

UE11 : Appareil Locomoteur  
Pr Fabien CALVO  
Jeudi 10/03/2016 de 15h30 à 17h30  
Ronéotypeur : Alice DE MARTIN  
Ronéoficheur : Maud D'ABOVILLE

**COURS 19 :**  
**BASES PHARMACOLOGIQUES DES**  
**MÉDICAMENTS À VISÉE OSSEUSE**  
**ET LA GOUTTE**

*Le prof a accepté de relire la ronéo. Les modifications éventuelles seront postées sur la page des P2.  
Si vous avez des questions, voici le mail du Dr Calvo : [fabien.calvo@gustaveroussy.fr](mailto:fabien.calvo@gustaveroussy.fr)  
Le prof n'a pas donné les questions tombables aux partiels mais le but et le fonctionnement des traitements, est à bien connaître.*

## PLAN

### **I. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

#### **A. GÉNÉRALITÉS**

#### **B. PHYSIOPATHOLOGIE**

#### **C. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX**

1. AINS et COXIBs
2. Corticoïdes
3. Méthotrexate
4. Anti-TNF alpha
5. Anakinra (IL-1Ra)
6. Anti-IL-6-R
7. Abatacept
8. Rituximab

### **II. OSTÉOPOROSE**

#### **A. GÉNÉRALITÉS**

#### **B. PHYSIOPATHOLOGIE**

#### **C. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX**

1. Une supplémentation en calcium et en vitamine D
2. Un traitement hormonal de la ménopause des femmes
3. Un traitement anti-catabolique
4. Un traitement anabolique

### **III. ARTHROSE**

#### **A. GÉNÉRALITÉS**

#### **B. PHYSIOPATHOLOGIE**

#### **C. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX**

1. Antalgique de palier I
2. Antalgique de palier II
3. Anti-arthrosiques d'action lente

### **IV. LA GOUTTE**

#### **A. PHYSIOPATHOLOGIE**

#### **B. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX**

# I. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

## A. Généralités

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est **le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires de l'adulte**.

La prévalence globale en France est de 0,31 – 0,53 %, avec un **gradient nord-sud** (la prévalence dans le sud est de 0,62 % et dans le Nord de 0,19%). Elle touche principalement les **femmes** (entre 2 et 3 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme). La polyarthrite rhumatoïde peut apparaître dès 30 ans, avec **un pic à 50 ans**.

C'est une **maladie systémique inflammatoire**, avec des manifestations articulaires et extra-articulaires. Elle a des répercussions sur la morbidité et la mortalité, avec un **risque cardio-vasculaire** multiplié par 2 à 3, une **réduction de l'espérance de vie de 5 à 10 ans**, et une réduction de la qualité de vie.

La PR est une maladie multifactorielle avec une association de plusieurs facteurs déclenchants :

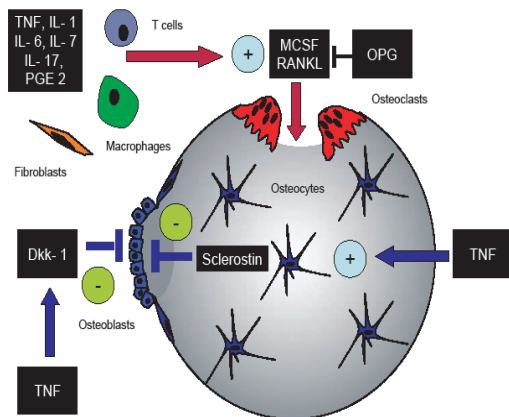
- Composante polygénique : notions de **risque familial**, de **gènes de susceptibilité** (HLA DRB1) et de **polymorphismes** modulant la sévérité de la maladie (**CTLA4** : *impliqué dans la tolérance immunitaire*, PTPN22, PADI4, etc.)
- Facteurs environnementaux : Le risque est augmenté en cas de consommation de **tabac** (supérieure à 40 paquets années), d'**alcool**, et de **café** (supérieure à 10 par jour). La prise d'une **contraception orale**, un **poids élevé à la naissance** et un **faible niveau socio-économique** constituent des risques supplémentaires.
- Autres facteurs : psychologiques et hormonaux.

## B. Physiopathologie

La PR est une **maladie dysimmunitaire** (trouble du système immunitaire) caractérisée par :

- **Un syndrome inflammatoire systémique**
- **Une dégradation osseuse secondaire au phénomène inflammatoire** (érosions ++)
- **Une dégradation cartilagineuse secondaire**

L'étiologie de la PR reste inconnue. Les causes pourraient être infectieuses ou virales, SNP STAT4 pourrait être également une prédisposition au développement de la PR. On peut cependant dire que la rupture de la tolérance immunitaire évoque un éventuel **rôle initiateur de l'immunité innée**. Il y a également un **rôle avéré de l'immunité acquise**.

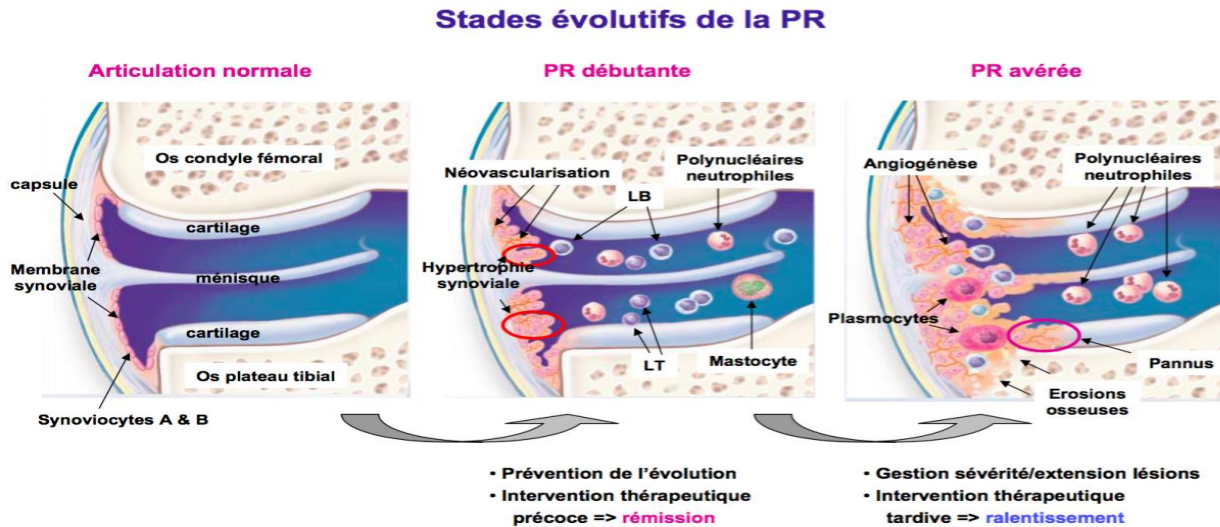


La PR est une rupture d'équilibre entre réparation/reconstruction et résorption osseuse, chez l'adulte.

La perte osseuse inflammatoire lors de la PR est liée à :

- **Une augmentation de l'ostéoclastogénèse par :**
  - une augmentation du **recrutement des précurseurs médullaires** (ex: TNF $\alpha$ )
  - une augmentation de la **différenciation des ostéoclastes** à partir des précurseurs via l'expression de RANKL et de M-CSF (ex: TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 pour les mono/macrophages, IL-7 pour les cellules stromales, IL-17 pour les lymphocytes. PGE2).

- Une diminution de l'ostéof ormation par :
  - \* une augmentation des **inhibiteurs de la différenciation des ostéoblastes** (ex: TNF $\alpha$  augmente la Dkk1 et la sclérostine).
  - \* une diminution des **inhibiteurs de la résorption osseuse** (ex: l'augmentation de Dkk1 et de la sclérostine entraîne une baisse de l'OPG).



- **Articulati on normale** : les synoviocytes fabriquent une substance liquide qui permet les mouvements souples d'une articulati on.
- **Au début de la PR** : on a un basculement pro-inflammatoire avec la présence d'un **infiltrat cellulaire** composé essentiellement de **lymphocytes (B ++)** et de mastocytes. Il y a aussi une **hyperprolifération des cellules synoviales**.
- **A un stade plus tardif, lorsque la PR est avérée** : il y a une **prolifération importante** de toutes les cellules déjà présentes. De plus, l'articulati on, qui est physiologiquement très peu vascularisée, va subir une **néoangioplasi e** par tuméfaction et **infiltrati on des cellules synoviales** par de nombreuses cellules telles que des lymphomes, plasmocytes ...

Ces schémas expliquent le mécanisme purement articulaire mais il ne faut pas oublier toute la dimension osseuse de la PR.

### C. Traitements médicamenteux de la PR

Comme dans toutes les maladies chroniques, il y **2 types de traitements** :

#### - Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique n'a pas d'effet sur l'évolution de la maladie, il s'agit d'un **traitement d'appoint**, essentiellement médicamenteux, afin de **réduire la douleur et l'inflammation**.

⇒ On utilise principalement les **AINS** et les **Coxibs** qui sont des anti-inflammatoires.

#### - Traitement de fond

Le traitement de fond agit sur la maladie afin d'obtenir la **rémission** du patient ou au moins tente de **réduire l'activité de la maladie**. On peut ainsi prévenir l'**atteinte ostéo-articulaire** (évolution radiologique), limiter l'appariti on d'un **handicap fonctionnel**, limiter les conséquences psychosociales et améliorer la qualité de vie du patient.

- ⇒ On a d'abord utilisé des **antirhumatismaux d'action lente (ARAL)**, comme le MTX, le LEF, le SZP, les sels d'or, l'OH-CRQ
- ⇒ Actuellement, on utilise plutôt des **biothérapies anticytokines**, dirigés vers les principaux médiateurs de l'inflammation, comme les **anti-TNF $\alpha$**  (adalimumab, certolizumab ...), les **anti-IL1** (anakinra), les **anti-IL-6R** (tocilizumab).
- ⇒ On utilise également les **biothérapies anti-lymphocytaire** comme le **rituximab** (anti-CD20) ou l'**abatacept** (CTLA4m).

#### - Cas particuliers

Les **glucocorticoïdes** ont un effet symptomatique ET un effet de fond. La **Ciclosporine** et l'**Azathioprine** sont des immunosuppresseurs de dernier recours. La **Cyclophosphamide** n'est utilisée que dans des cas exceptionnels (pronostic vital, vascularites +++ ) et a un effet sur l'ensemble des lymphocytes.

### 1) AINS et COXIBs

Les Coxibs et les AINS sont des **inhibiteurs sélectifs des cyclo-oxygénases COX** (*les COX induisent une baisse de la synthèse des PGs*).

**COX-2** est responsable de l'**effet inflammatoire** avec la production de prostaglandine (PGE2 ++), tandis que **COX-1** est responsable des effets physiologiques avec la production de **Thromboxane A2** et de **Prostacycline**.

A donc été développé le concept de l'**inhibition sélective de COX-2 : COXIBs** (célécoxib CELEBREX, étoricoxib ARCOXIA), qui permettraient une baisse des effets indésirables. En régulant de manière sélective la PGE2, on modifie l'équilibre entre PGE2 et TxA2/ Prostacycline. Cela provoque comme une sorte d'hyperproduction de TxA2 à l'origine de risques cardio-vasculaire (d'où retrait de beaucoup de Coxibs du marché).

Les **AINS** sont, quant à eux, non sélectifs. Ce sont des inhibiteurs de COX-1 ET de COX-2.

*Même si les AINS ont une action sur COX-1 et donc sur la production de TxA2, produit par les **plaquettes**, ces dernières ne sont pas directement régulées par les AINS. La production de TxA2 varie avec les AINS sans pour autant entraîner de problèmes significatifs sur les plaquettes.*

Les effets indésirables pour les AINS et les Coxibs sont :

- **Risque digestif** ++ : ils peuvent provoquer des ulcères gastro-duodénaux, des perforations et des hémorragies (AINS++). On privilégie donc les **coxibs** ou on met en place une **gastroprotection si le patient a des antécédents d'ulcères**.
- **Risque cardio-vasculaire** ++ : les patients à risque cardio-vasculaire sont plus à risque car la **rétenction hydrosodée diminue l'effet des anti-HTA**. De plus, les coxib sont exclus s'il y a un risque cardio-vasculaire important (maladie ou risque à 10 ans > 20%).
- ⇒ Il faut donc trouver le **juste équilibre** entre les risques cardiovasculaires (CV) et les risques digestifs (GI), en suivant par exemple les recommandations : (*non développés par le prof*)
  - \* risque GI faible et CV faible : AINS
  - \* risque GI faible et CV élevé : AINS (Naproxène ++)
  - \* risque GI élevé et CV faible : Coxib ( $\pm$  IPP) ou AINS + IPP
  - \* risque GI très élevé et CV faible : coxib + IPP
  - \* risque GI élevé ou très élevé et CV élevé : aucune option satisfaisante
- **Risque rénal** : possibilité d'insuffisance rénale fonctionnelle
- **Allergie** : peuvent provoquer des bronchospasmes et des éruptions cutanées (*cela est systématique lors de la prise d'AINS. Cela peut arriver lors de la prise de coxibs si le patient est déjà traité par des sulfamines (attention aux interactions médicamenteuses !)*)

- **Grossesse** : Les AINS sont contre-indiqués pendant le **3ème trimestre de la grossesse** (provoque la fermeture du canal artériel) et les Coxibs pendant **toute la grossesse** (tératogénicité chez la souris).

## 2) Corticoïdes

Les corticoïdes sont des agonistes des récepteurs nucléaires, ils ont un rôle de régulation de la transcription, qui peut être:

- **Direct** : liaison du récepteur aux glucocorticoïdes, sous forme d'homodimères, à une séquence nucléotidique d'ADN appelée **ERG** (Glucocorticoid Response Element) qui entraîne une activation de la transcription. On augmente ainsi la **production de protéines anti-inflammatoires** (Annexine 1).
- **Indirect** : Interaction protéine-protéine avec des facteurs de transcription (c-jun, NF-AT) et stimulation d'inhibiteur de facteurs de transcription (IκB).

Ils ont 2 propriétés pharmacologiques principales :

- **Anti-inflammatoires / antalgiques** : l'Annexine 1 inhibe la Phospholipase A2 ce qui induit une **baisse des Prostaglandines et des LT**. On a également une inhibition de l'induction des **COX2** et de la **voie NF-κB** (donc inhibition de la signalisation)
- **Immunosuppressives** : inhibition de la voie NF-AT ce qui induit une **baisse de la prolifération lymphocytaire**.

**Ils sont utilisés par voie locale si douleur +++**

**Mais ils sont surtout utilisés lors de phases aiguës par voie générale lors de douleurs inflammatoires.**

**Les effets anti-inflammatoires sont très supérieurs à ceux des AINS.** Ils permettent un traitement efficace de la **douleur, de la raideur et de l'inflammation** articulaire ou ténosynoviale dans la PR établie. Les corticoïdes sont surtout utilisés lors de **poussées évolutives**, pendant une période courte, en attendant la mise en place de traitements de fond efficaces. Ils permettent de **ralentir les dommages structuraux** dans la PR initiale.

Les 2 molécules utilisées sont le Prednisolone SOLUPRED et le Prednisone CORTANCYL.

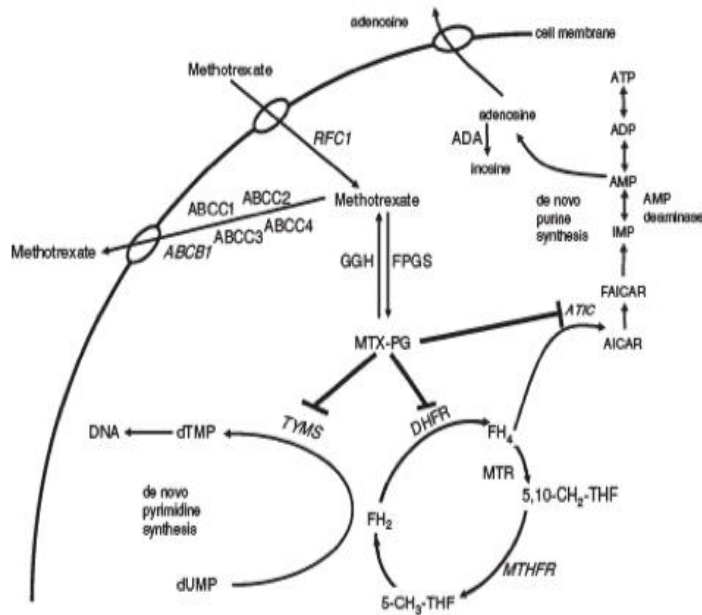
Les effets indésirables sont :

- Le **risque d'ostéoporose** (si les doses sont  $\geq 7,5$  mg/j). Le patient doit être traité par Prednisone (3 mois) en association à de la vitamine D et du calcium (ostéodensitométrie régulièrement).
- Le **risque de corticodépendance ++** : qui constitue un critère d'insuffisance d'efficacité clinique
- Attention aux **effets indésirables classiques** (si traitement prolongé) : risque infectieux, risque gastroduodénal, troubles métaboliques (ostéoporose) et endocriniens (diabète, maladie de Cushing), risque oculaire, risque vasculaire, etc.

## 3) Méthotrexate

Le méthotrexate est le **traitement de première ligne** de la PR, son efficacité est visible en 3 à 6 semaines. Il est également utilisé en cancérologie comme immunosuppresseur, mais la posologie pour la PR est plus faible (NOVATREX : 10mg/semaine, max 25mg/semaine par **voie orale**). Il existe aussi par voie intramusculaire (METOJECT) et par voie Intraveineuse.

Son mécanisme d'action est complexe, mais globalement, il **inhibe la synthèse d'ADN permettant une diminution de la prolifération cellulaire**.



Le MTX pénètre dans la cellule via RFC1. Il est ensuite stocké.

Il inhibe la synthèse de l'ADN par :

- **Inhibition de la synthèse de pyrimidines**
- **Inhibition de la synthèse de purines** par inhibition de AMP désaminase (AMPDA) et adénosine désaminase (ADA)

Les nucléotides et les nucléosides s'accumulent donc et sont transportés dans le milieu extra-extracellulaire.

On a également une production extracellulaire d'**Adénosine** à partir des nucléosides. Cette dernière va se fixer sur le **récepteur A2a**.

Elle va ainsi avoir une **action anti-inflammatoire** par la diminution du stress oxydatif, et par la baisse de la phagocytose et de la libération de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages.

#### Risques et effets indésirables :

- Le MTX nécessite une **supplémentation en acide folique** (1 à 3 mg/j) : l'effet thérapeutique reste inchangé, mais la toxicité hépatique est diminuée.
- Existence de **nombreux polymorphismes** qui ont un impact sur l'efficacité ou la toxicité du MTX.
- **Insuffisance hépatique ou rénale sévère** : Métabolite hépatique 7-OH actif.
- **Risque digestif** (nausées, dyspepsie, ulcères, perte d'appétit) qui baisse si on ajoute une supplémentation (autre médicament par exemple...). Ce risque peut être diminué par administration IM.
- **Risque hématologique** à cause de la myélosuppression (anémie, leucopénie, thrombopénie) qui baisse également par ajout d'une supplémentation + surveillance NFS
- **Risque hépatique** (hépatopathies) qui baisse par ajout d'une supplémentation + surveillance ALAT-ASAT et abstinence d'alcool.
- **Risque pulmonaire** (pneumopathie immuno-allergique, rare fibrose interstitielle, pneumonies, pleurésies) sur lequel la supplémentation n'a aucun effet : importance de la surveillance clinique (toux ++) et de l'exploration.
- **Grossesse** : fort **effet tératogène** du MTX qui implique une contraception obligatoire pour les 2 sexes. Le traitement doit être arrêté minimum 4 mois avant la conception + Il est nécessaire de continuer supplémentation pour être certain de bloquer les effets de MTX même si son administration a été arrêtée.

**Le MTX peut être utilisé en mono ou en bithérapie.**

#### 4) Anti-TNFa

Le TNFa intervient dans l'immunité innée, il a un rôle clé dans la lutte contre les pathogènes.

- **Signalisation du TNFa :**

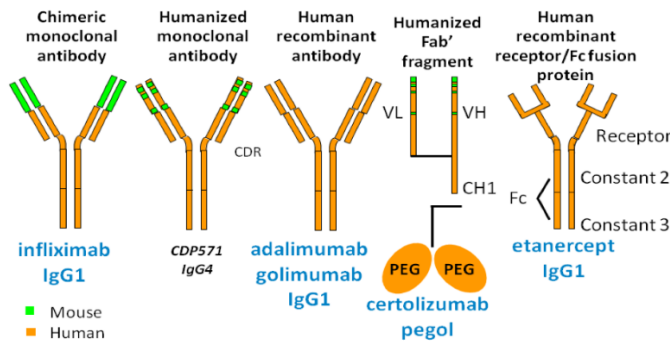
Sa forme active est libérée par maturation membranaire (TACE ou ADAM-17), et doit être **trimérique**. Il y a 2 types de récepteurs de TNFa :

- **2 récepteurs membranaires** (p55 TNFR1 et p75 TNFR2) qui ont des effets opposés sur la survie cellulaire

- **2 récepteurs solubles** (sTNFRI et sTNFRII) qui sont libérés par une protéase (ARTS- 1).

La fixation des TNF sur son récepteur peut aboutir à trois évènements :

- **activation de la voie NF- $\kappa$ B** (qui inhibe l'apoptose)
- **apoptose**
- **nécrose programmée**



Au fil des années ont été développés des **anticorps anti-TNF $\alpha$**  toujours plus performants :

- **Ac monoclonal chimérique** : infliximab REMICADE®
- **Ac monoclonal humanisé** : CDP571
- **Ac monoclonal humain** : adalimumab (HUMIRA) et golimumab (SIMPONI)
- **Fragment Fab' pégylé** : certolizumab pegol (CIMZIA)
- Protéine de fusion du récepteur **p75** (TNFRII) et de l'**IgG** : étanercept (ENBREL)
- Protéine de fusion du récepteur **p55** (TNFRI) et de l'**IgG** : lénercept (ARRET)

Les anti-TNF $\alpha$  peuvent être administrés par **voie Sous-Cutanée ou Intra-Veineuse**. Leur efficacité est supérieure à celle du méthotrexate et elle est encore **accrue par association**.

Effets indésirables différents selon les anticorps : Par exemple, les anticorps chimériques ou humanisés exposent à un **risque d'immunisation secondaire** (HACA : Human Anti-Chimeric Antibody, allergie) à cause de la partie xénogénique de l'anticorps. La protéine de fusion IgG-TNFRI neutralise TNF $\alpha$  et TNF b (lymphotoxine).

Ex : Ac ou Fab' => fixation sur TNF $\alpha$  soluble et membranaire (efficacité ++) si ce premier traitement inefficace à cause d'une hypersensibilité au traitement, il peut être relayé par autre anti-TNF $\alpha$

Effets indésirables communs :

- Le plus important est le **risque infectieux**, qui est multiplié par 2 par rapport aux autres molécules. Les anti-TNF $\alpha$  exposent particulièrement aux infections à **germes intracellulaires et fongiques**. Ils exposent également à un risque de **réactivation** d'une **tuberculose latente**, et de l'**hépatite B**.
- Il y a également un **risque de cancers** qui est multiplié par 1,5-2 pour les **cancers cutanés non mélaniques**, et un risque augmenté de **lymphomes** selon l'évolution de l'activité de la PR, et de son traitement.
- Les anti-TNF $\alpha$  peuvent entraîner une décompensation exposant à un risque **d'insuffisance cardiaque**. Ils peuvent aussi entraîner ou aggraver un **syndrome démyélinisant** (risque multiplié par 1,3).
- **Grossesse** : possibles **anomalies cardiaques**. Le traitement doit être arrêté 1 à 3 mois avant la conception.

## 5) Anakinra (IL-1Ra)

- L'IL-1 a des **effets systémiques** dans la PR (fièvre, douleur), ainsi qu'un rôle important dans la **dégradation cellulaire**. Il existe donc une **thérapie par IL-1Ra** qui inhibe l'IL-1 (injection SC quotidienne). Elle a cependant une **efficacité clinique modeste**, tout en ayant une bonne tolérance. Sa conception est cependant encore peu développée et difficile à maîtriser.
- D'autres stratégies ont été développées autour de l'IL-1, comme le **piégeage direct** de l'IL-1 ou le **blocage du récepteur** type 1 de l'IL-1.



## 6) Anti-IL-6R

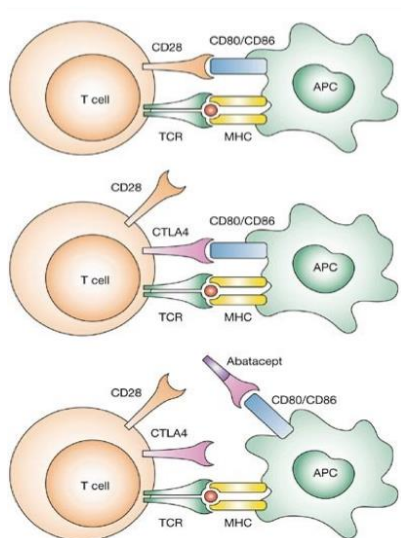
IL-6 a un rôle majeur dans la dégradation cellulaire, comme la **résorption osseuse** (via RANKL et IL-17) et dans la **régulation lymphocytaire** (augmente les LB et les LTh17, et diminue les LTreg). Le récepteur à l'IL-6 peut être membranaire ou soluble et utilise la voie de signalisation **Jak-Stat**.

Le blocage de l'IL-6 se fait soit par diminution de l'activation des cellules exprimant le récepteur, soit par la neutralisation du récepteur soluble sIL-6R. Cela permet de réduire les lésions osseuses, auquel s'ajoute une réponse humorale. L'anticorps utilisé est un anticorps monoclonal humanisé (Tocilizumab ROACTEMRA).

### Effets indésirables :

- **Risque infectieux** : le risque est multiplié par 1,3 au global, et est multiplié par 1,8 pour les **infections sévères**. Les anti-IL-6R augmentent le risque d'**affections sous-cutanées** (cellulite), d'**arthrite**, d'**affections respiratoires** (pneumonie), et d'**affections digestives** comme les gastro-entérites, les diverticulites et ses complications (péritonite, perforation basse, fistule et abcès).
- **Troubles métaboliques** : élévation prolongée du cholestérol total (25%) et de LDL (15%).
- **Réactions d'hypersensibilité, neutropénie et élévation des aminotransférases**.
- **Grossesse** : le traitement doit être arrêté 3 mois avant la conception.

## 7) Abatacept



L'Abatacept module directement l'**activation lymphocytaire en bloquant la co-stimulation** entre le CD28 des lymphocytes B et le CD80/86 des cellules présentatrices d'antigènes.

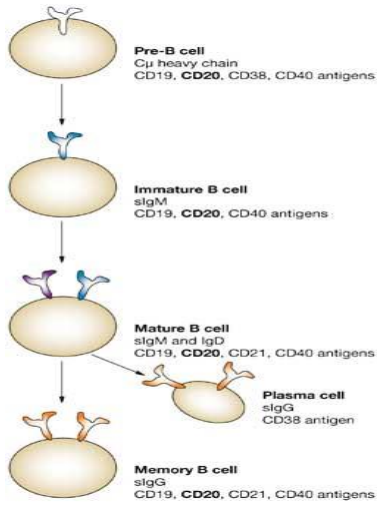
L'Abatacept résulte de la fusion entre le domaine extracellulaire CTLA4 des LT et la région FC d'une IgG. Il entraîne l'inhibition du signal de co-stimulation (donc baisse de la production de IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2 par les LT), et l'inhibition de la prolifération et de la différenciation des LT.

C'est un traitement par voie Intraveineuse tous les 15 jours puis tous les mois. Il représente une alternative aux anti-TNF $\alpha$  (en cas d'échec). **Il s'associe obligatoirement aux MTX.**

### Effets indésirables :

- **Effets post-injection** : céphalées, nausées, étourdissements, hyper ou hypotension
  - **Risque infectieux** (multiplié par 1,9)
  - **Affections respiratoires** (rhinopharyngite, bronchite, bronchopneumonie, sinusite), **affections urinaires** (pyélonéphrite), **affections cutanées** (cellulite) ou **digestives** (diverticulite)
  - **risque pulmonaire** (exacerbation BPCO, toux, râles bronchiques, dyspnée)
  - possibles **réactions d'hypersensibilité** et éventuel lien avec le cancer du poumon
  - **Grossesse** : le traitement doit être arrêté 5 mois avant la conception.
- ⇒ **Ne pas associer Abatacept et anti-TNF $\alpha$**  : cette association multiplie par 2,3 le risques d'effets indésirables graves.

## 8) Rituximab



Le Rituximab cible les **CD20 exprimé par tous les lymphocytes B** (sauf cellules pro-B et plasmocytes) dans la réponse immune. Il agit **en activant le complément** qui induit une **ADCC** (cytotoxicité dépendante du complément) ce qui provoque l'apoptose. Il entraîne une **déplétion lymphocytaire prolongée** (plus de 9 mois dans 50 % des cas).

Le Rituximab MABTHERA est un **Ac chimérique anti-CD20**, administré en IV (2 perfusions à 15 jours). Il constitue une bonne alternative au traitement par anti-TNFa. **Il s'associe obligatoirement au MTX**, et il est réservé à une **PR sévère**. Il y a aussi l'**Ocrélizumab** qui est un **Ac anti-CD20 humanisé** et l'**Ofatumumab** qui est un **Ac anti-CD20 humain**.

### Effets indésirables :

- **risque infectieux** qui est multiplié par 1,4. Il favorise les **affections non opportunistes** peu sévères, les **affections respiratoires** et les **affections à herpes virus et fongiques**.
- **risque hématologique** : thrombopénies sévères, leucopénie et hypogammaglobulinémie, anémie.
- **Risque de décompensation** pouvant provoquer une **insuffisance cardiaque** (à surveiller).
- **Grossesse** : le traitement doit être arrêté 12 mois avant la conception.

## II. OSTÉOPOROSE

### A. Généralités

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une **faible masse osseuse** et une **détérioration de la micro-architecture du tissu osseux**, responsables d'une fragilité osseuse, donc d'une **augmentation du risque fracturaire**.

C'est un **enjeu majeur de santé publique** du notamment à sa forte prévalence (risque total de fracture après 50 ans : 40% pour les femmes et 13 % pour les hommes).

On observe un doublement du risque de fracture du fémur tous les 5 à 7 ans après 50 ans, et une première fracture est associée à un risque accru de 2ème fracture (multiplié par 2,5 pour la hanche). On arrive même à des **fractures de survenue spontanée** ou après un traumatisme de faible énergie.

Les localisations préférentielles des fractures ostéoporotiques sont :

- **Vertèbres**
- **Extrémité supérieure du fémur (FESF)**
- Extrémité distale de l'avant-bras (**poignet**)

Il existe de **très nombreux facteurs de risque** à rechercher systématiquement avant toute démarche thérapeutique. On peut ainsi faire une estimation individuelle du risque de fracture grâce au test **FRAX**, calculable à l'aide d'algorithmes.

Le risque d'ostéoporose dépend du capital osseux initial (le pic de masse osseuse se situe entre 20 et 30 ans puis perte progressive).

Pour effectuer le diagnostic, on compare dans la tranche d'âge concernée pour évaluer le capital osseux.

- Le **T-score** s'adresse à la **femme ménopausée et à l'homme de plus de 50 ans** :
  - Si T- score  $> -1$  : normale
  - Si  $-2,5 < \text{T-score} \leq -1$  : **ostéopénie**
  - Si T- score  $\leq -2,5$  : **ostéoporose**
- Chez la femme non ménopausée, l'homme de moins de 50 ans et l'enfant, on utilise le **Z-score** :
  - Z-score  $> -2 \Rightarrow$  la DMO est dans la valeur attendue pour l'âge
  - Z-score  $< -2 \Rightarrow$  la DMO est basse pour l'âge biologique
- **La Tomographie quantitative (pQCT)** permet d'étudier la micro-architecture de l'os.

**Les facteurs de risque d'ostéoporose sont évalués par DMO/DEXA** (*dual emission X ray absorptiometry*). On retrouve :

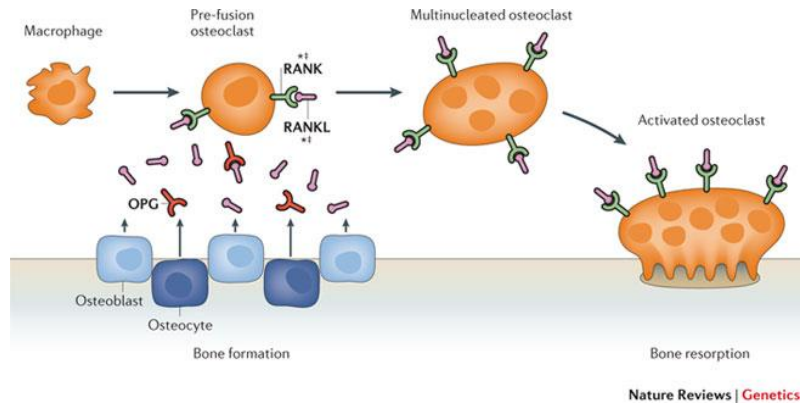
- L'âge
- Les **ATCD de fracture** chez les parents apparentés de premier degré
- Les ATCD personnels de fracture
- **L'Insuffisance de masse corporelle** (IMC  $< 19 \text{ kg/m}^2$ )
- Une sédentarité excessive (qui entraîne une baisse des sollicitations mécaniques) ou une immobilisation prolongée
- **La ménopause** (précoce ou non)
- **Les carences vitamino-calciques** (déséquilibre alimentaire ou trouble comportemental)
- Le tabagisme
- La consommation régulière d'alcool ( $\geq 3$  consommations/j) et de café
- Les traitements médicamenteux à risque (**corticoïdes** ++ : 5 mg/j prednisone durant plus de 3 mois)
- Les pathologies à risque : **Hyperthyroïdie, Polyarthrite Rhumatoïde, Hyperparathyroïdie**, etc.

À ces facteurs de risque, on peut ajouter les **facteurs additionnels de risque de chute** qui comprennent les antécédents de chute, les troubles neuromusculaires ou orthopédiques, la diminution de l'acuité visuelle, et les médicaments hypotenseurs ou sédatifs (somnifères).

## **B. Physiopathologie**

Le remodelage osseux est un équilibre entre l'ostéof ormation et l'ostéoclastogénèse. L'équilibre des deux est permis par la communication chimique entre les cellules. En effet, les ostéoblastes secrètent d'une part **RANK-L** qui, en se fixant sur le récepteur RANK (à la surface des ostéoclastes), augmente l'ostéoclastogénèse, et d'autre part **OPG** qui empêche RANK-L d'agir.

Ce remodelage permet un **renouvellement des os**, une **réparation des microfissures** et le maintien de **l'homéostasie calcique**. Cependant, avec le vieillissement, on observe une **perte progressive de la densité osseuse**. Celle-ci est due à une augmentation de l'ostéoclastogénèse et à une diminution de l'ostéof ormation. Ce processus entraîne à long terme l'**ostéoporose**.



### C. Traitements médicamenteux de l'ostéoporose

L'objectif des traitements de l'ostéoporose est d'obtenir une baisse de la survenue de fracture à 5 à 10 ans. Pour déterminer la stratégie thérapeutique, il faut prendre en compte **l'âge du patient**, les antécédents de fracture par fragilité, la valeur de la DMO (rachis lombaire ou FESF) et les **facteurs de risque de fracture associés**.

#### 1) Supplémentation vitamino-calcique

La supplémentation est utilisée en prévention, en complément, et pour tout sujet de plus de 80 ans. Il comprend un **apport quotidien de 800 à 1200 mg de Ca<sup>2+</sup>** par des mesures diététiques ou par des apports en sels de calcium (carbonate ++). C'est un **traitement de fond** qui est facile à suivre mais avec une mauvaise compliance des patients (*mauvais goût*).

Il comprend également un **apport en vitamine D**, soit 800-1000 UI par jour. Il y a différents types de supplémentation en vitamine D : la vitamine D2 ou Ergocalciférol, la vitamine D3 ou Cholécalférol, la vitamine 25-OH D3 ou Calcifédiol et la vitamine 1,25-(OH)<sub>2</sub>D3 ou Calcitriol.

#### 2) Traitement hormonal de la ménopause

Il comprend des THS ou THM si la ménopause est **mal tolérée** ou s'il y a des **troubles climériques** altérant la qualité de vie. On peut ainsi **associer de l'œstradiol en patch avec de la progestérone micronisée**. On peut également donner de **l'œstrogène seul** mais uniquement si la patiente a subi une hystérectomie. On peut également prescrire du **Tibolone**.

Cependant, même si ces traitements ont une vraie efficacité dans la prévention des fractures osseuses, ils provoquent également une augmentation significative de **risque du cancer du sein**, de **risque coronarien** et **risque thrombo-embolique**.

#### 3) Traitements anti-cataboliques

##### a. Les SERMs

Ce sont des **modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes**. Ils ont une action tissu-spécifique et leur effet est conditionné par le recrutement sélectif de co-activateurs ou co-répresseurs. Ils ont ainsi un effet **agoniste dans l'os et antagoniste dans le sein**.

Il existe 3 familles chimiques différentes :

- dérivés du **benzothiophène** (Raloxifène),
- dérivés **indoliques** (Bazédoxifène)
- dérivés du **naphtalène** (Lasofoxifène).

Ils donnent des effets indésirables **vasculaires** (flushs, œdèmes périphériques), **généraux** (crampes) et **thrombo-emboliques** (TVP, embolies pulmonaires).

### b. Les biphosphonates

Les biphosphonates sont des **mimétismes du pyrophosphate**, qui est un inhibiteur connu de la **minéralisation**. Les modifications structurales du pyrophosphate qui donnent le biphosphate permettent d'obtenir de nouvelles fonctions : la **dégradation des cristaux d'hydroxyapatite** et l'augmentation de **l'inhibition ostéoclastique** et de **l'apoptose des ostéoclastes**.

Les biphosphates font diminuer le risque de **fracture vertébrale** et non vertébrale et de **fracture fémorale**.

**Les effets indésirables sont :**

- **Digestifs** : douleurs abdominales, dyspepsie, troubles du transit, œsophagites
- **Généraux** : douleurs ostéomusculaires, céphalées
- **Osseux** : ostéonécroses de la mâchoire, fractures fémorales secondaires
- Problème de **tolérance à long-terme** avec l'apparition d'un blocage de la résorption

### c. Les dénosumab

Les dénosimab sont des **Anticorps humains anti-RANKL**. Ils bloquent donc l'**ostéoclastogénèse** à plusieurs niveaux :

- un premier blocage au niveau de la **différenciation** des pré-ostéoclastes en ostéoclastes (avec le M-CSF)
- ils bloquent également la **prolifération et l'activation des ostéoclastes**
- ils favorisent enfin **l'apoptose des ostéoclastes**.

Ils nécessitent une injection sous-cutanée tous les 6 mois.

**L'efficacité est importante** chez les femmes ostéoporotiques sur le risque de fracture vertébrale, non vertébrale et fémorale (un peu moins que les biphosphonates). Ils permettent également de **limiter la perte osseuse liée à certains médicaments** (traitement anti-androgénique, traitement inhibiteur de l'aromatase).

**Les effets indésirables sont :**

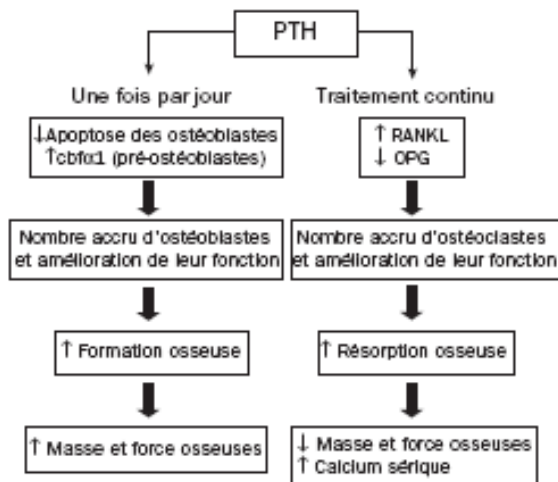
- **Cutanés** : éruptions, eczéma
- **Digestifs** : flatulences, constipation
- **Infectieux** : infections urinaires, infections des voies aériennes supérieures, cellulites
- Autres : cataracte, affections musculo-squelettiques, hypocalcémie

### 4) Traitements anaboliques : tériparatide et PTHrh

*(Très peu développé par le prof)*

Ils ont une efficacité importante sur toutes les formes d'ostéoporose. Ils diminuent le risque de **fracture vertébrale** (Téri > PTH) et le risque de **fracture non vertébrale** (tériparatide ++). Ils n'ont par contre pas d'effet démontré sur le risque de fracture fémorale.

Il se présente sous forme d'injection quotidienne par voie SC, avec une durée de traitement limitée à 24 mois. Il est réservé aux patients à haut risque de fracture (ATCD de fracture, T-score < -3) ou en cas d'intolérance aux autres traitements.



#### Les effets indésirables :

- **Réactions allergiques post-injection** : vertiges, céphalées, nausées, urticaire, dyspnée, douleurs thoraciques
- **Musculaires** : myalgies, crampes dans les membres inférieurs
- **Réactions au site d'injection** : douleur, œdème
- **Biologiques** : hypercalcémie (PTHrh ++)

Les différents médicaments précités sont utilisés pour traiter l'ostéoporose masculine, l'ostéoporose féminine et l'ostéoporose cortisonique.

- **Ostéoporose féminine** : Tous les médicaments cités ci-dessus peuvent être donnés.
- **Ostéoporose masculine** : on donne des **biphosphonates**, des **tériparatides** (seulement si les risques fracturaires sont élevés), et des **denosumabs**. De plus, on traite les causes endocriniennes associées comme l'hypogonadisme ou l'hyperthyroïdie.
- **Ostéoporose cortisonique** : on donne des **biphosphonates** et des **tériparatides** (seulement si les risques fracturaires sont élevés).

### III. L'ARHROSE

#### A. Généralités

L'arthrose est **la plus fréquente des affections ostéo-articulaires**, avec plus de 15 millions de patients en Europe.

C'est une maladie dégénérative multifactorielle. **L'atteinte articulaire est généralement limitée** à une ou quelques articulations. Elle touche en premier **le genou** puis **la hanche**, puis le rachis, et enfin les épaules et les mains.

L'arthrose constitue une **source majeure de handicap** (avec une limitation variable des mouvements chez 80% des patients), ce qui altère la qualité de vie (25% des patients entravés dans leurs activités quotidiennes).

**La prévalence augmente avec l'âge** (vieillesse pathologique).

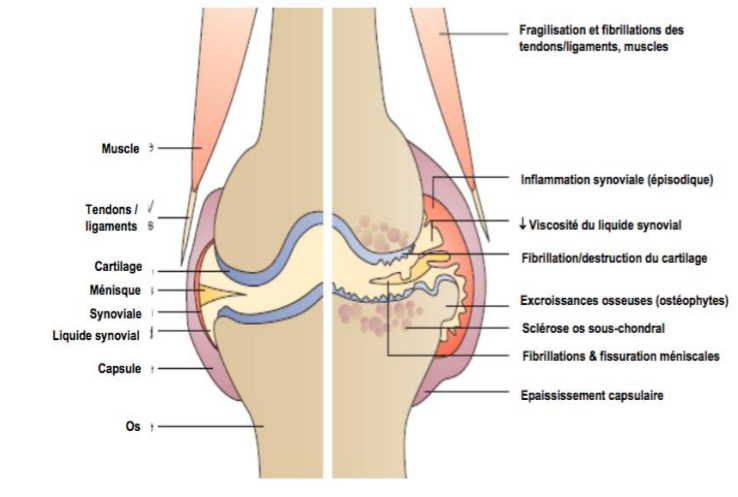
Il y a de **nombreux facteurs de risque identifiés** :

- L'**âge** (3% avant 45 ans, 65% après 65 ans, plus de 80% après 80 ans)
- L'**obésité** (l'augmentation de 2 unités d'IMC multiplie par 1.36 le risque d'OA du genou)
- Les **traumatismes articulaires** (chocs, fractures)
- Les **contraintes biomécaniques anormales** (dysplasies, ménisectomie, sports à risque, sollicitations répétées)
- Le **sexe** (prévalence importante chez les femmes d'arthrose digitale, qui augmente après la ménopause).

Il y a également des **facteurs génétiques** impliqués dans l'arthrose. Ces derniers peuvent constituer 50 à 65% de la susceptibilité dans certaines formes familiales. Il y a ainsi des mutations identifiées dans les gènes

codant la MEC (Collagène 2A1), et on a identifié des **polymorphismes associés à la gonarthrose** : **IL1RN**, locus 7q22.

## B. Physiopathologie



L'arthrose est au départ une **maladie exclusive du cartilage**, cependant les atteintes osseuses sont fréquentes. On observe une **destruction du cartilage**, une fissuration du ménisque avec une **inflammation importante de la synoviale** et un épaissement de la capsule synoviale. On observe la mise en place d'une prolifération anarchique osseuse, appelée **ostéophyte**.

Comme dans l'ostéoporose, il y a un **rupture de l'équilibre** entre la destruction et la formation de cartilage. Ce phénomène fait intervenir des cytokines et des facteurs de croissance qui sont en déséquilibres.

## C. Traitements

La médecine est assez démunie face à l'arthrose. On a donc une prise en charge avant tout **symptomatique**. On va ainsi prendre en charge les **douleurs dissociées des lésions articulaires**, ainsi que l'**inflammation** lors des poussées ou en cas d'arthrose destructrice.

Le traitement comporte des antalgiques, **des AINS et des coxibs**, et les **infiltrations** (HYA, injection de corticoïdes).

Afin de prévenir les manifestations structurales (comme l'érosion du cartilage ou les remaniements osseux : ostéophytes), on utilise les **anti-arthrosique d'action lente (AASAL)**, qui sont peu actifs.

### 1. **Antalgiques de palier I**

Le paracétamol est un inhibiteur fonctionnel des cyclo-oxygénases. Il a un effet central en diminuant la **synthèse cérébrale de prostaglandines**. Il a des propriétés anti- inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques.

Ce médicament très bien toléré est un **antalgique de première intention** avec une bonne sécurité d'emploi. Les effets indésirables digestifs et rénaux sont assez faibles. Il a comme grande avantage d'avoir une **innocuité chez la femme enceinte**.

Le paracétamol a une biotransformation hépatique rapide. Un surdosage (la dose maximale est de 3 à 4 grammes par jour et l'usage est dit prolongé si supérieur à 5 jours) ou un déficit en GSH (du à l'alcoolisme) causent une **nécrose hépatique**. L'antidote est alors le **N-acétylcystéine**.

Les AINS et COXIBs **inhibent la synthèse des prostaglandines** et **diminuent la sensibilisation des nocicepteurs périphériques**.

La posologie est plus faible que dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette réduction de la posologie diminue certains risques mais ne les supprime pas pour autant. Il faut faire attention aux risques cardiovasculaires (en particulier pour les coxibs) et au risque digestif si l'usage est prolongé. **La fonction rénale est aussi à surveiller, particulièrement chez le sujet âgé.**

La réduction de la posologie n'a par contre aucun impact sur le **risque allergique** et le **risque tératogène**. De plus, les limites du concept d'inhibition sélective restent globalement vraies.

## 2. Antalgiques de palier II

Les antalgiques de palier II sont des **agonistes morphiniques faibles**. Ils comprennent la **dihydrocodéine**, la **codéine** et **tramadol** (associé avec du paracétamol ou à libération prolongée).

Ils ont un mécanisme d'action commun : **Ils stimulent les récepteurs opioïdes  $\mu$** , entraînant ainsi le blocage de la transmission des influx nociceptifs ascendants et de la sensibilisation des nocicepteurs périphériques. Le **Tramadol** a lui un mécanisme additionnel : il potentialise les voies inhibitrices descendantes ce qui augmente son activité.

**L'impact sur la douleur est triple :**

- diminution de la sensibilité aux stimuli nociceptifs
- diminution de la réaction à la douleur
- modification de la perception centrale douloureuse

**Leur biotransformation est hépatique** avec la formation de glucuroconjugés.

Les effets indésirables : (tramadol > codéine)

- **Digestifs** : nausées, vomissements, constipation
- **Généraux** : somnolence, sensations vertigineuses, états confusionnels (tramadol)
- **Respiratoires** : bronchospasmes, dépression respiratoire (surdosage ++)
- **Risque de dépendance** (syndrome de sevrage)
- **Majoration du risque convulsif** pour tramadol

## 3. AASAL

Les anti-arthrosiques d'action lente sont nombreux. Ils peuvent contenir de la chondroïtine, de la glucosamine sulfate, de la réine et de l'insaponifiables soja et avocat (ISA).

**Les effets cliniques sont modérés et souvent controversés mais la tolérance reste excellente.**

Certains AASALs contiennent de l'**hyaluronate de sodium**, un composant essentiel de la matrice extracellulaire cartilagineuse que l'on injecte directement dans la cavité articulaire. Cette injection apporte une **visco-supplémentation** à l'articulation qui va permettre une augmentation de la synthèse des composants matriciels et une diminution de l'apoptose chondrocytaire et de la libération des métalloprotéinases et des médiateurs pro- inflammatoires.

Leur durée de vie est limitée car ils sont directement drainés par le réseau lymphatique.

Les **effets cliniques sont modérés et retardés**. On observe une diminution de la douleur et augmentation de la fonction et de l'évaluation globale du patient 1 à 3 mois plus tard (cependant les effets du placebo sont forts).

Il y a aussi des AASALs qui contiennent de la réine et de l'insaponifiables soja et avocat (ISA). Ils ont une **efficacité clinique modérée**.

**Les effets indésirables sont peu nombreux mais variables selon l'AASAL :**

- **Pour la réine et l'insaponifiables soja et avocat** : ils sont digestifs, cutanés ou hépatiques (exceptionnels).
- **Pour le Hyaluronate de sodium** : ils sont majoritairement locaux comme des douleurs au point d'injection, des inflammations aseptiques et des arthrites septiques.
- **Pour la chondroïtine et la glucosamine sulfate** : ils peuvent provoquer des troubles digestifs mineurs et il n'y a pas d'aggravation du diabète.



#### IV. LA GOUTTE

(le prof a passé moins de 2 min sur cette partie par manque de temps)

##### A. PHYSIOPATHOLOGIE

La goutte est un groupe de maladies inflammatoires résultant de la **déposition de cristaux de monosodium d'urate** dans les tissus ou les liquides extracellulaires.

Ces dépôts d'acide urique vont déclencher une **arthrite aiguë** intermittente très douloureuse, une **arthrite chronique** et des **tophus** (accumulation tissulaire de dépôts cristallins dans les articulations). Dans le rein, les cristaux d'acide urique précipitent entraînant des **lithiases** urinaires d'acide urique, et des néphropathies interstitielles chroniques, aussi appelées **néphropathies goutteuses**.

##### B. TRAITEMENTS

**Important** : Le but du traitement de la **goutte aiguë** n'est **pas d'essayer de modifier le taux sanguin d'acide urique** lors de la crise, mais de soulager la douleur et de diminuer l'inflammation.

Les **AINS** agissent rapidement et efficacement, et sont bien tolérés. Ils constituent donc le **traitement de première intention de la goutte aiguë**. La dose maximale est prescrite dès les premiers signes, puis on diminue progressivement les doses sur 7 à 10 jours parallèlement aux symptômes. Il faut ensuite continuer au moins 48 heures après disparition de toute douleur et signes inflammatoires.

La **colchicine** met un plus de temps à être active mais a **beaucoup d'effets secondaires**.

Elle joue un **rôle anti-inflammatoire sur les cellules endothéliales, sur les polynucléaires neutrophiles et sur un certain nombre de peptides pro-inflammatoires** comme TNF $\alpha$  IL-6, IL-1 $\beta$  IL-8 qui sont eux-mêmes indispensables à la prolifération vasculaire et au recrutement des polynucléaires neutrophiles.

1mg per os est initialement prescrit puis 0,5mg toutes les heures jusqu'au soulagement de la douleur, ou jusqu'à l'apparition de diarrhées/vomissements. Il ne faut pas dépasser le dosage maximal de 8mg.

Les **corticostéroïdes** peuvent être administrés per os, par injection intramusculaire ou par ponction articulaire et infiltration.

Les corticoïdes per os sont une **bonne alternative** avec peu de contre-indications absolues. **On l'associe à de la colchicine** pour prévenir l'effet rebond.

Il y a aussi des nouveaux médicaments comme le **rasburicase**, une enzyme qui s'administre en perfusion pour **dégrader l'acide urique**. Ce médicament est très efficace mais il est surtout utilisé dans le traitement des pathologies graves comme les leucémies ou les cancers volumineux (*En effet, la chimiothérapie induit une lyse cellulaire, provoquant une augmentation de l'acide urique*)

On peut également **prévenir la formation d'acide urique** grâce à l'**allopurinol** en inhibant la transformation de l'hypoxanthine en xanthine.

##### La goutte aiguë peut devenir chronique.

Son traitement se base sur des **mesures préventives** permettant une **correction des facteurs aggravants**. On prescrit un **régime riche en purines** (qui baissent d'environ 60  $\mu\text{mol/l}$  le taux d'acide urique) et **sans alcool** (qui augmente la production et diminue l'excrétion d'urate).

Le médicament est l'**allopurinol**. Il a très peu d'effets secondaires (les plus fréquents : dyspepsie, céphalées, diarrhées) et corrige en quelques semaines les symptômes.

Ci-joint ce petit coloriage pour s'excuser de ce cours assez indigeste ... ;)

