

## Fiche UE11 Cours 19 – Bases pharmacologiques des médicaments à visée osseuse et la goutte

<b>I. La polyarthrite rhumatoïde (PR)</b>	
<b>Généralités</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· + <b>fréquent des rhumatismes inflammatoires</b> de l'adulte = maladie systémique inflammatoire</li> <li>· Prévalence globale en France : 0,31 – 0,53% avec un <b>gradient N/S</b></li> <li>· Touche les <b>femmes</b> +++ avec un pic à 50 ans</li> <li>· Répercussions sur la morbi-mortalité associé à un risque cardio-vasculaire</li> </ul> <p><u>Maladie multifactorielle</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Composante polygénique (<i>risque familial, gène de susceptibilité, polymorphismes ...</i>)</li> <li>✓ Facteurs environnementaux (<i>tabac, alcool, café, contraception orale, poids élevé à la naissance et faible niveau socio-économique son des risques</i>)</li> <li>✓ Autres (<i>psychologiques et hormonaux</i>)</li> </ul>
<b>Physiopathologie</b>	<p>Maladie <u>auto-immune</u> caractérisée par :</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Un syndrome inflammatoire systémique</b></li> <li>✓ <b>Une dégradation osseuse secondaire au phénomène inflammatoire</b> (érosions ++)</li> <li>✓ <b>Une dégradation cartilagineuse secondaire</b></li> </ul> </div> <p>Son <u>étiologie</u> reste inconnue (<i>les causes pourraient être infectieuse ou viral – SNP STAT4 pourrait être un facteur de prédisposition</i>). C'est une <b>rupture de la tolérance immunitaire</b>, l'immunité innée et acquise y jouent un rôle.</p> <p>C'est une <b>rupture d'équilibre entre réparation/reconstruction et résorption osseuse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ↗ de l'ostéoclastogénèse (<i>recrutement de précurseurs médullaire et différenciation augmentée des ostéoclastes</i>)</li> <li>✓ ↘ de l'ostéoformation (<i>inhibiteurs de la différenciation des ostéoblastes</i>)</li> </ul> <p>La PR est une maladie <u>évolutive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· PR débutante : <b>basculement pro-inflammatoire</b> avec infiltrat cellulaire (LB ++) et hyperprolifération des cellules synoviales</li> <li>· PR avérée : <b>prolifération ++ des cellules et néoangioplasie</b></li> </ul>
<b>Traitements médicamenteux</b>	
<p>Pour toutes maladies, il existe 2 types de traitements (TTT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>Symptomatique</b> : TTT d'appoint pour réduire la douleur et l'inflammation → <b>Coxibs</b> et <b>AINS</b></li> <li>· <b>TTT de fond</b> : pour obtenir la rémission de la maladie et prévenir l'atteinte ostéo-articulaire, limiter le handicap fonctionnel et les conséquences psycho-sociales et améliorer la qualité de vie du patient</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p><u>Antirhumatismaux d'action lente (ARAL)</u> (Méthotrexate, sels d'or...)</p> <p><u>Biothérapies anti-cytokines</u> contre les principaux médiateurs de l'inflammation (anti-TNFa, anti-IL-1...)</p> <p><u>Biothérapies anti-lymphocytaire</u> (rituximab contre le CD20, abatacept...)</p> </div> <p><u>Cas particuliers</u> : les <b>glucocorticoïdes</b> qui ont un effet symptomatique et un effet de fond (<i>par exemple, la ciclosporine et l'azathioprine</i>)</p>	
<b>AINS et Coxibs</b>	<p>Inhibiteurs sélectifs des Cox : baisse de la synthèse des Prostaglandines (PGs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Cox2</b> : responsable de l'effet inflammatoire avec production de PGE2</li> <li>✓ <b>Cox1</b> : responsable des effets physiologiques avec la production de prostacycline et de thromboxane 2</li> <li>✓ <b>AINS</b> sont non-sélectifs</li> </ul> <p><u>Effets indésirables</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· risque <b>digestif</b> : ulcères gastro-duodénaux, perforations, hémorragies</li> <li>· risque <b>cardio-vasculaires</b> +++ :</li> <li>· risque <b>rénal</b> : possibilité d'insuffisance rénale fonctionnelle</li> <li>· <b>allergie</b> : bronchospasmes et éruptions cutanées possibles</li> <li>· <b>grossesse</b> : CI pendant le 3<sup>ème</sup> semestre de grossesse pour les AINS et pendant toute la grossesse pour les Coxibs</li> </ul>
<b>Corticoïdes</b> → Agonistes des récepteurs nucléaires	<p>Ils ont un rôle (<i>direct ou indirect</i>) dans la régulation de la transcription</p> <p>2 <u>propriétés pharmacologiques</u> principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Anti-inflammatoires/antalgiques</b> : <b>baisse des PGs et des LT</b> et inhibition de l'induction des COX2 et de la voie NF-kB</li> <li>- <b>Immunosuppressives</b> : baisse de la prolifération lymphocytaire</li> </ul> <p><u>Administration</u> par <b>voie générale</b> ++ lors de douleurs inflammatoires (effets corticoïdes &gt;&gt;&gt; effets AINS) → TTT efficace de la <b>douleur, de la raideur et de l'inflammation</b> (si PR établie) et ralentissent les dommages structuraux dans la PR initiale</p> <p><u>Utilisation</u> : lors de <b>poussées évolutives</b>, pendant une période courte, en attendant la mise en place de traitements de fond efficaces.</p>

<b>Corticoïdes</b> (suite)	<p>(Ex : Prednisolone SOLUPRED et Prednisone CORTANCYL)</p> <p><u>Effets indésirables</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>risque d'ostéoporose</b> (si les doses sont <math>\geq 7,5</math> mg/j). Il faut associer le TTT à la vit. D et à du calcium (suivi régulier du patient primordial !)</li> <li>- <b>risque de corticodépendance ++</b> : critère d'insuffisance d'efficacité clinique</li> <li>- <b>EI classiques</b> si le TTT est prolongé</li> </ul>
<b>Méthotrexate (MTX)</b> → traitement de première ligne de la PR	<p><u>Efficacité</u> visible en 3 à 6 semaines</p> <p><u>Administration</u> par voie IM ou IV</p> <p><u>Mécanisme d'action</u> complexe → <b>inhibe la synthèse d'ADN</b> (en inhibant synthèse des bases) → <b>∇ de la prolifération cellulaire</b></p> <p><u>Action</u> anti-inflammatoire</p> <p><u>Risques et EI</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>supplémentation en acide folique</b> nécessaire : toxicité hépatique diminuée</li> <li>· <b>nombreux polymorphismes</b> existants (impact sur l'efficacité ou la toxicité du MTX)</li> <li>· <b>Insuffisance hépatique ou rénale sévère</b></li> <li>· <b>Risque digestif</b> : ce risque peut être ∇ par administration IM et par supplémentation</li> <li>· <b>Risque hématologique</b> due à une myélosuppression qui baisse également par ajout d'une supplémentation + surveillance NFS</li> <li>· <b>Risque hépatique</b> (hépatopathies) qui baisse par ajout d'une supplémentation + surveillance ALAT-ASAT et abstinence d'alcool</li> <li>· <b>Risque pulmonaire</b> : la supplémentation n'a aucun effet : importance de la surveillance clinique (toux ++)</li> <li>et de l'exploration</li> <li>· <b>Grossesse</b> : fort <b>effet tératogène</b> du MTX → contraception obligatoire pour les 2 sexes et arrêt du TTT pendant toute la grossesse</li> </ul>
<b>Anti-TNFa</b> → acteur de l'immunité innée	<p>Fixation des TNF sur son récepteur → 3 événements :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>activation de la voie NF-κB</b> (qui inhibe l'apoptose)</li> <li>· <b>apoptose</b></li> <li>· <b>nécrose programmée</b></li> </ul> <p>Développement d'Ac anti-TNFa toujours plus performants au fil des années</p> <p><u>Administration</u> par voie <b>SC ou IV</b></p> <p><u>Efficacité</u> &gt; à celle du MTX</p> <p><u>EI différents selon les Ac</u> : ex : Ac chimériques ou humanisés : <b>risque d'immunisation secondaire</b> à cause de la partie xénogénique de l'Ac</p> <p><u>EI communs</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>risque infectieux ++</b> (x2)</li> <li>· <b>risque de cancers</b> (x1,5-2) pour les <b>cancers cutanés non mélaniques</b></li> <li>· <b>risque d'IC</b> peuvent aussi entraîner ou aggraver un <b>syndrome démyélinisant</b> (risque x1,3)</li> <li>· <b>grossesse</b> : possibles <b>anomalies cardiaques</b>. Le TTT doit être arrêté 1 à 3 mois avant la conception</li> </ul>
<b>Anakinra (IL-1Ra)</b>	<p><b>IL-1</b> : effets systémiques dans la PR (fièvre, douleur) + rôle important dans la <b>dégradation cellulaire</b></p> <p><b>IL-1Ra</b> : <b>efficacité clinique modeste</b> mais bonne tolérance</p> <p><u>Autres stratégies</u> autour de l'IL-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>piégeage direct</b> de l'IL-1</li> <li>· <b>blocage du récepteur</b> type 1 de l'IL-1</li> </ul>
<b>Anti-IL-6R</b>	<p><b>IL-6</b> : acteur dans la <b>résorption osseuse</b> et dans la <b>régulation lymphocytaire</b></p> <p><b>IL-6R</b> : membranaire ou soluble, utilise la voie de signalisation <b>Jak-Stat</b></p> <p><u>Effets indésirables</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>Risque infectieux</b> : (x1,3) : affections sous-cutanées, arthrite, affections respiratoires, et affections digestives</li> <li>· <b>Troubles métaboliques</b> : conséquences ++ sur le cholestérol</li> <li>· <b>Réactions d'hypersensibilité, neutropénie et élévation des aminotransférases.</b></li> <li>· <b>Grossesse</b> : le TTT doit être arrêté 3 mois avant la conception.</li> </ul>
<b>Abatacept</b>	<p>Modulation directe de l'<b>activation lymphocytaire</b> (agit sur les LT ++)</p> <p><u>Administration</u> par voie IV tous les 15 jours, puis tous les mois</p> <p>Alternative aux anti-TNFa (en cas d'échec)</p> <p>!/ Il s'associe obligatoirement aux MTX</p> <p><u>Effets indésirables</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>Effets post-injection</b> : céphalées, nausées, étourdissements, hyper ou hypotension</li> <li>· <b>Risque infectieux</b> (x 1,9)</li> </ul>

<b>Abatacept</b> (suite)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>Affections respiratoires, urinaires, affections cutanées, digestives</b></li> <li>· <b>Risque pulmonaire</b></li> <li>· Possibles <b>réactions d'hypersensibilité</b> et éventuel lien avec le cancer du poumon</li> <li>· <b>Grossesse</b> : le TTT doit être arrêté 5 mois avant la conception.</li> <li>· <b>!! Ne pas associer Abatacept et anti-TNFa</b> : multiplication de risque d'EI graves</li> </ul>
<b>Rituximab</b> → Ac chimérique anti-CD20,	<p>Cible les <b>CD20 exprimés par tous les lymphocytes B</b> (sauf cellules pro-B et plasmocytes) → entraîne une <b>déplétion lymphocytaire prolongée</b></p> <p><u>Administration</u> en IV (2 perfusions à 15 jours) Bonne alternative au traitement par anti-TNFa.</p> <p><b>!! Il s'associe obligatoirement au MTX</b>, et il est réservé à une <b>PR sévère</b></p> <p>Autres exemples aux effets similaires : <b>Ocrélizumab</b> (Ac anti-CD20 humanisé) et l'<b>Ofatumumab</b> (Ac anti-CD20 humain)</p> <p><u>Effets indésirables</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>risque infectieux</b> (x1,4) : favorise les <b>affections non opportunistes peu sévères, respiratoires et affections à herpes virus et fongiques</b></li> <li>· <b>risque hématologique</b></li> <li>· <b>Risque de décompensation</b> → <b>insuffisance cardiaque</b> (à surveiller !).</li> <li>· <b>Grossesse</b> : le traitement doit être arrêté 12 mois avant la conception.</li> </ul>

<b>II. Ostéoporose</b>	
<b>Généralités</b>	<p><u>Maladie diffuse</u> du squelette responsable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>faible masse osseuse</b> et <b>détérioration de la microarchitecture du tissu osseux</b>, responsables d'une fragilité osseuse</li> <li>· <b>↗ du risque fracturaire</b> (<i>fémur et hanche en 1ers le plus souvent</i>)</li> </ul> <p><u>Enjeu majeur de santé publique</u> car forte prévalence (<i>femmes ont plus de risque de fractures que hommes, avec une survenue spontanée de fractures, ou après un traumatisme de faible énergie</i>)</p> <p>Les <u>localisations préférentielles</u> des fractures ostéoporotiques sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Vertèbres</b></li> <li>- <b>Extrémité supérieure du fémur</b> (FESF)</li> <li>- Extrémité distale de l'avant-bras (<b>poignet</b>)</li> </ul> <p>Nombreux <u>facteurs de risque</u> (<i>le risque d'ostéoporose dépend du capital osseux initial</i>) : Test <b>FRAX</b> → estimation individuelle du risque de fracture, calculable à l'aide d'algorithmes.</p> <p><u>Diagnostic</u> : en fonction des tranches d'âge pour évaluer le capital osseux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>T-score</b> : femme ménopausée et à homme &gt; 50 ans : (Si T-score &gt; -1 : normale – Si -2,5 &lt; T-score ≤ -1 : <b>ostéopénie</b> – Si T-score ≤ -2,5 : <b>ostéoporose</b>)</li> <li>· <b>Z-score</b> : Chez la femme non ménopausée, homme &lt; 50 ans et enfant : (Z-score &gt; -2 =&gt; valeur attendue – Z-score &lt; -2 =&gt; valeur plus basse que celle attendue)</li> <li>· <b>Tomographie quantitative (pQCT)</b> permet d'étudier la micro-architecture de l'os</li> </ul> <p><u>Facteurs de risque</u> d'ostéoporose évalués par <b>DMO/DEXA</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Facteurs de risque classiques</li> <li>- <b>Insuffisance de masse corporelle</b> (<i>IMC &lt; 19 kg/m2</i>)</li> <li>- <b>Sédentarité</b> excessive ou une <b>immobilisation</b> prolongée</li> <li>- <b>Ménopause</b></li> <li>- <b>Carences vitamino-calciques</b> (<i>déséquilibre alimentaire ou trouble comportemental</i>)</li> </ul> <p><u>Pathologies à risque</u> : <b>Hyperthyroïdie, PR, Hyperparathyroïdie...</b></p> <p><u>Facteurs additionnels de risque de chute</u></p>
<b>Physiopathologie</b>	Déséquilibre du remodelage osseux → résorption osseuse ++ → ostéoporose à long terme
<b>TTT médicamenteux</b> – <i>But</i> : obtenir une baisse de la survenue de fracture à 5 à 10 ans Il faut prendre en compte : âge du patient, ATCD et facteurs de risque de fractures associées	
<b>Supplémentation vitamino-calcique</b>	<p>En <u>prévention</u>, en complément pour toute personne &gt; 80 ans</p> <p>TTT de fond</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Apport quotidien de Ca<sup>2+</sup> (800 à 1200 mg de Ca<sup>2+</sup>) : <i>mesures diététiques par ex</i></li> <li>· Apport de vit. D (<i>différents types de supplémentation</i>)</li> </ul>
<b>TTT hormonal de la ménopause</b>	<p>Si la ménopause est mal tolérée ou si troubles climatiques avec conséquences sur la qualité de vie</p> <p><u>Ex</u> : oestradiol en patch avec progestérone micronisée</p> <p><b>!!</b> risque de cancer du sein, thrombo-embolique et coronarien</p>

<b>TTT anti-cataboliques</b>	<p><u>SERMs</u> ; modulateurs sélectifs des Rc au œstrogènes. Tissus spécifique, ils ont un effet agoniste dans l'os et antagoniste dans le sein  → <b>EI</b> : vasculaires, généraux et thrombo-emboliques</p> <p><u>Biphosphonates</u> : mimétismes du pyrophosphate. Inhibiteur de la minéralisation avec dégradation des cristaux d'hydroxyapatite entre autre. √ du risque de fracture vertébrale, non vertébrale et fémorale</p> <p><u>Dénosumab</u> : Ac humains anti-RANKL. Blocage de l'ostéoclastogénèse. Efficacité ++ chez femmes ostéoporotiques et permet de limiter la perte osseuse  → <b>EI</b> : cutanés, digestifs, infectieux, autres (<i>cataracte, musculo-squelettiques...</i>)</p>
<b>TTT anaboliques : Tétriparatide et PTHrp</b>	<p>Efficacité ++  √ de risque de fractures vertébrale et non vertébrale (<i>pas d'effet démontré sur la fracture fémorale</i>)</p> <p><u>Injection</u> quotidienne par voie SC, durée de TTT limité à 24 mois</p> <p><u>Réservés</u> aux patients à haut risque de fracture ou si intolérance aux autres TTT  → <b>EI</b> : réactions allergiques post-injection, réactions musculaires, réactions au site d'injection, réactions biologiques (<i>hypercalcémie</i>)</p> <p>L'ostéoporose peut être féminine, masculine ou cortisonique → TTT spécifiques à chacun (certains TTT fonctionnent pour les 3 types)</p>

<b>III. Arthrose</b>	
<b>Généralités</b>	<p>+ fréquente des affections ostéo-articulaires (+ de 15 millions en Europe) → source majeure de handicap</p> <p><u>Prévalence</u> √ avec âge : <i>vieillesse pathologique</i></p> <p>Maladie dégénérative multifactorielle. Atteinte articulaire souvent limitée à 1 ou qq articulations → touche le genou puis la hanche ...</p> <p><u>Facteurs de risques nombreux</u> : âge, obésité, traumatismes articulaires, sexe ... et <u>facteurs génétiques</u></p>
<b>Physiopathologie</b>	<p><u>Au départ</u> : <b>maladie exclusive du cartilage</b>, <i>cependant les atteintes osseuses sont fréquentes.</i></p> <p><u>A l'origine</u> d'une destruction du cartilage, fissuration du ménisque, épaissement de la capsule synoviale, inflammation importante de la synoviale, prolifération anarchique osseuse : <b>ostéophyte</b></p> <p><u>Rupture</u> de l'équilibre destruction/formation de cartilage (<i>cytokines et facteurs de croissance en déséquilibre</i>)</p>
<b>Traitements médicamenteux – Prise en charge symptomatique ++ → TTT douleur et inflammation</b>	
<b>Antalgiques de palier I</b>	<p><u>Paracétamol</u> : inhibiteur fonctionnel des Cox → √ synthèse de PGs.</p> <p>Ptés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques. Antalgique de 1<sup>ère</sup> intention  → <b>EI</b> : dig et rénaux faibles et innocuité chez femme enceinte</p> <p><u>AINS et Coxibs</u> : posologie + faible que dans PR  → <b>EI</b> : dig, rénal (<i>chez personnes âgées ++</i>) et cardio-vasculaire</p>
<b>Antalgiques de palier II</b>	<p>Agonistes morphiniques faibles (<i>dihydrocodéine, codéine et tramadol</i>) → stimulent les Rc opioïdes μ et bloquent la transmission des influx nociceptifs</p> <p><u>Triple impact sur douleur</u> : √ <b>sensibilité aux stimuli nociceptifs</b>, √ <b>de la réaction à la douleur</b>, <b>modification de la perception centrale douloureuse</b>  → <b>EI</b> : dig, généraux, respiratoires, risque de dépendance, majoration du risque convulsif</p>
<b>AASAL : anti-arthrosiques d'action lente</b>	<p>Nombreux,  Effets clinique modérés, tardifs et souvent controversés mais la tolérance est excellente  → <b>EI</b> : peu nombreux et variables selon AASAL</p>

<b>IV. La goutte</b>	
<b>Physiopathologie</b>	<p>Maladie inflammatoire : déposition de cristaux de monosodium d'urate dans les tissus et liquides extracellulaires : arthrite aiguë → arthrite chronique → tophus (<i>néphropathies goutteuses avec lithiases urinaires</i>)</p>
<b>Traitements médicamenteux – But pour le goutte aiguë → soulager la douleur et √ l'inflammation</b>	
<b>AINS</b>	<p>Action rapide, efficace et bonne tolérance  TTT de 1<sup>ère</sup> intention</p>
<b>Colchicine</b>	<p>Effets 2ndaires ++  Anti-inflammatoires sur cellules endothéliales, PNN ...  Dose maximale : 8mg</p>
<b>Corticostéroïdes</b>	<p>Administration per os, IM, ponction articulaire et infiltration  Bonne alternative avec peu de CI absolues  Association à la colchicine pour prévenir l'effet de rebond</p>
<p>La goutte peut devenir chronique. Son TTT se base sur des mesures préventives pour corriger des facteurs aggravants. Prescription d'un régime riche en purines et sans alcool  TTT : allopurinol : très peu d'effets 2ndaires et corrige les symptômes en quelques semaines.</p>	