour prévenir la lithiase. La

consommation de café, de vitamine C (500 mg/jour) et de cerises diminue le risque de goutte (effet anti-oxydant ?).

❑ 4- Comment envisager une éducation thérapeutique de ce sujet pour qu'il puisse changer ses habitudes ?

Il faut essayer, au cours de chaque consultation éventuellement complétée par des séances d'éducation thérapeutique :

- de pallier le déficit de connaissances en discutant en entretien individuel l'hyperuricémie et ses conséquences, l'absence de relation constante entre accès aigu et hyperuricémie, le rationnel et les objectifs du traitement de l'accès aigu et le traitement de fond de la goutte, l'intérêt de la prise précoce de la colchicine lors de la crise et prolongée (prophylaxie) lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant, le prix de la guérison, à savoir la survenue d'accès goutteux en début de traitement, comment et quand utiliser les médicaments de la goutte et les règles hygiène-diététiques, l'intérêt d'une surveillance biologique. L'utilisation d'un carnet de suivi (comme celui du diabétique, rapportant les symptômes, leur durée, leur impact et les facteurs déclenchants) peut être une aide à une meilleure autogestion de la maladie ;

- d'explorer le temps au quotidien (choix intertemporel) : comment faire des efforts immédiats dans le but d'éviter la survenue d'un événement lointain (arthropathie, tophus, lithiase) ? Le choix se fait en fonction de la force du désir du patient (mon désir d'éviter les ennuis de la goutte est plus fort que mon désir de ne pas me fatiguer avec l'achat ou la prise du médicament). L'aide des autres (séances d'éducation thérapeutique, diététicienne, conjoint) et l'utilité d'une récompense intermédiaire concrète (uricémie inférieure à 60 mg/l, objectif cible comme le cholestérol, l'hémoglobine glyquée, la pression artérielle) doivent être expliquées et comprises ;

- d'élargir l'horizon temporel : les jeunes se soucient moins de leur futur que de leur présent et la non adhésion est plus fréquente chez les sujets jeunes ; il faut diminuer l'effort lié au poids du temps (effet de l'habitude) et ouvrir des perspectives (nouvelles classes thérapeutiques).

■ 5- Traite-on toujours que des goutteux ou aussi des hyperuricémiques ?

Le traitement hypo-uricémiant est actuellement réservé aux gouttes symptomatiques (arthropathie, tophus, lithiase). Seulement 10% des hyperuricémiques développent une goutte. Des études animales sur les effets vasculaires de l'acide urique soluble, et un très grand nombre d'études épidémiologiques permettent aujourd'hui de démontrer que l'acide urique est un facteur de risque indépendant de l'hypertension, des maladies cardio-vasculaires, des accidents vasculaires cérébraux, de l'insuffisance rénale et possiblement du syndrome métabolique, co-morbidités fréquemment associées à la goutte et rendant son traitement complexe.

Cependant, il n'existe actuellement aucune étude d'intervention (traiter une cohorte d'hyperuricémiques en prenant comme critère principal un événement cardio-vasculaire) permettant d'étayer l'intérêt du traitement des hyperuricémies isolées asymptomatiques (cependant, il faut bien sûr traiter les co-morbidités associées).

■ 6- Pourquoi reparle-t-on à nouveau de la goutte ?

Il est vrai qu'on assiste actuellement à des bouleversements physiopathologiques et thérapeutiques. De nombreuses protéines codées par des gènes de découverte récente modulent la réabsorption et la sécrétion des urates, réunies sous le terme de «transportosome» de l'acide urique, permettant de mieux comprendre le mode d'action des uricosuriques et d'ouvrir de nouvelles avenues thérapeutiques, l'hyperuricémie de 90% des goutteux résultant d'un déficit d'élimination rénale des urates.

On comprend mieux comment l'acide urique agit en dehors et surtout dans la cellule (rôle pro-oxydant), comment les cristaux d'acide urique stimulent «l'inflammasome», à l'origine de la sécrétion d'IL-1 β déclenchant la réaction inflammatoire qui peut être jugulée par des anti-IL-1 : c'est l'entrée de la vieille goutte dans l'ère de la biothérapie moderne.

De nouvelles molécules sont disponibles dans le domaine des inhibiteurs de la xanthine oxydase (febuxostat) et en attente dans le domaine des uricosuriques (PEG-uricase), couvrant donc ainsi les 3 points d'impact pharmacologique des hypouricémiants (formation, dégradation, excrétion).

Enfin, les médecins disposent maintenant des recommandations de l'EULAR. Il n'y a plus aucune excuse à une mauvaise prise en charge de cette maladie millénaire.

■ 7- Quelle place garde l'allopurinol face au nouvel arrivant relevant du même mécanisme d'action, à savoir le febuxostat ?

« Au long cours, l'allopurinol est le traitement de référence de la goutte chronique » (recommandation de l'EULAR), après avoir mesuré la clairance de la créatinine, débuté à la posologie

de 100 mg/jour augmentée de 100 mg toutes les 2-4 semaines selon l'uricémie atteinte. La dose maximale est à ajuster pour atteindre progressivement l'objectif de 360 μ mol/l d'uricémie (60 mg/l) et la posologie maximale pour un malade est définie par la clairance de la créatinine (MDRD). Les vrais échecs à l'allopurinol sont rares en cas de fonction rénale normale.

Le febuxostat (Adénuric®) est particulièrement intéressant chez les patients intolérants à l'allopurinol, en cas de contre-indication aux uricosuriques (hyperuraturie) et lorsque l'objectif de l'uricémie (< 60 mg/l) n'a pu être atteint, notamment dans les gouttes complexes avec co-morbidités. L'originalité du febuxostat (Adénuric®) vient de sa structure non purinique (pas d'allergie croisée avec l'allopurinol), de son mode d'action avec une inhibition à la fois mixte (de la xanthine oxydase non seulement réduite, comme l'allopurinol, mais aussi oxydée) et sélective (n'a pas d'autres actions sur les enzymes du métabolisme purique et pyrimidique, contrairement à l'allopurinol), de son métabolisme principalement hépatique, et de la persistance de son efficacité - sans ajustement de dose - en cas d'insuffisance rénale légère (ClCr = 60-90 ml/mn) et modérée (ClCr = 30-60 ml/mn), et en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A ou B).

■ 8- Les uricosuriques sont-ils d'indication courante ?

Les uricosuriques ne sont pas d'indication courante car ils nécessitent le dosage de l'uraturie des 24 h (difficultés de la collecte des urines des 24 h, nécessité d'un régime stable préalablement restreint en purines). Ils sont utilisables en cas d'inefficacité ou d'intolérance à l'allopurinol, en l'absence d'hyperuraturie (< 800 mg/24 h ou clairance de l'acide urique inférieure à 6 ml/mn) et de lithiase rénale (échographie).

Le probénécide ou Benémide® est disponible en pharmacie de ville. Les comprimés sécables sont dosés à 500 mg ; il faut fractionner la dose en 2 prises car la demi-vie est courte. Il est souvent très efficace même à la posologie de départ de 500 mg/jour (1/2 cp x 2). Il peut être associé à l'allopurinol. Il est habituellement bien toléré.

La benzbromarone ou Désuric® est disponible dans un cadre réglementaire d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et délivrée en pharmacie hospitalière sous forme de comprimés à 100 mg (dose maximale de 200 mg) ; son efficacité est supérieure à celle de l'allopurinol ; elle peut être prescrite après essai du probénécide ou d'emblée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr > 30 ml/mn). La surveillance hépatique mensuelle (dosage des transaminases) est une obligation légale s'agissant d'une ATU.

■ 9- Quelles sont leurs limites ?

En dehors de la difficulté d'utiliser la benzbromarone en cas d'antécédents d'hépatopathie, le risque majeur commun pour ces 2 molécules est l'apparition d'une lithiase rénale qui peut

être évitée par des apports hydriques suffisants et une alcalinisation des urines (quand le pH urinaire est au dessous de 6, il se produit une sursaturation en acide urique indissocié donnant lieu à des calculs d'acide urique). La prévention passe soit par de l'eau de Vichy (1/2 à 1 litre/jour), parfois difficile à réaliser chez un malade hypertendu, par l'emploi quotidien du jus de citron ou d'orange (riches en citrate) ou d'une préparation bicarbonatée. Il y a toujours un risque potentiel d'interactions médicamenteuses car la réabsorption tubulaire de nombreux médicaments est modifiée. La surveillance du pH doit être assurée par le goutteux lui-même (bandelettes).

■ 10- Quid des traitements à venir ?

Les biothérapies n'ont pas encore d'AMM dans la goutte. Le fait que l'inflammasome soit activé par les cristaux d'urate de sodium et conduise à la production d'IL-1 β implique que la goutte aiguë est une maladie médiée par l'IL-1 β , comme certaines maladies auto-inflammatoires. Ce concept a été renforcé par les données d'études ouvertes sur les effets de l'anakinra et du rilonacept dans la goutte. Le canakinumab, anticorps monoclonal anti-IL-1 à demi-vie longue (28 jours), a été étudié dans un essai clinique randomisé (ECR) versus l'acétonide de triamcinolone, chez des goutteux en échec thérapeutique ou intolérant aux AINS et/ou à la colchicine, améliorant la douleur de 50% en 1 jour (versus 2 jours avec l'acétonide de triamcinolone) avec une réduction de 94% du risque de crises récurrentes 8 semaines après l'injection.

L'apremilast, inhibiteur oral de la phosphodiésterase 4 et de la production de TNF- α (PDE4) est actuellement à l'étude dans la goutte dans un ECR, simple aveugle (phase II) versus indométacine. Les inhibiteurs de la PDE4 sont des traitements à action anti-inflammatoire développés depuis les années 1980.

Le Tranilast, dérivé de l'acide anthranilique, a de multiples propriétés : agent anti-allergique, anti-inflammatoire, anti-fibrosant, anti-arthrite, anti-ostéoclastogénèse. Il est actuellement à l'étude, chez des sujets sains hyperuricémiques non goutteux, dans un ECR pour déterminer l'interaction médicamenteuse pharmacodynamique et pharmacocinétique avec le febuxostat et l'allopurinol, en mesurant la réduction de l'uricémie.

Un inhibiteur enzymatique original : celui de la purine nucléoside phosphorylase (PNP), enzyme qui catalyse la réaction entre un nucléoside purine et un orthophosphate pour former une purine libre et un ribose-5-phosphate. Un effet additionnel du déficit en PNP est la diminution des taux plasmatiques et urinaires d'urate ; d'où l'utilisation des inhibiteurs dans les essais cliniques pour la goutte, car la formation des précurseurs des bases puriques pour la formation de l'acide urique nécessite la PNP. Le BCX-4208 est un inhibiteur des PNP de nouvelle génération, actuellement à l'étude, par voie orale.

Uricosuriques : enfin du nouveau. Le RDEA594 est un composé qui a montré de façon inattendue un effet uricosurique, via l'inhibition du transporteur de l'urate (URAT1) ; une grande majorité des patients a atteint l'uricémie cible après la 1^{ère} semaine de traitement, de façon comparable au groupe allopurinol mais significativement supérieure au placebo ; il a fait l'objet d'une présentation orale à l'EULAR 2010.

Uricases: Pegloticase en attente. La pegloticase est une uricase recombinante pégylée, pour augmenter la demi-vie du traitement. Il s'agit d'un nouveau traitement intraveineux (perfusions de 2h) de la goutte sévère, active, réfractaire aux traitements conventionnels ou avec contre-indication à l'allopurinol. Son efficacité a été testée dans une étude randomisée de phase III : la réduction maintenue de l'uricémie au dessous de 60 mg/l était obtenue chez 35-42% des patients, ce qui est remarquable chez des malades ayant épuisé toutes les options thérapeutiques. Le traitement est aussi efficace sur la réduction des tophus, sur le nombre d'articulations douloureuses et sur la qualité de vie. En revanche, les crises de goutte sont fréquentes dans les premiers mois, touchant 80% des patients. Il existe un grand nombre d'effets indésirables liés aux perfusions (plus de 20%) et surtout un risque augmenté de pathologie cardiaque grave. La tolérance à court et à long terme n'est donc pas clairement définie. La FDA vient d'approuver la pegloticase comme le premier et le seul traitement de la goutte chronique de l'adulte réfractaire au traitement conventionnel.

■ 11- Un patient vous consulte pour une première crise de goutte. A quelle distance de la crise (et pourquoi) préconisez-vous le traitement de fond ?

Le seul consensus est d'attendre qu'une crise de goutte soit totalement terminée avant d'initier un traitement hypo-uricémiant. Certains commencent le traitement une fois la crise terminée, d'autres laissent un intervalle d'une à plusieurs semaines entre la crise et le début du traitement de fond. Doit-on préconiser un traitement de fond à la 1^{ère} crise de goutte ? Oui si l'on pense que le stock d'urate, plus faible, sera plus facile à réduire et que la survenue d'un 1^{er} accès goutteux est prédictif d'un risque cardio-vasculaire. La tendance hexagonale est d'attendre le 2^{ème} ou 3^{ème} accès (délai de survenue variable, de quelques semaines à quelques années) dans le but de réduire le risque iatrogène. Le souhait du patient est à prendre en considération.

■ 12- Combien de temps faut-il qu'il prenne la colchicine dans ce cas ?

La durée de la chimioprophylaxie par la colchicine doit être de 6 mois, comme en attestent de nombreux travaux.

13- Quelles sont les associations de médicaments à éviter ?

Pour la colchicine, les effets indésirables les plus fréquents (10%) sont gastro-intestinaux, dose-dépendants, disparaissant le plus souvent pour des doses de 0.5 mg/j. La diarrhée, signe de toxicité, ne doit pas être masquée par la coprescription d'un ralentisseur du transit.

Il faut savoir arrêter l'allopurinol (20%) en cas :

- de manifestations cutanées (2-3.5% des patients), même si ces rashes cutanés évoluent rarement (0.1-0.4%) vers un syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol (SHA) gravissime (mortalité de 30%) ;
- de manifestations gastro-intestinales, souvent dose-dépendantes, si elles ne s'amendent pas en fragmentant les doses en 2 prises pour les doses supérieures à 300 mg/jour ;
- d'atteinte hépatique (perturbations du bilan hépatique) où il faut faire la part de la responsabilité de l'allopurinol (5%), du syndrome métabolique, de la consommation d'alcool et de la prise d'AINS ; le bilan hépatique doit faire partie du bilan de suivi d'un goutteux avant et après prescription d'allopurinol, particulièrement dans la phase débutante du traitement ;
- d'atteinte neurologique et de toxicité médullaire, dose-dépendante, surtout s'il existe une pathologie hépatique ou rénale, une co-administration d'immunosuppresseurs.

Pour le febuxostat, les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs dépendant de la dose, des céphalées, des anomalies des tests hépatiques et de la TSH. De rares éruptions ont été signalées.

Pour la benzbromarone, les effets indésirables sont peu nombreux et peu fréquents. La lithiase urique ne s'observe pas si l'on respecte les conditions d'utilisation. Il faut éviter la prescription de benzbromarone en cas d'hépatopathie sous-jacente, faire un bilan hépatique préalable à la prescription et le répéter (1 fois/semaine le 1^{er} mois, 1 fois/15 jours le 2^{ème} mois, 1 fois/mois entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois, puis tous les 2 mois au cours du reste de la 1^{ère} année de traitement) ; le patient doit venir consulter en cas de signes gastro-intestinaux et d'ictère.

Pour le probénécide, les effets indésirables sont aussi peu nombreux. Les convulsions n'apparaissent pas si on ne dépasse pas la dose de 2 g/jour. La lithiase urique ne s'observe pas si l'on respecte les conditions d'utilisation.

14- Pouvez-vous nous rappeler les effets indésirables et les contre-indications des traitements de la goutte ?

La liste des interactions médicamenteuses avec la colchicine est impressionnante (consulter impérativement le Vidal), expliquée par son interaction avec le cytochrome P450 (CYP3A4) qui métabolise de nombreux médicaments et la P-glycoprotéine (P-gp ou ABCB1) dont les modifications d'activité – lors de la coprescription d'inhibiteurs ou de modulateurs – peuvent entraîner une accumulation intracellulaire du

médicament et une accumulation concomitante de l'activité pharmacologique ou toxique ; la consommation de jus de pamplemousse est à éviter (interaction avec le CYP3A4 potentialisant la toxicité de la colchicine) ; de nombreux substrats et classes médicamenteuses peuvent moduler la P-gp : morphine, vinca-alcaloïdes, anthracyclines, digoxine, quinidine, anti-protéases, lopéramide, macrolides (sauf la spiramycine), statines (surveillance de la numération globulaire et des CK), ciclosporine, stéroïdes, inhibiteurs calciques, anti-histaminiques, antidépresseurs.

L'utilisation concomitante d'**allopurinol** et d'antibiotiques (ampicilline, amoxicilline) peut augmenter le risque de rash cutané par 3 ou 4 (20%) ; l'allopurinol peut aussi réduire le métabolisme hépatique de nombreux médicaments (warfarine, phénytoïne, théophylline, vidarabine). L'allopurinol, comme le febuxostat, augmente la toxicité médullaire de l'azathioprine, en inhibant le catabolisme de ces antimétaboliques puriniques.

Le febuxostat n'interfère pas avec la warfarine, les diurétiques, la colchicine, les AINS, le paracétamol (seules molécules étudiées).

Le probénécide interfère avec l'excrétion rénale de certains médicaments, en particulier la pénicilline, et le métabolisme de l'héparine, du furosémide, de l'aspirine et des AINS.

La benzbromarone peut entraîner une diminution de l'excrétion du méthotrexate en coprescription, nécessitant de diminuer les doses de méthotrexate.

15- Finalement que doit-on se donner comme objectifs chez un patient goutteux ?

Il faut suivre les recommandations EULAR : « L'objectif du traitement hypo-uricémiant est de favoriser la dissolution des cristaux et d'en prévenir la formation grâce au maintien de l'uricémie en deçà du seuil de saturation pour l'urate de sodium, c'est à dire inférieur ou égal à 360 micromol/l (60 mg/l) »

Le suivi d'un goutteux doit être celui d'une maladie chronique comme la polyarthrite rhumatoïde : avec des critères cliniques simples d'évaluation de l'efficacité (un indice composite comme le DAS reste à valider), un objectif biologique (uricémie inférieure à 60 mg/l), une surveillance clinique et biologique des effets indésirables avec adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale, une attention particulière aux interactions médicamenteuses et une prise en compte des comorbidités, en particulier métaboliques et cardio-vasculaires.

Le renforcement indispensable de l'éducation thérapeutique du patient mais aussi des professionnels de santé et l'introduction de nouvelles molécules hypouricémiantes sont 2 éléments clés pour améliorer le résultat clinique et le résultat du traitement médicamenteux de la goutte. ■

QUESTIONS DE PATRICK SICHÈRE
Rhumatologue, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis

Conflits d'intérêts : aucun

Manifestations ostéoarticulaires du syndrome de Marfan

SAMIRA ROSTOM, NAJIA HAJJAJ-HASSOUNI

Département de Rhumatologie, Hôpital El Ayachi, CHU de Rabat, Maroc

Le syndrome de Marfan (SM) est une maladie autosomique dominante du tissu collagène. L'incidence de cette affection dans la population générale est de 1 pour 10.000⁽¹⁾. Les manifestations cliniques les plus retrouvées résultent de l'atteinte de 3 organes : l'œil, le système cardiovasculaire et le squelette. Ce syndrome est généralement associé à une mutation du gène de la fibrilline localisé sur le chromosome 15q21. Le diagnostic basé sur la biologie moléculaire n'est pas toujours pratiqué, du fait de la multitude des gènes identifiés. De fait, le nombre de mutations actuellement recensées dépasse 135. Par ailleurs, plusieurs maladies du tissu collagène sont également associées à des mutations de ce gène.

Il reste par conséquent nécessaire d'insister sur le diagnostic clinique du SM. Un comité international organisé à Berlin a proposé des critères diagnostiques en 1986 qui ont été ensuite révisés en 1996 (critères de Gand)⁽²⁾ (Tableau 1). La connaissance par les rhumatologues des manifestations squelettiques du SM devrait concourir à améliorer l'approche diagnostique précoce de la maladie et *ipso facto* la gestion appropriée de l'atteinte cardiovasculaire. L'objectif est de faire le point sur les manifestations ostéo-articulaires du SM à travers une revue exhaustive de la littérature.

Tableau 1 : Critères de Gand 1996.

ATTEINTE SQUELETTIQUE	
Majeure	Présence requise d'au moins 4 critères :
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pectus carinatum ▪ Pectus excavatum (nécessitant la chirurgie) ▪ Rapport envergure des bras / taille > 1.05 ▪ Signe du poignet et du pouce ▪ Scoliose > 20° ▪ Pieds plats ▪ Protrusion acétabulaire ▪ Réduction extension des coudes < 170°
Mineure	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pectus excavatum modéré ▪ Hypermobilité articulaire ▪ Palais ogival avec chevauchement dentaire ▪ Anomalies crânio-faciales : dolichocéphalie, hypoplasie malaire, enophtalmie
ATTEINTE OCULAIRE	
Majeure	ectopie du cristallin
Mineure	cornée plate, augmentation de la longueur axiale, hypoplasie iridienne
ATTEINTE CARDIAQUE	
Majeure	dilatation de l'aorte ascendante comprenant le sinus de valsalva : dissection de l'aorte
Mineure	prolapsus mitral, dilatation de l'artère pulmonaire
ATTEINTE CUTANÉE	
Majeure	néant
Mineure	vergetures sans rapport avec une grossesse, une variation de poids, hernies abdominales récidivantes
ATTEINTE NEUROAXIALE	
Majeure	dilatation du sac dural lombosacré (TDM)
Mineure	néant
ATTEINTE PULMONAIRE	
Majeure	néant
Mineure	pneumothorax spontané, bulle apicale
HISTOIRE FAMILIALE	
Majeure	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Parent de 1^{er} degré présentant une atteinte répondant aux critères cliniques ▪ Présence d'une mutation significative du gène FIB1 (fibrilline de type 1) connue pour provoquer le syndrome de Marfan ▪ Présence d'un haplotype hérité à proximité de FIB1, connu pour être associé sans équivoque au syndrome de Marfan
UTILISATION DES CRITERES DE GAND	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En l'absence de cas familial / ou de mutation connue, présence d'1 critère majeur dans 2 systèmes différents et présence d'1 critère mineur dans un 3^{ème} système ▪ En présence d'un cas familial ou d'une mutation décelée, présence d'1 critère majeur d'un système et atteinte d'un autre système. 	

Déformations de la paroi thoracique

Environ 66% des patients présentent un thorax en entonnoir ou en carène. L'hypercroissance longitudinale des côtes est responsable des déformations thoraciques⁽³⁾. Lorsque sévères, ces dernières, associées à la scoliose et à la lordose, peuvent compromettre l'état respiratoire par réduction de la capacité pulmonaire vitale et du volume expiratoire forcé⁽³⁾. La prise en charge chirurgicale du thorax en entonnoir doit se faire après maturation du squelette afin de minimiser les risques de récurrence⁽⁴⁾.

Déformations rachidiennes

Souvent complexe, l'atteinte rachidienne du SM ne se réduit pas à une déformation scoliotique⁽⁵⁾. Elle consiste en la disparition de la cyphose dorsale, donnant en règle un dos plat, et devient encore plus caractéristique lorsqu'elle aboutit à la constitution d'une inversion de courbure par lordose dorsale. La cyphose, en règle dorso-lombaire, plus rarement dorsale, est habituellement isolée ou encore participe à une déformation dans les 3 plans. Associée à un syndrome restrictif pulmonaire⁽⁶⁾, la scoliose est volontiers multiple, double ou triple, et très supérieure à 20°. L'inversion vertébrale ou lordoscoliose thoracique avec cyphose dorso-lombaire, lordose dorsale et diminution de la lordose lombaire, est très évocatrice du SM. La littérature fait état de certaines anomalies du rachis cervical⁽⁶⁾ : nette augmentation des cyphoses cervicales focales, impression basilaire asymptomatique (30%), subluxation atloïdo-axoïdienne (56%). L'élargissement du canal cervical résulte d'une ectasie

durale et d'un scalloping vertébral. L'utilisation de corset permet de prévenir la progression de la scoliose dans 17% des cas. Le traitement orthopédique est préconisé dans les courbures souples et modérées entre 15° et 25°. Le traitement chirurgical est recommandé pour les courbures supérieures à 40°, surtout si le dos est plat ou lordotique.

Les possibles anomalies de croissance incluent l'aspect de vertèbre biconcave, une transition vertébrale ou une augmentation de la distance du processus transverse avec une largeur pédiculaire et une épaisseur laminaire significativement plus faibles chez les patients atteints d'un SM^(7, 8). L'incidence du spondylolisthésis en association avec la scoliose est de l'ordre de 6%⁽⁹⁾. La mauvaise qualité du tissu conjonctif peut expliquer l'importance de ces olisthésis dans la maladie de Marfan sur des spondylolyses banales et fortuitement associées. Les suites post-chirurgicales peuvent être émaillées de diverses complications squelettiques (pseudarthrose, projection antérieure du rachis, fracture-dislocation) ou cardio-vasculaires (aggravation de lésions cardio-vasculaires pré-existantes)⁽¹⁰⁾. Certains auteurs déconseillent tout traitement chirurgical d'une déformation rachidienne lorsqu'il existe une dilatation aortique⁽¹⁰⁾.

Ectasie durale

Bien que ne faisant pas stricto sensu partie de l'atteinte squelettique, l'ectasie durale concerne le rhumatologue car son retentissement est essentiellement rachidien, associant un scalloping lombaire souvent caricatural et une dilatation du sac dural parfois massive au plan anatomique mais le plus souvent

sans réelle traduction clinique. Son incidence est évaluée entre 63%⁽¹¹⁾ et 70%⁽¹²⁾.

L'élargissement du canal rachidien peut intéresser n'importe quel segment vertébral, mais siège le plus souvent à l'étage lombo-sacré. L'ectasie durale peut se manifester par des douleurs rachidiennes et des céphalées. Elle engendre des érosions osseuses ou un méningocèle antérieur. Il existe une corrélation entre la taille de l'ectasie et la présence de douleurs rachidiennes. Elle est facilement mise en évidence et quantifiée⁽¹³⁾ et aide au diagnostic précoce.

Au plan radiologique⁽⁹⁾, elle peut être détectée dans 40% des cas de SM. Elle se traduit par une distance inter-pédiculaire au niveau L4 supérieure ou égale à 38 mm, un diamètre sagittal au niveau de S1 supérieur ou égal à 18mm, un scalloping en L5 supérieur ou égal à 5.5 mm, toutes anomalies bien mises en évidence par l'IRM. Certaines recommandations établies pour le diagnostic de l'ectasie durale⁽¹⁴⁾ requièrent 1 seul critère majeur : largeur sagittale du sac dural plus importante au niveau ou au-dessous de S1 qu'en regard du sac dural de L4 ou présence d'un méningocèle antérieur. D'une manière alternative, les 2 critères mineurs suivants doivent être présents : diamètre du manchon de la racine nerveuse en L5 supérieur à 6.5 mm et scalloping en S1 supérieur à 3.5 mm. Il n'existe pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte cardiaque et l'ectasie durale^(13, 15).

Dolichosténomélie

La dolichosténomélie résulte d'un excès de croissance squelettique des membres. Elle est de plus accentuée par une absence d'évolution parallèle du tissu musculaire et adipeux. C'est

une caractéristique clinique fondamentale que peuvent apprécier plusieurs méthodes. La plus simple est le calcul du rapport de l'envergure des membres supérieurs sur la taille. Normalement proche de 1 dans la population normale, il atteint 1.03 dans plus de 80% des cas de SM et devient un critère majeur lorsqu'il dépasse 1.05. La dolichosténomie participe au morphotype caractéristique du syndrome : grande taille, grande envergure, maigreur excessive, déformation du tronc, doigts excessivement longs et fins⁽⁵⁾.

Arachnodactylie

L'arachnodactylie désigne un aspect des doigts en patte d'araignée, mise en évidence par 2 manœuvres simples : le signe du pouce (le poing fermé avec le pouce à l'intérieur dépasse le poing) et le signe du poignet (une main entoure le poignet de l'autre, le pouce et le petit doigt se croisent).

Hypermobilité articulaire

L'hypermobilité articulaire est un trait habituel du SM. Les scores mesurés selon les critères de Beighton et al. (**Tableau 2**) sont en moyenne très élevés (6/9 dans 80% des cas)^(5, 16). La conséquence la plus fréquente au niveau des pieds est un pied plat valgus, souvent précoce et évolutif, avec un retentissement sur les articulations tibio-tarsienne et sous-talienne.

Morphologie du visage et de la tête

La morphologie du visage et de la tête est caractéristique : dolichocéphalie en

axe antéro-postérieur, micrognathisme, hypoplasie malaire. L'examen de la bouche est important puisqu'il révèle 2 déformations propres au SM : le palais ogival donnant au maximum une absence de voûte palatine et le chevauchement de la dentition avec trouble de l'articulé dentaire⁽⁵⁾, toute anomalie rendant compte des dysfonctions de l'articulation temporo-mandibulaire également rapportées⁽¹⁷⁾.

Protrusion acétabulaire

La protrusion acétabulaire, dont la prévalence au cours du SM est de 50% à 100%⁽⁵⁾ n'entraîne que rarement une coxarthrose radiologique ou symptomatique. Pour son diagnostic, Kulman et al. utilisent des paramètres radiologiques (**Tableau 3**)^(9, 18-19) faisant considérer qu'il existe une protrusion acétabulaire en présence d'une position anormale de la ligne acétabulaire avec 1 des critères suivants : angle centre-bordure $\geq 40^\circ$ ou croisement de la ligne de Kohler avec la ligne ilio-ischiale. La position de la ligne acétabulaire par rapport à la ligne ilio-ischiale est définie comme positive si médiale, négative si latérale. Elle est considérée comme anormale si elle se projette du côté médial, avec 3 mm ou plus chez l'homme adulte et 6 mm ou plus chez la femme adulte⁽¹⁸⁾.

La baisse de la densité minérale osseuse (DMO) ne contribue pas au développement de la protrusion⁽¹⁷⁾. Il n'existe pas de corrélation directe entre la présence radiographique d'une protrusion acétabulaire et les symptômes cliniques (douleur, raideur et limitation articulaires). Nous ne disposons à ce jour d'aucune recommandation claire pour le traitement de la protrusion acétabulaire de la maladie de Marfan.

1	Hyperextension passive du 5 ^{ème} doigt dépassant 90° (1 point par côté)
2	Apposition passive du pouce au contact de l'avant bras (1 point par côté)
3	Recurvatum du coude dépassant 10° (1 point par côté)
4	Recurvatum du genou dépassant 10° (1 point par côté)
5	Paumes à plat sur le sol en antéflexion du tronc sans flexion des genoux (1 point)

Tableau 2 : Critères d'hypermobilité articulaire selon Carter et Wilkinson, modifiés par Beighton. Le diagnostic est retenu pour 5 points et plus.

- Distance de la tête fémorale à la ligne ilio-ischiale
- Angle CE de Wiberg supérieur à 40°
- Croisement entre teardrop et la ligne ilio-ischiale
- Croisement de la ligne acétabulaire et de la ligne de Kohler
- Croisement de la ligne acétabulaire et de la ligne ilio-pectinéale

Tableau 3 : Paramètres radiologiques de la protrusion acétabulaire.

Densité minérale osseuse

Plusieurs études rapportent une prévalence plus élevée de l'ostéopénie et de l'ostéoporose dans la maladie de Marfan. Cependant, la relation entre cette baisse de la DMO et le risque fracturaire paraît incertaine. L'ostéopénie est significative chez les sujets atteints du SM. Elle est précoce et égale chez les femmes et chez les hommes.

Kohlmeier et al.⁽²⁰⁾ expliquent cette baisse de la masse osseuse par le fait que les fibrillines anormales pourraient affecter les propriétés biomécaniques de l'os en interférant avec la distribution des contraintes mécaniques imposées durant le développement du squelette ou en altérant la minéralisation de la matrice osseuse. La mesure de la DMO de ces patients doit tenir compte de leur morphotype très particulier (grande taille, maigreur, IMC faible) et nécessite de prendre pour référence une population appariée au moins pour la taille⁽⁵⁾.

Conclusion

Le SM est une fibrillonopathie héréditaire à transmission autosomique dominante touchant les systèmes

squelettique, cardio-vasculaire et oculaire. Fréquente et très diverse, l'atteinte squelettique occupe une place considérable dans le diagnostic du SM et la prise en charge du patient au sein

d'une équipe multidisciplinaire et mérite d'être connue par les cliniciens. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome : diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 772-7.
- 2- De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam M, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996 ; 62 : 417-26.
- 3- Giampietro PF, Raggio C, Davis JG. Marfan syndrome : orthopedic and genetic review. *Curr Opin Pediatr* 2002 ; 14 (1) : 35-41.
- 4- Arn PH, Scheiber LR, Haller JA, et al. Outcome of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and in the general population. *J Pediatr* 1989 ; 115 : 954-8.
- 5- Le Parc J-M, Molcard S, Tubach F, et al. Le syndrome de Marfan et les fibrillinopathies. *Rev Rhum* 2000 ; 67 : 613-20.
- 6- Wood JR, Bellamy D, Child AH, et al. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax* 1984 ; 39 : 780-4.
- 7- Tallroth K, Malmivaara A, Laitinen ML, et al. Lumbar spine in Marfan syndrome. *Skeletal Radiol* 1995 ; 24 : 337-40.
- 8- Sponseller PD, Ahn NU, Ahn UM, et al. Osseous anatomy of the lumbosacral spine in Marfan syndrome. *Spine* 2000 ; 25 : 2797-2802.
- 9- Philip F, Giampietro PF, Raggio C, Davis JG. Marfan syndrome : orthopedic and genetic review. *Current Opinion Pediatrics* 2002 ; 14 : 35-41.
- 10- Robin H, Damsin JP, Philipe G, Lebard JP, Carlioz H. Déformations rachidiennes de la maladie de Marfan. *Rev Chir Orthop* 1992 ; 78 : 464-9.
- 11- Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, et al. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 1988 ; 43 : 726-32.
- 12- Villeirs GM, Van Tongerlo A, Verstraete K, Kunnen M, De Paepe A. Widening of the spinal canal and dural ectasia in Marfan syndrome : assessment by CT. *Neuroradiology* (in press).
- 13- Rossella F. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet* 1999 ; 354 (9182) : 910-3.
- 14- Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, et al. Dural ectasia in the Marfan syndrome : MR and CT findings and criteria. *Genet Med* 2000 ; 2 : 173-9.
- 15- De Paepe A. Dural ectasia and the diagnosis of Marfan's syndrome. *Lancet* 1999 ; 354 (9182) : 878-9.
- 16- Leichteir-Nakache S, Boissier MC. Syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur*, 14-023-D-10, 1999, 3p.
- 17- Bauss O, Sadat-Khonsari R, Fenske C, Engelke W, Schwestka-Polly R. Temporomandibular joint dysfunction in Marfan syndrome. *Oral Surg Oral Med Radiol Endoc* 2004 ; 97 (5) : 592-8.
- 18- Tsee Do MD, Giampietro PF. The incidence of protrusio acetabuli in Marfan's syndrome and its relationship to bone mineral density. *J Pediatric Orthop* 2000 ; 20 : 718-21.
- 19- Yule SR, Hobson EE, Dean JC, Gilbert FI. Protrusio acetabuli in Marfan's syndrome. *Clin Radiol* 1999 ; 54 : 95-7.
- 20- Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, et al. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. *J Bone Miner Res* 1995 ; 10 : 1550-5.

RENCONTRES...



Osaflexan®, nouveau sulfate de glucosamine en 1 prise par jour, en forme poudre pour solution buvable

Osaflexan® est le sulfate de glucosamine Rottapharm issu d'un processus de fabrication breveté.

Le sulfate de glucosamine, le plus étudié dans la classe thérapeutique des anti arthrosiques symptomatique d'action lente (glucosamine, chondroïtine, diacérheine, piassclédine), a montré des résultats significatifs **versus** placebo, en comparaison des AINS et du paracétamol. Ainsi l'OARSI en 2008 a donné une position favorable au **sulfate de glucosamine (niveau de preuve Ia, force de recommandation 63%, niveau de consensus 92%, effet thérapeutique 0,45)** au sein des AASAL dans le traitement de l'arthrose.

Osaflexan® permet d'atteindre des concentrations de glucosamine efficaces pour inhiber la voie NF-kB. Il a une efficacité démontrée dans plusieurs études sur la douleur et sur la gêne fonctionnelle. Dans l'étude GUIDE⁽¹⁾, il améliore l'indice Lequesne à 6 mois de façon significative et d'autre part il améliore l'indice WOMAC.

Osaflexan® est vendu au prix de 13,04 € pour un mois de traitement sur prescription médicale avec un CTJ de 0,43€ TTC.

D'après une conférence de presse de Rottapharm/Madaus

1 : Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, 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 : 555-67.

Humira® baisse ses prix

Abbott informe de la diminution de 10% du prix fabricant hors taxes d'**Humira® (adalimumab)** effective depuis le 15 Septembre 2010. Son prix est désormais de 1025,92 euros TTC.

Cette baisse de prix concerne les spécialités : Humira® 40mg, solution injectable en seringue préremplie et Humira® 40 mg, solution injectable en stylo prérempli, pour l'ensemble de ses indications.

D'après un communiqué de presse de Abbott.

Une polyarthrite révélatrice

JULIETTE LASOUDRIS-LALOUX - Rhumatologue, 91600 Savigny sur Orge

Observation

Un homme âgé de 55 ans, d'origine anglaise, professeur de langues dans un lycée, consulte pour des arthralgies des doigts évoluant depuis 6 mois. Ces douleurs d'horaire inflammatoire, peu soulagées par le paracétamol, s'accompagnent d'épisodes de gonflement et de raideur matinale d'une durée de plus d'une heure. L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent médical personnel ou familial particulier. L'examen clinique révèle une synovite et une douleur à la pression des 2^{ème} et 3^{ème} métacarpophalangiennes (MCP) des 2 mains. Les examens biologiques ne montrent ni syndrome inflammatoire ni anomalies de l'hémogramme et de la fonction rénale. Le bilan immunologique (facteur rhumatoïde, anticorps anti-CCP, facteurs antinucléaires) demeure négatif. Les radiographies effectuées (*Figures 1 et 2*) permettent d'évoquer le diagnostic.

Quel est votre diagnostic ?

Les radiographies des mains montrent une atteinte bilatérale à la fois destructive (pincement de l'interligne articulaire, géodes sous-chondrales) et constructive (condensation osseuse, ostéophytose périphérique) des 2^{ème} et 3^{ème} MCP, typique d'une arthropathie métabolique.

En l'absence de modification des transaminases et du coefficient de saturation de la transferrine (64%), l'hypothèse d'une hémochromatose était confortée par l'augmentation de la ferritinémie (700 µg/l). Le test génétique, effectué après obtention du consentement du malade, a révélé une mutation du gène HFE1 (homozygotie C282Y) et confirmé le diagnostic.

Compte tenu de l'absence d'hépatomégalie, du taux normal des transaminases sériques et de la ferritinémie inférieure à 1000 µg/l, il n'a pas été réalisé de biopsie hépatique, le risque de fibrose hépatique étant nul quand ces 3 conditions sont réunies⁽¹⁾. Un traitement par saignées a été entrepris. La prescription d'un antalgique de classe 2 et d'AINS per os a permis de juguler les douleurs articulaires.

Commentaires

L'hémochromatose génétique de type 1 par mutation du gène HFE est une maladie génétique autosomique récessive, à pénétrance variable, dont la prévalence est estimée à 1/350⁽¹⁾. Elle se caractérise par une surcharge en fer qui résulte d'une hyperabsorption duodénale et jéjunale. Il en découle une élévation du coefficient de saturation de la transferrine puis une augmentation de la ferritinémie et enfin une accumulation de fer dans divers tissus tels que

le foie, le pancréas, la peau et les articulations.



Figure 1



Figure 2

Cette accumulation ferrique peut être responsable à l'âge adulte de complications viscérales et métaboliques graves engageant le pronostic vital (cirrhose, diabète, insuffisance cardiaque...). La découverte en 1996 du gène HFE a permis la mise au point d'un test génétique sanguin grâce auquel, dans la plupart des cas, le diagnostic peut être porté sans recourir à une biopsie hépatique invasive. L'hémochromatose de type HFE1 est le plus souvent due à une homozygotie C282Y ou à une hétérozygotie C282Y/H63D⁽¹⁾.

Les arthralgies figurent parmi les signes précoces de la maladie. Le rhumatologue est donc en 1^{ère} ligne pour faire le diagnostic.

Les manifestations articulaires de l'hémochromatose génétique affectent souvent la fonction et la qualité de vie du malade. Elles peuvent prendre diverses formes cliniques⁽⁴⁾ : atteinte mono ou polyarticulaire d'origine mécanique, mixte ou inflammatoire allant de douleurs d'allure arthrosique à un tableau pseudo-rhumatoïde. La manifestation rhumatologique la plus caractéristique est l'arthropathie chronique des 2^{ème} et 3^{ème} MCP rendant

compte du classique signe de la « poignée de main »⁽⁶⁾. Cependant d'autres articulations peuvent être atteintes telles que les genoux, les chevilles, les poignets et les hanches. Des poussées de pseudo-goutte liées à des arthropathies à pyrophosphate de calcium peuvent également émailler l'évolution. Présentes chez 70% des malades atteints d'une hémochromatose, les manifestations articulaires ne la révèlent que dans 30% des cas. Elles restent négligées 1 fois sur 2 et le diagnostic d'hémochromatose est souvent fait tardivement 4 à 10 ans après le début des symptômes selon les séries⁽⁶⁾. L'évolution du rhumatisme est imprévisible, allant de formes peu invalidantes à des formes très destructrices.

Les aspects radiologiques associent des lésions de rhumatisme à cristaux de pyrophosphate de calcium avec ou sans signes de chondrocalcinose et/ou des arthropathies chondrales et sous-chondrales sur des articulations habituellement peu touchées par l'arthrose telles que la radio-carpienne, la radio-cubitale inférieure, les 2^{ème} et 3^{ème} MCP, les épaules et les coudes, avec des géodes, une condensation et des ostéophytes en hameçon ou en

crochet. Le rhumatisme hémochromatosique peut parfois évoluer vers de véritables arthropathies destructrices périphériques ou axiales.

La pathogénie n'est pas connue. Il n'a jamais été mis en évidence de relation entre le degré de surcharge en fer et l'apparition d'une arthropathie. A noter toutefois que 2 études concluent à une corrélation entre la sévérité de l'atteinte articulaire d'une part, l'augmentation des taux sériques de la ferritine⁽²⁾ et du fragment 44-68 de la PTH d'autre part⁽³⁾. Le traitement des arthropathies n'est pas spécifique. Les saignées ou la désaturation en fer n'améliorent la symptomatologie articulaire que dans moins de 20% des cas. La thérapeutique à visée rhumatologique reste donc purement symptomatique, associant antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, rééducation, infiltrations locales de corticostéroïdes et colchicine, utilisée avec succès dans les formes comportant des poussées répétées en rapport avec des arthropathies à pyrophosphate de calcium⁽⁵⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Brissot P. Hemochromatosis. Orphanet encyclopedia. Oct 2003.
- 2- Valenti L, Fracanzani AL, Rossi V, et coll. The hand arthropathy of hereditary hemochromatosis is strongly associated with iron overload. *J Rheumatol* 2008 ; 35 (1) : 153-8.
- 3- Pawlotsky Y, Le Dantec, Moirand R, et coll. Elevated parathyroid hormone 44-68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 799-806.
- 4- Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis : a changing scene. *Am J Med* 1991 ; 90 : 445-9.
- 5- Alvarellos A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol* 1986 ; 13 : 804-5.
- 6- Guggenkuhl P, Albert JD, Chalès G. Manifestations rhumatologiques de l'hémochromatose génétique. *Presse Med* 2007 ; 36 : 1313-8.

RENCONTRES...



Dafalgan® toujours plus loin dans la prise en charge de la douleur

Sous sa marque UPSA, BMS propose au corps médical une nouvelle gamme complète de Dafalgan®, avec désormais 23 références.

A cette occasion également, la marque UPSA innove une nouvelle fois à travers l'expertise galénique de son usine d'Agen, en lançant un nouveau comprimé pelliculé **Dafalgan® 1 g plus petit** de 10% que l'ancienne formule.

D'après une conférence de presse de BMS-UPSA



ACLASTA® 5 mg. Solution pour perfusion (acide zolédronique). Boîte de 1 flacon 100 ml de solution contenant 5 mg d'acide zolédronique. **DONNEES CLINIQUES. Indications thérapeutiques.** Traitement de : • l'ostéoporose post-ménopausique ; • l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré. Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale : • chez les femmes ménopausées ; • chez les hommes à risque élevé de fractures. **Traitement de la maladie de Paget chez les adultes. Posologie et mode d'administration.** Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, de l'ostéoporose masculine et le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale, la dose recommandée est une perfusion IV de 5 mg d'Aclasta, 1 fois/an. Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, recommander d'administrer Aclasta 2 semaines ou plus après l'intervention sur la fracture. Pour la maladie de Paget, prescription par des médecins expérimentés dans le traitement de cette pathologie. La dose recommandée est une unique perfusion IV de 5 mg. Pas de donnée quant à un traitement répété. Traitement répété par Aclasta peut être envisagé chez les patients qui ont rechuté, en fonction de l'élévation des phosphatases alcalines sériques, chez les patients qui n'ont pas obtenu une normalisation des phosphatases alcalines sériques, ou chez les patients ayant des symptômes, tels que dictés par la pratique médicale. Pour plus d'informations sur la perfusion d'Aclasta cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation du Résumé des Caractéristiques du Produit. Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta. Important pour les patients âgés et les patients qui reçoivent un traitement diurétique. Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta. Dans le cas de la maladie de Paget, il est fortement conseillé d'administrer une supplémentation adaptée en calcium correspondant en calcium-élément à au moins 500 mg 2 fois/ jour, pendant les 10 jours suivant l'administration d'Aclasta. Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, recommander d'administrer une dose de charge de 50 000 à 125 000 UI de vitamine D par VO ou IM, avant la 1^{re} perfusion d'Aclasta. L'incidence des effets indésirables survenant dans les 3 1^{ers} jours suivant l'administration d'Aclasta peut être diminuée avec du paracétamol ou de l'ibuprofène après l'administration d'Aclasta. Ne pas utiliser Aclasta chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 35 ml/min. Pas d'ajustement posologique chez les insuffisants hépatiques. Pas d'ajustement posologique chez les patients âgés (≥ 65 ans). La sécurité et l'efficacité d'Aclasta n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. **Contre-indications.** — Hypersensibilité à la substance active, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients. — Patients ayant une hypocalcémie (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). — Grossesse ou allaitement (cf. Grossesse et allaitement). **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi.** Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'Aclasta, chez les patients ayant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques comme un âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques ou en cas de déshydratation survenant après l'administration d'Aclasta. Les précautions décrites dans le **Résumé des Caractéristiques du Produit complet** doivent être prises en compte afin de minimiser le risque d'effets indésirables rénaux. Une hypocalcémie préexistante doit être traitée par des apports appropriés de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par Aclasta. Les autres troubles du métabolisme des minéraux doivent également être traités de manière efficace. Un remodelage osseux élevé est l'une des caractéristiques de la maladie de Paget. En raison du délai d'action rapide de l'acide zolédronique sur le remodelage osseux, une hypocalcémie transitoire, parfois symptomatique, peut se produire à une valeur maximale dans les 10 1^{ers} jours suivant l'administration d'Aclasta. Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta. Des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et parfois invalidantes ont été rarement rapportées chez les patients traités par des bisphosphonates, y compris Aclasta. Aclasta contient la même substance active qu'un médicament utilisé en oncologie, Zometa. Un patient traité par Zometa ne doit pas être traité par Aclasta. Ostéonécrose de la mâchoire principalement rapportée chez des patients atteints d'un cancer et traités notamment par des bisphosphonates. La plupart de ces patients recevaient aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. La majorité des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires telles que l'extraction dentaire. Plusieurs présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite. Faire un examen dentaire avec soins dentaires préventifs avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez des patients présentant des facteurs de risque associés. Au cours du traitement, éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive. Pour les patients qui développent une ostéonécrose au cours du traitement, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction.** Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec l'acide zolédronique. L'acide zolédronique est éliminé par excrétion rénale. Prudence en cas d'administration concomitante d'Aclasta et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale. **Fécondité, grossesse et allaitement.** Contre-indiqué chez la femme enceinte ou qui allaite. Non recommandé chez les femmes en âge de procréer. Pas d'effet sur la fertilité des humains. **Effets indésirables.** L'incidence individuelle des symptômes après la première administration était : fièvre (17,1 %), myalgie (7,8 %), syndrome pseudo-grippal (6,7 %), arthralgie (4,8 %) et céphalée (5,1 %). L'incidence de ces symptômes a diminué nettement avec les doses successives. Le pourcentage de patients présentant des symptômes après l'injection était respectivement de 19,5 %, 10,4 %, 10,7 % après la première, deuxième et troisième perfusion, dans une étude de plus petite taille où le traitement symptomatique décrit ci-dessous avait été utilisé. Les effets indésirables très fréquents TF (≥ 1/10), fréquents F (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents PF (≥ 1/1 000, < 1/100) et rares R (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et indéterminés sont présentés ci-dessous.

Infections et infestations : PF : Grippe, rhinopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** PF : Anémie. **Affections du système immunitaire :** *Fréquence indéterminée* : Réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de bronchoconstriction, urticaire et angioedème et de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** F : Hypocalcémie*. PF : Anorexie, diminution de l'appétit. **Affections psychiatriques :** PF : Insomnie. **Affections du système nerveux :** F : Céphalées, vertiges. PF : Léthargie, paresthésies, somnolence, tremblements, syncope, dysgueusie. **Affections oculaires :** F : Hyperémie oculaire. PF : Conjonctivite, douleur oculaire. R : Uvéite, épisclérite, iritis. *Fréquence indéterminée* : Sclérite et inflammation oculaire. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** PF : Vertiges. **Affections cardiaques :** F : Fibrillation auriculaire. PF : Palpitations. **Affections vasculaires :** PF : Hypertension, bouffées vasomotrices. *Fréquence indéterminée* : Hypotension (chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** PF : Toux, dyspnée. **Affections gastro-intestinales :** F : Nausées, vomissements, diarrhées. PF : Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse buccale, œsophagite, douleur dentaire, gastrite*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** PF : Eruption cutanée, hyperhidrose, prurit, érythème. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** F : Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, douleurs rachidiennes, douleurs au niveau des extrémités. PF : Cervicalgies, raideur musculo-squelettique, gonflement articulaire, spasmes musculaires, douleurs de l'épaule, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs musculo-squelettiques, raideur articulaire, arthrite, faiblesse musculaire. *Fréquence indéterminée* : Ostéonécroses de la mâchoire. **Affections du rein et des voies urinaires :** PF : Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie. *Fréquence indéterminée* : Altération de la fonction rénale. Des cas d'altération de la fonction rénale nécessitant une dialyse et de rares cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques tels que la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, d'un traitement diurétique ou en cas de déshydratation survenant après la perfusion. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** TF : Fièvre. F : Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, réaction au site de perfusion. PF : Œdème périphérique, soif, réaction inflammatoire aiguë, douleur thoracique d'origine non-cardiaque. *Fréquence indéterminée* : Déshydratation secondaire à des symptômes post-administration tels que fièvre, vomissements et diarrhées. **Investigations :** F : Augmentation de la protéine C réactive. PF : Hypocalcémie. [* Observé chez des patients prenant un traitement corticoïde concomitant. * Fréquent en cas de maladie de Paget uniquement. Pour l'hypocalcémie voir ci-dessous. ** Basé sur des données après commercialisation. Ces données sont issues d'une population de taille incertaine et peuvent prêter à confusion. Il n'est pas possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation avec l'exposition au médicament.] **Effets de classe.** Risque d'une détérioration de la fonction rénale et dans de rares cas insuffisance rénale aiguë. Une insuffisance rénale a été observée après l'administration si altération rénale préexistante ou des facteurs de risque supplémentaires. Au cours des études cliniques dans l'ostéoporose aucun cas d'hypocalcémie symptomatique n'a été observé. Au cours d'études menées chez des patients atteints de la maladie de Paget, une hypocalcémie symptomatique et résolutive a été observée chez environ 1 % des patients. Au cours d'une vaste étude, des réactions locales au site de perfusion ont été observées après l'administration d'acide zolédronique. Des cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été peu fréquemment rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par bisphosphonates, dont l'acide zolédronique. La majorité des cas concerne des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires. L'ostéonécrose de la mâchoire présente de multiples facteurs de risque bien documentés incluant le diagnostic d'un cancer, les traitements associés et des affections associées. Il est prudent d'éviter une chirurgie dentaire dont la guérison pourrait être retardée. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques.** Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des pathologies osseuses, bisphosphonate, code ATC : M05 BA 08. **DONNEES PHARMACEUTIQUES. Liste I.** Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. EU/1/05/308/001 (2005, révisée 12.05.2010) ; CIP 365 871-1 : 1 flacon (plastique) de 100 ml (0,05 mg/ml) — boîte de 1 flacon. Prix : 410,04 euros. Remb. Séc. soc. à 65 % dans : — Le traitement de la maladie de Paget. — Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures notamment chez les patientes ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré : - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, - en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < -3) ou ayant un T-score ≤ -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). — Le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré. — Le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Agréé Coll. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** Novartis Europharm Limited - Royaume-Uni. **REPRESENTANT LOCAL.** Novartis Pharma S.A.S - 2 et 4, rue Lionel Terray - 92500 Rueil-Malmaison. Tél. 01 55 47 60 00. Information et Communication Médicales : Tél. 01 55 47 66 00. icm. phfr@novartis.com - FMI 0068-12.

"Pour une information complète, consulter le texte intégral du résumé des caractéristiques du produit, soit sur le site internet de l'Afssaps si disponible, soit sur demande auprès du laboratoire."

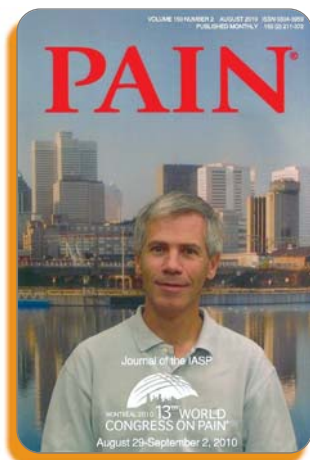
XIII^{ème} Congrès mondial sur la douleur

Montréal du 29/08/10 au 02/09/10

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis

Polyarthrite rhumatoïde et douleurs

Il n'y a pas que l'inflammation qui joue un rôle dans la polyarthrite, la douleur par elle-même semble un élément important comme l'ont démontré des études de l'équipe anglaise de Wartolowska (PM109). Grâce à l'imagerie, on constate bien au niveau central une modification de la substance grise. Constatation au cours de la polyarthrite rhumatoïde comme dans la fibromyalgie ou chez les patients atteints de lombalgie chronique. Ceci expliquerait peut-être pourquoi certains patients en rémission continuent à se plaindre de douleurs parfois proches d'un syndrome fibromyalgique...



Arthrose et douleur : les affinités

Durant ce congrès, ont été rapportées plusieurs études des liens entre arthrose et douleur, en particulier concernant le genou. On retiendra notamment le travail de Nie et coll. (PM071). Ces auteurs ont pu démontrer par l'imagerie IRM fonctionnelle que la douleur de l'arthrose n'était pas seulement un phénomène périphérique mais aussi central. En effet, si l'on exerce une pression sur différentes zones, 8 en l'occurrence, réparties sur un genou arthrosique, la douleur stimule des régions du cerveau responsables de la douleur.

Quant à l'équipe de Rakel et coll. (PT01), elle précise que la douleur due à l'arthrose ne résulte pas seulement de l'activité qui pourrait la déclencher mais bien d'un phénomène propre à l'arthrose. Ikeuchi et coll. (PT076) complètent cette notion en faisant aussi intervenir dans la douleur de l'arthrose les autres composants d'une articulation à savoir muscles, tendons, os ou système nerveux environnant.

On connaît le caractère héréditaire de l'arthrose mais Maixner et coll. (PT070) nous apprennent encore plus à ce sujet. Pour comprendre pourquoi seuls certains arthrosiques souffrent, ils ont étudié 2080 sujets atteints d'une gonarthrose en les répartissant en 2

populations : l'une souffrant de douleurs alors que l'autre ne se plaignait d'aucun symptôme. Ils ont ainsi isolé pour la 1^{ère} fois un génome propre à la douleur de l'arthrose. Autrement dit, il y a bien un lien entre le seuil de la douleur et 6 locus répartis sur certains chromosomes.

Une fois de plus, l'arthrose ne peut se résumer à une simple usure du cartilage. Et ces travaux rapportés doivent évidemment modifier notre façon de prendre en charge l'arthrose douloureuse. Traiter la douleur de l'arthrose peut-elle arrêter son évolution ? Là est la question.

Arthrose et traitements

Certes le congrès n'est pas organisé par des rhumatologues. Mais ces derniers, en général absents de ces manifestations, ne devraient-ils pas s'en inquiéter ? D'autres spécialistes ont donc présenté des travaux non seulement sur la physiopathologie, comme nous venons de le voir, mais aussi sur les traitements de l'arthrose.

Première constatation à propos des traitements de l'arthrose : frustrations des praticiens et des patients. Ainsi, l'équipe de Taylor (PH013) a évalué la satisfaction des praticiens et des patients à propos des traitements

de l'arthrose et en particulier des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'insatisfaction est générale puisqu'on constate, quasiment à égalité, que 50.6% des praticiens et 50% des patients considèrent les AINS insuffisamment efficaces. Plus d'1 malade sur 2 changent de traitement dans les 2 mois qui suivent une 1^{ère} prescription et 28% changent régulièrement d'AINS dans l'année. Est-ce justement parce que l'arthrose n'est pas seulement un phénomène inflammatoire ? Autre question posée.

Deuxième constatation : l'absence de soulagement apportée par la neurostimulation transcutanée.

Palmer et coll. (PW482) ont cherché à démontrer si, ajoutée à l'éducation et aux exercices, la neurostimulation transcutanée (TENS) avait un intérêt pour le patient gonarthrosique. Ce sont 224 patients qui bénéficiaient de 6 semaines de programme d'éducation et d'activité physique. On distinguait parmi eux un sous-groupe TENS-exercice, un autre faux-TENS et exercice et un 3^{ème} exercice seulement.

Conclusion : éducation et exercice sont bénéfiques, le traitement par TENS n'apporte pas de soulagement supplémentaire.

Douleurs et prothèse totale de genou

La prothèse totale est l'ultime solution thérapeutique de la gonarthrose. Plusieurs équipes se sont penchées sur la douleur survenant après la pose d'une prothèse totale.

Nous retiendrons tout d'abord l'importance d'une bonne information à donner au patient avant l'intervention. Elle est le gage de moins de douleur post-opératoire comme l'a exposé Andersen (PW037).

Par la suite, la douleur qui persiste, alors que la prothèse totale est bien en place, est souvent due à une douleur neuropathique. Celle-ci peut déjà être présente avant l'intervention, augmentant alors le risque de douleur neuropathique en post-opératoire à 3 mois (29.6%) et à 6 mois (20.4%) comme l'ont constaté Wattier et coll. (PM052). Il est donc important de traiter la douleur pour obtenir une meilleure rééducation par la suite (Jlee ; PH079). Cette composante neuropathique expliquerait pourquoi la neurostimulation transcutanée soulage des patients douloureux après prothèse totale de genou facilitant ainsi la rééducation. Peddada et coll. (PT341) ont ainsi proposé avec succès 20 minutes de TENS 3 fois par jour pendant 3 jours, 24 heures après la chirurgie.

La fibromyalgie

Comme d'habitude, la fibromyalgie a fait parler d'elle en conférence et fait couler beaucoup d'encre sur les nombreuses affiches exposées.

Le diagnostic de fibromyalgie a horreur du vide

Au cours d'une conférence, l'équipe suisse, représentée par Cefraschi (TW9), a rappelé qu'il était essentiel de préciser au patient le diagnostic de fibromyalgie. Non seulement cela évite l'errance médicale mais l'identification diagnostique donne une cohérence à la prise en charge légitime de la douleur au moins vis-à-vis de son entourage sinon des prestataires sociaux. Cependant, à partir du moment où le diagnostic est posé par le praticien, ce dernier doit offrir un minimum d'explications à la patiente tout en la rassurant. Car poser un diagnostic de façon isolée sans le commenter entraîne une sorte de vide anxiogène.

Pour faciliter le diagnostic, Perrot et l'équipe française du CEDR (PW020) ont présenté l'intérêt d'utiliser le questionnaire First (Fibromyalgia Rapid Screening Tool). Ce questionnaire, testé aussi chez des patients ayant arthrose, polyarthrite rhumatoïde ou spondylarthropathie, est sensible à 90.5% et a une spécificité de 85.7%. Questionnaire fait de questions simples auxquelles le patient doit répondre par oui ou par non. A partir de 5 réponses positives, le diagnostic est évoqué.

Les facteurs génétiques de la fibromyalgie

Pour ceux qui ne seraient pas encore convaincus de l'existence de la fibromyalgie, il suffisait de se promener parmi les près de 500 affiches différentes exposées chaque jour pour se convaincre de son existence.

Certains travaux, par exemple ceux de Napadow et coll. (PW240), relaient des liens entre fibromyalgie et imagerie par IRM fonctionnelle. L'équipe anglo-saxonne de Smith et coll. s'est penchée sur la carte génétique de 719 patients souffrant de fibromyalgie. Les sujets répondaient donc aux critères de l'ACR. Étaient exclus les dépressions majeures, les problèmes hormonaux sous-jacents, un contexte de malignité, le diabète ou des dépendances médicamenteuses. Les patients ont dû remplir 9 questionnaires analysant notamment l'impact de la fibromyalgie sur les troubles du sommeil, la dépression, l'anxiété. Les auteurs ont distingué 5 sous-groupes de malades selon l'intensité de la douleur, la fatigue, le retentissement fonctionnel et les troubles du sommeil. Ils ont comparé cette population à 316 sujets sains ne se plaignant d'aucune douleur et ont observé que plusieurs gènes étaient associés de façon claire à la fibromyalgie combinant tous les facteurs cités plus haut. Il y aurait donc bien une association de facteurs génétiques à la fibromyalgie avec des sous-groupes de phénotype.

■ La fibromyalgie : même les japonais n'y échappent pas

En effet, jusqu'à il y a peu de temps, on n'évoquait pas le diagnostic de fibromyalgie au Japon, en raison notamment de la barrière de langage, puisque toutes les publications étaient écrites en langue anglaise donc non traduites. Cependant l'équipe de Toda se penche désormais sur la question. Aussi s'est-il mis à enquêter parmi le personnel de son hôpital. Son enquête a bien prouvé l'existence de syndrome fibromyalgique parmi le personnel. Conclusion de l'étude : la fibromyalgie existe bien et les médecins japonais devraient s'y intéresser. Ce même auteur a présenté une affiche (PW380) montrant la possible association fibromyalgie et maladie de Parkinson.

■ Fibromyalgie et baisse de la DHEA

L'équipe de Marchand (PN089) a dosé le taux de DHEA périphérique chez des patients fibromyalgiques et a noté la fréquente diminution de ce taux corrélé avec l'hyperalgésie thermique. Autrement dit, à Montréal, on suspecte la baisse de la DHEA d'être un élément physiopathologique de la fibromyalgie.

■ Fibromyalgie et traitements

L'équipe française de Gautron et coll. (PW369) a fait une mise au point sur le traitement de la fibromyalgie par la stimulation magnétique trans-crânienne. Les patients suivis pendant 24 semaines ont constaté un effet antalgique net. Ceci corroborant, pour cette même équipe, (PT217), une perturbation au niveau cortical des mécanismes de type GABAergique et glutamate dans la transmission de la douleur.

Nous ne ferons que citer les traitements qui apportent des résultats sachant que c'est bien l'association de plusieurs

thérapeutiques qui bénéficie aux patients souffrant de fibromyalgie.

- L'hypnose a mobilisé de nombreuses publications pendant ce congrès. Nous retiendrons notamment l'affiche de l'équipe de Picard (PT473) qui a montré l'intérêt de l'hypnose dans le traitement de la fibromyalgie.
- Les brésiliens entourant Garcia (PT483) ont observé un bénéfice de la gymnastique de type Pilates chez des femmes souffrant de fibromyalgie.
- L'équipe canadienne de Mauger (PT367), de l'université de Sherbrooke, a conclu à l'efficacité de l'acupuncture dans ce contexte.
- De plus en plus la méditation devient un traitement de la douleur chronique et pourquoi pas de la fibromyalgie comme le démontre l'équipe de Zeidan (PN441).
- Pour les danois la prière même a un effet antalgique ! Démonstration dans la prise en charge de la douleur chronique par une étude contrôlée (PW472). Conclusion : la prière est efficace comme antalgique chez les croyants mais ne l'est pas chez les non croyants...
- Les médecins de l'université Mac Gill, grâce à la présentation de Prasanna (PT485), ont démontré l'intérêt de la musicothérapie chez le patient fibromyalgique. Double-effet bénéfique, à la fois sur les troubles de l'humeur mais aussi sur le handicap fonctionnel.

Cerveau : le pouvoir de la musique

Tel est le titre d'une conférence proposée à la Cité des Sciences à Paris en décembre 2010. Il est fort probable qu'au cours de celle-ci il soit fait allusion à la musicothérapie. Comme nous venons de le lire à propos d'une équipe canadienne, la musique devient un véritable traitement de la douleur chronique.

On ne peut pas ne pas insister sur l'excellent travail présenté par Stéphane Guétin et son équipe à ce sujet. Un logiciel a été réalisé au CHRU de Montpellier afin de standardiser la méthode en milieu hospitalier. Ce logiciel, pouvant être proposé dans la prise en charge de la douleur chronique, permet au soignant de sélectionner une séance de musicothérapie de 20 minutes en fonction des goûts des patients. A Montréal, ces auteurs ont donné les résultats d'une étude contrôlée, randomisée portant sur 87 patients se présentant avec une lombalgie (n = 22), une fibromyalgie (n = 22), une pathologie inflammatoire (n = 22) ou neurologique (n = 21). Pendant l'hospitalisation, le groupe intervention (n = 44) bénéficiait d'au moins 2 séances quotidiennes de musicothérapie entre J0 et J10, associées à un traitement habituel et continuaient la musicothérapie à domicile jusqu'à J60 via un lecteur multimédia sur lequel était intégré le logiciel de musicothérapie. Le groupe témoin (n = 43) recevait le traitement habituel. Les critères de jugement, mesurés à J0, J10, J60 et J90, étaient : la douleur (EVA), l'anxiété-dépression (HAD) et la consommation médicamenteuse. A J60, le groupe musicothérapie voit de façon significative (p < 0.001) une réduction plus importante de la douleur (6.3 ± 1.7 à J0 versus 3 ± 1.7 à J60) en comparaison au groupe sans musicothérapie (6.2 ± 1.5 à J0 versus 4.6 ± 1.7 à J60). La musicothérapie contribuait à réduire de façon significative l'anxiété/dépression (p < 0.001) et la consommation d'anxiolytiques (p < 0.01). Et les auteurs de conclure que ces résultats confirment l'utilité de la musicothérapie dans la prise en charge de la douleur chronique et de l'anxiété/dépression, permettant une baisse significative de la consommation médicamenteuse.

Lombalgie, sacralgie, sacro-iliaque, syndrome piriforme

Chaque jour offrait aux participants du congrès une ou plusieurs affiches concernant la pathologie sacro-iliaque. Point commun à toutes ces présentations, le problème diagnostique entre la lombalgie, une atteinte sacro-iliaque ou un syndrome piriforme. Autrement dit, une lombalgie avec douleur fessière doit faire penser à cette région d'autant plus que les traitements proposés sont un échec et que 15% à 25% des lombalgies chroniques souffrent en fait des sacro-iliaques (Avila ; PH398).

On citera ainsi l'affiche de Shin et coll. (PM407). Cette équipe coréenne a évalué la fréquence du syndrome piriforme survenant dans les suites d'une dissection percutanée lombaire décelé à partir du FAIR test qui consiste à reproduire la douleur lors de la flexion active, adduction et rotation interne de hanche, puis à noter la disparition de la douleur après infiltration du muscle, tout en sachant que le piriforme est innervé par des branches venant de L5/S1 et S2. Résultat : 40.3% de syndrome piriforme à 3 mois avec un pic au 32^{ème} jour, ceci d'autant que l'anxiété était bien présente chez le patient durant l'intervention.

Hegarty (PT400) a analysé de façon rétrospective une cohorte de douleurs chroniques des sacro-iliaques. Pour ces auteurs, les douleurs sacro-iliaques correspondent à 10% à 27% des lombalgies chroniques et sont à traiter par neurotomie.

On retiendra également la présentation de Wortley (PW401) traitant des fractures de fatigue sacrée par sacroplastie percutanée, donc équivalente aux vertébroplasties, avec semble-t-il un bon résultat à brève échéance sur la douleur.

Audit sur la nucléotomie percutanée

L'équipe Britannique de Searle (PM408) a fait une audit sur le devenir des patients traités par dissection percutanée dans la lombalgie chronique. Les résultats sont sans appel : si le clinicien prétend à 77% de bons ou très bons résultats, 1 seul patient s'est dit soulagé à plus de 50% de sa douleur, résultats considérés donc comme très modestes.

La lombalgie chronique

Restons sur ce sujet qui a offert de biens nombreuses présentations sous forme d'affiches ou par présentations orales. Si pour certains, comme Mc Kay et coll. (PT079), la complexité de la lombalgie chronique relève de la théorie du chaos, d'autres comme Bojadsen (PT078) notent que l'analyse de 27 lombalgies chroniques répond aussi aux critères de la fibromyalgie (74%). Ainsi devrait-on rechercher de façon systématique chez les lombalgiques chroniques les fameux points douloureux évocateurs du syndrome fibromyalgique. Mais si on compare des adultes sains à des lombalgiques chroniques, on s'aperçoit grâce à Dubois et coll. (PT082) de l'importance de traiter un épisode aigu de lombalgie pour éviter de rentrer dans le cercle vicieux connu du lombalgique chronique. D'autant ajoutent Rodriguez-Raecke et coll. (PW439) qu'un contexte ou un environnement perturbant contemporain d'un 1^{er} épisode de douleur influent suffisamment la perception de la prochaine douleur pour que celle-ci soit mal vécue. C'est dire l'importance du thérapeute, comme le rappellent Webster et coll. (PW440). Donc, dans la lombalgie chronique, plus

on rassurera, plus on modifiera les mauvaises croyances du patient, mieux il sera soulagé (Mattos Pimenta ; PW441).

La lombalgie chronique comporte-t-elle une composante neuropathique ? Question fondamentale quand on en connaît les conséquences thérapeutiques. La réponse apportée par l'équipe de Attal (PW101) est claire. Quand la lombalgie est isolée, il n'y a pas de composante neuropathique. Par contre, plus l'irradiation est distale, allant jusqu'au pied par exemple, plus la douleur devient neuropathique.

On retiendra encore le travail tout à fait intéressant de l'équipe de Seminowicz (PH240) qui a montré que le traitement efficace d'une lombalgie chronique avait un retentissement cortical, comme le montrent les imageries en IRM fonctionnelle comparées en début de traitement et 6 mois plus tard.

L'algoneurodystrophie ou complexe régional pain syndrome

Pour certains auteurs, comme pour l'équipe allemande de Gierthmühlen (PM 074), il s'agit d'une véritable entité mettant en cause non seulement une lésion nerveuse mais aussi un déficit dans l'inhibition centrale de la douleur. Ils ont étudié 416 patients et ont montré que non seulement les petites fibres sensibles étaient touchées mais aussi les grosses fibres. Cette origine centrale du CRPS avec réorganisation corticale explique l'intérêt de la rééducation en miroir comme le montrent Cohen et coll. (PN075).

L'hyperlaxité articulaire facteur de risque de douleur

L'équipe brésilienne de Botteon (PW045) a analysé la prévalence de l'hyperlaxité articulaire chez des patients souffrant de syndrome douloureux chronique de type musculo-squelettique. Ils ont donc analysé de façon rétrospective des malades consultant dans des centres de la douleur et ont remarqué cette prédominance, notamment si la douleur apparaît avant l'âge de 30 ans.

Moins de douleurs chroniques liées au stress après 60 ans

Une équipe australienne menée par Wood (PW064) a ventilé 2045 patients douloureux chroniques selon l'âge (moins de 60 ans, 61 à 70 ans, 71 à 80 ans et plus de 81 ans). Ils se sont aperçus que ce sont les sujets de moins de 60 ans qui souffrent plus de dépression, plus d'anxiété et plus de stress.

L'importance de l'effet placebo

Plusieurs travaux ont rappelé la nécessité de tenir compte de l'effet placebo non pas dans le sens négatif mais positif de cet effet. Tout d'abord, Kocot-Kepska et coll. (PH458) ont montré l'absence d'effet placebo chez des patients souffrant de douleurs chroniques sans étiologie établie. De plus, les malades dont les douleurs chroniques restent rebelles aux antalgiques ne bénéficient pas non plus de cet effet placebo. Rappelant que l'effet placebo repose sur un phénomène neuro-immunologique, ils évoquent l'hypothèse d'un lien entre

réponse placebo conditionnement et placebo attente.

Toujours à propos de l'effet placebo, Finniss (PH486) a constaté que l'effet placebo permettait de réduire de 50% l'intensité de la symptomatologie algique chez des patients traités chirurgicalement pour une douleur lombaire chronique. Enfin, il était intéressant de noter que l'effet placebo antalgique peut se maintenir pendant le sommeil ; ce détail, qui pourrait paraître anodin à certains, est important dans la prise en charge de la douleur, comme l'a montré l'équipe de Laverdure-Dupont (PH484).

Pour terminer avec l'effet placebo, Dworkin (PL01) a rappelé au cours d'une conférence que si tant d'essais récents comparant l'effet antalgique d'un médicament à un placebo dans la douleur chronique sont négatifs, c'est justement en raison de l'important effet placebo dans la douleur. Il faut donc se donner comme objectif pour analyser l'effet antalgique d'un traitement de réduire le trop important effet placebo en isolant des groupes particuliers.

Les estrogènes sont ils pro- ou anti-nociceptifs ?

Depuis une douzaine d'années, on évoque de façon schématique que la testostérone serait antalgique à l'inverse des estrogènes. En fait, la réponse n'est pas aussi tranchée comme nous l'ont montré Aloisi d'une part et Marchand de l'autre lors d'une présentation portant sur ce sujet (TW16). Les estrogènes auraient un rôle sur l'activité COX avec un effet pro-inflammatoire et donc de ce point de vue seraient plutôt hyperalgésiques. Ils favorisent la chronicité de la douleur par un phénomène central, notamment sur la mémoire de la douleur, en particulier par une activation permanente. Mais ils ont aussi un effet analgésique dans la douleur neuropathique par effet central

stimulant l'activité opioïde au niveau cérébral. A cette constatation s'ajoute une activité antalgique grâce à l'aromatase précurseur des estrogènes. Le taux d'estrogène sanguin ne semble pas refléter ce qui se déroule au niveau du cortex d'autant plus que les neurones eux-mêmes sécrètent des estrogènes dits neurostéroïdes.

Marchand a souligné le rôle important joué par 2 sous-récepteurs des estrogènes : $Er\alpha$ qui diminue la douleur et $Er\beta$ qui l'augmente.

Les effets des estrogènes dépendraient donc probablement de leur concentration mais aussi de la présence de la testostérone, de la progestérone avec un effet opioïde. Enfin, les hormones sexuelles exercent non seulement un effet sur la stimulation de l'ovaire mais aussi sur les faisceaux inhibiteurs descendants, lesquels en quelque sorte court-circuitent la douleur.

Les facteurs environnementaux et génétiques jouent aussi un rôle. Donc Messieurs soyez encore plus compréhensifs pour la gente féminine dont le seuil de la douleur est plus bas. Et à la question posée : les œstrogènes jouent-ils un rôle anti-nociceptif ou pronociceptif ? pour un des auteurs, la réponse est faussement simple : OUI.

Douleur et obésité

Lignier et coll. (PH037) ont interrogé une population de patients obèses à propos de leurs douleurs. Force est de constater que pour plus de la moitié de ces derniers, le poids est corrélé avec la douleur à la marche et le matin en particulier. Mais, détail jusqu'à présent non reconnu, 23% des patients douloureux décrivent une douleur neuropathique. Sur 46 malades interrogés, seuls 3 sujets ne se plaignaient pas de douleurs. Enfin, 29% répondaient aux critères de dépression, 17% à ceux de l'anxiété. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les effets osseux iatrogènes des médicaments (hors cortisone)

KARINE BRIOT - Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, 75014 Paris

Devant une densité minérale osseuse (DMO) basse et/ou une fracture, il est nécessaire d'effectuer un bilan étiologique et de rechercher des facteurs de risque de fragilisation, dont certains médicaments. La corticothérapie prolongée par voie générale (passée ou actuelle) constitue l'étiologie la plus fréquente d'ostéoporose secondaire, mais d'autres causes médicamenteuses doivent être recherchées (Tableau 1).

Traitements hormonomodulateurs

■ Agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH (Gonadotropin-Released Hormone) sont largement utilisés dans le traitement hormonal des cancers hormono-dépendants et d'affections bénignes comme l'endométriose. Ils entraînent une diminution rapide des hormones sexuelles périphériques à des taux de castration, induisant une perte osseuse à prédominance trabéculaire importante et rapide et augmentant le risque de fracture.

Les patients traités par agonistes de la GnRH ou orchidectomie présentent significativement plus de fractures que les non traités (19.6% vs 12.6%)⁽¹⁾. Le traitement par agonistes de la GnRH et sa durée constituent les principaux facteurs déterminants, le risque de fracture étant équivalent à celui de la castration chirurgicale au-delà de 9

doses d'agonistes de la GnRH. La perte osseuse est maximale dans la 1ère année après le début des agonistes de la GnRH, ce qui justifie la nécessité d'une prévention précoce.

Diamond et coll. recommandent de mesurer la DMO chez tous les patients atteints d'un cancer de la prostate et traités par agonistes de la GnRH et d'utiliser les bisphosphonates chez les patients ostéoporotiques (T score \leq -2.5) et/ou une fracture⁽²⁾.

Un essai randomisé conduit chez 40 hommes traités par agonistes de la GnRH montre qu'une perfusion unique d'acide zolédronique augmente significativement la DMO et diminue les marqueurs de résorption à 12 mois⁽³⁾.

■ Les inhibiteurs de l'aromatase

Trois inhibiteurs de l'aromatase (IAs) utilisés, non stéroïdiens (anastrozole et létrozole) et stéroïdiens (exemestane), réduisent la conversion des androgènes circulants en estrogènes dans les tissus périphériques chez les femmes ménopausées. De ce fait, leur utilisation s'associe à une diminution des taux des estrogènes et à une augmentation de la résorption osseuse et du risque de fracture.

Que les patientes aient reçu ou pas du tamoxifène avant le traitement par IAs, l'incidence des fractures est comparable pour l'anastrozole, le létrozole et l'exemestane : 21.6, 22.0 et 19.2 pour 1000 femme-années respectivement⁽⁴⁻⁶⁾.

Les larges essais randomisés montrent

Liste des médicaments inducteurs d'ostéoporose

• Rôle démontré

Glucocorticoïdes par voie générale
Agonistes de la GnRH
Inhibiteurs de l'aromatase
Antiépileptiques
Hormones thyroïdiennes utilisées à doses suppressives
Antidépresseurs
Diurétiques de l'anse
Glitazones
Inhibiteurs de la pompe à proton
Neuroleptiques

• Rôle non démontré

Hormones thyroïdiennes utilisées à doses de substitution
Anticoagulants de type antivitamine K
Antiprotéases
Ciclosporine
Méthotrexate à doses anti-inflammatoires (5-25 mg/semaine)

que la perte osseuse est identique pour les 3 IAs, de l'ordre de 6% à 5 ans : le risque de devenir ostéoporotique est donc faible pour une patiente ostéopénique ou inexistant pour une femme dont la DMO est normale⁽⁶⁾. La perte osseuse induite par les IAs peut être prévenue par la prise de bisphosphonates oraux ou par perfusion.

Traitements agissant sur le système nerveux central

■ Les antiépileptiques

Le risque de fractures chez les patients épileptiques est 2 à 6 fois plus important que dans la population générale⁽⁷⁾. Une

large proportion des fractures survient au cours des crises d'épilepsie, mais ces fractures peuvent être causées par des chutes sans crises d'épilepsie ⁽⁷⁾. L'augmentation du risque de fracture est liée non seulement aux crises d'épilepsie mais également aux effets secondaires des antiépileptiques (troubles de l'équilibre, somnolence). Ces traitements peuvent également exercer un effet direct sur l'os.

L'augmentation du métabolisme de la vitamine D secondaire à l'activation du cytochrome P450 par les traitements inducteurs enzymatiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) est le mécanisme essentiel de cette perte osseuse. Les antiépileptiques non inducteurs enzymatiques peuvent également avoir un impact négatif sur l'os ; les mécanismes évoqués impliquent une résistance à la parathormone, une inhibition de la sécrétion de calcitonine, un effet direct des antiépileptiques sur les ostéoblastes, une modification du métabolisme de la vitamine K et une inhibition de l'anhydrase carbonique. Les données concernant l'impact osseux des nouveaux anti-épileptiques (lamotrigine, topiramate, gabapentine) demeurent limitées. La DMO des femmes non ménopausées traitées au long cours par lamotrigine n'est pas significativement diminuée.

Dans l'étude prospective SOF (Study of Osteoporotic Fracture), la prise prolongée d'antiépileptiques pendant plus de 5 ans multiplie par 2 le risque de fracture du col du fémur chez les patientes âgées de plus de 65 ans ⁽⁸⁾. Des études cas-témoins suggèrent que le risque de fracture augmente avec la durée d'exposition, l'association la plus forte étant observée pour une utilisation pendant plus de 12 ans, et chez les malades recevant une polythérapie. L'augmentation du risque de fracture est associée à une réduction modérée de la DMO.

Malgré l'absence de recommandations publiées, il est logique de réaliser un dosage de la calcémie, la phosphorémie

et la 25(OH)-vitamine D sérique et de mesurer la DMO chez les épileptiques traités pendant plus de 5 ans. Les mesures préventives incluent le contrôle de l'épilepsie, une supplémentation en calcium et en vitamine D. Il n'existe pas d'études portant sur l'intérêt des bisphosphonates.

■ Les antidépresseurs

Différentes études objectivent le rôle majeur du système nerveux central dans la régulation du remodelage osseux. L'utilisation prolongée d'antidépresseurs peut être associée à une augmentation du risque de fracture, liée à une majoration du risque de chutes et à une réduction de la DMO. L'interprétation des résultats reste cependant difficile, car une réduction de la DMO est également observée chez les sujets souffrant d'une dépression non traitée. Des études cas-témoins montrent que la prise d'antidépresseurs, tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), est associée à une augmentation du risque de fracture de hanche, le risque étant plus important pour les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Des travaux expérimentaux menés chez l'animal confèrent à la sérotonine un rôle dans la régulation de la masse osseuse et le contrôle de la résistance osseuse. Le suivi prospectif de 5 ans de 5008 femmes âgées de plus de 50 ans montre que le traitement par antidépresseurs IRS est associé à une augmentation du risque de fracture de hanche (RR = 2.1 ; IC95% = 1.3-3.4) avec un effet dose. S'y associe dans cette étude une élévation significative du risque de chute chez les utilisateurs des IRS. La diminution de la DMO, un peu plus basse chez les patientes traitées par IRS (0.86 vs 0.89 g/cm², soit une différence de 4%), ne peut expliquer complètement la survenue de la fracture ⁽⁹⁾.

Les études s'avèrent difficiles à interpréter compte tenu de nombreux biais : moindre tolérance des antidép-

resseurs liée à leur activité anticholinergique, prescription préférentielle des IRS chez les sujets fragiles potentiellement à risque d'ostéoporose.

■ Les antipsychotiques

Le risque d'ostéoporose et de fracture est majoré au cours de la schizophrénie comme d'autres troubles psychotiques. Chez 55 schizophrènes traités depuis 10 ans par chlorpromazine, la prise prolongée de neuroleptiques est significativement associée à une diminution de la DMO rachidienne lombaire ⁽¹⁰⁾. La durée du traitement et le type de neuroleptique représentent les principaux facteurs déterminant cette diminution de la DMO. L'hyperprolactinémie, la carence en hormones sexuelles associée et ses conséquences cliniques expliquent en grande partie cette diminution de la DMO. Il convient toutefois d'interpréter ces études avec prudence en raison de leurs limites méthodologiques.

■ Le lithium

A la prise prolongée de lithium correspondent une augmentation du risque d'hyperparathyroïdie et un risque d'ostéoporose. Cependant des données expérimentales murines récentes montrent que le lithium peut exercer un effet anabolique et augmenter la DMO, via une activation du système Wnt/Lrp5 ⁽²⁴⁾. Deux études récentes cas-témoins suggèrent une possible diminution du risque de fracture chez les utilisateurs de lithium ⁽¹¹⁾.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Certains résultats expérimentaux laissent à penser que les IPP diminuent la résorption osseuse, par une action directe sur l'activité ostéoclastique et la

modification de l'acidité de l'environnement de l'ostéoclaste. Ils contrastent avec 2 études cas-témoins qui suggèrent une association entre prise d'IPP et augmentation du risque de fracture de hanche. L'effet des IPP sur l'os est dose- et durée-dépendant. Une étude cas-témoins⁽¹²⁾ conduite à partir d'une base de données canadiennes conclut à une augmentation significative du risque de fracture ostéoporotique chez les patients recevant des IPP pour une durée de traitement supérieure à 7 ans ; le risque de fracture de hanche est significativement augmenté pour une durée d'exposition dépassant 5 ans.

Les glitazones

Une augmentation de l'incidence des fractures est observée chez les patients traités par glitazones, mais leur localisation très inhabituelle aux membres inférieurs nécessite une confirmation⁽¹³⁾. L'impact osseux des glitazones pourrait résulter d'une baisse de la formation osseuse, via une augmentation de l'adipogenèse médullaire et une diminution de l'ostéoblastogenèse. Est encore évoquée une action sur la voie de l'aromatase, à l'origine d'une diminution de la synthèse en estrogènes et donc d'une augmentation de la résorption osseuse.

Les diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse augmentent l'excrétion urinaire du calcium et modifient le cycle nyctéméral de la parathormone. Dans une étude randomisée, le bumétanide (2mg/j) diminue la DMO du fémur et de l'avant-bras de 2% par rapport au groupe placebo. S'inscrivent dans la même perspective les résultats d'une étude cas-témoins qui suggère que la prise de diurétiques de l'anse pendant au moins 5 ans est associée à une augmentation du risque de fracture⁽¹⁴⁾. Ces données contrastent avec l'effet protecteur osseux des diurétiques thiazidiques.

Autres traitements

Il n'existe pas de preuve que les traitements antivitaminiques K exercent une influence significative sur l'os et diminuent le risque de fracture. Le traitement prolongé par héparines non fractionnées peut entraîner une augmentation du risque de fracture et une diminution de la DMO mais il n'existe pas d'études récentes. La prescription à long terme d'héparines

de bas poids moléculaire ne semble pas modifier la DMO.

La prise prolongée d'hormones thyroïdiennes à visée substitutive n'induit pas de perte osseuse à condition que le taux de TSH reste normal.

La responsabilité des antiprotéases dans la survenue d'une ostéoporose chez les patients atteints de l'infection par le VIH n'est également pas clairement démontrée. Il en est de même pour la ciclosporine et l'ostéoporose des transplantés, même si certains arguments expérimentaux suggèrent un impact osseux de cette molécule.

Conclusion

Lors du bilan d'une ostéopathie déminéralisante, la recherche d'une origine iatrogène est nécessaire. Une attention toute particulière doit être portée en 1^{ère} intention à la corticothérapie par voie générale, aux antiaromatases et aux agonistes de la GnRH, mais également aux antiépileptiques, aux antidépresseurs, aux inhibiteurs de la pompe à protons utilisés de façon prolongée, aux diurétiques de l'anse et aux glitazones. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 152 : 154-64.
2. Diamond TH, Hiagno CS, Smith MR, et coll. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004 ; 100 : 892-99.
3. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et coll. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1038-42.
4. Howell A, Cuzick J, Baum M, et coll. The ATAC trialist group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifène, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005 ; 365 : 60-2.
5. Goss PE, Ingle JN, Robert NJ, et coll. A randomized of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1793-1802.
6. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et coll. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women in early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES) : a randomized controlled study. *Lancet Oncol* 2007 ; 8 : 119-27.
7. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture - a metanalysis. *Acta Neurol Scand* 2005 ; 112 : 277-86.
8. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et coll. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 767-73.
9. Vestergaard P. Effect of selective serotonin-reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Aging Health* 2007 ; 3 : 349-50.
10. Meaney AM. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Brit J Psych* 2004 ; 184 : 503-8.
11. Wilting I, de Vries F, Thio BM, et coll. Lithium use and the risk of fractures. *Bone* 2007 ; 40 : 1252-8.
12. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008 ; 179 : 319-26.
13. Short R. Fracture risk is a class effect of glitazones. *BMJ* 2007 ; 334 : 551.
14. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Intern Med* 2006 ; 259 : 117-24.

Recommandations de l'OARSI pour la prise en charge de la gonarthrose et de la coxarthrose (1) Données actualisées sur les **Acides Hyaluroniques**

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

Ces recommandations correspondent à une mise à jour pour la période du 31 janvier 2006 au 31 janvier 2009. Une revue systématique de la littérature à partir de plusieurs bases de données a été réalisée pour la période considérée incluant les revues systématiques, les méta analyses, les essais randomisés contrôlés, les études observationnelles et les évaluations économiques à propos de la prise en charge de la gonarthrose et de la coxarthrose. La qualité des publications a été analysée. L'effet taille et le nombre de sujets à traiter (NNT : *number needed to treat*) ont été calculés pour évaluer l'efficacité de chaque modalité thérapeutique. Soixante quatre revues systématiques, 266 essais contrôlés randomisés et 21 nouvelles évaluations économiques ont été publiées entre 2006 et 2009 pour l'ensemble des 51 modalités thérapeutiques. Nous rapportons ici uniquement les données actualisées concernant les acides hyaluroniques (AH).

Dix-sept revues systématiques et méta analyses ont été réalisées pour évaluer l'efficacité des AH, la plupart d'entre elles concernant la gonarthrose. L'analyse la plus importante est la revue Cochrane 2006, ayant inclus 76 essais thérapeutiques, dont 40 vs placebo, 10 vs un corticoïde intra articulaire, 6 vs AINS, 5 vs traitement physique ou exercices, 2 vs arthroscopie, 2 vs traitement conventionnel et 15 au cours desquels différents AH ont été utilisés comme comparateurs. Le traitement consistait habituellement en l'injection hebdomadaire d'un AH pendant 3 à 5 semaines.

L'efficacité du traitement a été évaluée entre 1 et 4 semaines, 5 et 13 semaines,

14 et 26 semaines et 45 et 52 semaines. L'analyse globale entre 1 et 4 semaines indique un effet taille (ET) à 0,60 pour la réduction de la douleur, 0,61 pour la fonction, 0,54 pour la raideur, le NNT étant de 7 pour l'évaluation globale par le patient d'une réponse clinique positive.

L'hétérogénéité des essais a été soulignée, notamment en ce qui concerne l'objectif principal. Une méta analyse, publiée en 2003 et rapportant des résultats négatifs, suggérait que l'hétérogénéité entre les études pouvait être due à l'efficacité plus grande des AH ayant le plus haut poids moléculaire (2). Une méta-analyse plus récente, incluant 13 essais contrôlés et randomisés, a comparé l'efficacité d'un AH de haut poids moléculaire (Hylan, Synvisc®) à d'autres molécules de plus faible poids moléculaire, chez 2085 patients atteints de gonarthrose (3). L'analyse comparative n'a pas montré de différence significative entre les deux catégories d'AH pour la réduction de la douleur. La diminution de la douleur s'atténue progressivement avec le temps, et n'est plus statistiquement significative au-delà de 14 semaines.

La comparaison des injections intra articulaires d'AH à celles d'un corticoïde au cours de 10 essais n'a pas montré de différence significative entre les deux catégories de molécules 4 semaines après les injections, alors que l'efficacité des AH était supérieure après un délai de 5 à 13 semaines après les injections. Une méta analyse plus récente de 7 essais contrôlés randomisés dans la gonarthrose a réalisé une comparaison directe de l'AH aux injections cortico-

niques (4). Après 2 semaines, la réduction de la douleur était plus importante sous l'effet des corticoïdes, mais ne l'était plus après 4 semaines. La réduction de la douleur obtenue sous l'effet de l'AH était plus importante à 8 semaines ; le bénéfice symptomatique obtenu était également statistiquement plus marqué sous AH à 12 et 26 semaines.

Le principal effet indésirable observé avec l'AH consiste en la survenue de douleurs et d'une réaction inflammatoire au site d'injection. L'analyse de la tolérance indique que l'injection d'AH de haut poids moléculaire confère un risque accru de douleurs et réactions inflammatoires locales comparativement aux molécules standard, avec un risque relatif évalué à 2,04 (IC 95% : 1,18 – 3,53) (3).

Cette analyse actualisée de la littérature à propos des AH indique que l'efficacité n'est pas différente en fonction du poids moléculaire, alors que les effets locaux consécutifs aux injections sont plus fréquents pour les molécules ayant le poids moléculaire le plus élevé. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Zhang W., Nuki G., Moskowitz RW., Abramson S., Altman RD., Arden NK et al. OARSI 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 and Cartilage* 2010;18:476-99.
2. Lo GH., Lavalley M., McAlindon T., Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290:3115-21.
3. Reichenbach S., Blank S., Rutjes AW., Shang A., King EA., Dieppe PA. et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;57:1410-8.
4. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. CD005321.
5. Bannuru RR., Natov NS., Obadan IE., Price LL., Schmid CH., McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2009;61:1704-11.

Certolizumab pegol : résultats d'études cliniques

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

Le certolizumab pegol (CZP), commercialisé en France depuis quelques semaines, est le 4^{ème} inhibiteur du TNF α mis à disposition pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Nous rapportons ici les résultats des principaux essais réalisés dans la PR avec le CZP.

RAPID 1 (n = 982) et **RAPID 2** (n = 619) sont deux essais de phase III, contrôlés versus placebo, multicentriques, en double aveugle, destinés à évaluer l'efficacité et la tolérance de deux doses de CZP en association au méthotrexate (MTX), chez des patients ayant une PR active malgré un traitement d'au moins 6 mois par MTX (1,2).

Dans ces deux essais, les patients ont été randomisés selon un rapport 2:2:1 pour recevoir le CZP 400 mg, le CZP 200 mg ou un placebo toutes les deux semaines en sous-cutané, en association au MTX, pour une durée de 52 semaines (RAPID1) ou 24 semaines (RAPID2); le CZP était administré dans tous les cas à la dose de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4. Le critère principal d'évaluation était dans les deux essais la réponse ACR 20 à la semaine 24, et pour RAPID 1, la variation du score total de Sharp modifié à la semaine 52.

La proportion de répondeurs ACR 20 pour RAPID 1 s'établit à la semaine 24 à 58,8% et 60,8% pour les groupes CZP 200 et 400 mg, comparativement à

13,6% sous placebo ; pour RAPID 2, ces proportions sont respectivement de 57,3%, 57,6% et 8,7%. L'amélioration clinique a été observée dès la fin de la 1^{ère} semaine de traitement, augmentant jusqu'à la semaine 12 pour se stabiliser jusqu'à la fin des études. La progression radiologique était significativement moins marquée sous CZP 200 ou 400 mg versus placebo pour RAPID 1 à 52 semaines et RAPID 2 à 24 semaines. Une amélioration significative de la fonction a été mise en évidence dans les groupes CZP, la diminution moyenne de l'indice HAQ à la semaine 24 étant de 0,50 dans les deux groupes CZP et 0,14 sous placebo. Les données de tolérance ne font pas apparaître d'événements inattendus ; 5 cas de tuberculose ont été rapportés dans RAPID 2.

L'étude RAPID 1 a fait l'objet d'une analyse plus détaillée de l'évolution de la qualité de vie sous l'effet du traitement (3). L'amélioration des composantes physique et mentale du questionnaire SF-36 est manifeste à 12 semaines et se maintient voire progresse jusqu'à la semaine 52, les résultats obtenus étant identiques pour les deux doses de CZP utilisées. Les scores de vitalité et de santé mentale sous CZP se sont révélés proches de ceux de la population générale. Une amélioration de la fatigue a été observée parallè-

Statut professionnel	RAPID 1	RAPID 2
Employés à l'inclusion	41,6	39,8
Non employés à l'inclusion	58,4	60,2
- Travail à domicile	14,4	7,3
- Retraité	20	28,1
- Incapacité liée à la PR	21,1	24
- Etudiant	0,4	0,2
- Autre	2,4	0,7

Résultats exprimés en pourcentages.

Tableau 1 : Statut professionnel des patients inclus dans RAPID 1 et RAPID 2

lement à celle de l'activité de la PR sous CZP, apparente dès la fin de la 1^{ère} semaine.

Les études RAPID 1 et RAPID 2 ont fait l'objet d'une analyse complémentaire du retentissement de la PR et des effets d'un traitement par CZP sur les activités professionnelles (absentéisme et présentéisme), domestiques, sociales, familiales et de loisir (4). Le statut professionnel des patients est rapporté dans le **Tableau 1**. Les résultats montrent une amélioration des différents paramètres recensés sous l'effet du CZP, les gains obtenus progressant jusqu'au terme des deux études (**Tableau 2**). Les résultats sont identiques pour les doses de CZP, 200 ou 400 mg.

FAST4WARD est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, d'une durée de 24 semaines, au cours duquel 220 patients ayant une PR en échec d'au moins un traitement de fond conven-

	Inclusion RAPID 1 et RAPID 2	Semaine 4 RAPID 1 Groupe CZP 200 mg	Semaine 4 RAPID 1 Groupe placebo
Jours de travail perdus (n/mois)	2,8-4,6	1,5	2,5
Jours de travail avec productivité < 50%	6,2-9,2	4,3	6,5
Gain cumulé sur 1 an de jours entiers de travail vs placebo		41,95	
Gain cumulé sur 1 an de jours avec productivité > 50% vs placebo		29,43	
Jours de travail domestique perdus (n/mois)	6,8-8,8	6,9	7,6
Jours avec productivité du travail domestique < 50%	10,2-11,2	8,1	9,8
Nécessité d'une aide extérieure	4,5-6,2	3,5	4,1
Gain cumulé sur 1 an de jours entiers de travail domestique vs placebo		52,10	
Gain cumulé sur 1 an de jours avec productivité > 50% vs placebo (travail domestique)		36,61	
Jours d'activités sociales, familiales, ou de loisir perdus (n/mois)	4,7-6,8	4,3	5,2
Gain cumulé sur 1 an de jours d'activités sociales, familiales, ou de loisir		26,80	

n : nombre moyen

Tableau 2 : Retentissement de la PR et effets du CZP sur les activités professionnelles, domestiques, sociales, familiales et de loisir au cours de l'étude RAPID 1

tionnel ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le CZP 400 mg/4 semaines en sous-cutané (n = 111) ou un placebo (n = 109)⁽⁵⁾. Les résultats à 24 semaines indiquent une proportion de réponse ACR 20 de 45,5% sous CZP vs 9,3% sous placebo (p<0,001), de réponse ACR 50 de 22,7% vs 3,7% (p<0,001). La réponse clinique est apparente dès la fin de la 1^{ère} semaine et persiste jusqu'au terme de l'essai.

Les résultats de ces essais démontrent l'efficacité du certolizumab pegol chez des patients ayant une PR active malgré un traitement de fond conventionnel, à la fois sur le plan clinique et structural. Une analyse globale des effets du traitement fait apparaître des bénéfices concernant l'ensemble des composantes permettant d'évaluer la qualité de vie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Keystone E., van der Heijde D., Mason D., Landewé R., van Vollenhoven R., Combe B. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319-29.
2. Smolen J., Landewé RB., Mease P., Brzezicki J., Mason D., Luytens K. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.
3. Strand V., Mease P., Burmester GR., Nikaï E., Coteur G., van Vollenhoven R. et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Research Ther* 2009.
4. Kavanaugh A., Smolen J., Emery P., Purcaru O., Keystone E., Richard L. et al. Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2009;61:1592-600.
5. Fleischmann R., Vencovsky J., van Vollenhoven RF., Borenstein D., Box J., Coteur G. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2008.

VIE PROFESSIONNELLE...

Le combat contre l'arthrose pâtit des mesures de modification de remboursement

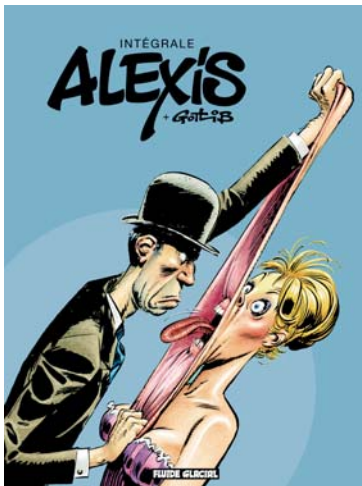
Dans le cadre de la loi de Financement de la Sécurité Sociale 2010 (PLFSS), 171 molécules pour un total de 594 médicaments ont vu **leur taux de remboursement passer de 35% à 15%**, en avril dernier. Certains d'entre eux ont pourtant prouvé leur efficacité depuis leur mise sur le marché et n'ont été dépassés par aucun traitement plus performant. C'est le cas par exemple, des médicaments contre l'arthrose dont le principe actif est **la chondroïtine sulfate (CS)**. Affectés par la mesure, ces médicaments pâtiennent désormais d'un manque de considération de la part des patients qui associent cette modification du taux de remboursement à un manque d'efficacité du produit. **Cette corrélation illégitime** (ne pas confondre SMR et efficacité d'un médicament) engendre alors de nouveaux obstacles dans le traitement de l'arthrose et s'avère risquée en termes de santé publique. Par conséquent, il est important pour les patients arthrosiques de suivre les recommandations et les prescriptions de leur médecin, et de se renseigner auprès de leur complémentaire santé sur la prise en charge de leur traitement de fond.

D'après un communiqué de presse de Genevrier.

Marcel Gotlib : de *Pilote* à nos jours...

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris

Sachez le, le créateur de Gai-Luron travaille encore et toujours avec le même objectif qu'il y a quelques années : trouver le juste calembour, lequel enjolivera notre vie de lecteur, fidèle à son humour décapant.



> **Patrick Sichère** : Comment êtes-vous entré au magazine *Pilote* ?

Marcel Gotlib : *Pilote* était, dans les années soixante, un phare qui m'attirait. Mais je n'osais pas m'y présenter. Un jour j'apporte quand même au rédacteur, Charlier, scénariste de *Blueberry*, 6 planches qui racontent les déboires d'un dessinateur en proie à l'absence d'inspiration. Goscinnny passe, jette un œil, accepte aussitôt, d'autant qu'il lui fallait 6 pages pour boucler un numéro. Par la suite, j'ai continué à faire cavalier seul pour le magazine pendant quelques temps.

> **PS** : Quelles étaient vos relations avec Goscinnny ?

MG : Je l'ai admiré, aimé. Il a été le Père que je n'ai pas eu puisque le mien est mort en déportation. Assez rapidement il m'a proposé de travailler avec lui. Ainsi sont nés « *les Dingodossiers* », scénarisés par lui et dessinés par moi. Mais vite submergé de travail, il m'a proposé de poursuivre seul la série. Succéder au scénario après Goscinnny ! Je peux vous dire que j'étais mort de trouille !

> **PS** : Le titre « *La Rubrique-Brac* » vous est-il venu tout de suite à l'esprit ?

MG : Pas tout de suite. Goscinnny me demandait justement où j'en étais à ce sujet. J'osais à peine lui dire que je pensais à un titre qui serait « *les pages de Gotlib* », ce que personne n'avait osé jusque là. Il faut préciser que ma rubrique lançait un nouveau concept inédit en BD : celui du scénariste-dessinateur qui devient animateur-présentateur. Finalement j'ai choisi le titre de « *Rubrique-à-Brac* » parce que j'y mettais n'importe quoi, comme dans un coffre de grenier, un bric-à-brac. Ainsi ai-je pu avoir la liberté de dessiner des expressions, des gags en traitant des animaux, des contes de fées etc.

> **PS** : Pourquoi Newton, pourquoi la Coccinelle ?

MG : *Newton* est le résultat d'un système de gag à répétition qui consiste à mettre en place un truc dont on sait

Pour les lecteurs
de ce journal comique :
"RÉFLEXIONS RHUMATOLOGIQUES"
avec mes amitiés !
GOTLIB

d'avance qu'il ne fera marrer personne. Mais à force de le voir il fait hurler de rire. Quant à la *Coccinelle*, elle témoigne du fait que j'ai horreur de dessiner des décors, elle vient donc là pour occuper l'espace. De ce fait, elle crée un double dialogue avec le lecteur.

> **PS** : Comment avec Mandryka, Bretecher formez-vous le trio qui crée *l'Echo des Savanes* ?

MG : C'est Mandryka qui en eu l'idée fondatrice. Certes je me sentais très bien à *Pilote* mais j'avais l'impression de sortir toujours les mêmes gags. Pour *l'Echo* nous apportions chacun nos 16 pages à paraître telles quelles à la grande surprise des deux autres, l'un des trois dessinant la couverture à tour de rôle. Nous avions une impression de liberté fabuleuse ! *Pilote* et *l'Echo* était donc deux systèmes différents d'inspiration.

> **PS** : Comment votre passage de *Pilote* à *l'Echo*, de *l'Echo* à *Fluide Glacial*, s'est-il déroulé ?

MG : J'ai présenté avec fierté le premier numéro de *l'Echo* à Goscinnny qui l'a

saisi sans vraiment faire de commentaire. J'ai hélas su par la suite, et à mon grand regret, qu'il avait jugé cette parution comme une désertion... Bretecher et moi avons quitté le navire de l'Echo après 10 numéros, Mandryka et Dionnet désirant en faire une véritable entreprise. Mais comme j'avais pris un grand plaisir à dessiner ce que je voulais, avec un vieux copain et Alexis, le scénariste de *Cinémastock*, (lequel vient d'être réédité) nous avons fondé *Fluide Glacial*. En témoigne la parution

en mai dernier de l'intégrale de notre travail chez ce même éditeur.

> **PS** : Combien de temps a duré l'aventure *Fluide Glacial* ?

MG : Après 1 à 2 ans, nous avons revendu le titre, épuisés par le labeur. Moi-même, j'en avais assez de la BD. Je reste cependant co-fondateur et continue à participer de façon ponctuelle à certains numéros.

> **PS** : Quelles sont vos autres activités actuelles ?

MG : Chaque année je participe à l'élaboration du *Pilote* annuel. Parait aussi prochainement aux éditions Dargaud un album intitulé *Des Clopinettes*. Il s'agit non seulement de réactualiser certains chapitres de l'époque mais aussi de réécrire des scénarios et pour Mandryka de reprendre les illustrations. *La Coccinelle* s'est exposée à la Galerie Daniel Maghen en septembre dernier. Et comme toujours jamais de sport... ■

Propos recueillis par Patrick Sichère

RENCONTRES...

Extension d'indication d'Orencia® (abatacept) des laboratoires BMS

Avec un mode d'action unique et original ciblant le lymphocyte T, qui est à la fois à l'origine du déclenchement de la maladie et de son entretien, **Orencia®** présente un profil d'efficacité et de tolérance différent des autres biothérapies, et ses données radiologiques montrent qu'il participe au contrôle de la destruction progressive des articulations.

Alors que les nouvelles recommandations de l'EULAR désignent la rémission comme le but à atteindre à travers un contrôle resserré (*tight control*), Orencia® administré en IV procure une assurance de bonne observance du traitement et offre le moyen d'un suivi régulier du patient à l'hôpital.

Depuis le 1^{er} Juillet, l'abatacept bénéficie d'une **extension d'indication comme biothérapie après reprise insuffisante ou échec au MTX ou à un autre anti TNF**. Cette approbation d'Orencia® comme biologique de première ligne a été appuyée par de nouvelles données d'efficacité (extensions à 5 ans des études AIM, ATTAIN, et ATTEST sur 2 ans) ainsi que par de nouvelles données de tolérance à long terme (sur plus de 7 ans).

En obtenant cette nouvelle indication, Orencia® trouve sa vraie place dans l'arsenal thérapeutique en permettant son emploi tôt dans le décours de la maladie et optimise ainsi son potentiel de lutte contre la PR.

D'après une conférence de presse de BMS (avec RM Flipo et J. Sibilia)

Fédération de Rhumatologie
d'Ile de France

Carton-réponse à retourner
(sur inscription obligatoire - participation gratuite)

Docteur : Prénom :

Adresse : CP - Ville :

Tél : E.mail :

A retourner avant le 20 janvier 2010

par courrier non affranchi ou par fax (01 44 54 33 59)

☐ Rhumatologues provinciaux : si vous l'acceptez (cochez), nous pourrions transmettre votre bulletin à nos partenaires qui inviteraient des rhumatologues à ce Congrès en vue d'une éventuelle prise en charge. Merci de noter que ceci n'équivaut pas à une promesse de prise en charge.

Participera :

☐ Vendredi soir et Samedi

☐ Samedi uniquement

☐ Dîner du samedi

☐ Accompagnant(e)

Une participation de 90 euros est demandée pour l'accompagnant(e) au Dîner (chèque à joindre au bulletin d'inscription)

INVITATION

Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

Congrès

Vendredi 4 et Samedi 5 Février 2011

Sous le Parrainage de la SFR



Sous le haut patronage de Mme Roselyne Bachelot-Narquin,
Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports

Président : Dr Paul H. Benamou

Agrément du Conseil National de Formation Médicale Continue
N° 100003 (délégation ARHS)

Salons de l'Automobile Club de France
6, Place de la Concorde - 75008 Paris

Parking public : Place de la Concorde



Entrée gratuite - Inscription obligatoire

N° de formateur : 11.92.147.50.92

Inscription et Renseignements :
JBH 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 : www.jbhsante.fr

Pré-Programme Scientifique

Vendredi 4 Février 2011 soirée

♦ 20h00 Accueil - Enregistrement

♦ 20h30 > Session Ostéoporose

- Ostéoporose pré-ménopausique. Quelle réalité ?
- Quels risques, quel suivi, quels traitements ?

Moderateur : Dr. Paul H. Benamou

Pr. Christian Roux

♦ 21h15 > Symposium Inflammatoire

- Les biothérapies en 2011, la jungle ou le combat des anciens et des modernes ?
- Myopathies inflammatoires

Moderateur : Dr. Yves Degueurce

Pr. René Marc Flipo

Pr. Yannick Allanore

22h00 Cocktail

Samedi 5 Février 2011

8h00 Accueil - Enregistrement - Pause café - Visite de l'exposition

♦ 8h40 > Introduction du Président

Dr. Paul H. Benamou

♦ 8h45 > Sujets d'actualité

- Les nouveaux traitements des tendinites (facteurs de croissance)
- L'algodystrophie en 2011

Moderateur : Dr. Bernard Morand

Dr. Laurence Bellaiche,
Dr. Christophe Charousset

Pr. Serge Poiraudou

♦ 9h30 > Session Pathologie microcristalline

- Syndrome métabolique et goutte

Moderatrice : Dr. Lydia Arabian

Pr. Thomas Bardin

10h00 Pause café - Visite de l'exposition

♦ 10h30 > Session Imagerie

- Diagnostic d'une coxarthrose
- Quiz

Moderateur : Dr. Michel Clemenson

Pr. Michel Lequesne

Pr. Jean Luc Drapé, Pr Alain Chevrot

♦ 11h15 > Session Arthrose

- Viscosupplémentation et les nouveautés d'action de l'acide hyaluronique
- Les traitements ciblés de l'arthrose

Moderateur : Dr. Emmanuel Maheu

Dr. Thierry Boyer

Pr. Francis Berenbaum

♦ 12h15 > Symposium Ostéoporose

- Comment choisir un traitement dans l'ostéoporose avérée
- Conduite à tenir devant la survenue d'une nouvelle fracture dans une ostéoporose traitée

Moderateur : Dr. Xavier Grapton

Pr. Philippe Orcel

Pr. Bernard Cortet

13h00 Cocktail déjeunatoire au sein de l'exposition

♦ 14h15 > Session PR

- Rémissions dans la PR
- SAPHO

Moderatrice : Dr. France Lecoq

Pr. Bruno Fautrel

Dr. Gilles Hayem

♦ 15h00 > Session SPA

- Anti TNF et spondylarthrite. Echechs et solutions éventuelles
- SPA du sujet âgé

Moderateur : Dr. Pierre Khalifa

Pr. Philippe Goupille

Pr. Martin Soubrier

♦ 15h45 > Session Ostéoporose/Pathologies osseuses

- Dysplasie fibreuse
- Prévoir la cascade fracturaire

Moderateur : Dr. Bernard Verlhac

Pr. Philippe Orcel

Dr. Catherine Cormier

16h45 Pause café - Visite de l'exposition

♦ 17h15 > 2 Ateliers interactifs en parallèle

- AASAL

Amphithéâtre

Dr. Pascal Hilliquin

- Echographie dans la PR

Salle Panhard

Dr. Bertrand Moura

♦ 18h00 > Session Orthopédie

- Chirurgie percutanée de l'avant pied
- Chirurgie discale, place des nouvelles techniques

Moderateur : Dr. François Schoux

Dr. Guillaume Rougereau

Pr. Jérôme Alain

♦ 19h00 > Session Syndicale

Président du SNMR

♦ 19h15 > Lecture

- Extinction programmée de la rhumatologie ? Développement de la « patamédecine », y compris à l'hôpital

Pr. Marcel Francis Khan

19h45 Cocktail

20h30 Dîner du Congrès