Maladies rhumatismales et agents anti-rhumatismaux: des pathologies aux traitements (avec la pharmacologie des "Dmards").

- Rhumatismes dégénératifs
  - arthrose
- Rhumatismes abarticulaires et d'origine rachidienne
  - épicondylites, tendinites, syndromes lombaires...
- Rhumatismes inflammatoires
  - rhumatisme articulaire aigu
  - polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatismes métaboliques
  - goutte

Arthrose *

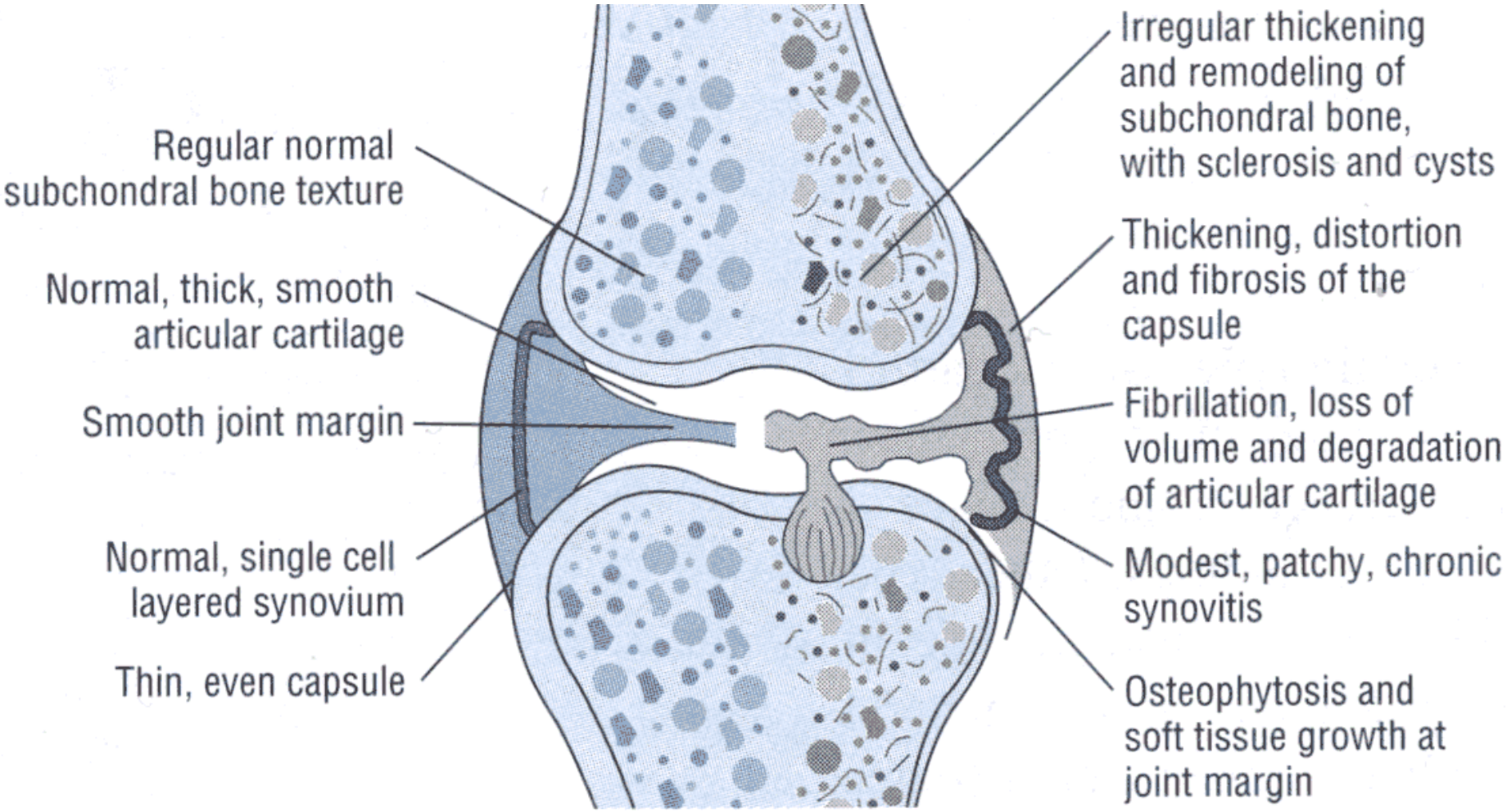
- perte de souplesse des articulations, gonflement et douleur pour des activités normales.
- faible inflammation mais forte dégradation du cartilage articulaire
- affecte principalement les articulations soumises à efforts mécaniques (périphériques et axiales)
- très fréquente en fonction de l'âge (~ 50 % > 65 ans et ~100 % > 75 ans...)
- facteurs de risque:
  - obésité (genoux **, hanche, ...),
  - traumatismes (accidentels ou liés au travail; activités sportives intenses [lésions localisées]),
  - facteurs génétiques (femme > homme; formes juvéniles par anomalie du procollagène type II, ...)

---

* appelée (erronément) osteoarthritis en anglais

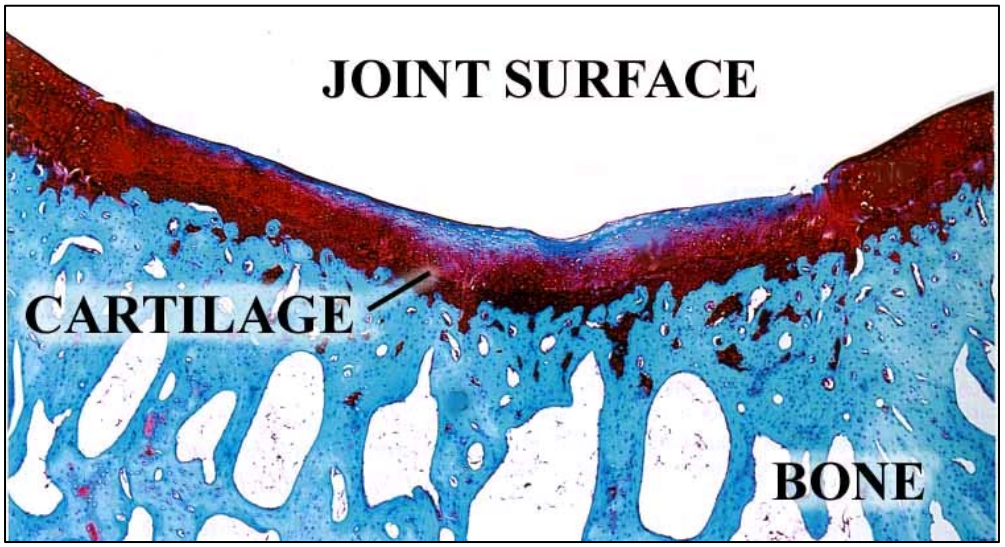
** voir cas-vignette (Felson et al., Osteoarthritis of the knee, N Engl J Med 2006;354:841-8. (disponible sur i-campus)

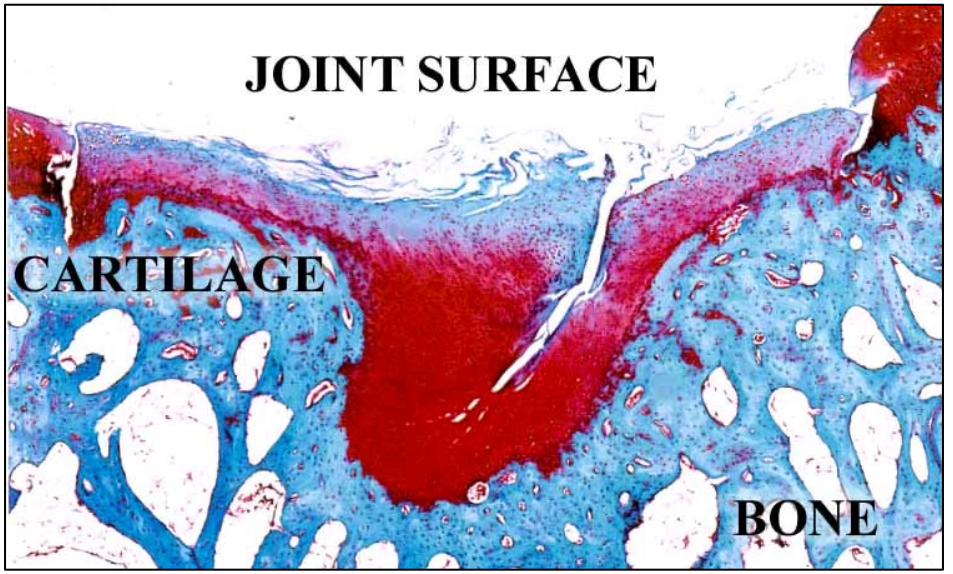
Comparaison entre articulation normale et arthrosique



Dipiro, fig. 84.2

Altérations du cartilage: aspects microscopiques ...

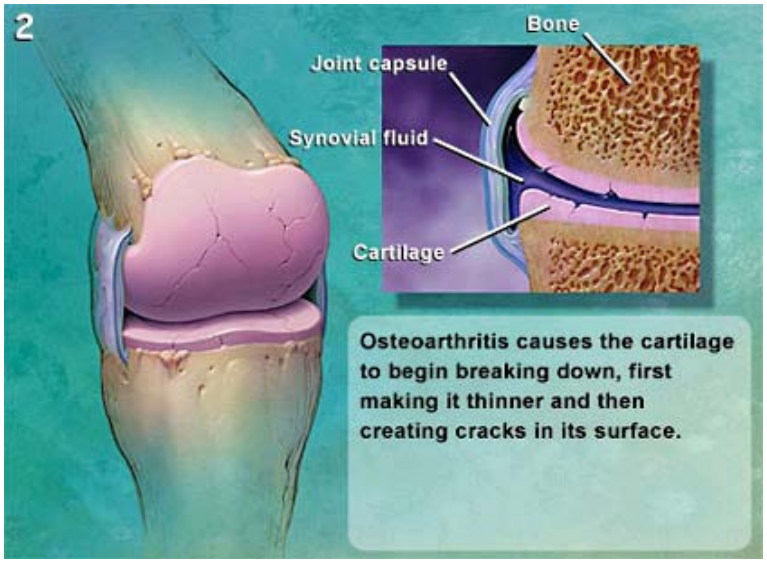


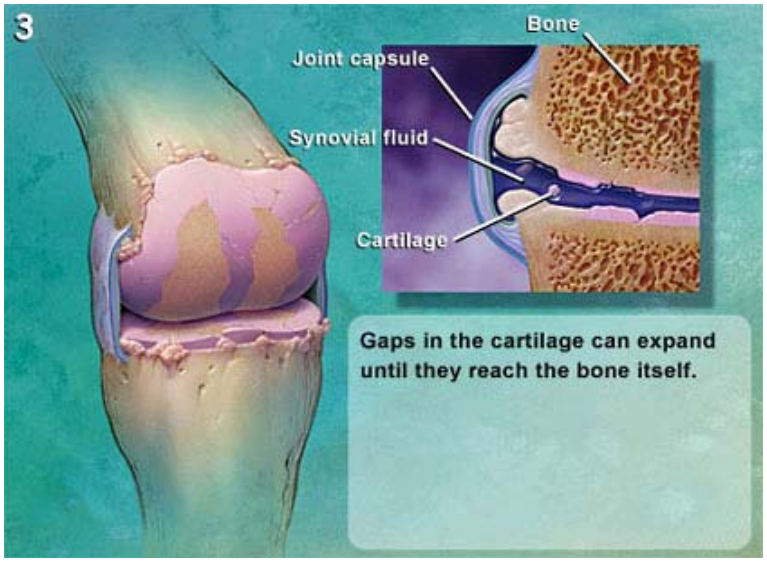


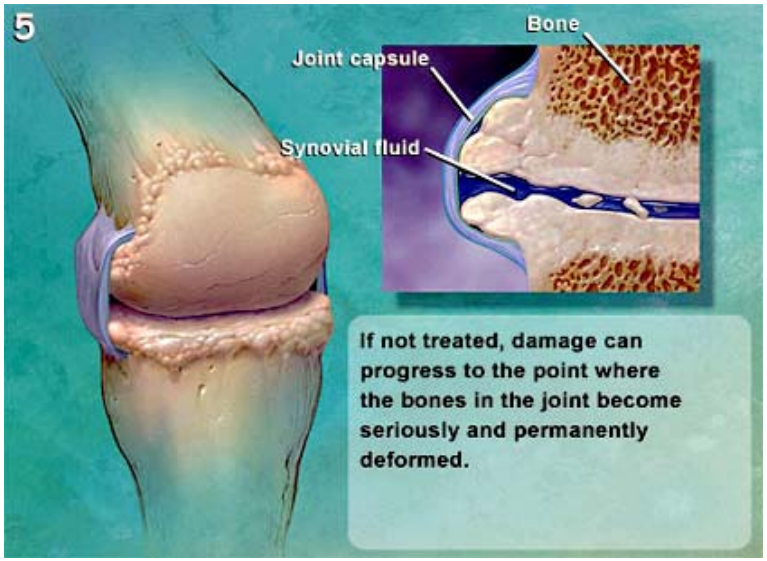
arthrose = osteoarthritis en anglais

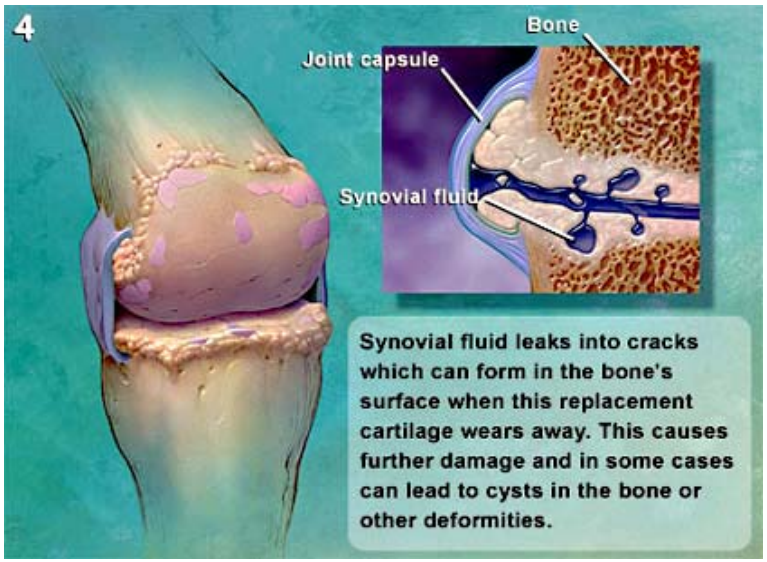
http://www.davidlnelson.md/Osteoarthritis.htm

Progression des altérations macroscopiques



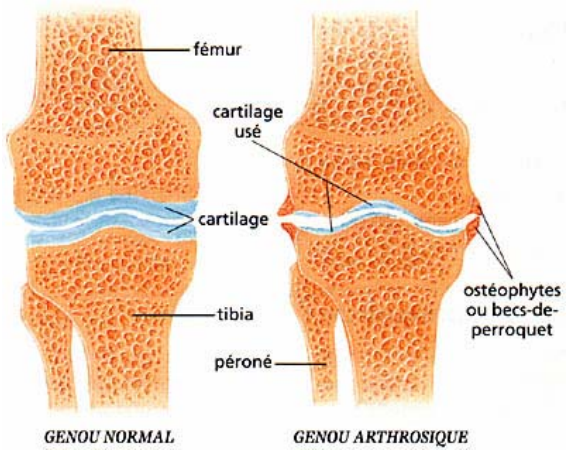






http://www.davidlnelson.md/Osteoarthritis.htm

Arthrose: images radiographiques...



🡐 genou...

doigts, main

🡓 colonne cervicale

Arthrose: facteurs contributifs

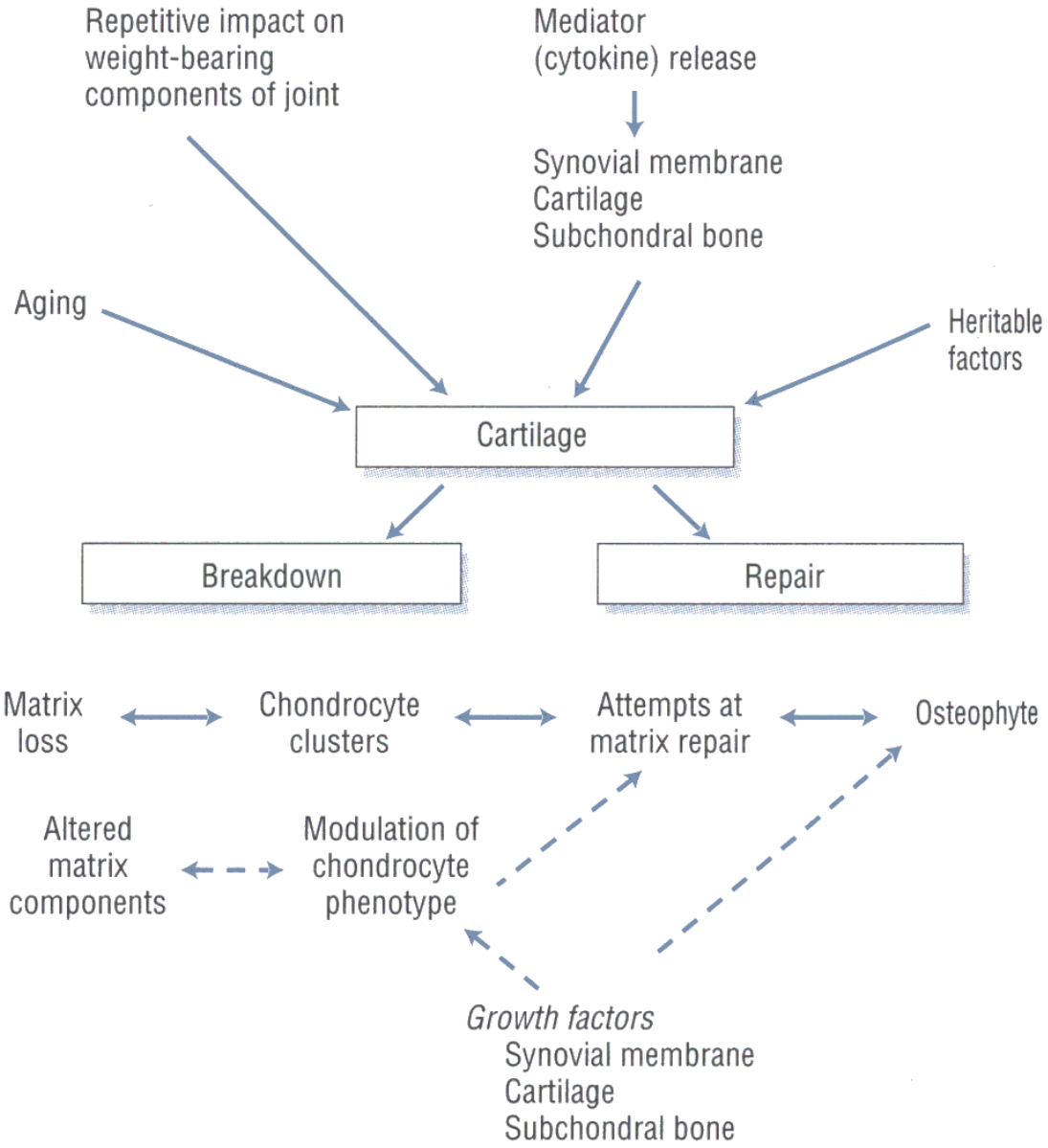


FIGURE 84–4. Factors contributing to the evolution of osteoarthritis. *(From Hamerman D. The biology of osteoarthritis. N Engl J Med 1989;320: 1322–1330, with permission.)*

Dipiro, fig. 84.4

Arthrose: buts du traitement ...

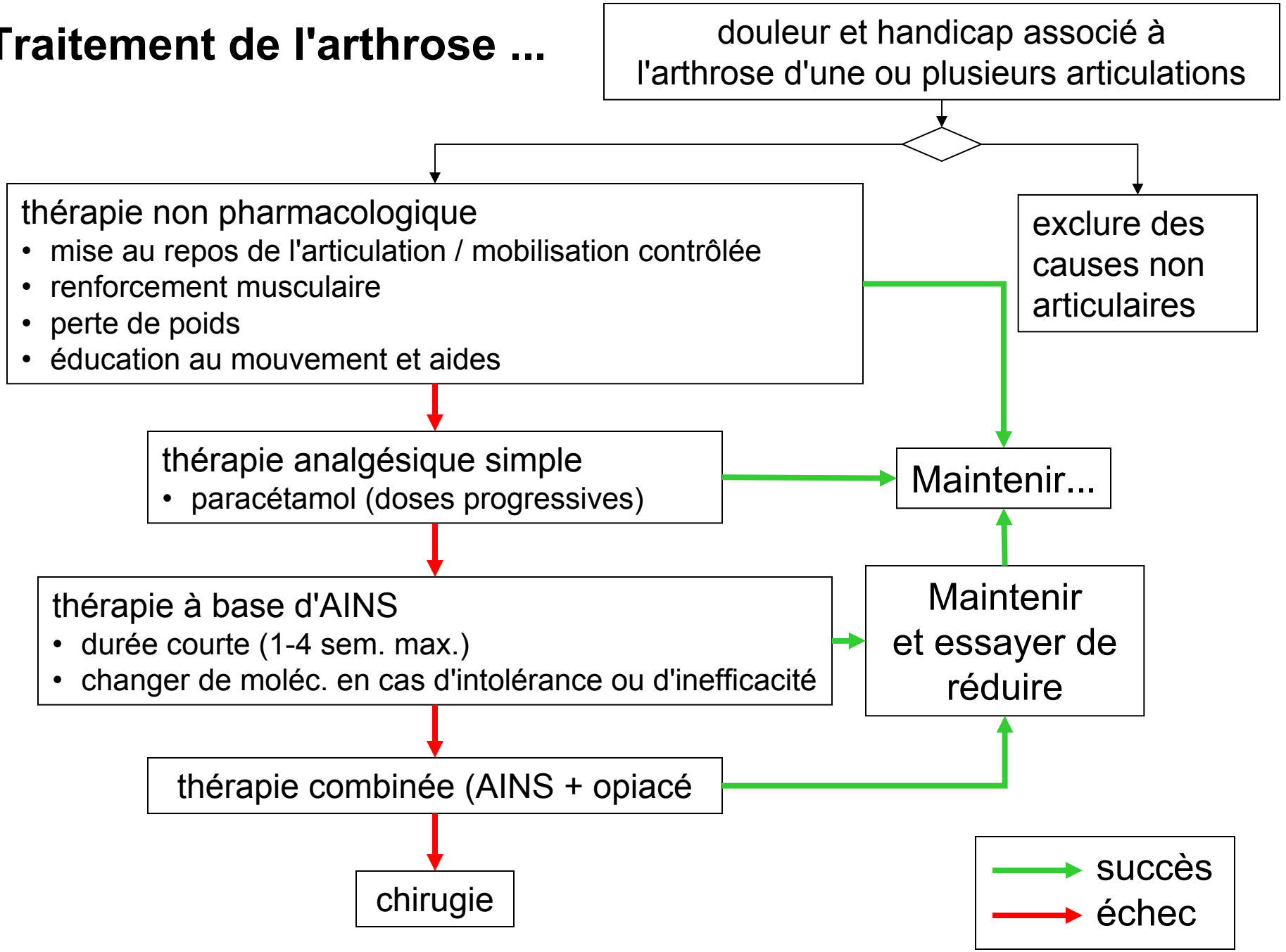
Sachant que

- les lésions sont irréversibles
- la douleur est l'élément essentiel dont se plaignent les patients
- que les patients ont tendance à l'immobilité (pour minimiser la douleur)

les buts essentiels du traitement seront donc

- une **éducation du patient et de son entourage** pour accepter et adapter la vie à la situation
- lutter contre la **douleur** et l'**ankylose**
- **préserver** les articulations non atteintes et limiter la progression au niveau des articulations atteintes
- **minimiser** les handicaps

Traitement de l'arthrose ...



Autres traitements médicamenteux de l'arthrose ...

- **corticoïdes:**
  - ➢ action anti-inflammatoire importante mais effets secondaires graves ...
  - uniquement en injections locales en cas de douleur très importante…
- **chondroïtine sulfate, glucosamine, méthylsulfonylméthane...:**
  - ➢ peu d'évidence objective globale d'efficacité (mais très probablement effect placébo important)…
  - condroïtine sulfate: diminution de la douleur et de l'inflammation et amélioration du fonctionnement des articulations; réduction possible des doses d'AINS.
  - glucosamine: serait efficace contre la douleur modérée *, mais pas encore de preuve satisfaisante montrant que la glucosamine puisse restaurer le cartilage endommagé.
- **AINS par voie locale** (gels, crêmes, sprays ...):
  - ➢ efficacité discutable sauf pour petites articulations et/ou en cas d'inflammation superficielle importante (traumatismes)

---

* voir étude clinique (Clegg et al., Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis, N Engl J Med 2006;354:795-808) (disponible sur i-campus)

Attention aux publicités ...

http://www.phytoforme.com/curearticuline.html

Accueil

PHYTO FORME
La Nature vous veut du bien

CURE ARTICULINE de Phytoforme.com

Composition de la Cure Articuline :
Cliquez ici

Les douleurs articulaires, le mal au dos, les rhumatismes... ne sont plus une fatalité.

Une personne sur 4 atteinte d'arthrose s'estime mal soignée. Si certains veulent des traitements : anti-inflammatoires, infiltrations... c'est leur choix ! Vous avez un résultat d'un côté et vous vous détraquez de l'autre. Les effets secondaires peuvent être plus graves et plus gênants (perte du goût, constipation, sécheresse buccale, irruption interne ou externe de boutons, d'eczémas...) que la douleur elle-même. C'est pourquoi par les plantes avec des solutions naturelles, sans effets secondaires, on agit non seulement sur la douleur mais favorise aussi la reconstitution du cartilage détruit au fil des ans.

PRENEZ LA DECISION D'ETRE RESPONSABLE DE VOTRE SANTE ! Oui, il est vraiment possible d'apporter en douceur, UNE AIDE A VOS ARTICULATIONS.

Nous avons mis au point un **PROGRAMME** efficace qui va vous permettre, vous qui souffrez de **MAL AU DOS, ARTICULATION DOULOUREUSE, FRAGILITE OSSEUSE...** de retrouver une vie plus agréable, sans douleurs grâce au programme Articuline qui va nourrir vos os et améliorer votre souplesse.

PRENEZ LA DECISION DE NE PLUS SOUFFRIR ! Oui il est vraiment possible de soulager vos douleurs.

Attention aux publicités ...

http://www.phytoforme.com/curearticuline.html

Accueil

PHYTO FORME
La Nature vous veut du bien

CURE ARTICULINE
de Phytoforme.com

Composition de la Cure Articuline :
Cliquez ici

File Edit View Go Bookmarks Tools http://www.phytoforme.com - Cure produits nat

Bambou Tabashir :
c'est un roseau originaire d'Inde. Son exsudat récolté sur les noeuds des tiges contient près de **70% de silice**. C'est un puissant reminéralisant qui a une action bénéfique sur les articulations. Il stimule la synthèse du collagène contenu dans les tissus osseux et conjonctifs, et facilite ainsi **la reconstitution du cartilage** détruit au cours des maladies articulaires. C'est un lubrifiant naturel des articulations qui réduit les frottements douloureux.

Done

Une personne su
anti-inflammatoires
l'autre. Les effets s
buccale, irruption ir
plantes avec des s
aussi la reconstituti

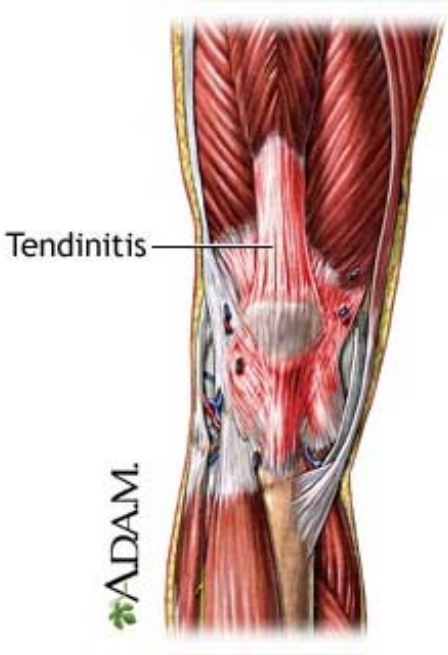
PRENEZ LA D
vraiment pos

Nous avons mis au

DOS, ARTICULATION DOULOUREUSE, FRAGILITE OSSEUSE... de retrouver une vie plus agréable, sans douleurs grâce au programme Articuline qui va nourrir vos os et améliorer votre souplesse.

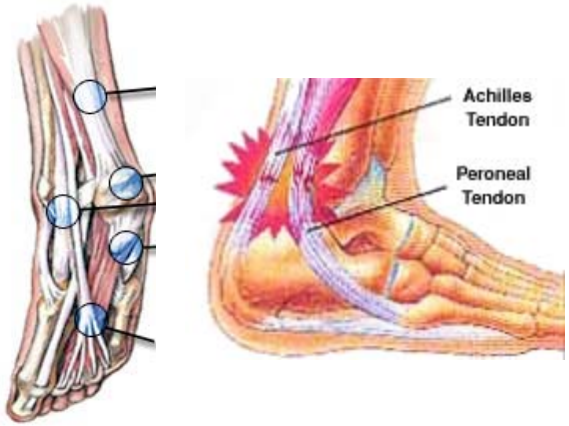
PRENEZ LA DECISION DE NE PLUS SOUFFRIR ! Oui il est vraiment possible de soulager vos douleurs.

Rhumatismes abarticulaires: tendinites



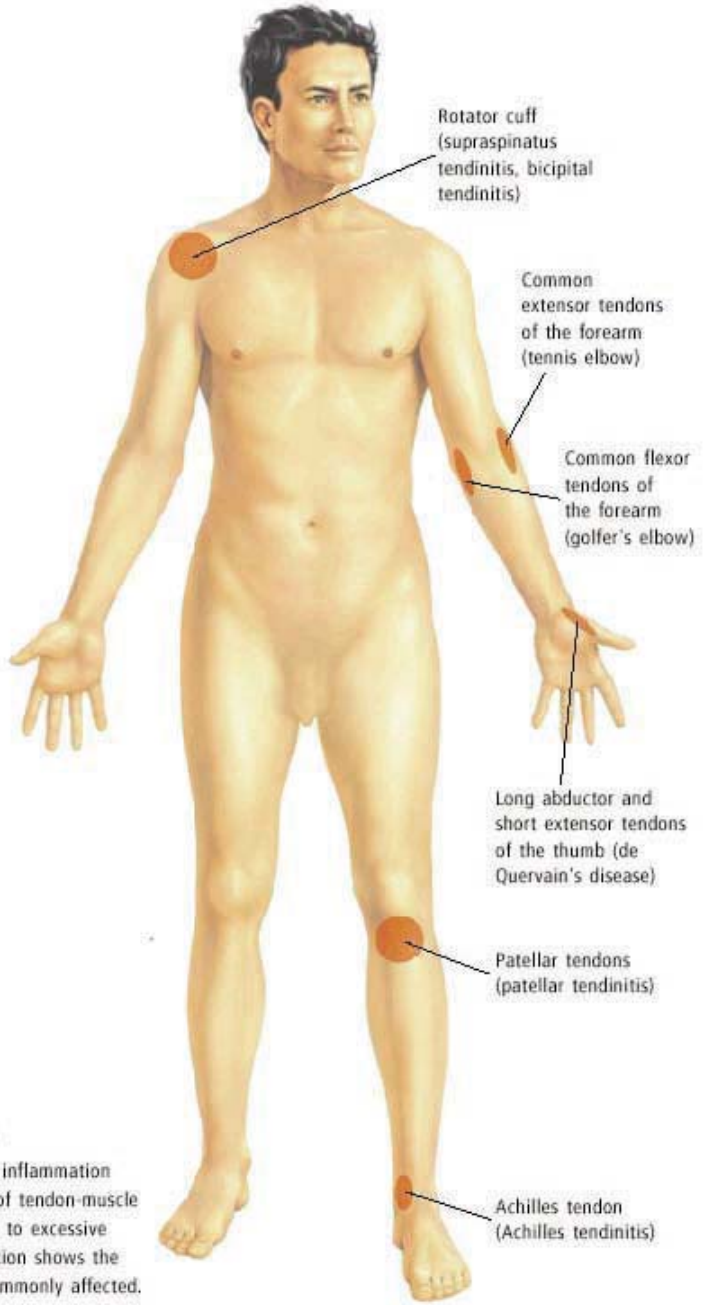
Tendinitis: inflammation, irritation, and swelling of a tendon, which is the fibrous structure that joins muscle to bone.

Example: tendinitis pain in the knee is located in the front of the knee. The pain gets worse when going up and down stairs or inclines. Tendinitis knee pain can happen in runners, skiers, and cyclists.



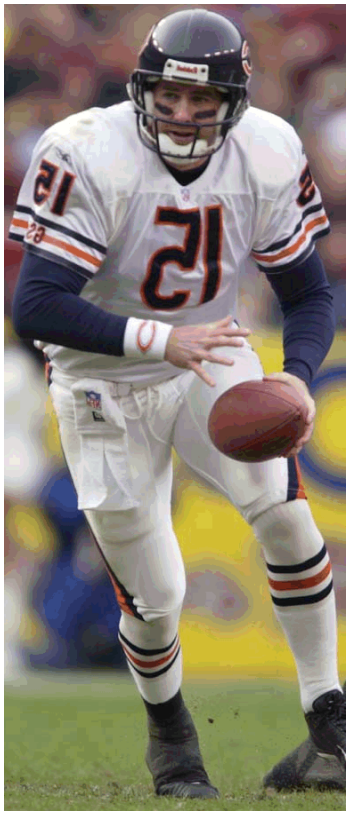
Achilles tendinitis ...is an inflammation (swelling) of the tendon, which usually occurs as a result of overuse injury. Basketball players are the most susceptible to Achilles tendinitis because of the frequent jumping. Any activity requiring a constant pushing off the foot, such as running or dancing, may result in swelling of the tendon.

Localisation fréquentes des tendinites ...



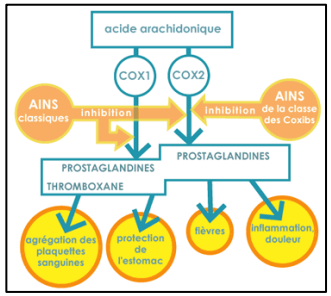
Tendinitis

Tendinitis is the inflammation of tendons and of tendon-muscle attachments due to excessive use. The illustration shows the tendons most commonly affected.

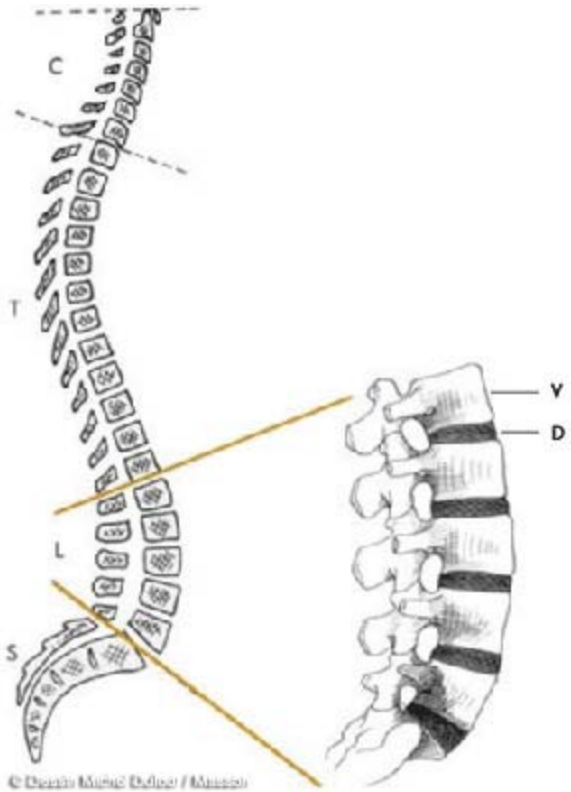


Rhumatisme abarticulaire: traitements

- immobilisation / soutien
  (glace en cas d'inflammation importante localisées [traumatismes])
- traitements physiothérapeutiques / glace (si inflammation importante et traumatisme récent)
- **anti-inflammatoires (AINS) pour une durée courte ...** (+/- myorelaxants [benzodiapépines / méphénésine])
- injections de corticoïdes si douleur/inflammation localisée
- rééducation / mise à l'abri des traumatismes / renforcements musculaires



Syndromes d'origine rachidienne: Lombalgies ...



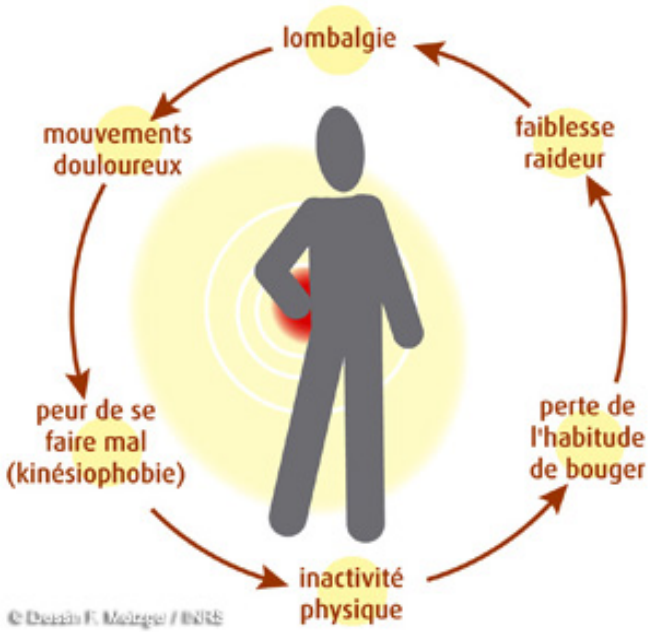
Un symptôme courant, les douleurs lombaires (ou lombalgies) constitue un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés, et leur coût va croissant. 70% des personnes ont au cours de leur vie au moins un épisode lombalgique, qui peut être en partie lié au travail.

Douleurs siégeant au niveau des vertèbres lombaires

- dans 95% des cas, l'origine est mal identifiée (lombalgie commune) et il peut n'y avoir aucune anomalie identifiable ni sur les radiographies ni aux examens biologiques.
- dans 5% des cas, la cause est une affection définie : hernie discale, tumeur, fracture, rhumatisme inflammatoire, infection…

http://www.inrs.fr/

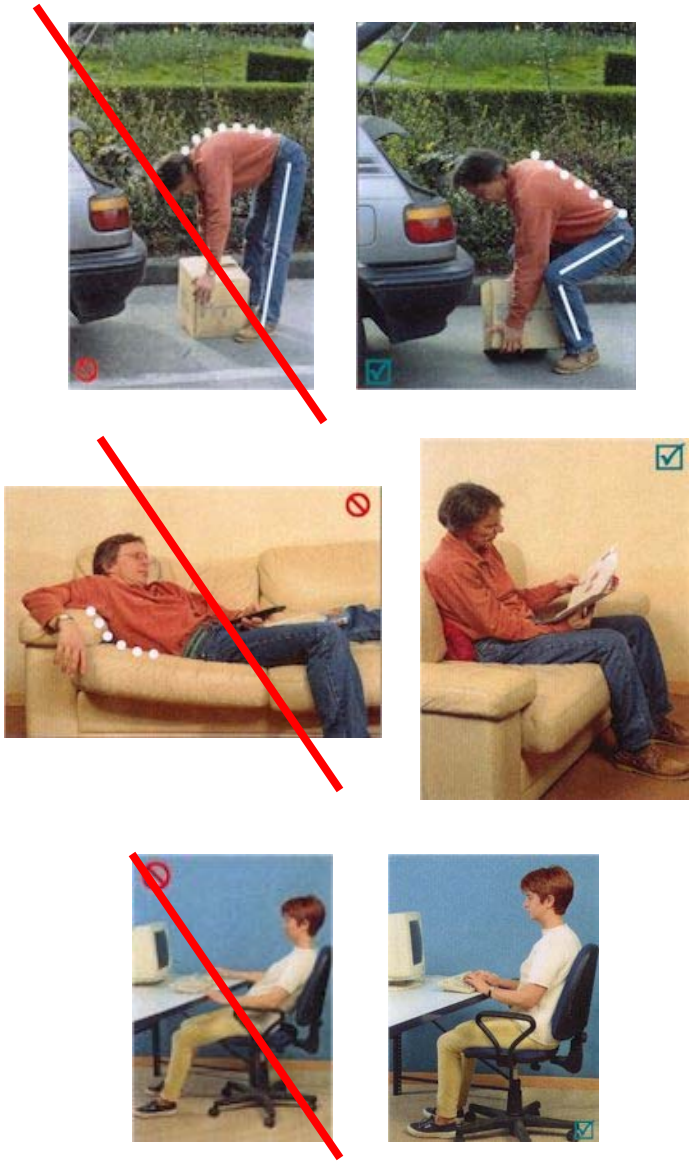
Lombalgies : le problème et les traitements...



http://www.inrs.fr/

- Il n'existe pas de traitement unique des lombalgies du fait de la diversité des formes et de leur origine.
- Dans 90% des cas, la guérison est spontanée en quelques jours. **Il faut parfois traiter la douleur pour rester actif (paracétamol +/- antalgiques à action centrale).**
- **Un traitement anti-inflammatoire peut être associé aux antalgiques.**
- Les thérapies physiques doivent être strictement adaptées à chaque patient en fonction d'un bilan clinique et fonctionnel.
- Dans des cas précis (hernie discale avec sciatique paralysante) la chirurgie s'impose.
- en cas d'atteinte des racines nerveuses, envisager la **possibilité de douleurs neuropathiques** (➔ tricycliques)

Lombalgies : le problème et les traitements...



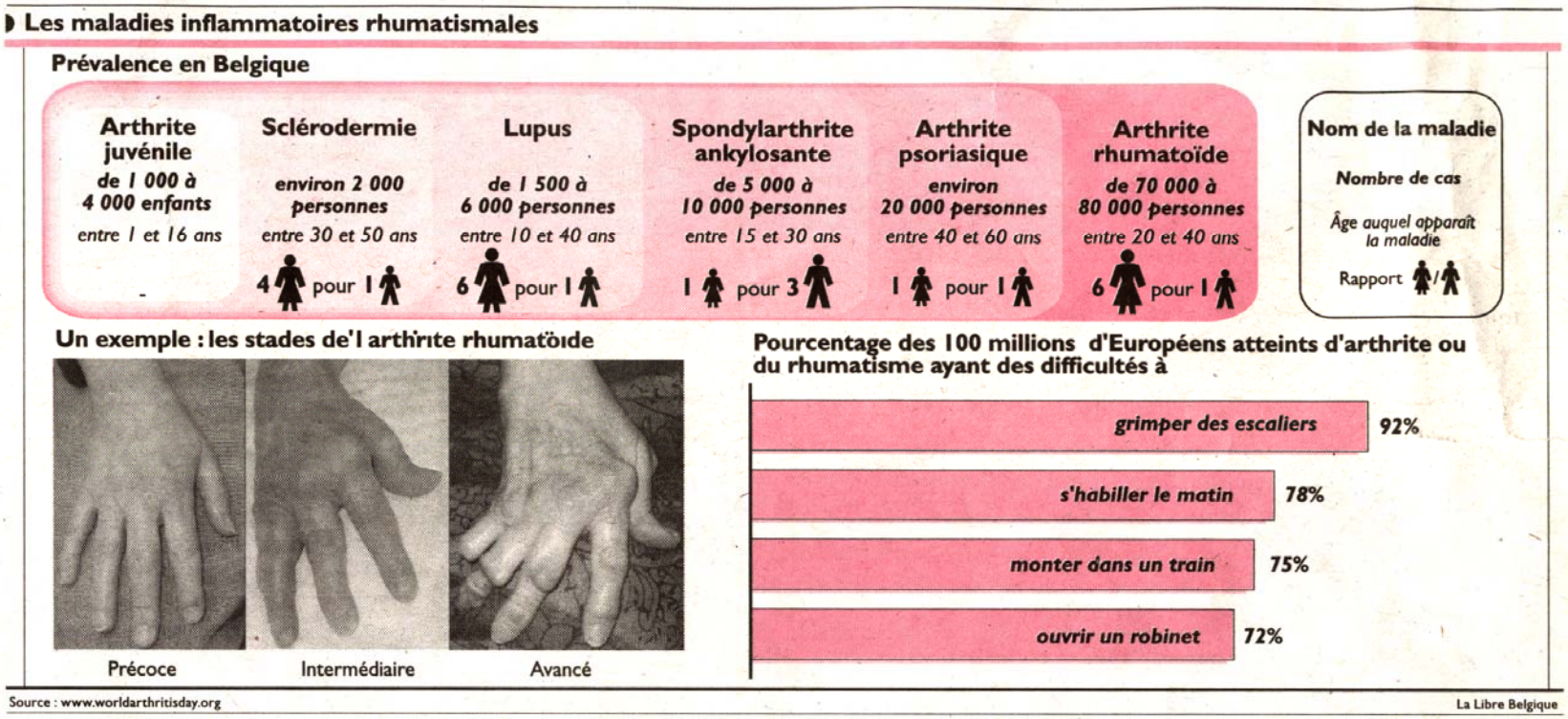
La **prévention** est un élement important ...

- Eviter l'excès de poids qui fatigue inutilement le dos et écrase les disques intervertébraux.
- Apprendre les gestes adéquats pour porter un enfant, soulever une charge, etc...
- Apprendre à verrouiller son dos pour le protéger en cas d'efforts
- Se constituer une ceinture de muscles, véritable armure protectrice du mal de dos.
- Faire une activité physique régulière pour lutter contre la sédentarité.

http://www.ulb.ac.be/erasme/edu/dos/

Rhumatismes inflammatoires

- rhumatisme articulaire aigu
  (fièvre rhumatismale)
- polyarthrite rhumatoïde
  (polyarthrite chronique évolutive)
- arthrite chronique juvénile, sclérodermie, Lupus, spondylarthrite ankylosante
- arthrite psoriasique
- ...



Rhumatisme articulaire aigu ...

- symptômes articulaires (polyarthrite migratoire), atteinte cardiaque (cardite, faisant la gravité de la maladie); chorée (signes neurologiques); nodules sous cutanés (rares) et érythème marginé.
- agent pathogène responsable: streptocoque hémolytique (1931)
- réaction automimmune stimulée par une communauté antigénique (dysfonctionnement immunitaire): La cible n'est plus uniquement le germe mais l'organisme du patient (synoviales articulaires, coeur).
- atteint les enfants âgés de plus de 4 ans, les adolescents et les adultes jeunes
- incidence actuelle très faible (incidence nationale annuelle pour 100.000 enfants en France: 0,08 en 1995, 0,14 en 1996 et 0,15 en 1997; http://www.rnsp-sante.fr/).

➢ le traitement systématique de toute pharyngite ou angine par l'antibiothérapie est donc à discuter (prévention de RAA "virtuel" vs. émergence de résistance)

Rhumatisme articulaire aigu: traitement ...

- Traitement curatif
  - stériliser le foyer streptococcique (pénicilline G [500 000 UI/kg/jour pendant 10 jours] ou benzathine pénicilline [1.200 000 UI si > 30 kg; 600 000 UI < 30 kg]; en cas d'allergie: macrolide (50 mg/kg/jour).
  - traitement antiinflammatoire
    - corticothérapie (prednisone 2 mg/kg [max.: 80 mg / 24 h) pendant 6 semaines, suivi d'arrêt progressif en 2 à 3 mois
    - acide acétylsalicylique: 4-6 g/jr (effet ant-inflammatoire !!) sous forme galénique appropriée (enrobage gastro-résistant)
- Prévention secondaire
  - amydalectomie, traitement ou avulsion des dents mortifées
  - pénicillinothérapie au long cours (5 ans en l'absence de cardite; le plus longtemps possible si cardite associée).

Département de cardiologie
CHU Besançon, France
http://www.besancon-cardio.net

Arthrite rhumatoïde *

- inflammation/prolifération du tissu synovial ("pannus" envahissant le cartilage) associée à une libération de cytokines, de prostaglandines, de formes activées de l'oxygène et d'enzymes lysosomiaux .... (macrophages / neutrophiles):
- évolution lente vers une inflammation chronique avec perte du cartilage et déformation importante de de l'articulation

---

- 1-2 % de la population (femmes > hommes)
- début vers 30-40 ans
- prédisposition génétique / facteurs environnementaux (mal. infectieuse ?)

---

* aussi appelée polyarthrite rhumatoïde (*Rhumatoid arthritis*)

Arthrite rhumatoïde: altérations des articulations

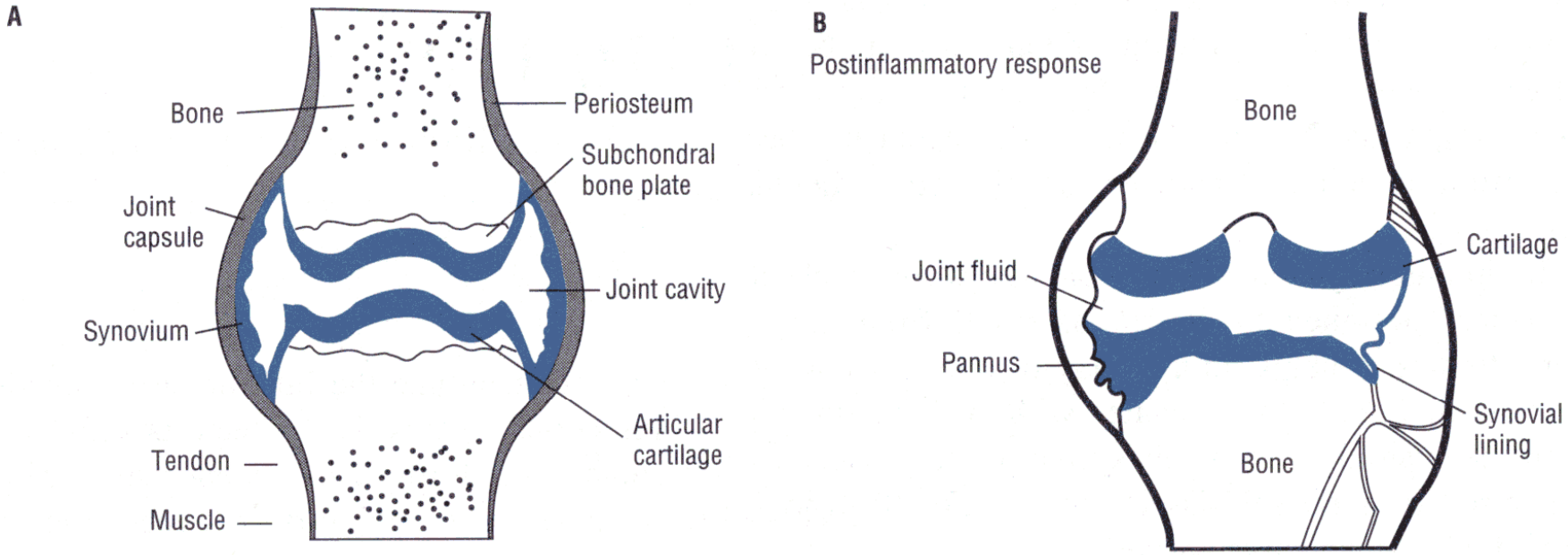
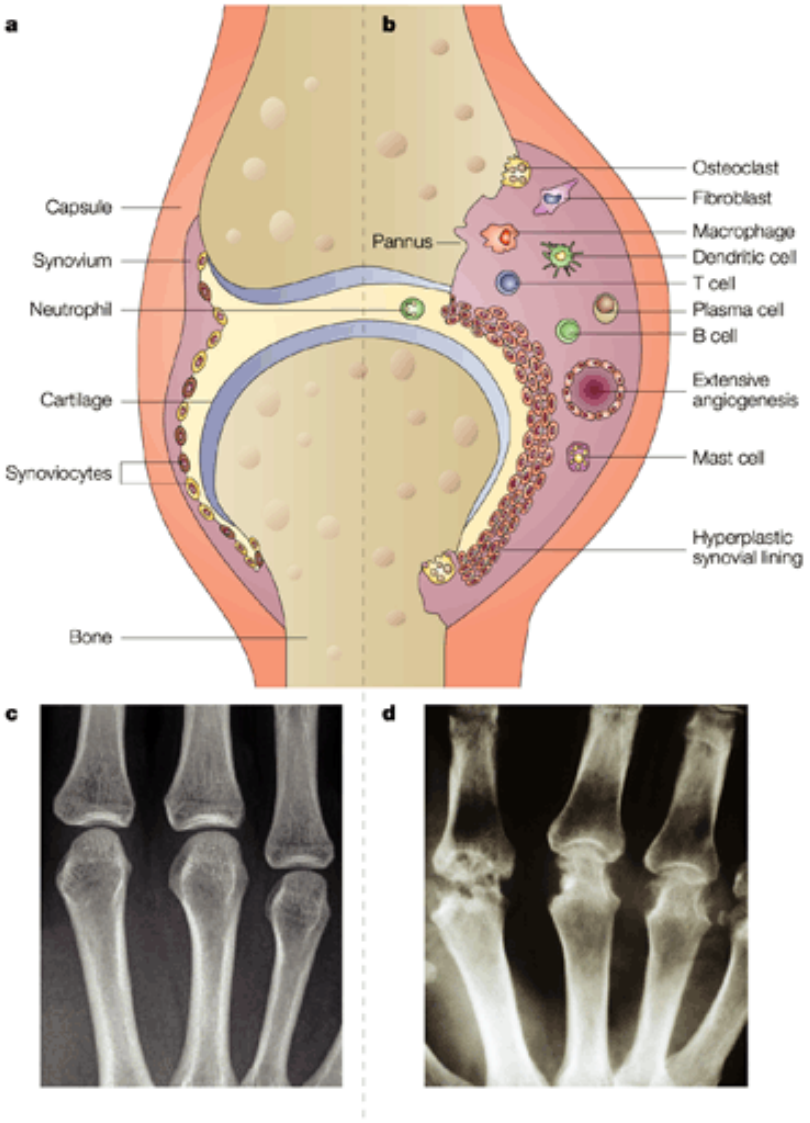


FIG. 83–1. A. Schematic diagram of a normal diarthrodial joint. **B.** Schematic diagram of a knee joint with active rheumatoid arthritis showing pannus invading and destroying the cartilage and bone. *(Reproduced from the Arthritis Foundation Allied Health Professions Teaching Slide Collection, Copyright © 1980, with permission.)*

Dipiro, Fig. 83.1

Arthrite rhumatoïde: altérations des articulations



Nature Reviews | Drug Discovery

Arthrite rhumatoïde vs. arthrose: distribution des lésions

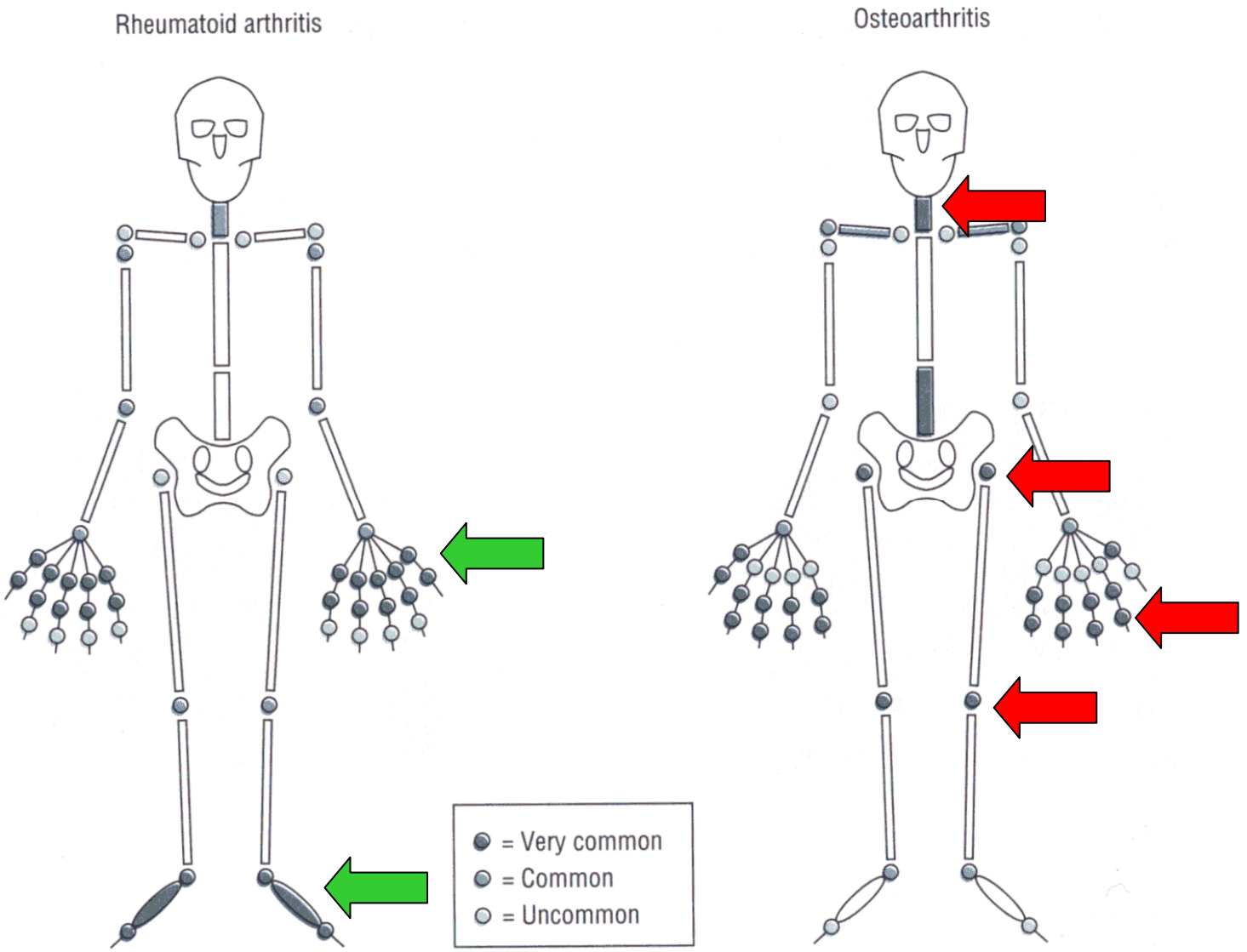


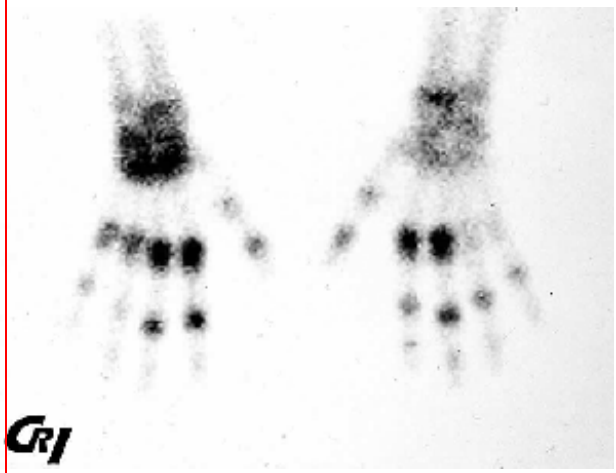
FIGURE 83–3. Patterns of joint involvement in rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Dipiro Fig. 83.3

Arthrite rhumatoïde: aspects macroscopiques, scintigraphiques et radiologiques

Déformation du pouce dite en Z; synovite des articulations métacarpophalangiennes avec subluxation et déviation en coup de vent cubital des doigts.

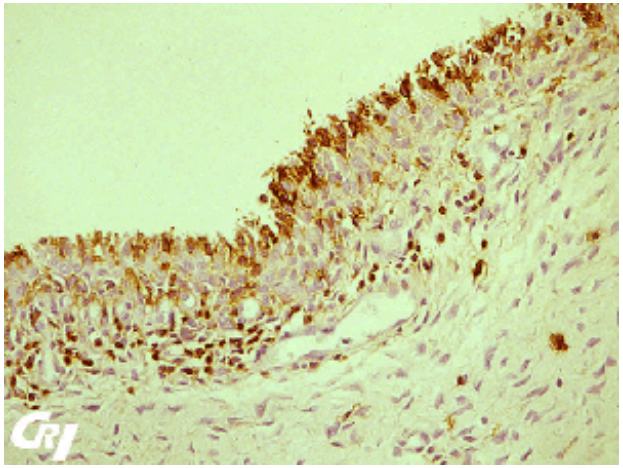
Lésions bilatérales de carpite à tendance fusionnante – Multiples arthropathies articulations métacarpophalangiennes et phalangiennes proximales



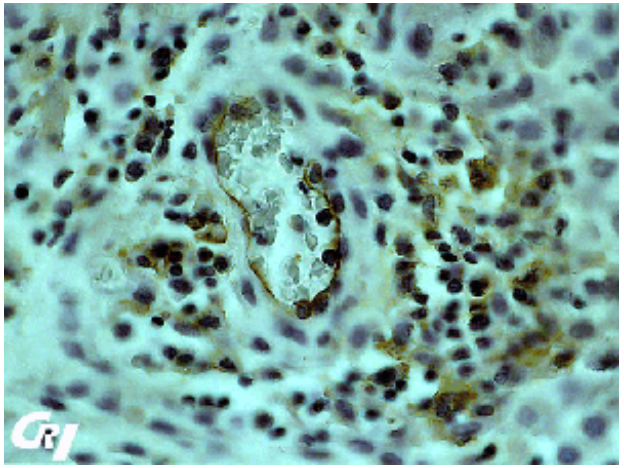
Scintigraphie aux bisphosphonates technétiés: hyperfixation prédominante aux poignets, aux articulations métacarpophalangiennes et phalangiennes proximales (absence d'hyperfixation en regard des distales).

http://www.cri-net.com
Pr R.M. Flipo, C.H.R.U. Lille

Arthrite rhumatoïde: aspects microscopiques



hyperplasie et prolifération des cellules sinoviales (pluristratification). Posivité de l'immunomarquage anticathepsine



infiltrat de cellules principalement mononucléées - Formation vasculaire avec positivité de l'immunomarquage anti-ICAM-1

http://www.cri-net.com
Pr R.M. Flipo, C.H.R.U. Lille

Arthrite rhumatoïde: pathogénie probable et cibles thérapeutiques potentielles

association with HLA-DR4 is believed to play a major role

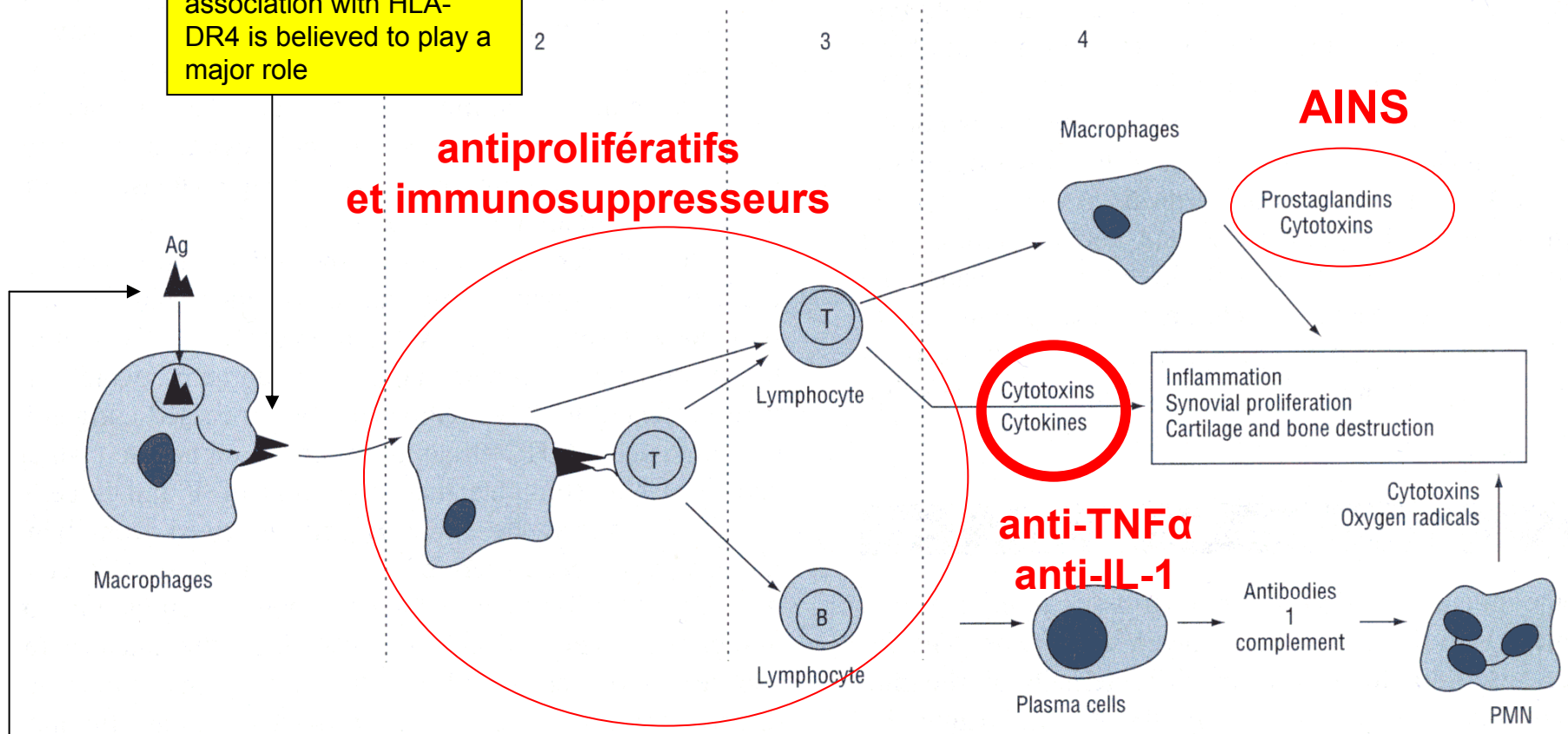
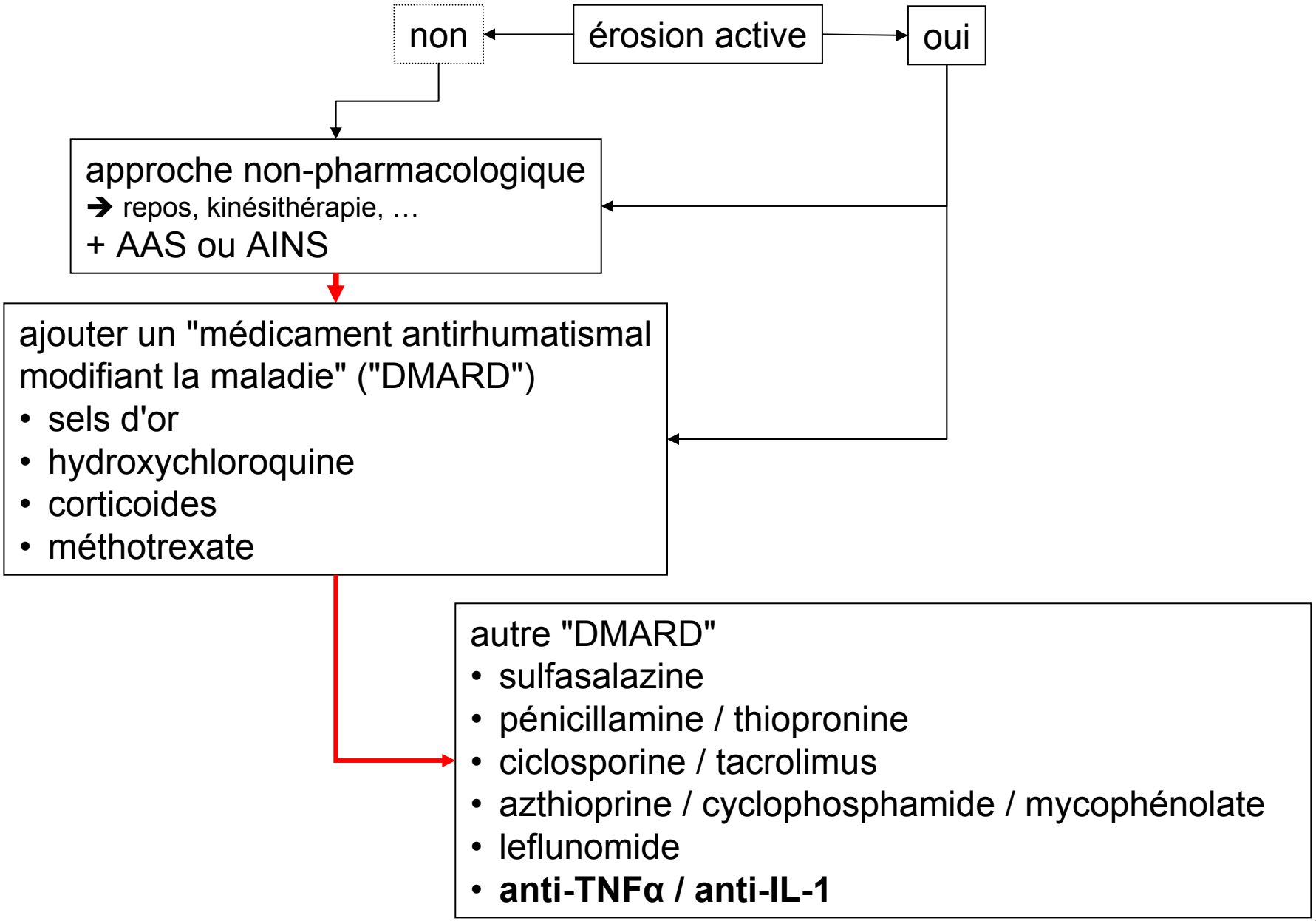


FIGURE 83–2. Pathogenesis of the inflammatory response. Phase 1: Antigen-presenting cells phagocytizes antigen. Phase 2: Antigen is presented to T lymphocyte. T lymphocyte attaches to antigen at MHC portion of cell wall, causing activation. Phase 3: Activated T cell stimulates T- and B-lymphocyte production, promoting inflammation. Phase 4: Activated T cells and macrophages release factors that promote tissue destruction, increase blood flow, and result in cellular invasion of synovial tissue and joint fluid. *(Ag = antigen; PMN = polymorphonuclear leukocyte.)*

Some evidence shows that infectious agents, such as viruses and bacteria, may trigger rheumatoid arthritis in people with an inherited tendency to develop the disease by formation of auto-antibody (through molecular mimicry).

Dipiro, Fig. 83.2

Arthrite rhumatoïde: approches thérapeutiques



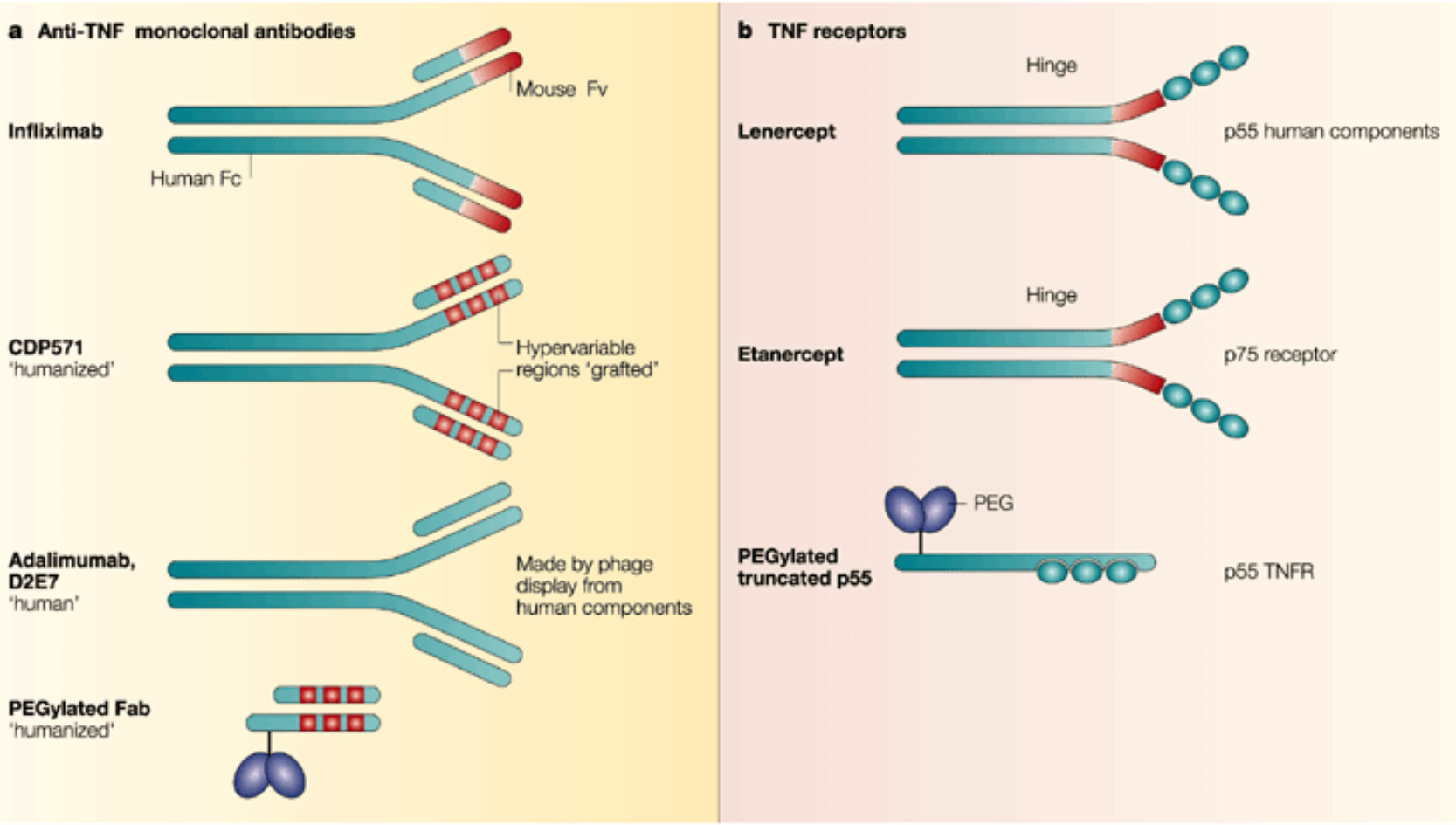
DMARDs …

- **sels d'or** (aurothioglucose, thiomalate d'or)
  - mécanisme inconnu (inhib. d'enz. lysosom. ?)
  - action lente
  - toxicité (insuff. rén.; rash et stomatite; nausées, diarrhée…)
- **hydroxycloroquine**
  - mécanismes multiples (stabil. des lysosomes ? / cytotoxcité ?)
  - toxicité oculaire (cornée, rétine)
- **méthotrexate** / **azithioprime** / **cyclophosphamide**
  - cytostatiques (cfr anticancéreux) à action préférentielle sur le système immunitaire; inhibition de la voie du TNF-α et de l'adénosine (?)
- **mycophénolate**
  - inhib. de l'IMP déshydrogénase (🡻 lymphoc. B et T)
- **ciclosporine / tacrolimus**
  - immunosuppresseur (🡻 IL-2, IL-3, IL-4, TNF-α, INF-γ, …)
- **pénicillamine / thiopronine**
  - mécanisme inconnu (sans relation avec sa capacité chélatrice du Cu^{++})
- **léflunomide**
  - inhibiteur des tyrosine-kinases et de la dihydroorotate déshydrogenase (synth. des pyrimidines)
- **antagonistes du TNF-α**
  - **récepteur soluble (etanercept)**
  - **anticorps monoclonal neutralisant (infliximab / adalimumab)**
- **antagonistes de l'IL-1**
  - **anakinra**

Thérapeutiques anti-TNF-α : les stratégies

anticorps

récepteurs solubles



Nature Reviews | Immunology

Etanercept…

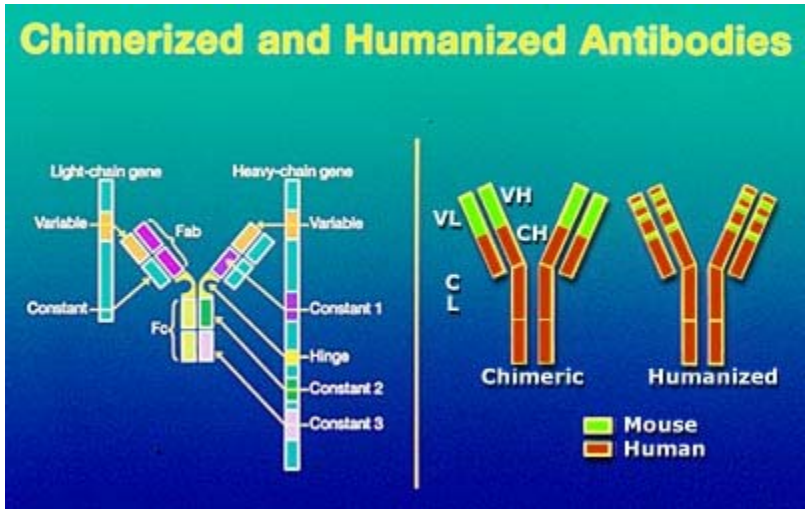
- human fusion protein that combines two extracellular binding domains of the p75 form of the TNF receptor to the Fc portion of a human IgG1 antibody molecule.
- Mechanism: Etanercept binds TNF-a in the circulation and in the joint, preventing interaction with cell surface TNF-a receptors thereby reducing TNF activity.
- Dosing: Etanercept has a half-life of 70 hours after a standard 25mg dose. It is currently available in a 25mg dose and is given by self-administered subcutaneous (SC) injection twice weekly.
- Usual Time to Effect: Etanercept has an onset of action of 1 to 4 weeks.
- Side Effects:
  - Approximately 1% of patients developed anti-etanercept antibodies but these antibodies were non-neutralizing.
  - increase in mild upper respiratory infection symptoms; enhanced risk for serious and opportunistic infections
  - lymphomas were more commonly observed in patients treated with TNF inhibitors compared to placebo controls but the incidence rates do not appear, at this time, to exceed those reported in the RA population prior to the availability of TNF inhibitors. [RA itself is a risk factor for non-Hodgkin's lymphomas.]
  - Etanercept and other TNF inhibitors are not recommended in patients with demyelinating disease or with congestive heart failure.

http://www.hopkins-arthritis.org

Indications européennes de l'étarnercept

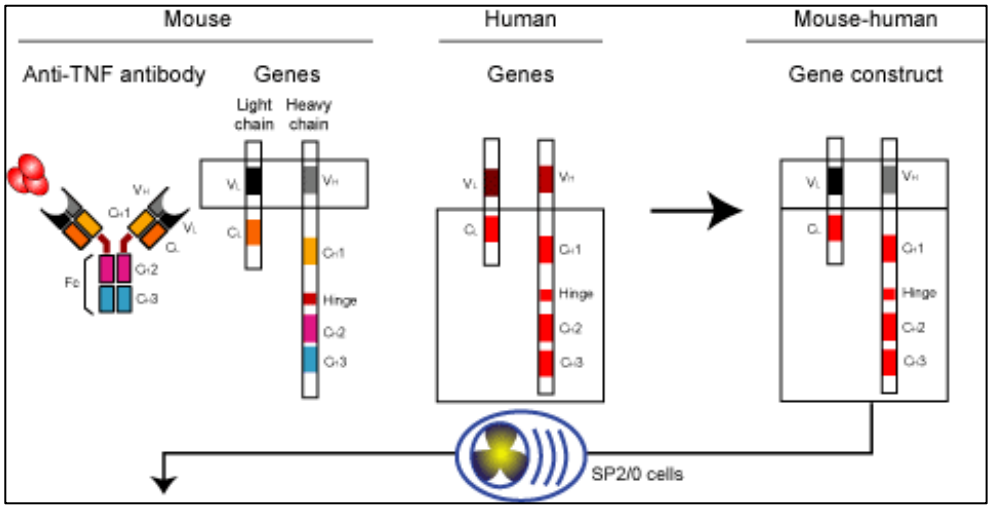
- Etanercept
  - Adulte
    - Polyarthrite rhumatoïde réfractaire aux autres inducteurs de rémission.
    - Polyarthrite rhumatoïde sévère évolutive.
    - Spondylarthrite ankylosante sévère réfractaire aux autres traitements.
    - Arthrite psoriasique réfractaire aux autres inducteurs de rémission.
    - Psoriasis en plaques de gravité modérée à sévère réfractaire aux autres traitements, ou en cas de contre-indication à ceux-ci.
  - Enfant à partir de 4 ans:
    - arthrite chronique juvénile polyarticulaire réfractaire au méthotrexate.

Infliximab …



← Le principe …

Comment le faire ? ➔



Infliximab …

- chimeric monoclonal antibody that binds TNF–α
- Effective as monotherapy
- Co-treatment with methotrexate reduces the frequency of antibodies and is therefore recommended along with infliximab.
- Mechanism: Infliximab binds TNF-α in the joint and in the circulation,
- Dosing: 3 mg/kg as an intravenous infusion followed by additional dosing at 2 and 6 weeks, then every 8 weeks thereafter.
- Usual Time to Effect: Days to weeks.
- Side Effects:
  - "cytokine release syndrome" (fever, chills and headache associated with the infusion of the antibody).
  - Anti-infliximab antibodies (suppressed by concomitant methotrexate therapy).
  - cases of sepsis and disseminated tuberculosis and other opportunistic infections (all patients should be screened for latent TB before initiation of any TNF inhibitor).
  - not recommended in patients with congestive heart failure or with demyelinating disease.

http://www.hopkins-arthritis.org

Indications européennes des anti-corps anti-TNF-α

- **Infliximab** (anticorps anti-TNFα chimérique homme-souris)
  - Polyarthrite rhumatoïde réfractaire aux autres inducteurs de rémission (toujours en association au méthotrexate);
  - Polyarthrite rhumatoïde sévère évolutive (toujours en association au méthotrexate);
  - Arthrite psoriasique réfractaire aux autres inducteurs de rémission.
  - Psoriasis en plaques de gravité modérée à sévère.
  - Spondylarthrite ankylosante réfractaire au traitement conventionnel;
  - Certaines formes de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse;

- **Adalimumab** (anticorps anti-TNFα entièrement humanisé)
  - Polyarthrite rhumatoïde modérément sévère à sévère, réfractaire aux autres inducteurs de rémission
  - Polyarthrite rhumatoïde sévère évolutive (association avec le méthotrexate recommandée)* .
  - Arthrite psoriasique réfractaire aux autres inducteurs de rémission.
  - Spondylarthrite ankylosante sévère résistante aux autres traitements.

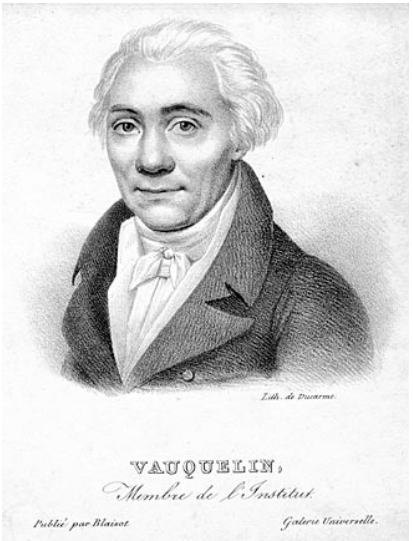
---

* voir étude clinique (Breedveld et al. Arthritis & Rheumatism, 2006; 54:26–37; DOI 10.1002/art.21519 (disponible sur sur i-campus)

Rhumatismes métaboliques

- goutte
  - précipitation d'urates
- chondrocalcinose ...
  - précipitation de pyrophosphate de calcium ...
- ...

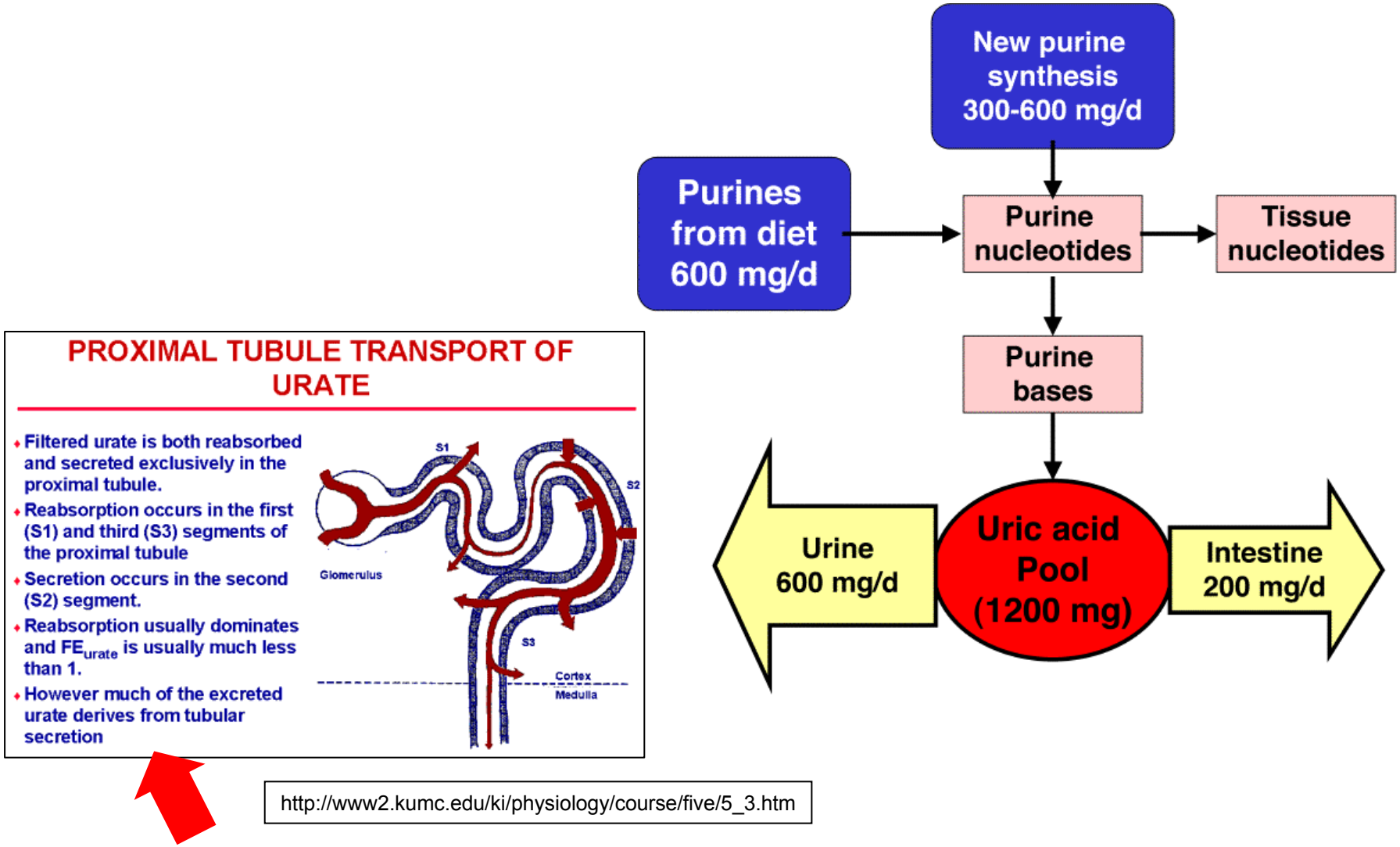
Formation de l'acide urique



Louis N. Vauquelin
1763-1829
découvreur de l'acide urique

http://opbs.okstate.edu/

Formation et élimination de l'acide urique

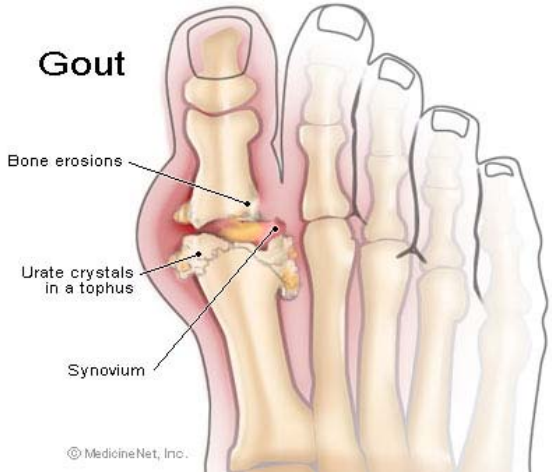


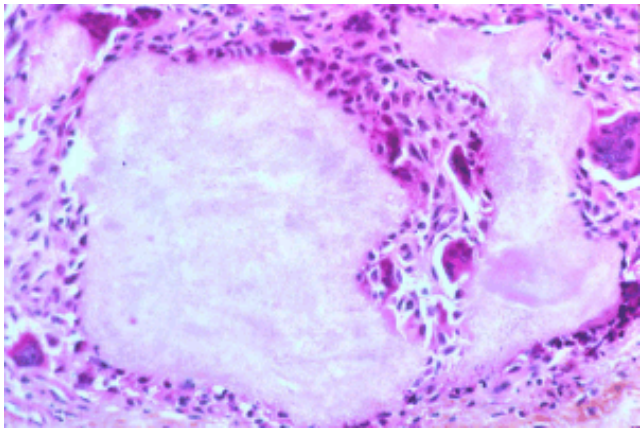
http://www2.kumc.edu/ki/physiology/course/five/5_3.htm

Goutte ...

- **hyperuricémie** (> 60 mg/L [f] ou 70 mg/L [h] menant à sa précipitation dans les articulations)
  - liée à une hyperproduction (1/3 des cas);
  - ou à un défaut d'élimination (2/3 des cas).
- **origine**
  - primitive (95 %: déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase [HGPRT]: syndrome de Lesch-Nyhan)
  - secondaire (médicamenteuse [diurétiques, chimiothérapies, éthambutol, pyrazinamide, aspirine à faible dose (< 2 g/j)]; insuffisance rénale chronique; toxémie gravidique; hémopathies).
- **manifestations cliniques**
  - Accès aigu de la métatarsophalangienne du gros orteil (douleur brutale d'apparition nocturne, pulsatile, lancinante · impotence fonctionnelle totale · phénomènes inflammatoires locaux; 5 à 10 jours
  - Arthrite d'autres articulations (pied, main, ...
  - Lithiase rénale (20%)
  - Néphropathie goutteuse · aiguë (précipitation massive post-traitements cytolytiques); chronique (tubulo-interstitielle)
  - Atteinte cutanée: tophi (tuméfactions blanchâtres sous-cutanées laissant sourdre une pâte blanchâtre constituée d'acide urique).

Goutte …





tophi

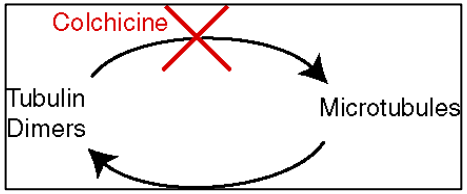
http://www.med.uottawa.ca/patho/msk/revision.htm

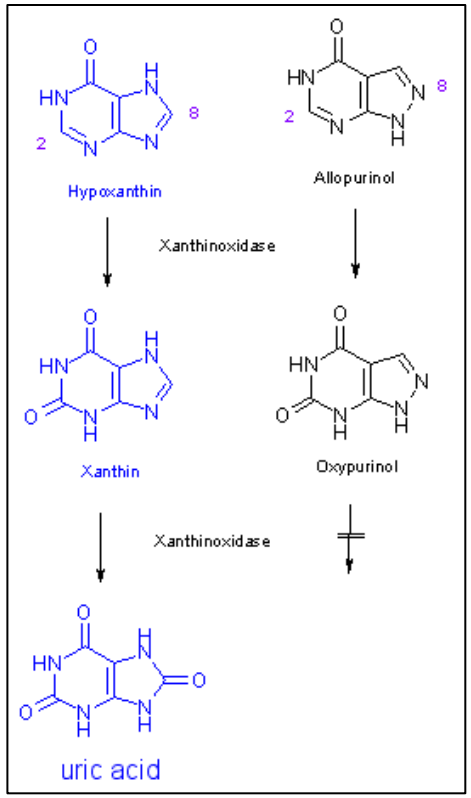
Goutte: traitement …

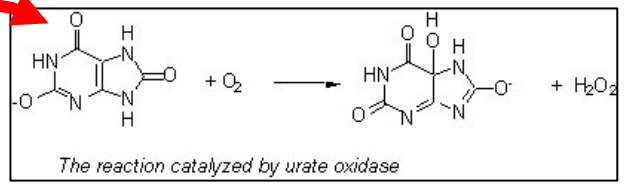
- **Crise aiguë:**
  - colchicine (3 mg pendant 2 j, puis 2 mg pendant 2 j, puis 1 mg pendant 7 j)
    - ➢ alcaloide du croccus… utilisé depuis 1763…
    - ➢ inhib. de la form. des microtubules ➔ bloque la migration des neutrophiles …
    - ❖ diarrhée, crampes, nausées !!!
  - AINS (mais pas l'AAS [anti-uricosurique à dose faible].

- **Traitement de fond:**
  - Urico-éliminateurs: benzbromarone (inhibe la résorbtion tubulaire de l'acide urique; 100 à 200 mg/j en 1 prise), sulfinpyrazone…
  - Inhibiteurs de synthèse de l'acide urique: allopurinol (100 à 600 mg/j), tisopurine (100 à 600 mg/j) [analogues de l'hypoxantine]
  - régime (si apport exégéré de purines [mais effet limité]
  - ⬇ alcool (qui favorise la précipitation par déshydratation)

- **Prévention de l'hyperuricémie post-chimiothérapeutique:**
  - rasburicase: convertit l'acide urique en allantoïne (version synthétique de l'urate oxidase; préparé par recombinant génétique chez partir de *S. cerevisiae*)







Goutte: un cas clinique récent…*

- Homme de 56 ans, banquier, en invalidité suite à infarctus répétés avant 50 ans…
- Alcoolisme mondain. Boit seul pendant la journée, vu que sa femme travaille. Plusieurs tentatives de sevrage mais chaque fois avortées…
- Goutte avec crises régulières (très invalidantes et touchant de plus en plus les grosses articulations: genoux, épaules)
- est aussi diabétique (mais répond bien au régime seul).

* sur le forum médical meducl

Goutte: un cas clinique récent…

- Traitement actuel :

			autres dénominations commerciales (n)
– Zestril 20®	→	lisinopril	7
– Emconcor mitis ®	→	bisoprolol	8
– Lasix P ®	→	furosémide	6
– Simvastatine EG 20 ®	→	simvastatine	11
– Coruno ®	→	molsidomine	-
– Aropax ®	→	paroxétine	8
– Xanax ®	→	alprazolam	9

Une simple question:
Quel traitement peut-on lui proposer pour essayer de réduire l'accumulation d'acide urique (NB: taux sérique actuel 96 mg/L) ?

Pouvez-vous l'aider ?