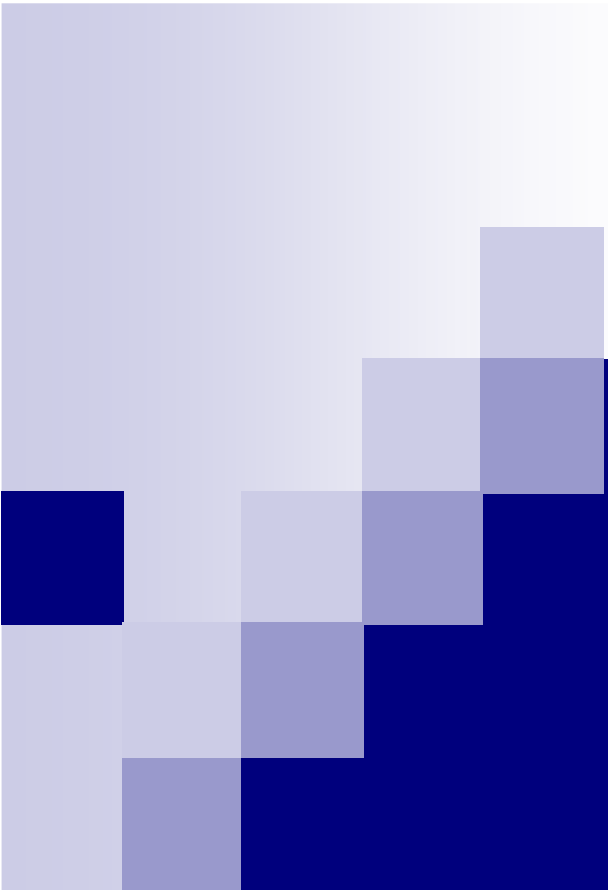




Traitements des maladies rhumatismales



Le rhumatisme ...

Les rhumatismes

- Rhumatisme dégénératif : arthrose
- Rhumatisme métabolique : goutte
- Rhumatisme adarticulaire et d'origine rachidienne (tendinites, syndrome lombaire, ...).
- Rhumatisme Inflammatoires (Rhumatisme articulaire aigu et polyarthrite rhumatoïde)



Le rhumatisme ...

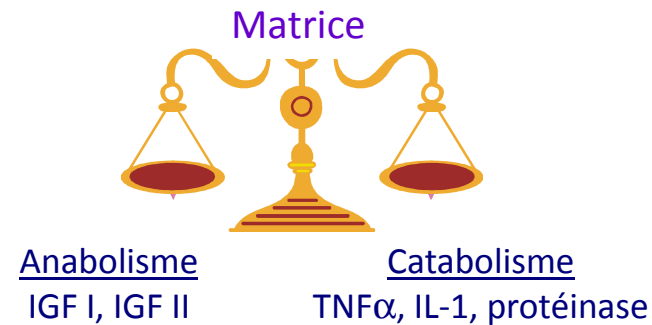
Les rhumatismes

- Arthrose : rhumatisme dégénératif, maladie dégénérative du cartilage
- Poly-arthrite rhumatoïde : maladie inflammatoire/auto-immune chronique, affecte préférentiellement les articulations + manifestations systémiques
- Spondylarthrite ankylosante : maladie inflammatoire chronique qui affecte en priorité les articulations sacro-iliaques et la colonne vertébrale.
- Rhumatisme articulaire aigu : rhumatisme inflammatoire
- Goutte : arthropathie inflammatoire, rhumatisme métabolique

Arthrose (osteoarthritis)

Rupture de l'équilibre dynamique entre dégradation et construction de la matrice cartilagineuse (dégradation majeure)

- ☐ Progressivité
- ☐ Douleur (gonflement)
- ☐ Perte de mobilité
- ☐ Genou, hanche, main
- ☐ Les lésions sont irréversibles!



Arthrose symptomatique du genou : 13% population >60 ans
Arthrose symptomatique de la hanche : 4 % population 55-74 ans
Arthrose de la main : 3-5% hommes > 70 ans
△ Seuls 15% population avec une arthrose démontrée par radiographie présente une arthrose symptomatique

Arthrose (osteoarthritis)

TABLE 1

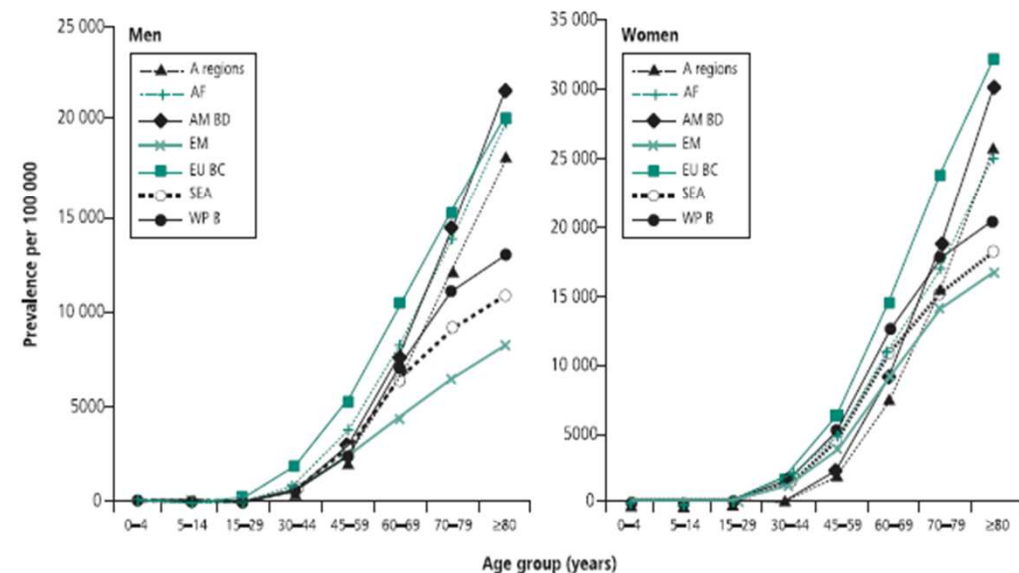
Endogenous and exogenous risk factors for osteoarthritis of the knee¹

Endogenous	Exogenous
Age	Macrotrauma
<u>Sex</u>	Repetitive microtrauma
Heredity	<u>Overweight</u>
Ethnic origin (more common in persons of European descent)	Resective joint surgery
Post-menopausal changes	Lifestyle factors (alcohol, tobacco)

Etiologies of secondary osteoarthritis of the knee¹

- Post-traumatic
- Congenital/malformation
- Malposition (varus/valgus)
- Postoperative
- Metabolic
 - Rickets
 - Hemochromatosis
 - Chondrocalcinosis
 - Ochronosis
- Endocrine disorders
 - Acromegaly
 - Hyperparathyroidism
 - Hyperuricemia
- Aseptic osteonecrosis

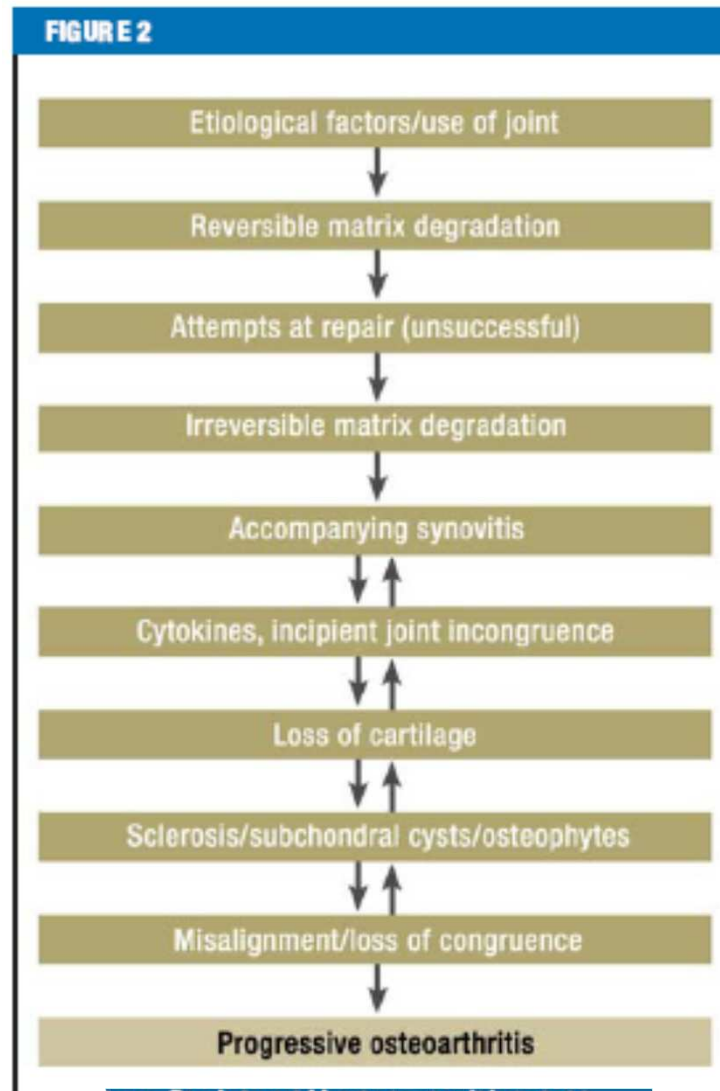
Fig. 1. Prevalence of osteoarthritis of the knee, by age group, sex, and region, 2000 (16). A regions = developed countries in North America, Western Europe, Japan, Australia, and New Zealand. AF = countries in sub-Saharan Africa. AM BD = developing countries in the Americas, EM = countries in the Eastern Mediterranean and North African regions, EU BC = developing countries in Europe, SEA = countries in South-east Asia. WP B = countries in the Western Pacific region



WHO ²

Arthrose (osteoarthritis)

FIGURE 2



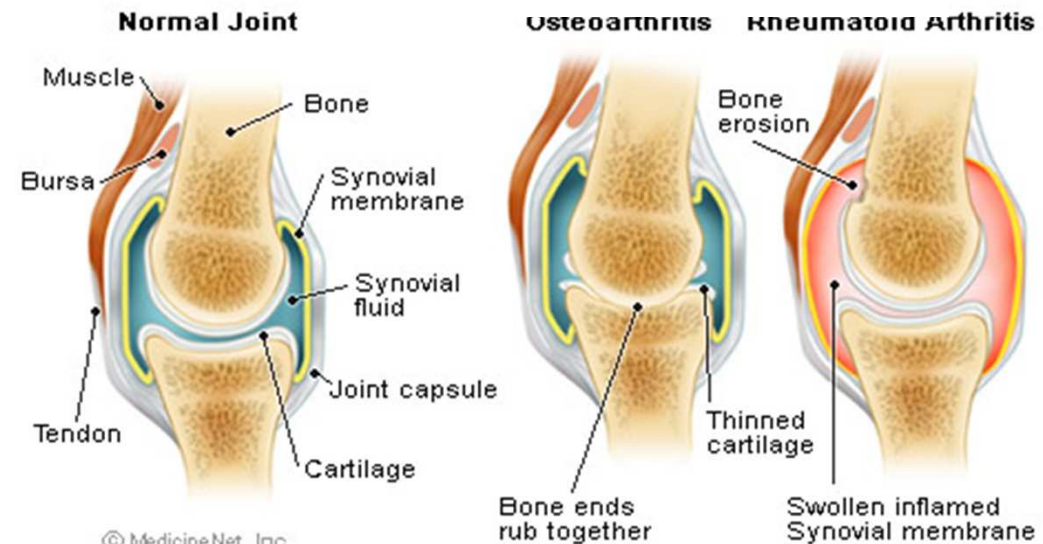
as: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(9): 152-62
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0152

BOX 2

Specific historical features of osteoarthritis^{*1}

- Pain
 - Pain at the beginning of movement
 - Pain during movement
 - Permanent / nocturnal pain
 - Need for analgesics
- Loss of function
 - Stiffness
 - Limitation of range of movement
 - Impairment in everyday activities
 - Need for orthopedic aids
- Other symptoms
 - Crepitation
 - Elevated sensitivity to cold and/or damp
 - Stepwise progression

^{*1}Historical criteria for osteoarthritis in use at the Department of Orthopaedic and Trauma Surgery, University of Cologne



Normal and Arthritic Joints

<http://www.webmd.com/osteoarthritis/guide/osteoarthritis-causes>

Arthrose : traitement

Objectifs :

- soulager la douleur !
- améliorer la qualité de vie
- améliorer la mobilité
- retarder la progression

Mesures générales:

- Education du patient
- Modification des habitudes de vie
- Perte de poids (qd indiqué)
- Suppression des facteurs de “stress” pour les articulations.
- Physiothérapie et autres mesures non-pharmacologiques (éducation au mouvement, exercices adaptés, acupunctures, ...)

Ex : préférer le ski de fond au ski alpin
utiliser des chaussures avec semelles
adaptées (shock absorbing)

BOX 4

EULAR stepwise recommendations for the conservative treatment of osteoarthritis of the knee*¹

1. Optimal management requires a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities
2. The treatment of knee osteoarthritis should be tailored according to risk factors, severity of pain, presence or absence of joint effusion, and degree of osteoarthritic damage
3. Non-pharmacological treatment: weight loss, orthopedic aids, physical and physiotherapeutic measures
4. Paracetamol is the analgesic of first choice for long-term use, if effective
5. Topical applications (e.g., non-steroidal anti-inflammatory drugs [NSAID]) are effective
7. Opioid analgesics can be used effectively if paracetamol or NSAID are ineffective or poorly tolerated
8. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) are an effective symptomatic treatment
9. Intra-articular injection of corticosteroids to treat effusions and severe pain

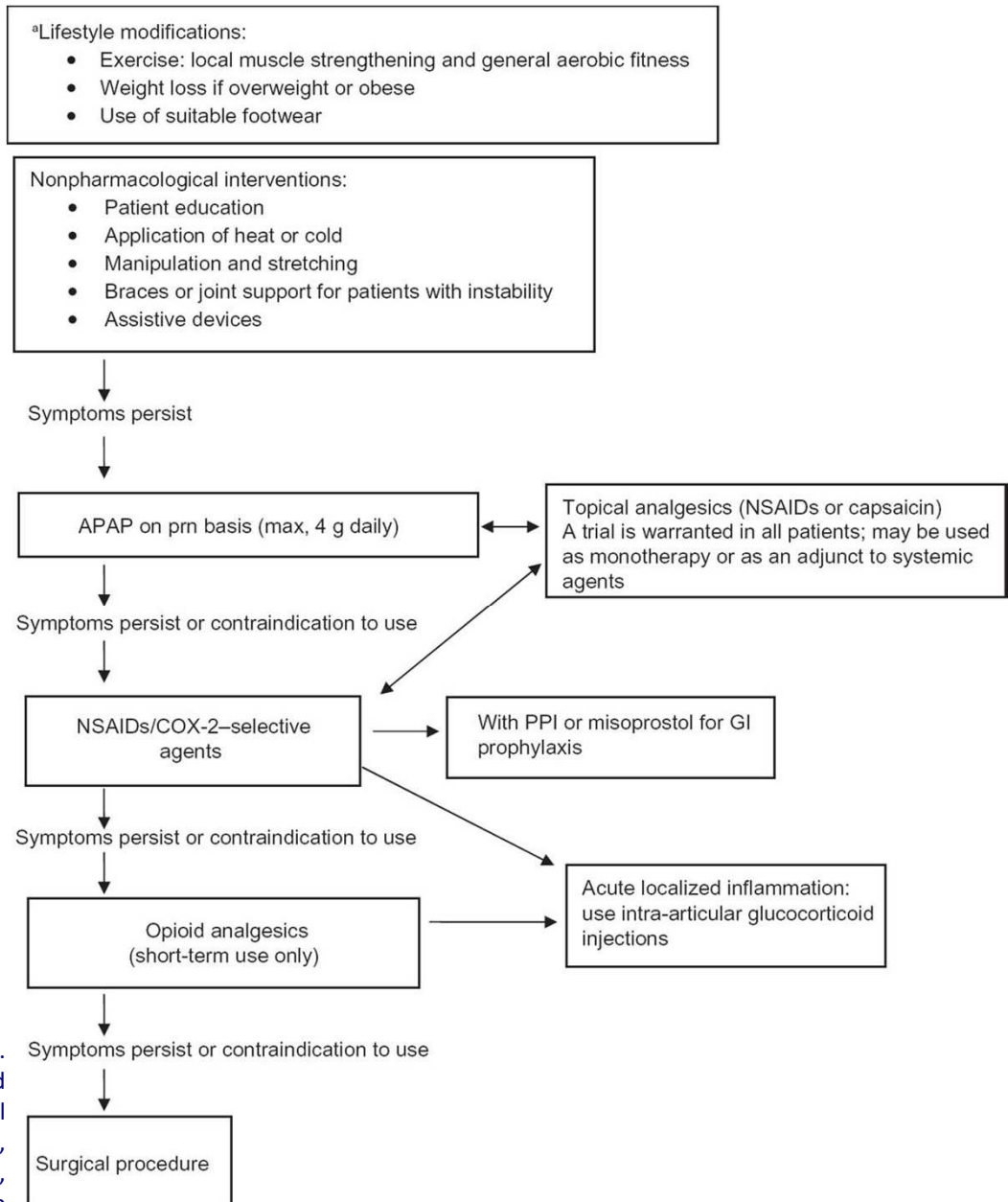
10. Chirurgie

*modified from (9); EULAR, European League Against Rheumatism

AINS p.o. :
1-4sem max

+associations

. Pendleton AN, Arden N, Dougados M, et al.: EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCICIT). Ann Rheum Dis Dec 2000; 59: 936–44.



Therapeutic approach to OA.

^aThese core recommendations should be initiated and maintained throughout therapy, irrespective of patient age. Adapted from the National Institute for Health and Clinical Excellence.⁷⁶ **Abbreviations:** APAP, acetaminophen; COX-2, cyclooxygenase-2; GI, gastrointestinal; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; OA, osteoarthritis; PPI, proton pump inhibitor; prn, prescribed as needed.



Arthrose : traitements qui modifient la progression de l'arthrose

Symptomatic, slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)
Disease-modifying osteoarthritis drugs (DMDOA)

Agents “chondroprotecteurs” □ ciblent la matrice et les chondrocytes



DMDOA :

- retarder la progression
- arrêter la progression
- régénérer le tissu lésé

Prévenir le développement de la maladie en développement

Importance d'aussi diminuer les manifestations cliniques (douleur, ...)

Arthrose : Nouvelles perspectives

Table 1 | Human clinical trials of DMOADs

Study	Drug	ROA (concentration)	n (study duration)	Primary endpoint	Sponsor
Spector <i>et al.</i> ¹⁰⁸	Risedronate	Oral (5 or 15 mg daily)	284 (1 year)	Differences in symptoms and function on WOMAC	Proctor and Gamble
Bingham <i>et al.</i> ¹⁰⁹	Risedronate	Oral (5 or 15 mg per day or 35 mg per week in Europe and 50 mg per week in North America)	2,483 (2 years)	Semiflexed knee fluoroscopy, WOMAC	Proctor and Gamble
Brandt <i>et al.</i> ¹²²	Doxycycline	Oral (100 mg twice daily)	431 (2.5 years)	Semiflexed knee fluoroscopy, WOMAC	NIH
Clegg <i>et al.</i> ¹¹⁰ Reginster <i>et al.</i> ¹¹¹ Pavelka <i>et al.</i> ¹¹²	Glucosamine hydrochloride	Oral (1,500 mg daily)	1,583 (24 weeks) ¹¹⁰ 212 (3 years) ¹¹¹ 202 (3 years) ¹¹²	Semiflexed knee (no fluoroscopy), WOMAC	NIH, ¹¹⁰ Rottapharm ^{111,112}
Clegg <i>et al.</i> ¹¹⁰	Chondroitin sulfate	Oral (1,200 mg daily)	1,583 (24 weeks)	Semiflexed knee (no fluoroscopy), WOMAC	NIH
Kahan <i>et al.</i> ¹¹³	Chondroitin sulfate	Oral (800 mg daily)	622 (2 years)	Structure: minimal knee JSW	IBSA, Genévrier
Raynauld <i>et al.</i> ¹¹⁴	Lioofelone	Oral (200 mg twice daily)	355 (2 years)	Cartilage volume changes, meniscal lesion and subchondral bone hypersignal	Merckle GMBH, ArthroLab
Krzeski <i>et al.</i> ⁹⁷	MMP inhibitor (PG-116800)	Oral (25, 50, 100 or 200 mg twice daily)	401 (1 year)	Semiflexed knee fluoroscopy, WOMAC	Proctor and Gamble
Dougados <i>et al.</i> ²³	Diacerein	Oral (50 mg twice daily)	507 (3 years)	Minimal hip JSW on plain radiographs	Negma
Lequesne <i>et al.</i> ⁶¹	Avocado-soybean unsaponifiables	Oral (300 mg daily)	163 (2 years)	Decrease of the JSW on plain anteroposterior radiographs of the pelvis	Pharmascience Laboratories
Listrat <i>et al.</i> ¹¹⁵ Jubb <i>et al.</i> ¹¹⁶	Intra-articular hyaluronans	Intra-articular injection (20 mg hyalgan weekly for 2 or 3 weeks)	36 (1 year) ¹¹⁵ 273 (1 year) ¹¹⁶	Reduction in mean JSW of the medial compartment	Fidia, ¹¹⁵ Société Française de Rhumatologie, ¹¹⁵ Sanofi-Aventis ¹¹⁶

Data obtained from Le Graverand-Gastineau, M. P. *Curr. Drug Targets* 11, 528–535 (2010).²⁰ Abbreviations: DMOAD, disease-modifying osteoarthritis drug; JSW, joint-space width; MMP, matrix metalloproteinase; qMRI, quantitative MRI; ROA, route of administration; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities arthritis Index.

Arthrose : traitements

Constituents du cartilage:

- Chondroïtine : polysaccharide formant un gel responsable de la résistance à la compression
- Glucosamine : ☐ glucosaminoglycans
- ☐ Résorbés après ingestion par voie orale

Limite la perte de cartilage?

Efficacité mise en doute !

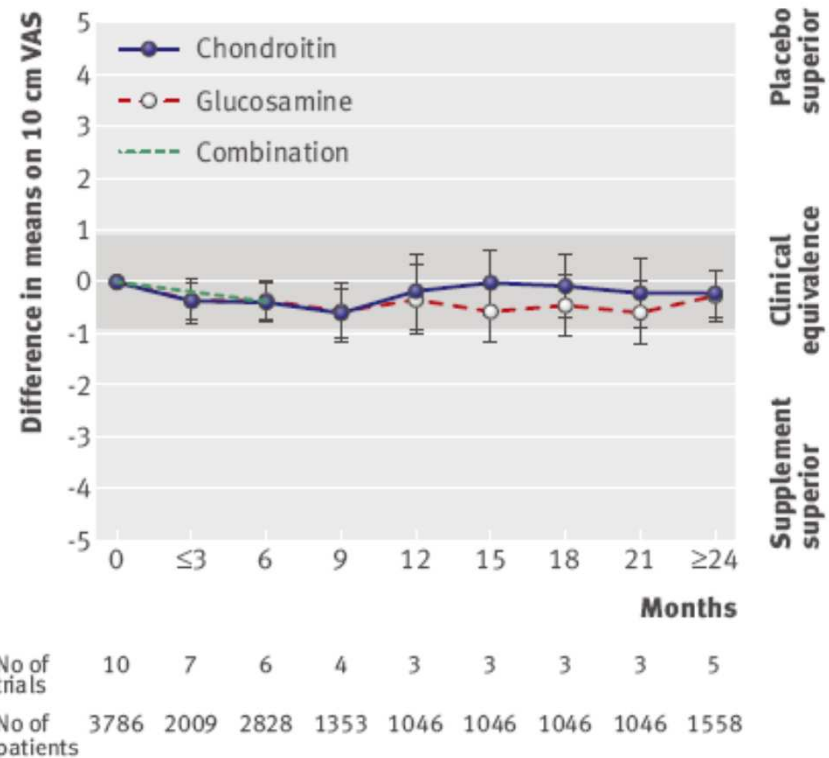
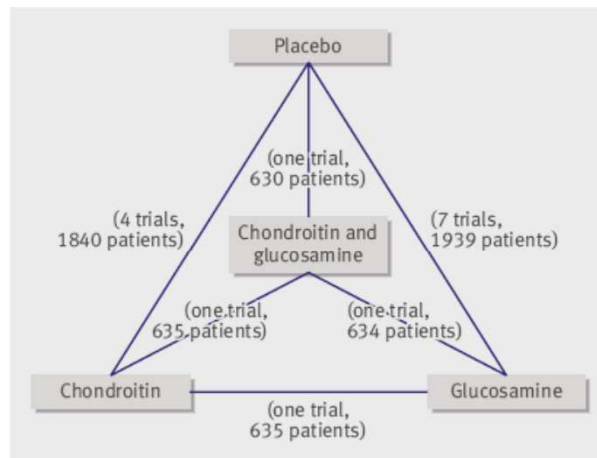


Fig 2 | Differences in pain intensity measured on visual analogue scale (VAS) between experimental interventions and placebo over time. Shading represents area of clinical equivalence. Negative values indicate benefit of experimental interventions compared with placebo

Arthrose : Nouvelles perspectives

Key points

- Current therapeutic approaches for osteoarthritis (OA) are largely palliative
- Modifying the structural progression of OA has become a focus of drug development
- Numerous challenges face those involved in disease-modifying OA drugs (DMOADs) development
- A number of DMOADs are currently in phase II and III clinical trials

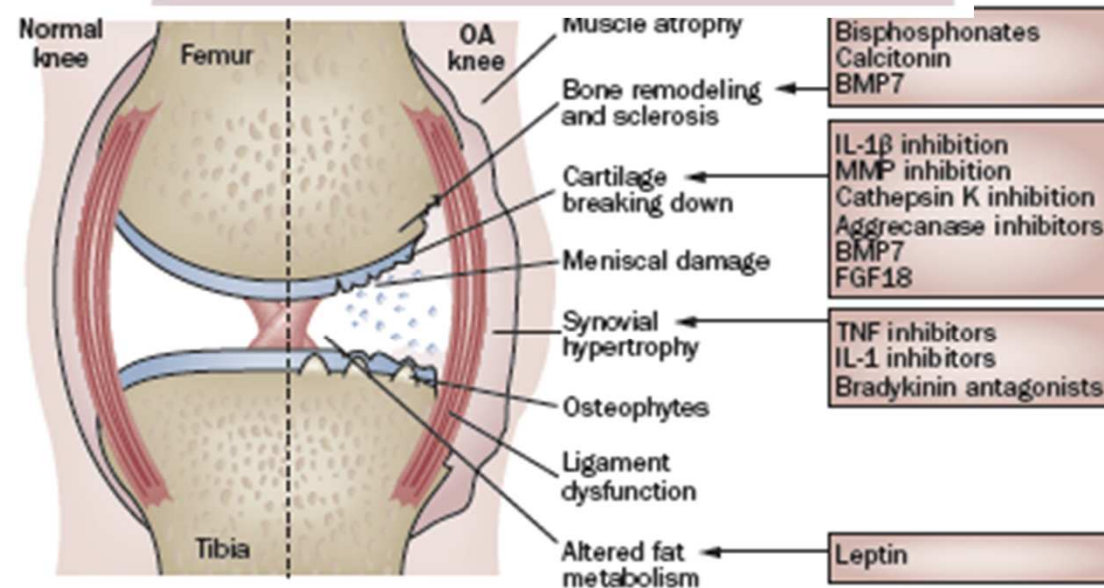


Figure 1 | Schematic of the knee joint depicting the synovial joint tissues affected in OA. Consistent with the theory that OA is a disease of the whole synovial joint, current DMOAD development is now targeting synovial joint tissue structures including bone, cartilage and synovium. Some of the agents that target these relevant tissues are listed. Abbreviations: BMP, bone morphogenetic protein; DMOAD, disease-modifying OA drug; FGF, fibroblast growth factor; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; OA, osteoarthritis; TNF, tumor necrosis factor.

Arthrite rhumatoïde



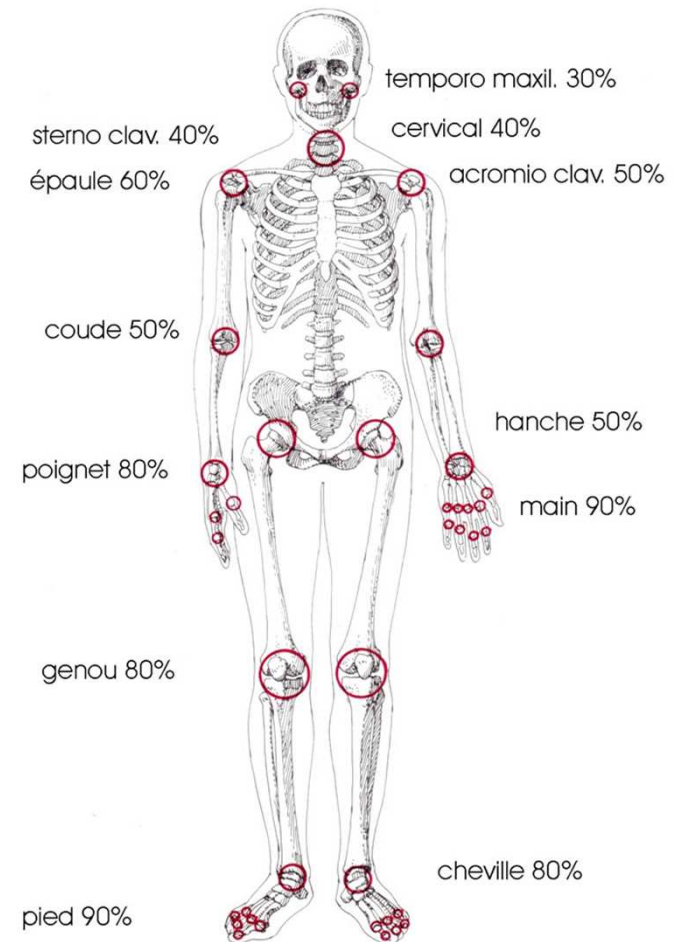
<http://www.internat.sanofi-aventis.com/>



<http://www.thenakedscientists.com>

Maladie inflammatoire des articulation la plus fréquente :

- 0.5-1% population des pays industrialisés
- douleur, raideur, gonflement des articulations
 - inflammation de la synovie
 - envahissement des tissus cartilagineux et osseux
- perte de mobilité, diminution de la qualité de vie
- mort prématurée (risque multiplié par 2 de présenter une insuffisance cardiaque)
- facteurs génétiques



<http://www.arthrites.be/images/squelette.jpg>

Arthrite rhumatoïde

Perte de la tolérance

Auto-anticorps :

- Facteur rhumatoïde (RA33, IgM, IgA)
- ACPA (anticorps dirigés contre les peptides citrulinés (vimentine, fibrinogène))

Lymphocytes B

Lymphocytes T

Macrophage-like synoviocytes

Fibroblaste-like synoviocytes

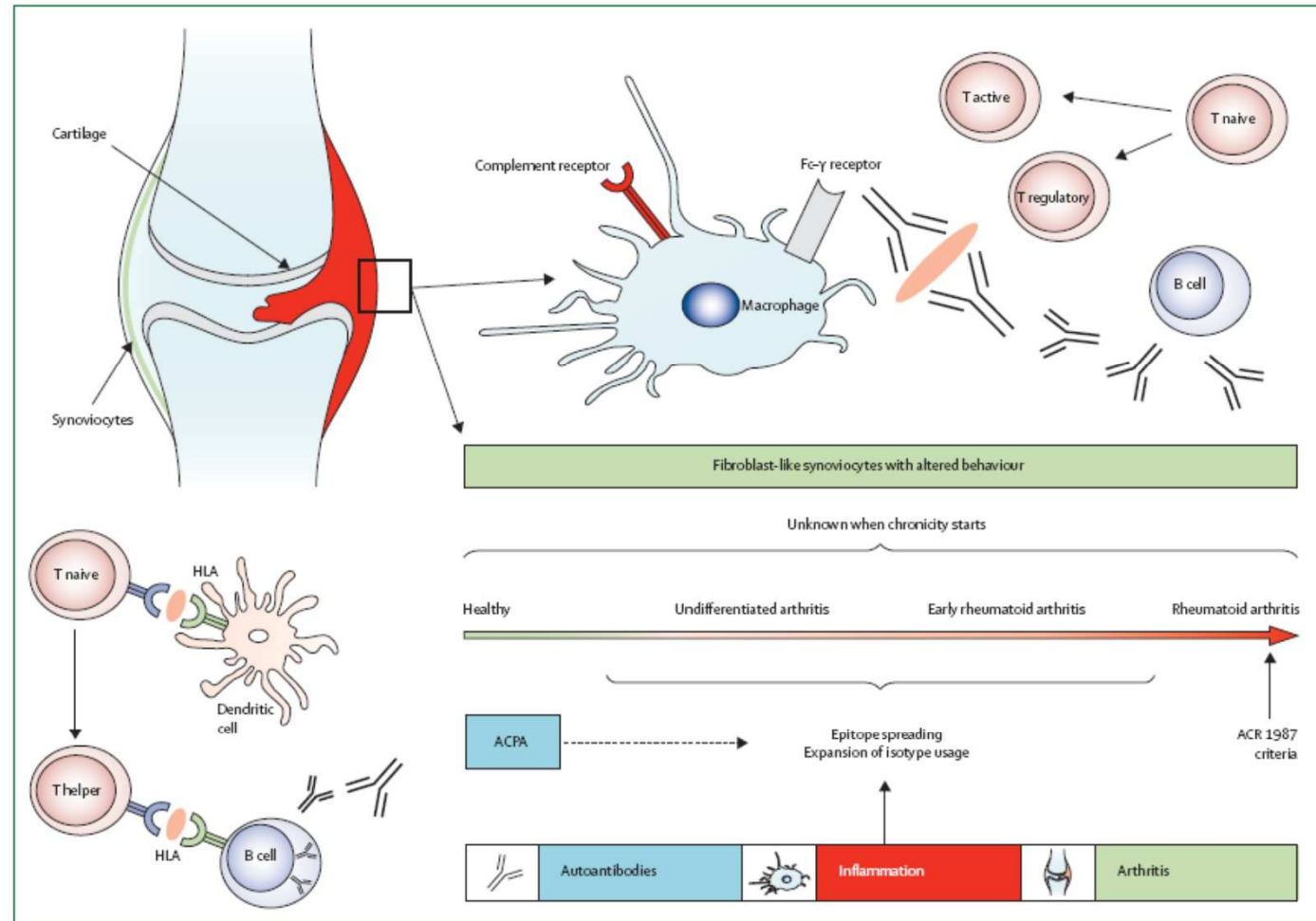
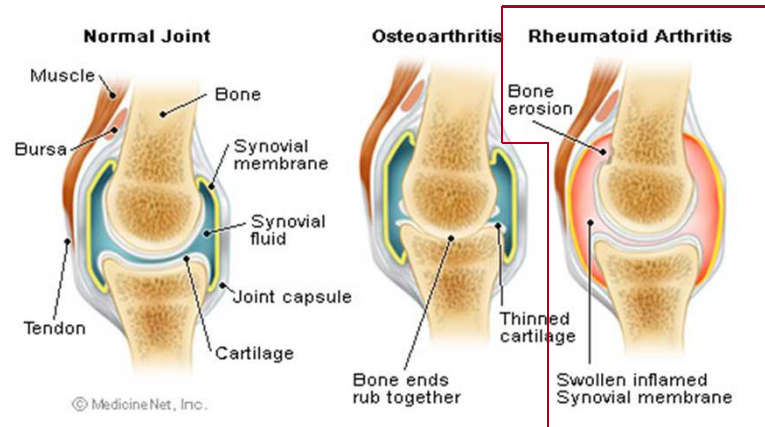


Figure 1: Key pathological changes in the synovium in rheumatoid arthritis

The joint consists of two bones covered by cartilage and aligned by a capsule. The inner surface of the capsule consists of fibroblast-like synoviocytes that produce synovial fluid. In a joint affected by rheumatoid arthritis, the synovium is swollen due to an infiltrate consisting of fibroblast-like and macrophage-like synoviocytes, macrophages, several populations of T cells, and B cells. Macrophages are activated to produce all kind of proinflammatory products (eg, tumour necrosis factor) partly by immune complexes binding to Fc-γ receptors and complement receptors on their surface. Evolution of chronicity in joint inflammation is controlled by so-called master switches, and prediction models suggest a pathway of autoantibodies, inflammation, and arthritis. Autoantibodies binding to citrullinated antigens (ACPA) have confined specificity and limited isotype use in healthy individuals, but epitope spreading and expansion of isotype usage happens in those with rheumatoid arthritis. ACR=American College of Rheumatology.

Arthrite rhumatoïde

Inflammation synoviale
Destruction du cartilage
Atteinte de la structure osseuse



Normal and Arthritic Joints

Cytokines :

TNF α ,

IL-1

IL-6

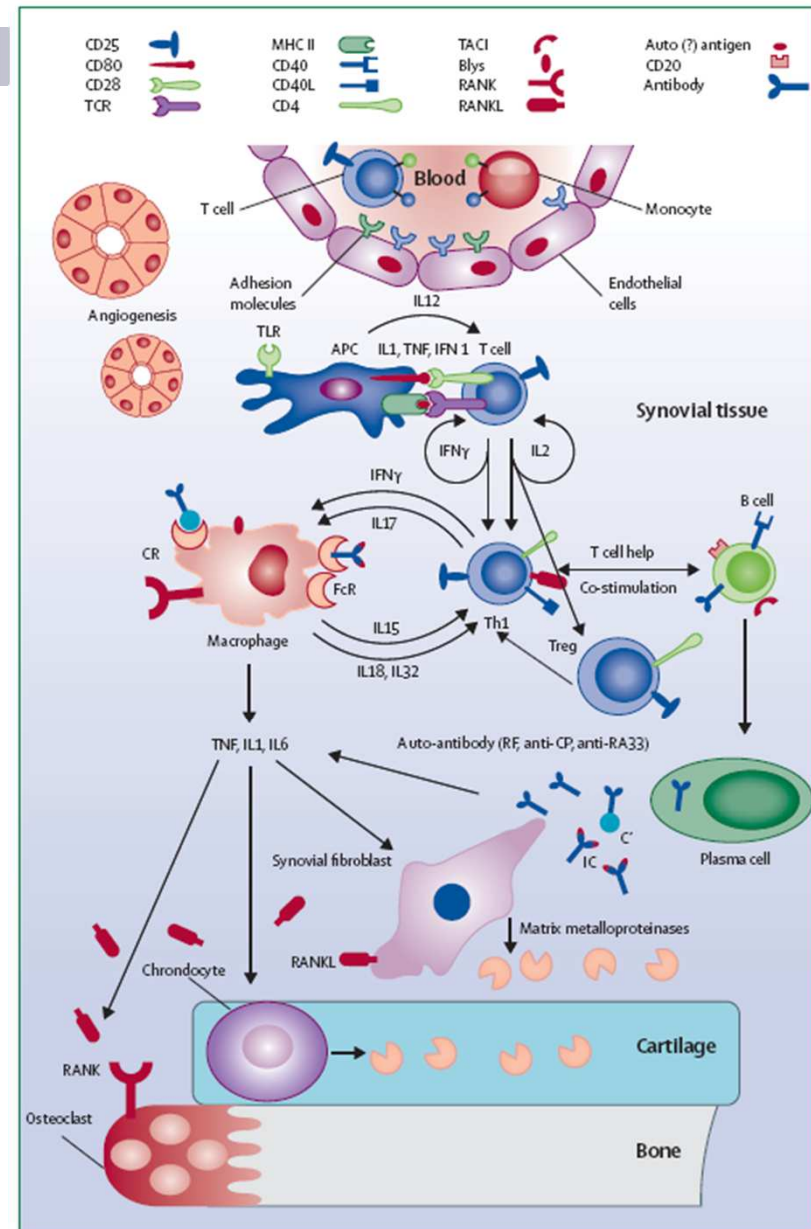


Figure 1: Current views on pathogenesis of rheumatoid arthritis

Arrows show some of many interactions in rheumatoid arthritis pathogenesis. Schematic depiction of events presumably occurring in synovial membrane, as well as articular cartilage and subchondral bone, which are surrounded by aggressive rheumatoid synovitis. Blys=B lymphocyte stimulator. C= complement. CP=citrullinated peptide. CR=complement receptor. FcR= receptor for the Fc portion of IgG. IC= immune complex. IFN γ =interferon. IFN1=type 1 interferons. IL=interleukin. RF=rheumatoid factor. TACI=transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor. TCR=T-cell receptor. Th1=T-helper 1 cell. TLR=Toll-like receptor. Treg=regulatory T cell.

Arthrite rhumatoïde

Table 1 2010 ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis⁴⁹

Joint Involvement	Serology	Duration	Acute Phase Reactants
1 Large joint (0 points)	Negative RF and CCP (0 points)	Less than 6 weeks (0 points)	Abnormal ESR or CRP (1 point)
2-10 Large joints (1 point)	Low titer positive CCP or RF (2 points)	6 or more weeks (1 point)	
1-3 small joints (2 points)	High titer CCP or RF (3 points)		
4-10 small joints (3 points)			
More than 10 joints (with at least one small joint) (5 points)			
Total Possible Points			
5	3	1	1

Patients receive the highest point level for each domain: 6 points is defined as definite RA, though those with lower scores may obtain more points with time and subsequently be defined as having RA.

Ann Rheum Dis. 2010 June 1; 69(6): 964–975.

Arthrite rhumatoïde : traitements

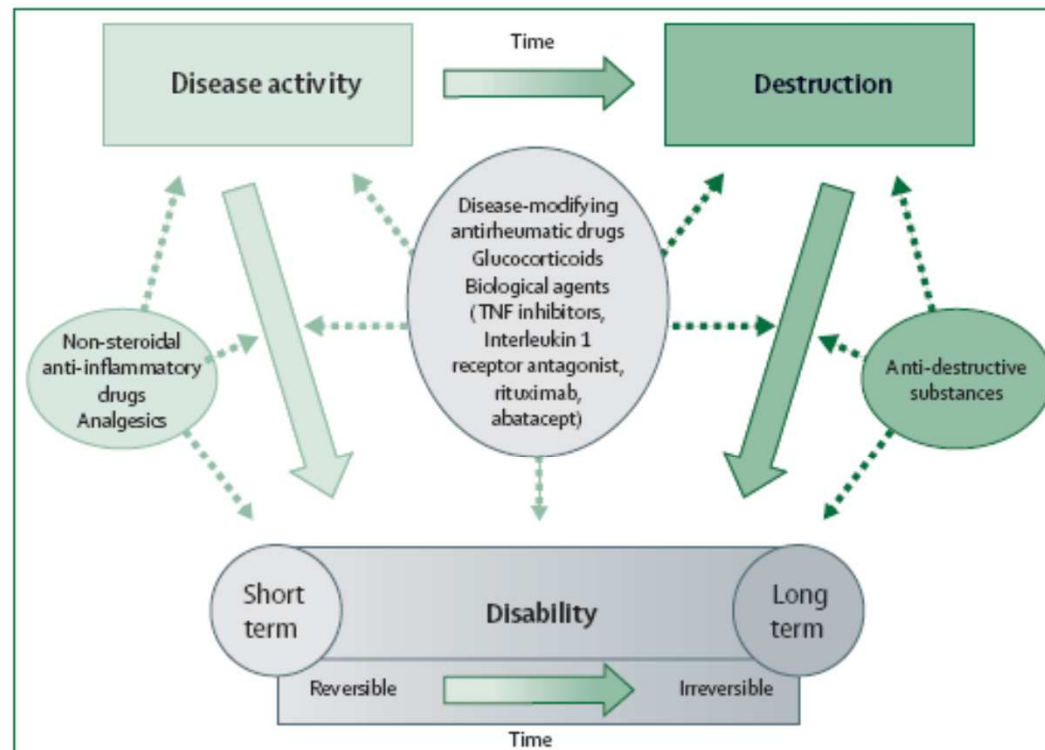


Figure 2: Inter-relationship between disease activity, joint damage, and reversible or irreversible functional limitation,^{54,55} and differences in effectiveness of various therapeutic principles. Dotted arrows indicate inhibition.

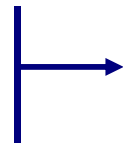
Lancet 2007; 370: 1861-74

Objectif du traitement : arrêter ou limiter la progression de la maladie



Arthrite rhumatoïde : traitements

Analgésiques
Paracétamol
AINS



Ne modifient pas l'activité de la maladie

Glucocorticoïdes



Peuvent être considérés comme des DMARDs mais leur toxicité limite leur utilisation

DMARDS synthétiques

DMARDS biologiques

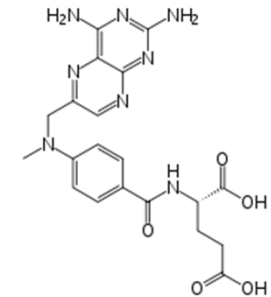


Anti-TNF

Anti CD20, inhibiteur de l'activation lymphocyte T, anti-IL6

Nouvelles recommandations EULAR

DMARDs synthétiques



□ Methotrexate :

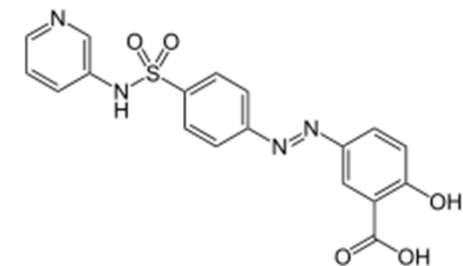
- Analogue de l'acide folique
- Utilisé à des doses inférieures (jusqu' 25mg/semaine/po) °/° propriétés antitumorales
- Inhibe l' amino-imidazole-carboximide-transformylase, la thymidylate synthétase et la dihydrofolate réductase (↘ chimiotactisme des PMN)
- Traitement combiné à une prise d'acide folique (5mg/semaine)
- EI : nausées, vomissements, toxicité hématologique et hépatique.

□ Leflunomide :

- Inhibe la dihydro-orotate-déshydrogénase □ ↘ synthèse des ribonucléotides □ inhibe la prolifération des lymphocytes T et la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B
- EI : nausées, vomissements, toxicité hématologique et hépatique, perte de cheveux, ...
- Teratogène !!!!

□ Sulfasalazine :

- Métabolite actif (sulfapyridine)
- Inhibition de la prolifération des lymphocytes B, inhibition de la production du FR ,...
- 2-3g/j



□ Sels d'or : (plus disponibles en Belgique)

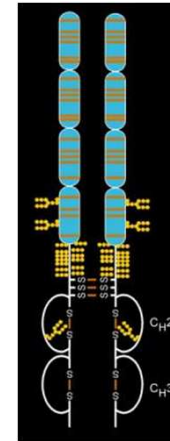
- Aurothiomalate , aurothiglucoce, aurafine
- Pas anti-inflammatoire mais diminueraient l'activité des macrophages

□ Antimalariques (chloroquine, hydroxychloroquine, azathioprine, ...)

DMARDs biologiques

□ Anti-TNF :

etanercept



□ Infliximab

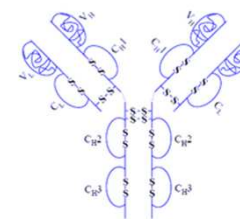
- Anticorps monoclonal chimérique IgG1 (humain 75%-murin 25%)
- Administration IV

□ Etanercept

- Protéine de fusion constituée de deux moitiés de récepteur TNFa soluble liées au fragment Fc de l'IgG1 humaine
- Administration par voie ss-cutanée

□ Adalimumab

- Anticorps monoclonal recombinant humain
- Administration par voie ss-cutanée



□ EI/CI:

- Risque infectieux (tuberculose)
- Risque accru de maladies associées à une démyélinisation?
- △ administration de vaccins vivants
- Grossesse/allaitement



DMARDs biologiques : nouvelles molécules

- Rituximab :
 - Anticorps monoclonal chimérique anti- CD20 (exprimé spécifiquement par lymphocyte B matures et pré –B.
 - ↘ cellules CD20+
- Abatacept :
 - protéine de fusion impliquant le domaine Fc de IgG1 humain et le domaine extracellulaire de CTLA4
- Tocilizumab :
 - Anti-IL-6 receptor



TNF inhibiteurs seuls ou en association

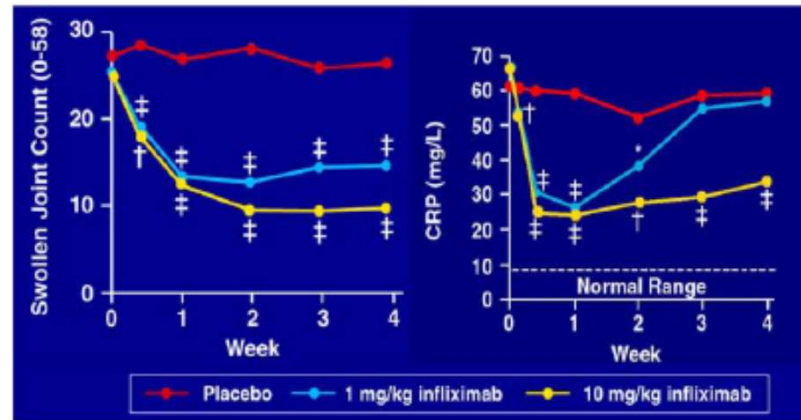


Fig. 1. Reduction in swollen joint counts and CRP in the first randomized controlled clinical trials of a TNF inhibitor in RA. A single infusion of two doses of infliximab or placebo was compared.

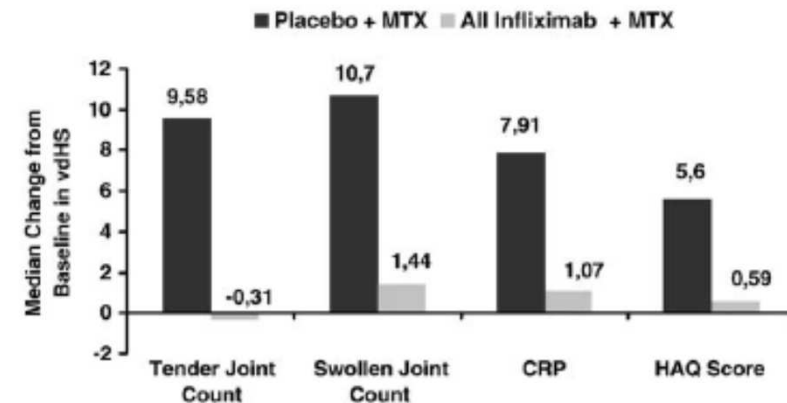


Fig. 4. Dissociation or uncoupling of the inflammatory from the destructive activity of RA. While usually clinical signs of inflammation are highly correlated with progression of joint damage, as seen in the control arms (placebo + methotrexate) of this trial, infliximab + methotrexate retarded progression of joint damage even if clinical signs of inflammation remained highly active, as seen in this subanalysis of the ATTRACT trial, where only patients who did not improve the indicated variables at all between baseline and endpoint were analyzed.

Arthrite rhumatoïde

Final set of 15 recommendations for the management of RA

- 1 Treatment with synthetic DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made
- 2 Treatment should be aimed at reaching a target of remission or low disease activity as soon as possible in every patient; as long as the target has not been reached, treatment should be adjusted by frequent (every 1–3 months) and strict monitoring
- 3 MTX should be part of the first treatment strategy in patients with active RA
- 4 When MTX contraindications (or intolerance) are present, the following DMARDs should be considered as part of the (first) treatment strategy: leflunomide, SSZ or injectable gold
- 5 In DMARD naïve patients, irrespective of the addition of GCs, synthetic DMARD monotherapy rather than combination therapy of synthetic DMARDs may be applied
- 6 GCs added at low to moderately high doses to synthetic DMARD monotherapy (or combinations of synthetic DMARDs) provide benefit as initial short-term treatment, but should be tapered as rapidly as clinically feasible
- 7 If the treatment target is not achieved with the first DMARD strategy, addition of a biological DMARD should be considered when poor prognostic factors are present; in the absence of poor prognostic factors, switching to another synthetic DMARD strategy should be considered
- 8 In patients responding insufficiently to MTX and/or other synthetic DMARDs with or without GCs, biological DMARDs should be started*; current practice would be to start a TNF inhibitor (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab)† which should be combined with MTX*

Table 1 Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with non-biological and biological disease-modifying antirheumatic drugs.

Overarching principles

- | | |
|---|---|
| A | Rheumatologists are the specialists who should primarily care for patients with RA |
| B | Treatment of patients with RA should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist |
| C | RA is expensive in regards to medical costs and productivity costs, both of which should be considered by the treating rheumatologist. |

- 9 Patients with RA for whom a first TNF inhibitor has failed, should receive another TNF inhibitor, abatacept, rituximab or tocilizumab
- 10 In cases of refractory severe RA or contraindications to biological agents or the previously mentioned synthetic DMARDs, the following synthetic DMARDs might be also considered, as monotherapy or in combination with some of the above: azathioprine, ciclosporin A (or exceptionally, cyclophosphamide)
- 11 Intensive medication strategies should be considered in every patient, although patients with poor prognostic factors have more to gain
- 12 If a patient is in persistent remission, after having tapered GCs, one can consider tapering biological DMARDs‡, especially if this treatment is combined with a synthetic DMARD
- 13 In cases of sustained long-term remission, cautious titration of synthetic DMARD dose could be considered, as a shared decision between patient and doctor
- 14 DMARD naïve patients with poor prognostic markers might be considered for combination therapy of MTX plus a biological agent
- 15 When adjusting treatment, factors apart from disease activity, such as progression of structural damage, comorbidities and safety concerns should be taken into account

Symbols *, † and ‡ refer to levels of evidence provided in table 2.
DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; GCs, glucocorticoids; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; SSZ, sulfasalazine; TNF, tumour necrosis factor.

Spondylarthrite ankylosante

Table 2 Classification Criteria for Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis

	Modified New York Criteria for Ankylosing Spondylitis ^{3*}	European Spondylarthropathy Study Group ⁴	Amor Criteria ⁵
Definitive diagnosis	Radiologic criteria is associated with at least one of the following clinical criteria: • Back pain and stiffness for more than 3 months that improves with exercise but is not relieved by rest • Limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes • Limitation of chest expansion relative to normal values correlated for age and sex	Inflammatory spinal pain or synovitis (asymmetric or predominantly in the lower limbs), together with at least one of the following: • Positive family history • Psoriasis • Inflammatory bowel disease • Urethritis • Alternating buttock pain • Enthesopathy • Sacroiliitis	Diagnosis of SpA if 6 or more points are amassed (exclusion criteria not included): • Inflammatory back pain (1 point) • Unilateral buttock pain (1 point) • Alternating buttock pain (2 points) • Enthesitis (2 points) • Peripheral arthritis (2 points) • Dactylitis (sausage digit) (2 points) • Acute anterior uveitis (2 points) • HLA-B27 positive • History of SpA (2 points) • Good response to NSAIDs (2 points)
Radiologic criteria	Presentation of sacroiliitis greater or equal to grade 2 bilaterally or grade 3-4 unilaterally[†]	Sacroiliitis (bilateral with a grade of 2-4 or unilateral with a grade of 3-4)	

*Criteria yield sensitivity of 83%, specificity of 98%; [†]Required. AS, ankylosing spondylitis; ESSG, European Spondylarthropathy Study Group; HLA-B27, human leukocyte antigen-B27; MRI, magnetic resonance imaging; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SpA, spondyloarthritis; uSpA, undifferentiated spondyloarthritis.

Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2008;66(3):203-9

Bonne réponse aux inhibiteurs TNF, peu d'intérêt d'associer le MTX



Mise à jour des recommandations ASAS /EULAR pour la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante.

Une mise à jour des recommandations 2005 ASAS / EULAR sur la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante réalisée par 21 experts internationaux, 2 patients (à noter que la première version des recommandations a été initialement développée sans l'avis des patients) et 2 physiothérapeutes après examen de la littérature depuis 2005.

Les principes généraux :

La SA est une maladie potentiellement sévère qui nécessite souvent une prise en charge multidisciplinaire coordonnée par le rhumatologue.

Le principal objectif du traitement est de maximiser la qualité de vie à long terme par le contrôle de l'inflammation, la prévention des dommages structuraux, la normalisation de la fonction et le maintien d'une participation sociale.

Le traitement de la SA doit être fondé sur une décision partagée entre patient et rhumatologue.

La gestion optimale des malades exige une combinaison de traitements non pharmacologiques et pharmacologiques.

1. Le traitement doit être adapté selon les manifestations de la maladie, de leur intensité, des indicateurs pronostics et de l'état général.
2. Le suivi se base sur l'anamnèse, la clinique, la biologie, et l'imagerie, évaluées selon les critères ASAS. Sa fréquence est fonction de l'évolution des symptômes, de la gravité de la maladie et des traitements entrepris.
3. Le traitement non pharmacologique repose sur l'éducation du malade et l'exercice régulier à domicile ou avec exercices supervisés. Les associations de patients sont utiles.
4. Les manifestations extra-articulaires devraient être gérées en collaboration avec les spécialistes respectifs. Le rhumatologue doit être conscient du risque accru de maladie cardiovasculaire et d'ostéoporose.
5. Les AINS sont recommandés en première intention, prescrits en continu chez les malades aux symptômes persistants.
6. Les analgésiques sont envisagés en cas de douleurs résiduelles.
7. Les glucocorticoïdes en injections locales peuvent être utilisés. Il n'y a pas de preuve de leur intérêt par voie systémique.
8. Il n'y a pas de preuves de l'efficacité des DMARD pour la maladie axiale. La sulfasalazine peut être envisagée pour les formes périphériques.
9. Les anti-TNF doivent être administrés aux malades avec une activité de la maladie élevée malgré les traitements conventionnels. Un switch vers un second anti-TNF peut être bénéfique, en cas d'échec du premier.
10. L'arthroplastie totale de hanche peut être envisagée chez les malades avec douleurs réfractaires ou invalidité et lésions structurelles, indépendamment de l'âge. Une ostéotomie rachidienne corrective peut être envisagée lors de malformations graves et invalidantes. En cas de fracture vertébrale aiguë, l'avis d'un neurochirurgien est recommandé.
11. Si un changement significatif au cours de la maladie survient, d'autres causes que l'inflammation, doivent être envisagées et une évaluation radioclinique appropriée doit être effectuée.

Goutte :

Rhumatisme métabolique

Epidémiologie



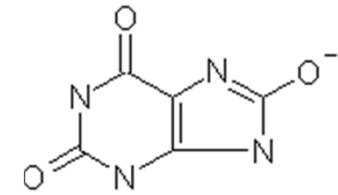
<http://www.google.be/imgres?imgurl=http://www.gralon.net/articles/vignettes/thumb-la-goutte->

Table 1
Contribution of common forms of arthritis to burden of pain carried by U.S. adults

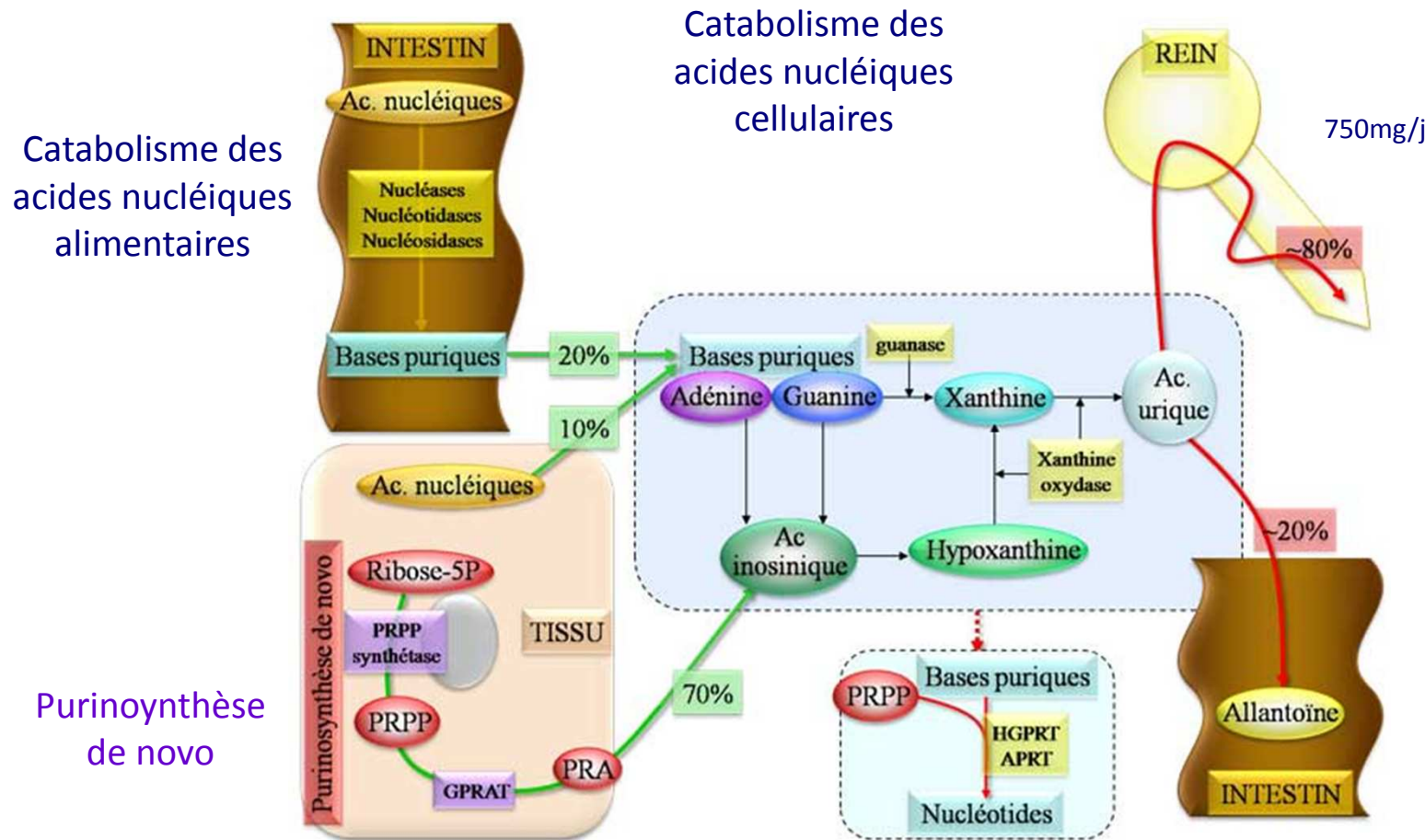
Diagnosis	Prevalence in US (approx)	Male-female ratio	Age range of peak incidence	Mechanism of pain
Gout	3 million (6.1 million lifetime prevalence)	4:1 until age 65 y 3:1 after age 65 y	Men: 40-60 y Women: after middle age	Urate crystal-induced inflammation of joints and other synovial tissues
Osteoarthritis	26.9 million	1:1.2-1.4	Incidence increases with age until ~80 y.	Focal and progressive loss of hyaline cartilage of joints
Rheumatoid arthritis	1.3 million	~1:2	Women and men 60-70 y	Autoimmune disease, chronic inflammatory polyarthritis
Systemic lupus erythematosus	<500 000	1:6-10	Primarily women aged 15-40 y	Autoimmune disease with many clinical manifestations

Source: <http://www.cdc.gov/arthritis/resources/spotlights/dsArthritis.htm>.

Goutte : L'acide urique

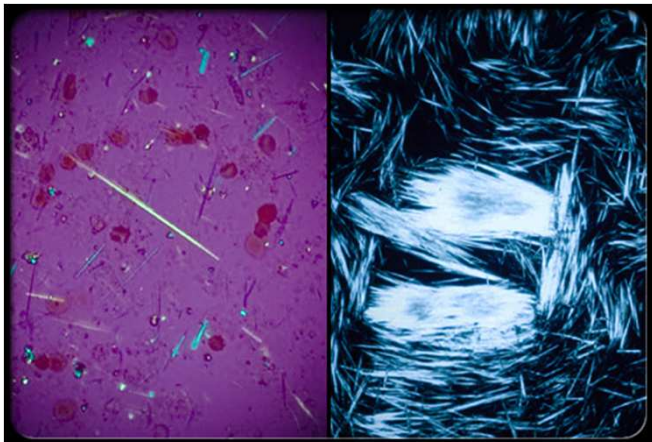
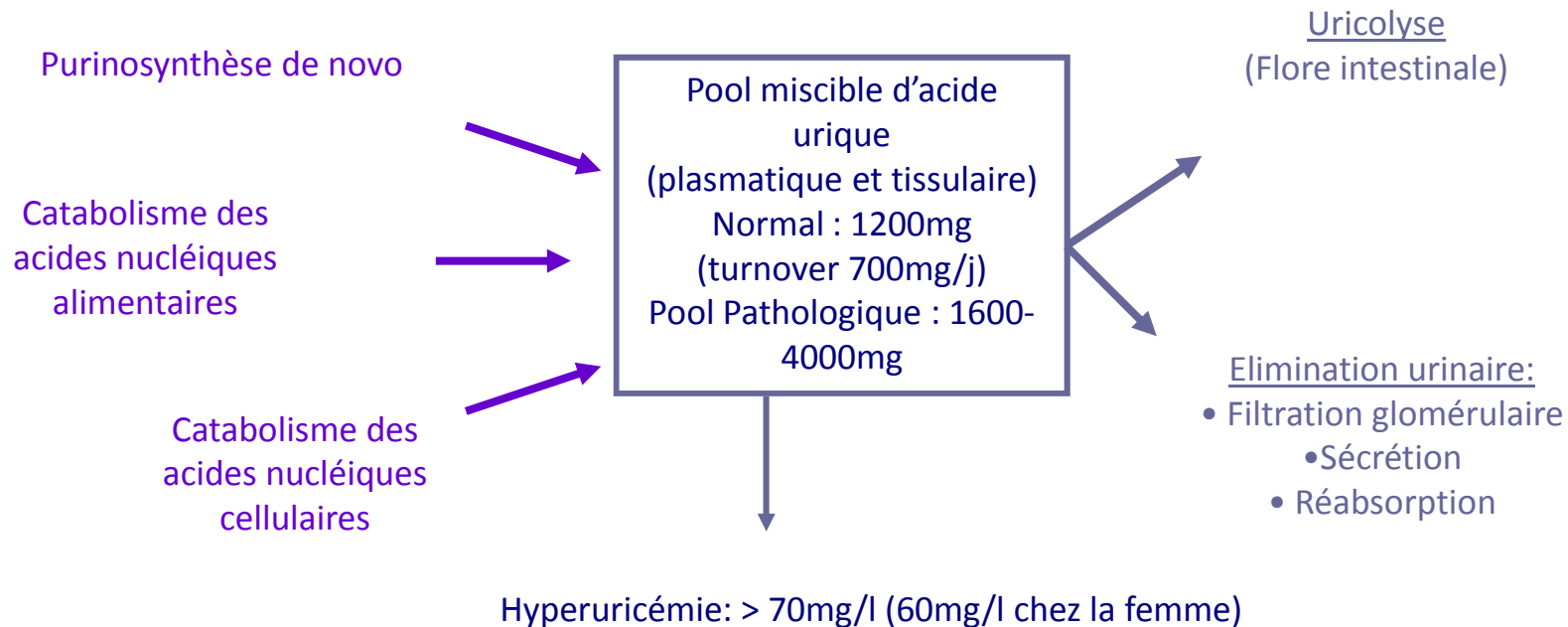


Urate



http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_ur_me.html

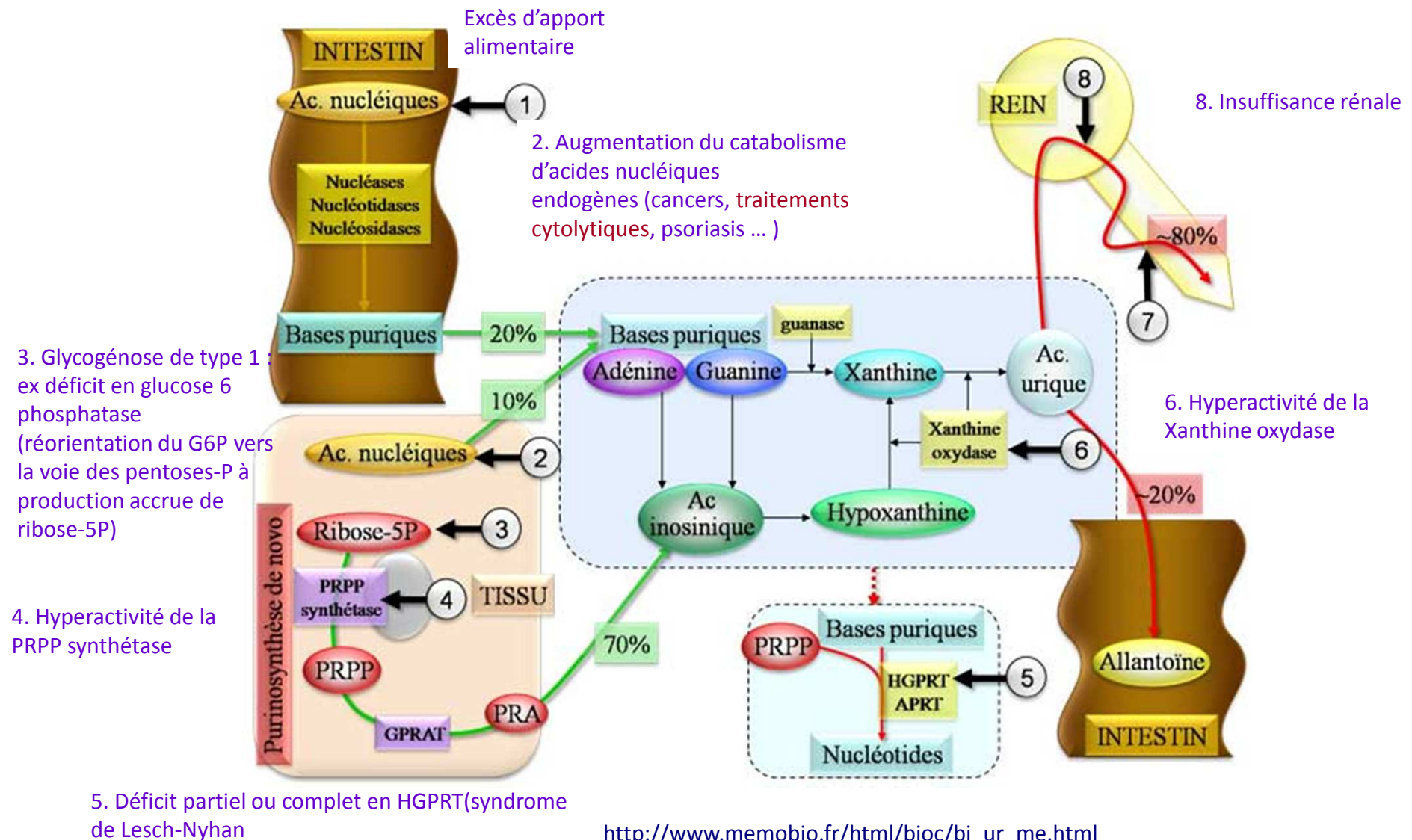
Goutte : L'acide urique □ hyperuricémie



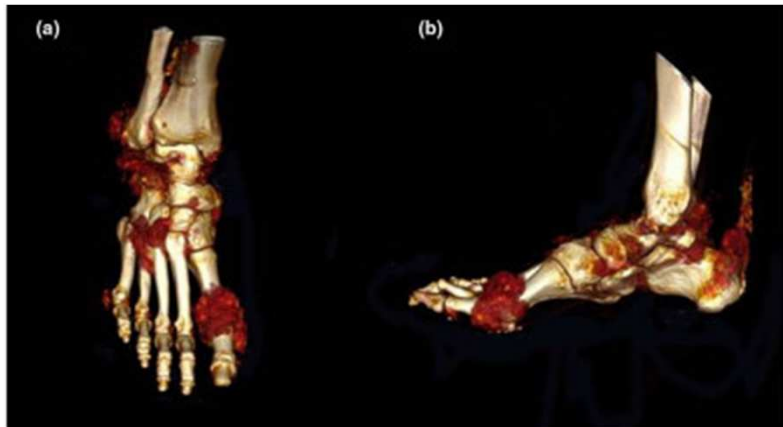
Needle-shaped urate crystals diagnostic of gout from an acutely inflamed joint (left) as seen under polarized microscopy and unpolarized microscopy (right). http://www.medicinenet.com/gout_pictures_slideshow/article.htm

Goutte : L'acide urique

- 7. -Défaut de sécrétion tubulaire de l'acide urique
- Inhibition compétitive la sécrétion tubulaire de l'acide urique par les corps cétoniques, les lactates, les diurétiques thiazidiques, le furosémide, les salicylés ...



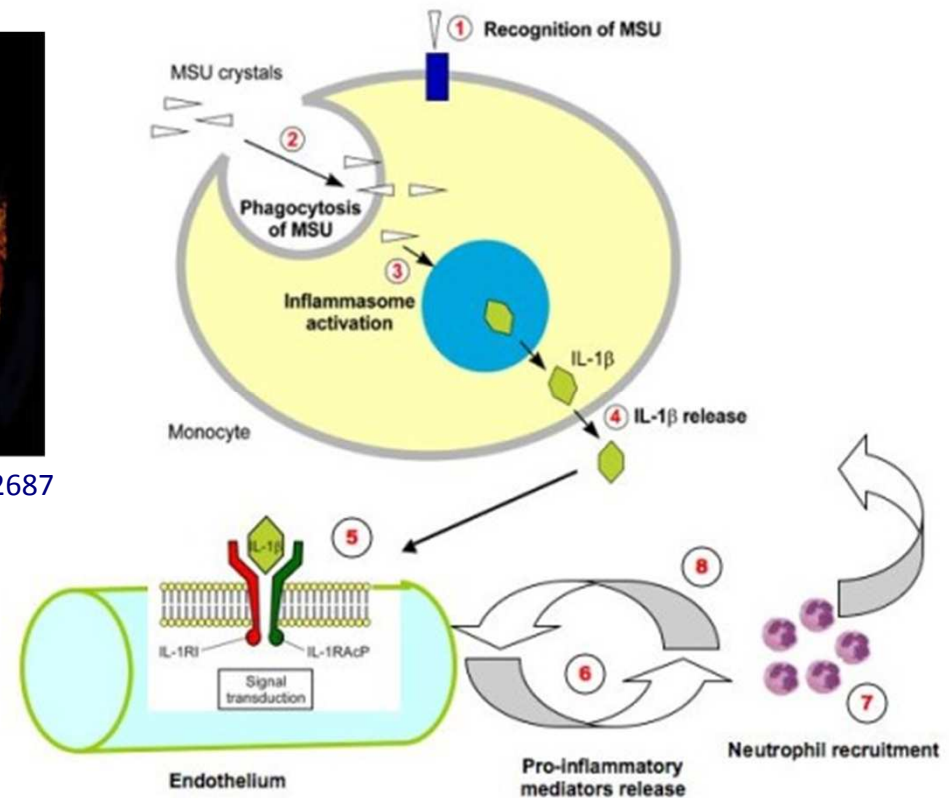
Goutte : manifestations cliniques



Arthritis Research & Therapy 2009 **11**:232 doi:10.1186/ar2687



<http://www.medecine.ups-tlse.fr/>



Arthritis Research & Therapy 2010, **12**:206doi:10.1186/ar2952

Hyperuricémie : manifestations cliniques

- Accès de goutte aigu :

Le plus souvent , atteinte de l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil

- douleur d'apparition brutale svt nocture, lancinante
- Impotence fonctionnelle
- (altération de l'état général)
- Résolution spontannée en +/- 1sem □ le traitement accélère la résolution



<http://www.medecine.ups-tlse.fr/>

- Atteintes d'autres articulations (genou, poignet, ...) , atteintes extra-articulaires (tendinites)

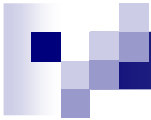
- Lithiases rénales

- Goutte chronique :

- Tophus
- Manifestations articulaires
- Manifestations rénales : lithiases et néphropathie goutteuse



<http://www.medecine.ups-tlse.fr/>



Traitements

Traitements de crise :

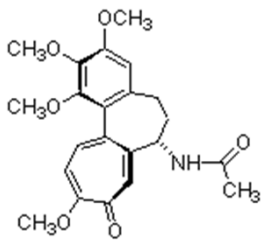
Seulement 50% diminution de la douleur après 2-3 j □ Les nouveaux traitements anti-inflammatoires sont en cours d'évaluations

- AINS : tous sauf AAS! (voir cours précédant)
- Prednisolone (voir cours de JC Jonas)
 - Traitement per os de 5j – 32 à 35mg par jour (préparation magistrale)
 - Efficacité équivalente aux AINS, pas plus d'effets indésirables
- Colchicine : alcaloïde du croccus

Traitements

Traitements de crise (suite)

- Colchicine : alcaloïde du crocus



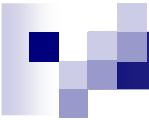
- Pas d'action analgésique par ailleurs !
- Pas d'action sur le métabolisme ou l'élimination de l'acide urique
- inhibe la migration leucocytaire et la phagocytose
- inhibe la polymérisation des microtubules et la mitose cellulaire
- effets indésirables : nausées, vomissements, diarrhées, (dépression médullaire)
- métabolisée par CYP3A4!!! □ risque d'intoxication à la cochlécine si prise d'inhibiteurs (rhabdomyolyse, dépression médullaire, neuropathie,...)
- augmente l'effet des antagonistes de la vit K, de l'azathioprine, de la mercaptopurine
- (risque supplémentaire de rhabdomyolyse si prise de statines chez certains patients)
- Contre-indications : Grossesse, insuffisance rénale ou hépatique
- Posologie : ≠ protocoles
Ex : 3 mg le premier jour, puis 2 mg pendant 2 j, puis 1 mg pendant 7 j
Ou 1mg suivi de 0,5mg toutes les 2-3h jusqu'à disparition de la douleur ou apparition d'effets indésirables . Max 6-8mg/j



Traitements non-pharmacologiques

Conseils diététiques :

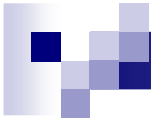
- Limiter la consommation d'alcool
 - L'alcool favorise la production d'acide urique (50% des patients atteints de goutte auraient de mauvaises habitudes de consommation d'alcool)
 - La bière, plus que les autres boissons alcoolisées semble associée à la goutte
 - La déshydratation relative induite par une forte consommation d'alcool pourrait favoriser la précipitation des cristaux.



Traitements non-pharmacologiques

Conseils diététiques :

- Boire 2L par jour : eau, potages, thé, café....
- Limiter la consommation d'aliments riches en purines:
 - o Charcuteries, abats, gibiers, canard : < 150g/j
 - o Fruits de mers et poissons
- Certains aliments favoriseraient le déclenchement des crises de goutte indépendamment de leur richesse en acide urique (chocolat, champignons, ..).
- Les jus et les fruits riches en fructose seraient à éviter, idem pour les boissons sucrées car augmentent les taux d'urates
- Il pourrait y avoir un effet favorable des aliments riches en vitamine C (légumes) □ à vérifier; par ailleurs les purines végétales ne se transforment pas en acide urique



Traitements non-pharmacologiques

- Exercice physique et Perdre du poids favorables mais
 - o Éviter les pertes de poids rapides
 - o Éviter les régimes cétogènes

Car diminuent l'élimination rénale des urates.
- Décharger l'articulation (utiliser cannes, béquilles, ...)
- L'application de Hot/cold pack peuvent soulager la douleur, le froid à l'avantage supplémentaire de « limiter » l'inflammation.



Traitements de fond

- ☐ traitements hypo-uricémiants
- ☐ inhibiteurs de la xanthine-oxydase

Si plus de 3 crises par an

Si apparition de tophus

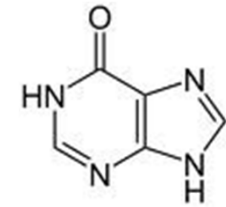
Si élévation exagérée de l'uricémie (avec atteintes tissulaires inévitables)

Objectifs : [ac urique]_{pl} < 60mg/l

Ne commencer un traitement de fond qu'à distance d'une crise

Associer un traitement de crise lors de l'installation du traitement de fond

Traitements : Inhibiteurs de la xanthine-oxydase

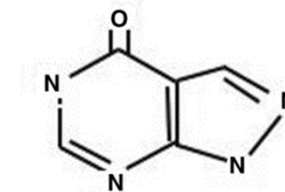
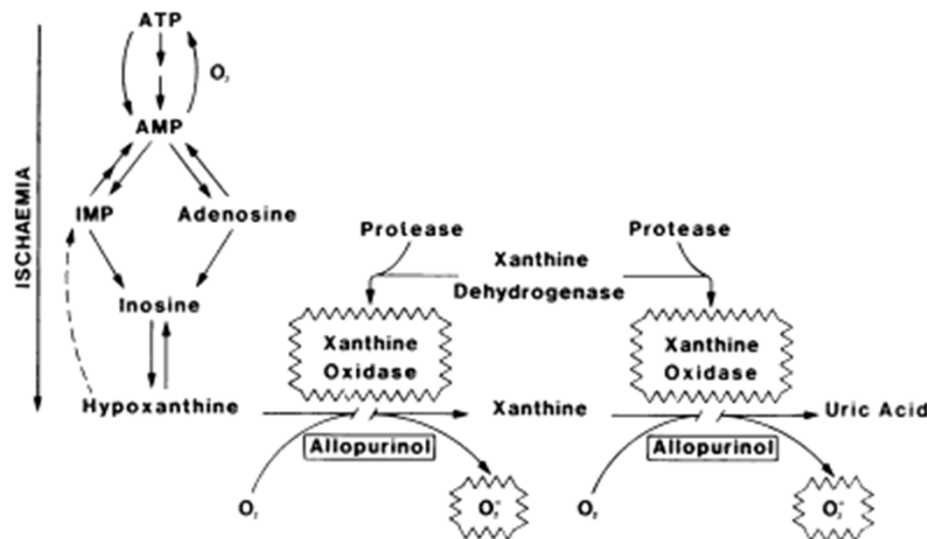


Hypoxanthine

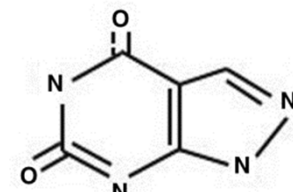
Allopurinol : isomère de l'hypoxanthine □ inhibiteur de la synthèse d'acide urique

- Métabolisé en alloxanthine (aussi inhibiteur de la xanthine oxydase)
- traitement chronique □ à vie?
- Réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol (épidermolyse)

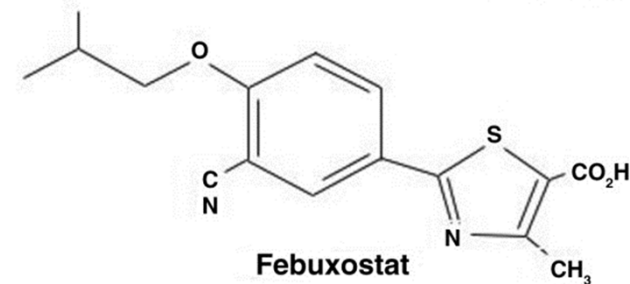
884 Puig, Mateos, Díaz



Allopurinol



Oxypurinol



Febuxostat

Approuvé par FDA EMEA



Traitements : Allopurinol

- ☐ Réévaluation de la posologie (100 mg/j puis ↗ de 100mg /j toutes les 1 à 4 sem jusqu'à [ac urique] < 6mg/dl (max 600mg/j) sauf si insuffisance rénale

Effets indésirables :

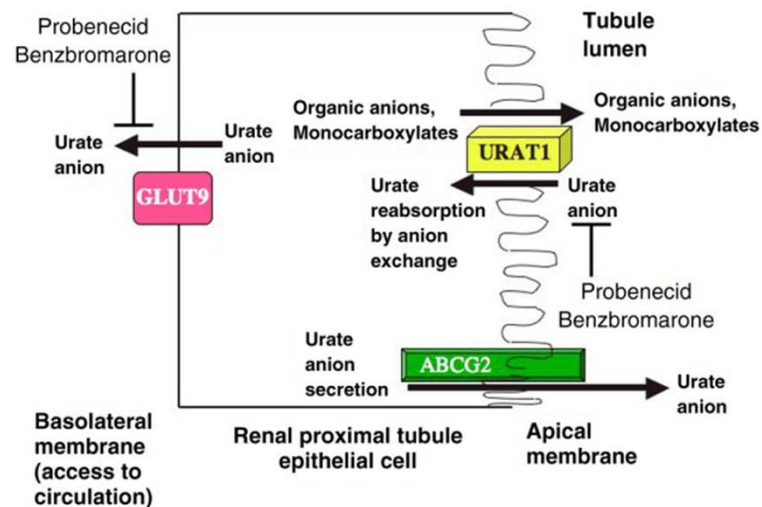
- ☐ Troubles GI
- ☐ Réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol (éruptions cutanées, atteintes rénales ou hépatiques, épidermolyse)
- ☐ Troubles de l'hématopoïèse

Interactions:

- ☐ augmente l'effet des antagonistes de la vit K,
- ☐ augmente les conc de l'azathioprine, de la mercaptopurine (par diminution du métabolisme)
- ☐ Augmentation du risque d'éruptions cutanées avec les aminopénicillines

Traitements de fond ☐ Uricosuriques

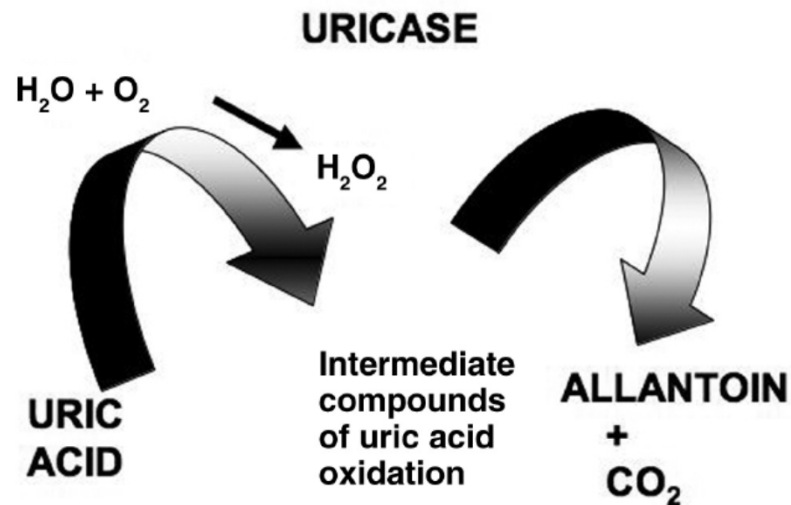
inhibiteurs de la réabsorption proximale de l'acide urique



- Probenécid (en magistrale)
- Benzbromarone

↗ risque de lithiase urique

Goutte et uricase



- ☐ Urate oxydase recombinante (rasburase)
- ☐ hautement antigénique
- ☐ induit un stress-oxydatif...
- ☐ Réservée au traitement et à la prophylaxie des hyperuricémies associées aux traitements chimiothérapeutiques

PEG-uricase : $\searrow$ immunogénicité et $\nearrow$ la demi-vie

