

Réflexions

R h u m a t o l o g i q u e s

130

juin
2010
Tome 14

- Podologie**
Ostéonécrose des sésamoïdes
- Méthodologie**
Les biais de sélection
- Maladies rares**
Maladie de Gaucher
- Actualités ECCEO 2010**
Morceaux choisis

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

Dossier

Ostéoporose cortisonique

Nouvelles données pathogéniques -
modalités thérapeutiques

Nouveautés thérapeutiques
en 2010

Propositions de stratégies
thérapeutiques et de prévention

Coordination scientifique :
Isabelle Legroux-Gérot

Auto-évaluation

OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...
mais aussi à la fin du dossier, avec réponses et commentaires, aujourd'hui en page 4

1 Parmi les propositions suivantes concernant la perte osseuse sous glucocorticoïdes, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- A- elle est liée seulement à la durée de la prise ;
- B- elle est nulle pour des doses modérées inférieures à 7.5 mg/jour ;
- C- elle prédomine sur l'os trabéculaire ;
- D- elle est en partie réversible à l'arrêt du traitement ;
- E- elle est liée essentiellement à l'augmentation de la résorption osseuse.

2 Parmi les propositions suivantes concernant le risque de fracture lié à l'ostéoporose cortisonique, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- A- il ne dépend pas de la DMO initiale ;
- B- il est corrélé à la dose cumulée de glucocorticoïdes ;
- C- il est précoce, majoré dès le 6ème mois de traitement ;
- D- il n'est pas réversible à l'arrêt du traitement ;
- E- il apparaît pour des valeurs de DMO plus élevées que les chiffres rapportés dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique.

3 Parmi les propositions suivantes concernant les mécanismes de la perte osseuse sous glucocorticoïdes, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- A- l'hyperparathyroïdie secondaire à la carence calcique joue un rôle majeur ;
- B- les glucocorticoïdes sont responsables d'une diminution de la force musculaire ;
- C- l'ostéocalcine circulante augmente lors d'un traitement par glucocorticoïdes ;
- D- les glucocorticoïdes diminuent l'absorption intestinale du calcium ;
- E- les glucocorticoïdes entraînent une apoptose précoce des ostéocytes.

4 Parmi les propositions suivantes concernant le traitement de l'ostéoporose cortisonnée par les bisphosphonates, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- A- le risédronate réduit de 70% l'incidence des fractures vertébrales à 1 an chez des patients recevant une corticothérapie prolongée ;
- B- les bisphosphonates hebdomadaires sont remboursés dans l'ostéoporose cortisonique ;
- C- le mécanisme d'action des bisphosphonates explique leur efficacité dans l'ostéoporose cortisonique ;
- D- l'efficacité de l'acide zolédronique est démontrée dans la prévention secondaire (traitement de l'ostéoporose cortisonique) mais pas primaire (prévention) ;
- E- l'acide zolédronique permet une augmentation significative de la DMO lombaire à 1 an par rapport au risédronate.

5 Parmi les propositions suivantes concernant le traitement de l'ostéoporose cortisonnée par la parathormone, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- A- dans l'ostéoporose cortisonique, un traitement par tériparatide permet l'obtention d'une augmentation de la masse osseuse rachidienne plus conséquente que l'alendronate ;
- B- l'essai comparant les 2 molécules précédentes montre une diminution significative de l'incidence des fractures non vertébrales sous tériparatide ;
- C- la durée du traitement est de 18 mois ;
- D- le traitement est remboursé quels que soient les antécédents fracturaires du patient ;
- E- les mécanismes d'action de la molécule et la pathogénie de l'ostéoporose cortisonique confèrent au tériparatide un important intérêt potentiel.

Ce dossier thématique est consacré à l'ostéoporose cortisonique. C'est en effet la première étiologie des ostéoporoses secondaires. L'épidémiologie de cette affection reste très importante compte tenu de la prise en charge récente de nouvelles pathologies, notamment les greffes des insuffisants hépatiques ou rénaux qui nécessitent une corticothérapie chez des patients fragilisés. Le risque de fracture dans cette population reste très élevé.

Ostéoporose cortisonique

Les mécanismes et les conséquences de l'atteinte osseuse sont de mieux en mieux connus. La notion d'une altération initiale prédominante de la fonction ostéoblastique a largement été démontrée et la découverte du LRP5 a permis de mieux comprendre cette atteinte. Malgré tout, l'ostéoporose cortisonique reste sous-diagnostiquée et sa prise en charge insuffisante. Pourtant de nouvelles molécules dont le téraparotide et l'acide zolédronique ont vu leurs conditions de remboursement s'élargir à cette indication.

Par ailleurs, l'examen de dépistage que constitue la densitométrie osseuse est bien sûr depuis plusieurs années remboursé dans cette indication en cas de corticothérapie prolongée en cours ou passée (soit une prise de glucocorticoïdes de plus de 7.5 mg/j pendant au moins 3 mois).

Dans ce dossier, nous aborderons l'épidémiologie et les mécanismes pathogéniques de la perte osseuse dans l'ostéoporose cortisonique. Nous refferons également le point sur les différentes thérapeutiques possibles et Cécile Wibaux détaillera les nouvelles données concernant le téraparotide et l'acide zolédronique. Nous terminerons par les recommandations qui ont été proposées aux cliniciens pour la prise charge de cette pathologie.

Avant-propos

JACQUES HALIMI - Paris

Réflexions Rhumatologiques toujours plus lue !

La dernière vague d'enquête de lecture et d'audience du CESSIM vient de tomber. 13 titres de presse dont été analysés, dont bien entendu votre publication, *Réflexions Rhumatologiques*.

Sur les 6 questions posées, *Réflexions Rhumatologiques* est 5 fois sur 6, deuxième (et 1 fois première). Nous sommes de surcroît la seule revue sur 13 à être toujours dans le duo de tête.

• lecteurs réguliers (fréquence de lecture)	55,6 %	2 ^{ème}
• lecture au numéro moyen LNM	60 %	2 ^{ème}
• ratio (LNM/lecture 12 mois)	0,68	1 ^{ère}
• nombre de reprises en main par numéro	2,22	2 ^{ème}
• durée de lecture	30,8 mn	2 ^{ème}
• attachement au titre	87,3 %	2 ^{ème}

Merci à vous, lecteurs depuis près de 15 ans de votre fidélité ! Merci aussi évidemment à nos différents Rédacteurs et à nos 3 Rédacteurs en Chef, qui par leur clarté pédagogique et leurs articles scientifiques et pratiques garantissent une FMC de grande qualité. Merci enfin aux annonceurs de l'Industrie Pharmaceutique qui y trouvent une certitude de visibilité et donc de mémorisation pour leur produit. Merci à chacun d'entre vous de faire de *Réflexions Rhumatologiques* une véritable revue française de référence !

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE

Réponses :

- 1 :** **Réponses exactes : C et D.** La perte osseuse semble liée à la dose et à la durée de la corticothérapie et donc à la dose cumulative. L'hypothèse selon laquelle de faibles doses de glucocorticoïdes demeurent inoffensives ne reçoit aucune confirmation ; chez des femmes ménopausées atteintes d'une polyarthrite rhumatoïde, une corticothérapie de l'ordre de 7.5 mg/jour s'accompagne d'une diminution significative de la densité minérale osseuse (DMO). Moins importante en secteur cortical que trabéculaire, la perte osseuse est partiellement réversible à l'arrêt du traitement et résulte essentiellement d'une réduction de la formation osseuse.
- 2 :** **Réponses exactes : B, C et E.** La DMO initiale figure parmi les autres facteurs (dose quotidienne de corticoïdes, statut ménopausique, nombre de fractures prévalentes, pathologie traitée...) prédictifs de fracture. Encore corrélée à la dose cumulée de corticoïdes, l'élévation du risque de fracture est observée dès le 6ème mois de traitement et diminue 3 mois après l'arrêt, même après des traitements prolongés. Différentes anomalies qualitatives au demeurant mal connues et ne semblant pas correspondre qu'à des altérations micro-architecturales expliquent la survenue de fractures pour des valeurs de DMO plus élevées qu'au cours de l'ostéoporose post-ménopausique et un seuil diagnostique de définition de l'ostéoporose cortisonique correspondant à un T-score de - 1.5 serait plus pertinent.
- 3 :** **Réponses exactes : B, D et E.** Secondaire à une diminution de l'absorption intestinale du calcium et à une augmentation de l'excrétion urinaire calcique induites par les corticoïdes, l'hyperparathyroïdie secondaire classiquement incriminée dans l'augmentation de la résorption osseuse est actuellement remise en cause. A l'inverse de ce qui est observé au cours de l'hyperparathyroïdie primaire, les marqueurs de formation osseuse, dont l'ostéocalcine, diminuent au cours d'un traitement par glucocorticoïdes. Cette baisse résulte d'une diminution de l'ostéofor-
mation à laquelle concourt entre autres une apoptose précoce des ostéocytes. Le risque de chute est majoré par l'effet des corticoïdes sur le muscle.
- 4 :** **Réponses exactes : A et E.** Le regroupement de 2 études contrôlées permet effectivement d'objectiver une réduction significative de 70% de l'incidence des fractures vertébrales à 1 an chez les patients recevant une corticothérapie prolongée et traités par risédronate. Les autorisations de mise sur le marché dans cette indication concernent les formes quotidiennes de l'étédronate, de l'alendronate et du risédronate. La pathogénie de l'ostéoporose cortisonique prédominant sur la diminution de l'ostéofor-
mation n'explique pas complètement la bonne efficacité de ces thérapeutiques, mais des travaux récents suggèrent un effet de prévention de l'apoptose des ostéocytes. L'étude Horizon, randomisée et contrôlée en double aveugle conclut à la non-infériorité de l'acide zolédronique par rapport à l'acide risédronique sur la DMO lombaire dans les 2 sous-populations incluses, « traitement » et « prévention ». L'analyse des résultats objective par ailleurs une augmentation significative de la DMO lombaire à 1 an en faveur de l'acide zolédronique par rapport à l'acide risédronique.
- 5 :** **Réponses exactes : A, C et E.** L'étude pivot contrôlée, randomisée et réalisée en double aveugle objective une augmentation de DMO significativement plus importante sous tériparatide que sous alendronate, que ce soit au rachis ou à la hanche totale. En l'absence de différence entre les 2 groupes quant à l'incidence des fractures non vertébrales, le taux de nouvelles fractures vertébrales s'avère significativement moindre sous tériparatide que sous alendronate. Sur les bases de cette étude, le tériparatide est remboursé dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique chez les hommes et les femmes à haut risque fracturaire, c'est-à-dire en présence d'au moins 2 fractures vertébrales. En l'absence de données d'efficacité anti-fracturaire au-delà d'1 an et demi, le remboursement est limité à 18 mois de traitement. L'injection intermittente de parathormone favorise la formation osseuse qu'inhibent les glucocorticoïdes, ce qui rend logique l'utilisation de ce traitement d'un point de vue pathogénique.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. AUDRAN, Angers	P. LE GOFF, Brest
B. BANNWARTH, Bordeaux	J. M. LE PARC, Boulogne
A. CANTAGREL, Toulouse	J. Y. MAIGNE, Paris
G. CHALES, Rennes	J. F. MAILLEFERT, Dijon
M. DOUGADOS, Paris	C. MARCELLI, Caen
L. EULLER-ZIEGLER, Nice	P. NETTER, Nancy
F. EULRY, Paris	X. PHELIP, Grenoble
R. GHOZLAN, Paris	J. POUREL, Vandœuvre les Nancy
A. KAHAN, Paris	M. REVEL, Paris
J. L. KUNTZ, Strasbourg	A. SARAUX, Brest
JD. LAREDO, Paris	D. WENDLING, Besançon
X. LE LOËT, Rouen	

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Othmane MEJJAD, Rouen
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISSET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémy SELAM, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Philippe DUPONT, Paris	Elizabeth SOLAU-GERVAIS, Poitiers
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pierre KHALIFA, Paris	Eric THOMAS, Montpellier
Hervé de LABAREYRE, Les Lilas	Eric TOUSSIROT, Besançon
Françoise LAROCHE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris
Véra LEMAIRE, Paris	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
Thierry LEQUERRÉ, Rouen	
Marc MARTY, Créteil	

Rédacteurs en chef : Didier CLERC, Le Kremlin Bicêtre
Bernard CORTET, Lille
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr

Site : <http://www.jbhsante.fr>

Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI

Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ

Maquette : Clémence KINDERF

Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT

Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS

ISSN : 1279-5690

Commission paritaire : 0112 T 81080

Dépôt légal : 2^{ème} trim. 2010

- 3** Edito : Ostéoporose cortisonique ————— Isabelle Legroux-Gerot
Avant-propos : Réflexions Rhumatologiques toujours plus lue ! — J. Halimi

DOSSIER

OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE

- 6** Nouvelles données pathogéniques - modalités thérapeutiques (hormis acide zolédronique et téraparatide) ————— Isabelle Legroux-Gérot
12 Nouveautés thérapeutiques en 2010 ————— Cécile Wibaux
15 Propositions de stratégies thérapeutiques et de prévention I. Legroux-Gérot

PODOLOGIE

- 18** Ostéonécrose des sésamoïdes ————— Eric Thomas

MÉTHODOLOGIE

- 20** Les biais de sélection ————— Jean-Marie Berthelot

MALADIES RARES

- 25** Maladie de Gaucher ————— Patrick Cherin

ACTUALITÉS ECCEO 2010

- 28** Morceaux choisis ————— Adamah Amouzougan, Pierre Khalifa

SYMPOSIUM

- 31** L'apport de Cimzia® dans la prise en charge de la PR
Journées nationales de Rhumatologie - Saint-Malo, Mai 2010 ————— Pascal Hilliquin

CONGRÈS

- 32** La goutte, pas si facile ? ————— Véra Lemaire

RÉFLEXIONS D'ARTISTES

- 34** Philippe Francq et Largo Winch font la fête ! ————— Patrick Sichère

19 ABONNEMENT

27,35 RENCONTRES...

éléments joints : N° hors série ECCEO

Les articles de "Réflexions Rhumatologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

Nouvelles données pathogéniques modalités thérapeutiques (hormis acide zolédronique et téraparatide)

ISABELLE LEGROUX-GÉROT

Département Universitaire de Rhumatologie, CHU Lille

résumé

L'ostéoporose cortisonique reste sous-évaluée et sa prise en charge insuffisante, malgré les progrès réalisés ces dernières années dans son dépistage, la compréhension des mécanismes de la perte osseuse et l'évaluation du risque fracturaire. Sa thérapeutique repose essentiellement sur les bisphosphonates et des recommandations récemment mises à la disposition des cliniciens visent à en optimiser la prise en charge.

mots-clés

Ostéoporose cortisonique
Pathogénie
Calcium
Vitamine D
Bisphosphonates

Depuis 1950, date de la 1^{ère} utilisation des glucocorticoïdes par Hench chez une femme atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) sévère, l'ostéoporose cortisonique est considérée comme la plus fréquente des complications liées à ce traitement⁽¹⁾. Dans une étude réalisée en Grande-Bretagne en 1997, 50 000 personnes étaient sous corticothérapie. Les indications les plus fréquentes étaient la PR, la pseudo-polyarthrite rhizomélique et les broncho-pneumopathies obstructives⁽²⁾. En France, le nombre de patients bénéficiant de cette thérapeutique est estimé à 360 000. Seulement un tiers de ces malades reçoivent un traitement à visée osseuse. Pour la PR, ce chiffre est de 40%. Seulement 23% se voient prescrire une densitométrie osseuse avant l'instauration d'une corticothérapie.

L'ostéoporose cortisonique est multifactorielle et sa connaissance a largement bénéficié des progrès récents dans les domaines de la physiopathologie, de l'évaluation du risque fracturaire et de la thérapeutique.

Perte osseuse et évaluation du risque fracturaire

Évaluée par de nombreuses études transversales et longitudinales⁽³⁻⁵⁾, la perte osseuse cortico-induite est précoce : la perte maximale s'effectue dès la 1^{ère} année (5% à 15%) et prédomine sur l'os trabéculaire (vertèbres et côtes). Elle est moins importante en site cortical^(1,4,6). La plupart des études montrent un ralentissement ultérieur de cette perte osseuse, en partie du fait de la diminution habituelle de la posologie des glucocorticoïdes. Cette perte osseuse semble liée à la dose et à la durée de la corticothérapie et donc à la dose cumulative⁽⁷⁾. En découle l'hypothèse que de faibles doses de glucocorticoïdes demeurent inoffensives, ce qui n'est pas confirmé. De plus, les études effectuées chez des sujets recevant un traitement substitutif par glucocorticoïdes pour une maladie d'Addison montrent une relation linéaire entre la densité minérale osseuse (DMO) lombaire et la dose d'hydrocortisone rapportée au poids des patients⁽⁸⁾. Chez des femmes ménopausées atteintes d'une PR, une corticothérapie de l'ordre de 7.5 mg/jour s'accompagne d'une perte osseuse qui reste significative^(3,9). Par ailleurs, la perte osseuse est variable d'un individu à l'autre et aucun facteur prédictif n'est identifié. Enfin, elle

est partiellement réversible à l'arrêt du traitement après lequel le risque de fracture diminue également.

La prévalence des fractures reste difficile à évaluer. Pour les tassements vertébraux, elle serait de l'ordre de 20% à 50%^(9,10) chez des patients traités à long terme. Le risque de fracture du col du fémur serait également doublé chez des malades souffrant de PR traitée par glucocorticoïdes^(9,11). Il est cependant difficile chez ces patients présentant un rhumatisme inflammatoire, notamment une PR, de différencier exactement les altérations osseuses liées aux glucocorticoïdes et à la maladie.

La recherche de facteurs prédictifs de fractures à 1 an effectuée par Van Staa et coll.⁽¹²⁾ dans les groupes placebo de 2 études d'évaluation du risédronate identifie comme discriminants la DMO lombaire initiale et la dose quotidienne de corticoïdes. Dans cette même étude, le risque de fracture est plus élevé (risque relatif RR ajusté = 5.67 ; IC95% = 2.57-12.54) chez les patientes ménopausées traitées par corticoïdes que chez les femmes non traitées, malgré un âge moindre, une DMO plus élevée à l'inclusion et un nombre de fractures prévalentes plus faible.

Une étude britannique⁽¹³⁾ réalisée sur 250 000 patients bénéficiant d'une corticothérapie au long cours et issus d'une base de données de praticiens généralistes confirme, après comparaison à des sujets témoins, l'augmentation du risque de fracture non vertébrale (RR = 1.33 ; IC95% = 1.29-1.38), de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (RR = 1.61 ; IC95% = 1.47-1.76) et de tassement vertébral (RR = 2.60 ; IC95% = 2.31-2.92). Ce risque est corrélé avec la dose de corticoïdes et augmente à 5.2 pour une dose d'équivalent-prednisone supérieure à 7.5 mg/jour. L'élévation du risque fracture est observée dès le 6^{ème} mois de traitement et diminue 3 mois après l'arrêt, même après des traitements prolongés.

Les glucocorticoïdes agissent sur l'os en diminuant la DMO, mais il existe également des anomalies qualitatives mal connues et ne semblant pas correspondre qu'à des altérations micro-architecturales⁽¹⁴⁾. Ainsi s'explique la survenue de fractures pour des valeurs de DMO plus élevées qu'au cours de l'ostéoporose post-ménopausique⁽¹⁵⁾. Il semble donc que le seuil densitométrique de l'ostéoporose post-ménopausique soit trop bas. D'après l'analyse des T-scores initiaux des patients inclus dans les groupes placebo de 3 essais thérapeutiques récents évaluant l'alendronate et le risédronate et des événements fracturaires vertébraux survenus dans la 1^{ère} année de suivi, un seuil diagnostique de définition de l'ostéoporose cortisonique correspondant à un T-score de -1.5 serait plus pertinent⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Cette valeur est d'ailleurs retenue par une conférence de consensus britannique. Il ressort également de la même investigation que les femmes non ménopausées exposées à une corticothérapie présentent un faible risque de fractures (Tableau 1).

Population	SAAG 1998		COHEN 1999		REID 2000	
	T-score	IVF	T-score	IVF	T-score	IVF
Totale	-1.1	5.9	-0.7	17.3	-1.7	15
Hommes	-1.1	2.1	-0.5	23.5	-1.7	23.8
Femmes ménopausées	-1.5	13	-1.2	20.8	-1.9	12.5
Femmes non ménopausées	-0.6	0	0	0	-0.7	0

Tableau 1 : Incidence des fractures vertébrales (IVF) dans les groupes placebo des études risédronate et alendronate conduites chez des patients traités par corticoïdes. La valeur de la densité osseuse rachidienne de départ est exprimée en écart type (T-Score).

Le score d'évaluation prospective du risque absolu de fracture établi par Van Staa et coll.⁽¹⁹⁾ dans une population de patients âgés de plus de 40 ans et traités par corticoïdes oraux comporte divers facteurs de risque indépendants, tels que le traitement cortisonique lui-même et son indication, l'âge, le sexe, les chutes, les antécédents de fracture, l'indice de masse corporelle, l'exposition au tabac, les médicaments associés et une hospitalisation récente. Ce type d'outil peut certes guider le clinicien dans sa décision thérapeutique, mais il reste malgré tout à définir à partir de quel score individuel un traitement doit être appliqué.

Mécanismes de l'ostéoporose cortisonique

Les mécanismes précis de l'action des glucocorticoïdes sur l'os restent inconnus, mais des travaux récents apportent des éclairages nouveaux sur la pathogénie de l'ostéoporose cortisonique, en particulier par une meilleure compréhension des mécanismes d'action directs sur les cellules osseuses en termes de réplication, de différenciation et de fonction. Le mécanisme principal semble être l'inhibition de la formation osseuse. L'augmentation de la résorption osseuse est classiquement attribuée à une hyperparathyroïdie secondaire, mais ce mécanisme semble être désormais largement remis en cause.

Des travaux récents⁽²⁰⁾ sur le LRP5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5) objectivent que ce récepteur membranaire est la cible des glucocorticoïdes. Certaines études plus anciennes démontrent que ce récepteur joue un rôle dans la formation osseuse et que différentes mutations peuvent conduire soit à une ostéoporose (pseudo-gliome) ou une augmentation de la masse osseuse. Le LRP5 augmente la formation osseuse quand il est lié à une protéine Wnt extracellulaire et à une frizzled protéine transmembranaire. En

revanche, sa liaison extracellulaire avec DKK et kremen entraîne son internalisation et son inactivation. Les glucocorticoïdes agissent sur ce système à différents niveaux : directement sur LRP5, en favorisant l'expression d'une molécule de la même famille que la frizzled protéine, dite sFRP1, qui peut se lier à Wnt et empêcher le fonctionnement du système, et enfin en augmentant l'expression de DKK.

■ Effets des glucocorticoïdes sur la formation osseuse

Les glucocorticoïdes inhibent l'ostéof ormation par une action directe sur les ostéoblastes et les ostéocytes. Le **tableau 2** synthétise les mécanismes mis en jeu ⁽²¹⁾ : réduction du nombre des ostéoblastes par diminution de leur réplication et de leur différenciation et par augmentation de leur apoptose, inhibition de leur synthèse du collagène de type I ayant pour conséquence une diminution de la matrice accessible à la minéralisation, majoration de l'apoptose des ostéocytes.

Il existe également des effets indirects des glucocorticoïdes sur les cellules ostéof ormatriques par modulation de l'expression des facteurs de croissance, de leur récepteur et de leurs protéines porteuses. Les glucocorticoïdes modulent en effet la liaison de l'insuline growth-factor 1 (IGF-1) à son récepteur et régulent la synthèse de certaines protéines porteuses telles que les IGF-BP (diminution de la synthèse des IGF-BP 3, 4 et 5 et stimulation de la synthèse de l'IGF-BP 6). Ils minorent encore la liaison du transforming growth-factor β (TGF β) sur son récepteur et diminue ainsi la synthèse du collagène et d'autres protéines osseuses. Ils exercent également une action sur Cbfa1 et certaines bone morphogenic protéines (BMP).

L'ensemble de ces actions se traduit par une diminution majeure des indices de formation osseuse en histomorphométrie et des marqueurs du remodelage osseux impliqués dans l'ostéof ormation, tels que l'ostéocalcine et les phosphatases alcalines osseuses.

■ Effets des glucocorticoïdes sur la résorption osseuse

L'action des glucocorticoïdes sur la résorption osseuse s'explique par différents mécanismes. Ils diminuent la production des gonadotrophines (LH et FSH) et des stéroïdes sexuels (testostérone et estrogènes), ce qui concourt à une augmentation du taux de Tumor Necrosis Factor (TNF). Ce mécanisme peut expliquer une augmentation modérée de la résorption osseuse. L'augmentation de la résorption osseuse sous glucocorticoïdes s'associe à une augmentation de l'expression de RANK-Ligand (RANK-L) secondaire à une diminution de l'ostéoprotégérine (OPG) sécrétée par les ostéoblastes. La diminution des sollicitations mécaniques du fait de l'amyotrophie peut également concourir à une augmentation de l'ostéorésorption.

L'hyperparathyroïdie secondaire classiquement incriminée dans l'augmentation de la résorption osseuse est actuellement remise en cause. Elle s'explique par une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une augmentation de l'excrétion urinaire calcique chez les malades bénéficiant d'un traitement par glucocorticoïdes au long cours, qui concourent à une diminution du calcium sérique et favorisent l'hyperparathyroïdie secondaire. Toutefois, les taux sériques des métabolites de la vitamine D et de la parathormone (PTH) demeurent normaux chez les patients traités par glucocorticoïdes.

Par ailleurs, l'augmentation de la résorption osseuse chez les malades atteints d'hyperparathyroïdie primitive est caractérisée par une augmentation du remodelage osseux, alors que ce dernier est plutôt diminué dans l'ostéoporose cortisonique. L'ostéoporose cortisonique prédomine sur le secteur trabéculaire mais sur l'os cortical dans l'hyperparathyroïdie primaire. Enfin les marqueurs de formation osseuse sont diminués dans la 1^{ère} situation mais plutôt augmentés dans la seconde. Toutes ces données remettent largement en cause une implication forte de la PTH dans la pathogénie de l'ostéoporose cortisonique.

La physiopathogénie de l'ostéoporose cortisonique repose donc essentiellement sur la réduction de l'ostéof ormation qui résulte d'une action directe des glucocorticoïdes sur les cellules ostéoblastiques et leurs précurseurs.

Altérations cellulaires	Mécanismes
↓ ostéoblastogenèse	↓ Cbfa1 et TGF- β récepteur type 1 ↓ action BMP2 et IGF -1
≠ ostéoclastogenèse	↓ expression OPG
≠ graisse médullaire	≠ expression PPAR γ 2
≠ apoptose ostéoblastes	↓ rapport Bcl -2/BAX
≠ apoptose ostéocytes	↓ rapport Bcl -2/BAX

Tableau 2 : Mécanismes mis en jeu dans les diverses altérations cellulaires liées à la corticothérapie (d'après Manolagas et Weinstein ; ref 21). PPAR γ 2 oriente la différenciation des cellules stromales vers la lignée adipocytaire, la baisse du rapport Bcl-2/BAX promeut la mort cellulaire, Cbfa1 est un facteur de différenciation ostéoblastique.

Modalités thérapeutiques de l'ostéoporose cortisonique (hormis acide zolédronique et téraparatide)

Les mesures générales comprenant un dépistage des différents facteurs de risque et une gestion de la corticothérapie visant à la recherche de la dose minimale efficace. L'administration de la corticothérapie à jours alternés ne permet pas de diminuer la perte osseuse⁽²²⁾. L'administration de glucocorticoïdes sous forme de bolus⁽²³⁾ semble prévenir la perte osseuse à court terme par rapport à une dose orale équivalente. Les injections intra-articulaires de glucocorticoïdes entraînent une diminution transitoire du taux d'ostéocalcine sans diminution significative des marqueurs de résorption ; toutefois ces résultats nécessitent d'être confirmés à plus large échelle⁽²⁴⁾. Les données initialement encourageantes suscitées par les nombreuses études cliniques évaluant des glucocorticoïdes ayant un moindre effet délétère sur l'os, en particulier un dérivé synthétique oxazociline de la prednisolone, le déflazacort, ne reçoivent aucune confirmation^(25, 26).

Les principaux traitements de l'ostéoporose cortisonique sont représentés par les bisphosphonates et plus récemment par la PTH.

La supplémentation vitamino-calcique

Le but de la supplémentation vitamino-calcique est d'augmenter l'absorption intestinale du calcium qui serait diminuée par les glucocorticoïdes et de réduire la réaction hyperparathyroïdienne. Les travaux de Hahn et coll.⁽²⁷⁾ publiés à la fin des années 70 concluent à une augmentation de la masse osseuse à l'avant-bras chez des patients traités par glucocorticoïdes et bénéficiant d'une telle supplémentation (25OH-vitamine D3 : 40 µg/jour ; calcium : 500 mg/jour). Les études plus récentes ne reproduisent pas de façon constante ces résultats. Une étude ouverte menée en 1993 par Meys et coll.⁽²⁸⁾ chez des transplantés cardiaques traités par 25OH-vitamine D3 (25 µg/jour) et calcium (1 g/jour) montre un maintien de la masse osseuse lombaire après 1 et 2 ans de traitement. En revanche, les données recueillies par Adachi et coll.⁽³⁰⁾ en 1996 n'objectivent pas d'efficacité d'une supplémentation vitamino-calcique (vitamine D : 5000 unités/jour ; calcium : 1 g/jour) dans la prévention de la perte osseuse cortico-induite après 1, 2 et 3 ans de traitement.

Les données concernant le calcitriol s'avèrent également contradictoires. Au terme d'un essai en double aveugle d'une durée de 18 mois évaluant l'efficacité du calcitriol sur l'évolution de la DMO à l'avant-bras chez des malades traités par corticoïdes pour une affection rhumatologique, Dykman et coll.⁽³²⁾ ne retrouvent pas de bénéfice du traitement, ni en terme de DMO ni en terme de prévention des fractures. Dans un autre

travail réalisé par Sambrook et coll.⁽³³⁾ chez 103 patients traités par calcium (1 g/jour) puis ventilés en 3 groupes (calcitriol : 0.5 à 1 µg/jour + calcitonine nasale : 400 unités/jour ; calcitriol seul ; double placebo), la perte osseuse à 2 ans est significativement moindre au rachis lombaire dans les 2 groupes sous calcitriol (avec calcitonine : - 0.2% ; sans calcitonine : - 0.3% ; placebo : - 4.3 % ; p = 0.0035).

La méta-analyse de 9 études publiée par Amin et al⁽³³⁾ en 1999 objective un effet modeste mais significatif de l'association calcium-vitamine D (effet taille = 0.6 ; IC95% = 0.34-0.85 ; p < 0.001) par rapport au calcium seul ou au placebo. Les résultats positifs ne concernent toutefois que la DMO lombaire par rapport au calcium seul ou au placebo. Aucune conclusion ne peut être tirée sur un éventuel effet antifracturaire de l'association calcium-vitamine D et l'efficacité varie en fonction des dérivés utilisés.

Les bisphosphonates

Leur efficacité, leur puissance et leur bonne tolérance font des bisphosphonates un traitement de choix de l'ostéoporose post-ménopausique. La physiopathogénie de l'ostéoporose cortisonique prédominant sur la diminution de l'ostéoformation n'explique pas complètement la bonne efficacité de cette thérapeutique, mais des travaux récents suggèrent un effet de prévention de l'apoptose des ostéocytes⁽³⁴⁾.

▶▶▶▶

Le pamidronate

L'essai versus placebo et d'une durée d'1 an publié en 1988 par Reid et coll.⁽³⁵⁾ rapporte l'efficacité du pamidronate per os (150 mg/jour) dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique. Ce traitement n'est pas disponible en France.

L'étude de prévention réalisée en 2001 par Boutsen et coll.⁽³⁶⁾ chez 30 patients bénéficiant d'un traitement par corticoïdes et recevant une supplémentation calcique (800 mg/jour) comporte 3 bras : pamidronate intraveineux IV à la dose de 90 mg au début de l'étude (n = 10) ; 1^{ère} perfusion de pamidronate IV de 90 mg puis de 30 mg tous les 3 mois (n = 10) et témoins (n = 10). L'analyse des résultats à 1 an de traitement objective une différence hautement significative entre les groupes pamidronate et contrôle pour l'évolution de la DMO lombaire, au col fémoral et à la hanche totale, alors les 2 groupes pamidronate demeurent comparables. A noter encore une diminution significative du tlopeptide C-terminal à 3 mois d'étude.

▶▶▶▶

L'édidronate

Plusieurs études ouvertes ou randomisées montrent des résultats significatifs sur la DMO lombaire et fémorale et concluent à l'efficacité de l'édidronate dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique.

La 1^{ère} étude prospective et contrôlée versus placebo (Mulder et coll. 1994 ; ref : 37) inclut 20 patients âgés en moyenne de 73 ans, atteints d'une arthrite temporelle et traités par prednisone au long cours. La différence entre les 2 groupes atteint le seuil de la signification statistique pour la DMO lombaire (étidronate : + 1.4% ; placebo : - 5%), et ce dès le 6^{ème} mois. L'efficacité au col fémoral n'est pas évaluée.

D'autres études publiées depuis lors objectivent une différence significative en faveur de l'étidronate en ce qui concerne le gain de DMO au niveau du rachis lombaire et du trochanter mais pas toujours du col fémoral⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Cependant, aucune ne démontre l'efficacité antifracturaire de l'étidronate dans l'ostéoporose cortico-induite.



L'alendronate

L'étude d'Adachi et coll.⁽⁴¹⁾ datant de 2001 évalue versus placebo et sur 2 ans l'efficacité de l'alendronate dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique chez 208 patients (femmes : n = 142 ; hommes : n = 66) traités par prednisone (> 7.5 mg/jour), recevant une supplémentation vitamino-calcique (calcium : 800 à 1000 mg/jour ; vitamine D : 250 à 500 UI/jour) et ventilés en 4 groupes : alendronate : 2.5 mg/jour puis 10 mg/jour après la 1^{ère} année ; alendronate : 5 mg/jour ; alendronate : 10 mg/jour ; placebo. A 24 mois, l'augmentation de DMO au rachis, au trochanter, au col fémoral et à la hanche totale sous 5 et 10 mg d'alendronate est significative par rapport au placebo et aux valeurs initiales ; le gain est maximal durant la 1^{ère} année de traitement ; les marqueurs du remodelage osseux (phosphatases alcalines osseuses et NTX) diminuent pour toutes les doses durant les 48^{ères} semaines. L'analyse montre également, après regroupement de l'ensemble des patients sous alendronate, une différence significative à 2 ans pour les fractures vertébrales morphométriques (alendronate : 0.7% ; placebo : 6.8% ; p = 0.026). Aucune nouvelle fracture n'est apparue dans les groupes traités, quelle que soit la posologie, dans la 2^{ème} année. Pour les fractures périphériques, il n'existe qu'une tendance favorisant l'alendronate sans toutefois différence significative. Les troubles gastro-intestinaux constituent les effets secondaires principaux mais les groupes restent comparables en terme de tolérance.

Une étude plus récente⁽⁴²⁾ compare l'alendronate et l'alfacalcidol chez 201 patients débutant un traitement par glucocorticoïdes à des doses supérieures ou égales à 7.5 mg d'équivalent prednisone par jour. Après 18 mois de traitement, l'alendronate s'avère plus efficace dans la prévention de la perte osseuse rachidienne lombaire, critère principal, que le dérivé vitamérique D (alendronate : + 2.1% ; alfacalcidol : - 1.9%).



Le risédronate

L'évaluation initiale de l'efficacité du risédronate dans la prévention de l'ostéoporose cortico-induite repose sur l'étude

publiée en 1999 par Cohen et coll.⁽⁴³⁾. Cet essai s'étalant sur 1 an inclut 224 patients, hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans, débutant une corticothérapie prolongée à une dose de prednisone d'au moins 7.5 mg/jour et recevant tous 500 mg/jour de calcium et, pour certains, de la vitamine D. Il comporte 3 groupes : risédronate : 2.5 mg/jour ; risédronate : 5 mg/jour ; placebo. Par rapport aux valeurs initiales, l'augmentation de la DMO lombaire atteint 0.6% sous 5 mg/jour de risédronate mais n'est pas significative sous 2.5 mg/jour. Il existe en revanche une différence significative de l'évolution de la DMO lombaire entre les 2 groupes risédronate et placebo. A 12 mois, l'augmentation de la DMO au rachis, au col fémoral et au trochanter s'élève respectivement à 3.8%, 4.1% et 4.6% chez les malades traités par 5 mg/jour de risédronate, et à 3%, 1.6% et 3.6% dans l'autre groupe risédronate (2.5 mg/jour). En terme de fractures vertébrales morphométriques, il existe une tendance favorable pour le risédronate à la dose de 5 mg/jour à 12 mois (5.7% versus 13.3% soit une diminution de 71%), sans différence significative (p = 0.072) entre les 2 groupes. L'étude des marqueurs du remodelage osseux permet de mettre en évidence une diminution de la désoxypyridinoline urinaire à 1 et 3 mois sous 5 mg/jour de risédronate versus placebo. Concernant les phosphatases alcalines osseuses, la différence est également significative à 3 mois mais pas à 1 mois. Les effets secondaires se limitent à des troubles gastro-intestinaux (dyspepsies, douleurs abdominales), sans différence significative entre les groupes risédronate et placebo, permettant de qualifier de « bonne » la tolérance du traitement.

Une 2^{ème} étude contrôlée en double aveugle du risédronate (2.5 mg/jour et 5 mg/jour) versus placebo réalisée en 2000 par Reid et coll.⁽⁴⁴⁾ chez 290 patients sous glucocorticoïdes depuis au moins 6 mois montre comme la précédente un effet favorable significatif (versus placebo) à 1 an de la posologie de 5 mg/jour dans la prévention de la perte osseuse cortico-induite au rachis, au col fémoral et à la hanche totale. Elle conclut également à une diminution de 70% de l'incidence des fractures vertébrales morphométriques dans chacun des 2 groupes traités par rapport au groupe placebo, qui n'est pas significative (p = 0.125) mais le devient (p = 0.042) en combinant les 2 groupes risédronate. Le nombre de patients à traiter dans le groupe sous 5 mg de risédronate pour prévenir l'apparition d'une fracture vertébrale chez un patient est de 9.

Le regroupement des 2 études précédentes (Wallach et coll.⁽⁴⁵⁾) ; permet d'objectiver une réduction significative (p = 0.01) de 70% de l'incidence des fractures vertébrales à 1 an chez les patients recevant une corticothérapie prolongée et traités par risédronate.

Ces différentes études concluent donc à l'efficacité du risédronate dans l'ensemble de l'ostéoporose cortico-induite ainsi que sur la réduction du risque de fracture vertébrale. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Meunier PJ. L'ostéoporose cortisonique. *Rev Rhum [Ed Fr]* 1994 ; 61 : 797-800.
- 2- Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis : a cross sectional study. *Br Med J* 1996 ; 313 : 344-6.
- 3- Laan RF, Van Riel PL, Van de Putte LB, van Erning LJ, Van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 963-8.
- 4- LoCasio V, Bonucci E, Imbimbo B, et coll. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner Res* 1990 ; 8 : 39-51.
- 5- Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporosis Int* 1992 ; 2 : 103-5.
- 6- Laan RF, Buijs WC, Van Erning LJ, et coll. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993 ; 52 : 5-9.
- 7- Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 2545-8.
- 8- Zelissen PM, Crough RJ, Van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 207-10.
- 9- Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis : effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986 ; 45 : 852-7.
- 10- Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 265-8.
- 11- Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995 ; 54 : 49-52.
- 12- Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et coll. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 3224-9.
- 13- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 993-1000.
- 14- Chappard D, Legrand E, Baslé MF, et coll. Altered trabecular architecture induced by corticosteroids : a bone histomorphometry study. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 : 676-85.
- 15- Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis : a comparative study. *Thorax* 1991 ; 46 : 803-6.
- 16- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et coll. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 292-9.
- 17- Cohen S, Levy RM, Keller M, Bolling E, et coll. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss ; a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2309-18.
- 18- Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et coll. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women : a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 1006-13.
- 19- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, et coll. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000 ; 93 : 105-11.
- 20- Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, et coll. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts : novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 318 : 259-64.
- 21- Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroids-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 1061-6.
- 22- Gluck OS, Murphy WA, Hahn B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum* 1981 ; 24 : 892-8.
- 23- Laoussadi S, Bauer-Vinassac D, Galimard E, Menkès CJ. Effect of corticosteroid therapy on bone mineral content in rheumatoid arthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : S127.
- 24- Emkey RD, Lindsay R, Lyssy J, Weisberg JS, Dempster DW, Shen V. The systemic effect of intraarticular administration of corticosteroid on markers of bone formation and bone resorption in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 277-82.
- 25- Messina OD, Barreira JC, Zanchetta JR, et coll. Effect of low doses of deflazacort vs prednisone on bone mineral content in premenopausal rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 1520-6.
- 26- Olgaard K, Storm T, van Wouven N, et coll. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm and mandible of nephrotic patients : a double-blind study on the high-dose, long term effects of prednisone versus deflazacort. *Calcif Tissue Int* 1992 ; 50 : 490-7.
- 27- Krosgaard MR, Thamsborg G, Lund B. Changes in bone mass during low dose corticosteroid treatment in patients with polymyalgia rheumatica : a double blind, prospective comparison between prednisolone and deflazacort. *Ann Rheum Dis* 1996 ; 55 : 143-6.
- 28- Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia : effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979 ; 64 : 655-65.
- 29- Meys E, Terreaux-Duvert F, Beaume-Six T, Dureau G, Meunier PJ. Bone loss after cardiac transplantation : effects of calcium, calcitriol and monofluorophosphate. *Osteoporosis Int* 1993 ; 3 : 322-9.
- 30- Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, et coll. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis : a 3-years follow-up. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 995-1000.
- 31- Dykman TR, Haralson KM. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in subjects with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 1336-43.
- 32- Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et coll. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1747-52.
- 33- Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis. A meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1740-51.
- 34- Plotkin LJ, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 1363-74.
- 35- Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK. Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate) (ADP). *Lancet* 1998 ; 1 : 143-6.
- 36- Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer PJ. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium : A prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Mineral Res* 2001 ; 16 : 104-11.
- 37- Mulder H, Struys A. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *Brit J Rheumatol* 1994 ; 33 : 348-50.
- 38- Adachi JD, Cranney A, Goldsmith C, et coll. Intermittent cyclical therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1922-6.
- 39- Roux C, Oriente P, Laan R, et coll. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 1128-33.
- 40- Pitt P, Li F, Todd P, Webber D, Pack S, Moniz C. A double blind placebo-controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998 ; 53 : 351-6.
- 41- Adachi JD, Kenneth GS, Delmas PD, et coll. Two-years effect of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 202-11.
- 42- De Nijs RNJ, Jacobs JWG, Lems WF, et coll. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl J Med* 2006 ; 355 : 675-84.
- 43- Cohen S, Levy RM, Keller M, et coll. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2309-18.
- 44- Reid DM, Hughes RA, Laan R, et coll. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women : a randomized trial. *J Bone Mineral Res* 2000 ; 15 : 1006-13.
- 45- Wallach S, Cohen S, Reid DM, et coll. Effect of risedronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids. *Calcif Tissue Int* 2000 ; 67 : 277-85.

Nouveautés thérapeutiques en 2010

CÉCILE WIBAUX

Service de Rhumatologie, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille

résumé

Les résultats de différents essais comparant d'une part le tériparatide (20 µg/jour par voie sous-cutanée), d'autre part l'acide zolédronique (5 mg en 1 perfusion intra-veineuse annuelle) et certains bisphosphonates oraux modifient la stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique. Il est désormais possible de recourir dans cette indication au tériparatide (Forsteo®) chez les hommes et les femmes à haut risque fracturaire, c'est-à-dire présentant au moins 2 fractures vertébrales ; le remboursement est limité à 18 mois de traitement, en l'absence de données d'efficacité anti-fracturaire au-delà de ce laps de temps. L'acide zolédronique (Aclasta®), récemment remboursé dans ce cadre chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture, constitue une autre intéressante alternative aux bisphosphonates oraux chez ces malades souvent polymédicamentés.

mots-clés

Ostéoporose cortisonique
Tériparatide
Acide zolédronique

Jusqu'en 2008, le traitement de l'ostéoporose cortisonique reposait sur les 3 bisphosphonates oraux qui avaient l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, à savoir le risédronate (Actonel® 5 mg), l'alendronate (Fosamax® 5 mg) et l'étidronate (Didronel® 400 mg).

Une nouvelle stratégie thérapeutique de l'ostéoporose cortisonique est désormais à notre disposition, avec l'obtention de l'AMM en France, dans cette indication, pour le tériparatide (Forsteo®) en 2008, et pour l'acide zolédronique (Aclasta®) en 2009.

Le tériparatide

L'année 2009 a été marquée, dans le domaine de l'ostéoporose cortisonique, par la mise à disposition du tériparatide (Forsteo®). Le tériparatide (parathormone PTH 1-34) est un polypeptide formé des 34 acides aminés qui constituent la partie biologiquement active de la PTH. Son administration intermittente permet une augmentation de la masse et de la résistance osseuse, en favorisant la formation osseuse aux dépens de la résorption⁽¹⁾. Les glucocorticoïdes inhibant l'ostéof ormation (cf chapitre sur la pathogénie de l'ostéoporose cortisonique), l'utilisation de la PTH 1-34 dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique semble donc logique d'un point de vue physiopathologique.

L'efficacité du tériparatide dans l'ostéoporose cortisonique avait déjà été validée dans des études antérieures. Lane et coll.⁽²⁾ avaient en effet conduit en 2000 une étude prospective sur 12 mois pour évaluer l'efficacité de la PTH 1-34 dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique chez 51 femmes ménopausées ostéoporotiques. Toutes les patientes recevaient une supplémentation vitamino-calcique, 23 étaient sous traitement hormonal substitutif et 28 sous traitement hormonal substitutif et tériparatide (25 µg/jour par voie sous-cutanée SC). Elles présentaient un rhumatisme inflammatoire chronique et bénéficiaient d'une corticothérapie prolongée depuis plus d'1 an. Les résultats sur la densité minérale osseuse (DMO) lombaire s'inscrivaient significativement en faveur du tériparatide, mais sans différence significative sur le col fémoral ou la hanche totale. Dans le groupe sous PTH, la variation moyenne de la DMO mesurée au rachis lombaire était de 35 ± 5.5% par scanner double énergie (QCT) et de 11.4 ± 1.4% par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA), contre respectivement 1.7 ± 1.8% et 0 ± 0.9% dans le groupe contrôle.

Cette efficacité du téraparatide dans l'ostéoporose cortisonique a été confirmée en 2007 par Saag et coll. ⁽³⁾ qui ont publié les résultats à 18 mois d'une étude contrôlée, randomisée, réalisée en double aveugle et portant sur 428 patients, hommes et femmes ostéoporotiques et recevant un traitement par corticoïdes au long cours (5 mg par jour ou plus d'équivalent prednisone depuis au moins 3 mois). L'objectif principal visait à comparer l'effet sur la DMO rachidienne lombaire du téraparatide (20 µg/jour SC ; n = 214) et de l'alendronate (10 mg/jour par voie orale ; n = 214). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les modifications de DMO de la hanche totale, les marqueurs du remodelage osseux, l'incidence des fractures et la tolérance des traitements. L'augmentation de DMO était significativement plus importante chez les patients traités par téraparatide, que ce soit au rachis lombaire ($7.2 \pm 0.7\%$ vs $3.4 \pm 0.7\%$, $p < 0.001$) qu'à la hanche totale, et ce dès le 12ème mois de traitement. En l'absence de différence entre les 2 groupes quant à l'incidence des fractures non vertébrales, le taux de nouvelles fractures vertébrales était significativement moindre sous téraparatide que sous alendronate (6.1% vs 0.6%, $p = 0.004$).

Les données de cette même étude ont été actualisées en 2009 ⁽⁴⁾. Après 36 mois de traitement, l'augmentation de la DMO était significativement plus ample dans le groupe téraparatide que dans le groupe alendronate (rachis lombaire : 11.0% vs 5.3%, $p < 0.001$; hanche totale : 5.2% vs 2.7%, $p < 0.001$; col fémoral : 6.3% vs 3.4 %, $p < 0.001$). Les fractures vertébrales incidentes étaient significativement moins nombreuses chez les malades traités par téraparatide (3/173 soit 1.7% vs 13/169 soit 7.7%, $p = 0.007$), avec un pic d'incidence durant les 18 premiers mois. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes en terme de fractures non vertébrales. Cependant, compte tenu du nombre de patients (environ 20%) pour lesquels les données concernant les fractures n'étaient pas disponibles, ces derniers résultats doivent être interprétés avec prudence. Enfin, la tolérance du Forsteo[®] était qualifiée de « bonne » malgré une augmentation de la calcémie chez 21% des malades sous téraparatide contre 7% des patients sous alendronate.

Sur les bases de cette étude, le Forsteo[®] à la posologie de 20 µg/jour en injection SC a obtenu une AMM et est maintenant remboursé dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique chez les hommes et les femmes à haut risque fracturaire, c'est-à-dire ayant au moins 2 fractures vertébrales. En l'absence de données d'efficacité anti-fracturaire au-delà d'1 an et demi, le remboursement est limité à 18 mois de traitement.

L'acide zolédronique

De nouvelles données, parues en 2009, confirment que l'Aclasta[®], administré en 1 perfusion annuelle de 15 minutes, constitue une alternative intéressante aux bisphosphonates oraux dans l'ostéoporose cortisonique.

L'efficacité de l'acide zolédronique (Aclasta[®]) dans le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours a été évaluée par Reid et coll. ⁽⁵⁾ dans l'étude Horizon. Cette étude contrôlée, randomisée, réalisée en double-aveugle, avait pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de l'acide zolédronique (5 mg administrés en perfusion intraveineuse) par rapport à l'acide risédronique (administré par voie orale 1 fois par jour) sur l'augmentation de la DMO rachidienne lombaire. Elle a inclus 833 hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans (âge moyen des hommes : 56.4 ans ; âge moyen des femmes : 53.5 ans) traités par au moins 7.5 mg/jour de prednisone oral (ou équivalent), à faible risque de fracture en dehors de la corticothérapie au long cours : âge moyen de 55 ans, faible taux (3.5% des malades) d'antécédent de fracture vertébrale à l'inclusion, T-score inférieur à -2.5 dans moins de 10% des cas. Les patients ont été stratifiés en 2 groupes selon la durée de la corticothérapie à l'inclusion, inférieure ou supérieure à 3 mois, puis randomisés au sein de chaque strate entre les 2 thérapeutiques : zolédronate (5 mg en perfusion) + placebo oral, risédronate (5 mg/jour per os) + 1 perfusion IV de placebo à J1 pendant 1 an. Le groupe dit « traitement » comprenait les malades traités par corticoïdes pendant au moins 3 mois avant leur inclusion dans l'étude (acide zolédronique : n = 272 ; acide risédronique : n = 273) et le groupe dit « prévention » les patients dont l'institution de la corticothérapie datait de moins de 3 mois (144 patients dans chaque groupe de thérapeutique).

En terme de résultats, la non-infériorité de l'acide zolédronique par rapport à l'acide zolédronique sur la DMO lombaire a été démontrée dans les 2 sous-populations de l'étude, « traitement » (différence moyenne entre les 2 thérapeutiques = 1.36% ; 0.67%-2.05%) et « prévention (différence moyenne entre les 2 thérapeutiques = 1.96% ; 1.04%-2.88%). L'analyse des résultats objective par ailleurs une augmentation significative de la DMO lombaire à 1 an en faveur de l'acide zolédronique par rapport à l'acide risédronique. Les effets indésirables, essentiellement représentés par les syndromes pseudo-grippaux dans les 3 jours suivants la perfusion, étaient plus fréquents chez les patients traités par acide zolédronique. Par ailleurs, l'efficacité anti-fracturaire de l'acide zolédronique n'a pas été démontrée dans cette indication, en raison de la durée courte de cette étude.

En juin 2009, suite à cette étude, l'utilisation de l'Aclasta® a été approuvée au niveau européen pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes et les femmes ménopausées, traités au long cours par corticoïdes. Depuis décembre 2009, l'Aclasta® est remboursable dans le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale, chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture.

Des études sur les nouveaux traitements de l'ostéoporose, en particulier le dénosumab, anticorps monoclonal dirigé contre le RANK-Ligand, sont également en cours. Des données obtenues dans un modèle murin d'ostéoporose cortisonique fournissent des résultats encourageants en terme de gain de DMO⁽⁷⁾.

Et dans le futur ?

Des données relatives à l'utilisation du ranélate de strontium (Protelos®) dans l'ostéoporose cortisonique ont été présentées au congrès 2009 de l'ECCEO. Ringe et coll.⁽⁶⁾ y ont en effet montré les résultats à 2 ans d'une étude contrôlée, observationnelle, comparant l'action sur la DMO du ranélate de strontium et du risédronate : 107 patients ont été inclus (61 femmes ménopausées et 46 hommes), recevant une corticothérapie au long cours, dont le T-score au rachis lombaire et/ou à la hanche totale restait inférieur à -2.5, et traités soit par ranélate de strontium soit par risédronate. La DMO lombaire a augmenté de 5.2% à 1 an et de 9.1% à 2 ans sous ranélate de strontium, versus 4.1% ($p < 0.02$) et 5.3% ($p < 0.001$) sous risédronate. Il n'existait pas de différence en ce qui concerne l'incidence des fractures.

Conclusion

La stratégie thérapeutique en terme de prise en charge de l'ostéoporose cortisonique s'est donc modifiée en 2009, avec la possibilité d'avoir recours au Forsteo® chez les patients ayant une ostéoporose cortisonique sévère, définie par au moins 2 fractures vertébrales. La durée de traitement, comme dans l'ostéoporose masculine ou post-ménopausique, est de 18 mois. L'Aclasta®, qui est remboursé depuis peu dans cette indication, constitue une alternative thérapeutique intéressante aux bisphosphonates oraux dans cette population de patients sous corticoïdes au long cours, souvent polymédicamentés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Jilka RL, O'Brien CA, Ali AA, Roberson PK, Weinstein RS, Manolagas SC. Intermittent PTH stimulates periosteal bone formation by actions on post-mitotic preosteoblasts. *Bone* 2009 ; 44 : 275-86.
- 2- Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in post-menopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000 ; 11 : 434-42.
- 3- Saag KG, Shane E, Boonen S, et coll. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2028-39.
- 4- Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et coll. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. Thirty-six-months results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3346-55.
- 5- Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook for the HORIZON investigators. Zoledronic acid and risédronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON) : a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 1253-63.
- 6- Ringe J, Dorst A, Farahmand P. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with strontium ranelate : a 2-year observational, controlled study versus risédronate. *Osteoporosis Int* 2009 ; 20 : 572.
- 7- Hofbauer LC, Zeith U, Schoppet M, et coll. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1427-37.

Propositions de stratégies thérapeutiques et de prévention

ISABELLE LEGROUX-GÉROT

Département Universitaire de Rhumatologie, CHU Lille

La perte osseuse cortico-induite est précoce et rapide et au moins en partie irréversible lorsqu'elle est installée, ce qui justifie une prise en charge thérapeutique adaptée. Toute prescription d'une corticothérapie doit en faire peser les avantages et les effets secondaires. Les corticoïdes ne doivent être prescrits que lorsqu'incontournables. L'influence de la dose cumulative sur la perte osseuse justifie l'adaptation de la corticothérapie. Il convient de maintenir une dose minimale efficace et la durée de prescription doit être la plus courte possible. Rappelons les recommandations de l'EULAR 2009 sur la corticothérapie dans la polyarthrite récente : durée courte et association avec les traitements de fond habituels.

La conduite à tenir face à une ostéoporose cortisonique nécessite de rechercher les facteurs de risque associés qui doivent faire l'objet d'une évaluation individuelle. Le risque fracturaire peut également être apprécié par la densitométrie osseuse. Il faut également envisager des conseils hygiéno-diététiques tels qu'un apport calcique suffisant, diminuer l'apport salé, encourager une activité physique régulière et réduire une intoxication alcool-tabagique.

A la lumière de la littérature, il est possible de proposer différentes recommandations correspondant à différentes situations cliniques.

> Pour une corticothérapie à faibles doses chez un patient dont la densitométrie osseuse est normale ou montre une ostéopénie, il sera possible de se contenter d'une supplémentation vitamino-calcique et des règles hygiéno-diététiques. Il est également indiqué de renouveler cet examen pour déterminer le moment optimal pour débuter un traitement à visée osseuse. Un délai plus court (6 mois à 1 an) entre 2 examens a été proposé compte tenu de la précocité de la perte osseuse sous glucocorticoïdes. Ce traitement pourra

être entrepris si la DMO diminue de façon significative (supérieure à $2\sqrt{2}$ CV-coefficient de variation) par an.

> Un malade dont la densitométrie osseuse révèle une DMO basse (T-score ≤ -2.5 DS au rachis ou au col fémoral) au début de la corticothérapie devra bénéficier des mêmes mesures générales mais un traitement à visée osseuse pourra être débuté d'emblée.

> Chez un patient recevant une corticothérapie à fortes doses et de façon prolongée (posologie égale ou supérieure à 7.5 mg/jour d'équivalent prednisonne et pendant plus de

Spécialités	Indications AMM	Indications remboursables
ACTONEL [®] 5mg (résidronate)	Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée (> 3mois) par voie générales et à des doses \geq à 7.5 mg/jour	Idem AMM
DIDRONEL [®] 400mg (étidronate)	Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée (> 3mois) par voie générales et à des doses \geq à 7.5 mg/j	Idem AMM
FOSAMAX [®] 5mg (alendronate)	Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée (> 3mois) par voie générales et à des doses \geq à 7.5 mg/j	Non remboursable
ACLASTA [®] 5mg (acide zolédronique)	Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures	Idem AMM
FORSTEO [®] (tériparatide)	Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale	Idem AMM mais traitement limité à 18 mois et en présence d'au moins 2 fractures vertébrales
PROTELOS [®]	Pas d'AMM	Non remboursable

Tableau 1 : Spécialités pharmaceutiques proposées dans l'ostéoporose cortisonique en France.

3 mois), l'instauration d'un traitement préventif par bisphosphonates complétant les dispositions globales (dont la supplémentation vitamino-calcique) sera plus large dès que la densitométrie osseuse initiale aura objectivé un T-score égal ou inférieur à -1.5 , et ce d'autant plus qu'il existe d'autre(s) facteur(s) de risque d'ostéoporose (comme la ménopause). La plupart des études montrent en effet que le seuil fracturaire de ces malades est plus élevé.

> **Chez un patient présentant une ostéoporose cortico-induite densitométrique ou fracturaire** se discutera, en plus des mesures générales et de la supplémentation vitamino-calcique, l'instauration d'un traitement spécifique soit par bisphosphonates, soit par téraparatide si elle présente au moins 2 fractures vertébrales (*Tableau 1*).

Les progrès thérapeutiques et l'amélioration du dépistage grâce au remboursement de l'ostéodensitométrie laissent envisager une réelle opportunité de prévention et de traitement efficace de l'ostéoporose cortisonique. Bien des questions restent non résolues, comme la durée de ces traitements, le rythme de la surveillance, l'utilisation de nouvelles molécules agissant sur les ostéoblastes (ranélate de strontium) ou les ostéoclastes (denusomab). Ces données encourageantes laissent entrevoir de nombreuses perspectives thérapeutiques pour l'avenir. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Ostéonécrose des sésamoïdes

ERIC THOMAS - Département de Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie, Montpellier

L'ostéonécrose des sésamoïdes (maladie de Renander) est un diagnostic qu'il faut savoir envisager chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte, devant une douleur plantaire d'évolution aiguë, parfois intense, intéressant le 1^{er} rayon.

Rappel embryologique et anatomique

Les sésamoïdes sont des formations osseuses constantes, mais sujettes à de nombreuses variations anatomiques, dont l'apparition est très précoce au cours de la vie intra-utérine (12^{ème} semaine en moyenne). Leur ossification est en revanche tardive, entre 9 et 11 ans, plus précoce chez la fille, et se termine entre 12 et 14 ans.

Les sésamoïdes sont ovoïdes, à grand axe longitudinal, et se situent à l'intérieur du ligament glénoïdien, à la face inférieure de l'articulation métatarso-phalangienne. Il existe également des ligaments métatarso-sésamoïdiens qui donnent insertion aux muscles plantaires et au faisceau externe du long fléchisseur de l'hallux.

Rappel biomécanique

Les sésamoïdes sont soumis à de fortes contraintes et exercent un rôle de

protection statique de la 1^{ère} articulation métatarso-phalangienne et du tendon du fléchisseur propre du gros orteil.

Au cours de la marche, ils jouent le rôle de poulie de réflexion, dirigeant les forces vers le 1^{er} rayon pour permettre la verticalisation du 1^{er} métatarsien à la fin du pas. Lors de la phase précédant le décollement des orteils, 60% du poids du corps repose brièvement sur le seul appui digito-sésamoïdien de l'hallux⁽¹⁾. Toute perturbation de la fonction des sésamoïdes entraîne, de fait, une insuffisance du 1^{er} rayon.

Clinique

L'ostéonécrose des sésamoïdes, décrite en 1924 par Renander⁽²⁾, a une prédominance féminine et se rencontre entre 9 et 17 ans, mais également chez l'adulte. Elle est favorisée par les microtraumatismes (sport, marche et station debout prolongées) et les troubles statiques (pied creux interne, valgus calcanéen).

Il s'agit le plus souvent d'une douleur plantaire et mécanique de la base de l'articulation métatarso-phalangienne de l'hallux, survenant lors du déroulement du pas. Le patient évite alors l'appui par une marche sur le bord externe du pied. Moins fréquemment, le début est très aigu, pseudo-goutteux, avec gonflement inflammatoire de la région sésamoïdienne.

La palpation rapporte l'origine de la douleur aux sésamoïdes par la présence

d'une sensibilité exquise, augmentée par la dorsi-flexion forcée de l'hallux, sur le sésamoïde interne ou externe⁽³⁾. La mobilité de l'articulation métatarso-phalangienne est normale et non douloureuse.

Bilan radiologique

Pour bien voir les sésamoïdes, il faut demander une incidence spéciale, dite de Walter-Muller, qui les dégage parfaitement. Un des sésamoïdes apparaît alors remanié (fragmentation, déminéralisation, condensation inhomogène...). Le diagnostic différentiel est parfois difficile avec une fracture, un sésamoïde bi-partita ou une atteinte inflammatoire (Figure 1).



Figure 1 : Ostéonécrose du sésamoïde interne droit. Aspect tomodensitométrique.

Les biais de sélection

JEAN-MARIE BERTHELOT - Service de Rhumatologie, Hôtel-Dieu, CHU Nantes, Nantes

On parle de biais de sélection quand les patients inclus dans une étude, ou vus par un praticien, **ne sont pas représentatifs de l'ensemble des patients** à traiter. Ces biais de sélection étant pratiquement inévitables, les médecins peuvent finir par les scotomiser, et oublier à quel point ils peuvent induire en erreur quant à l'efficacité ou la tolérance des traitements.

Par exemple, les patients consultant un chirurgien de la main pour se faire opérer d'un syndrome du canal carpien après échec de plusieurs infiltrations renforceront la conviction de ce chirurgien que les infiltrations du canal carpien ne servent à rien, et que tous les patients doivent être opérés. La vérité est pourtant que les infiltrations du canal carpien ont largement démontré leur efficacité, et qu'elles font aussi bien à 5 ans que la chirurgie dans au moins la moitié des cas, permettant à au moins la moitié des patients de ne pas être opérés⁽¹⁾. Ce jugement péjoratif du chirurgien de la main sur le traitement médical du syndrome du canal carpien vient du fait qu'il a un **recrutement très biaisé**, et ne voit que les échecs du traitement médical, et peut aussi ne lire dans ses revues de chirurgie que des méta-analyses biaisées en faveur de celle-ci, car ne retenant que les résultats positifs des actes opératoires, et passant sous silence les résultats positifs des procédés non chirurgicaux. Le terme 'biais de sélection' ne devrait *stricto-sensu* s'appliquer que pour ces 2 types de déséquilibres. Il est toutefois souvent utilisé aussi dans 2 autres contextes (différences entre la population de patients traitée dans les études et celle du monde réel, et

sélection des centres pouvant participer à une étude) qui méritent aussi d'être développés.

La 'force' de ces biais tient au fait qu'ils ne peuvent être repérés facilement par des méthodes statistiques, même si leur existence peut être partiellement déduite par des corrélations avec d'autres indicateurs.

Biais de sélection stricto-sensu : déséquilibre entre les groupes étudiés

Dans ce cas, les groupes étudiés ne sont pas comparables au début ou à la fin de l'étude (par exemple lors de l'essai d'un nouveau traitement). Les raisons de ces déséquilibres sont nombreuses. Une des plus fréquentes en rhumatologie est le biais d'allocation, ou '**channeling bias**', qui correspond au fait que dans les études ouvertes et non randomisées, un traitement peut être donné préférentiellement à un certain type de patients, du fait de certaines caractéristiques de leur pathologie, comme sa plus grande sévérité. Par exemple, les anti-TNF ne sont proposés qu'aux formes les plus sévères des polyarthrites rhumatoïdes (**Figure 1**). De ce fait, certaines 'complications' (comme par exemple la survenue d'un lymphome) pourront être attribuées de manière inappropriée au traitement, alors qu'elles pourraient être surtout en rapport avec la sévérité de la pathologie qui a induit la prescription préférentielle de la molécule la plus efficace. Certaines techniques statistiques comme le calcul

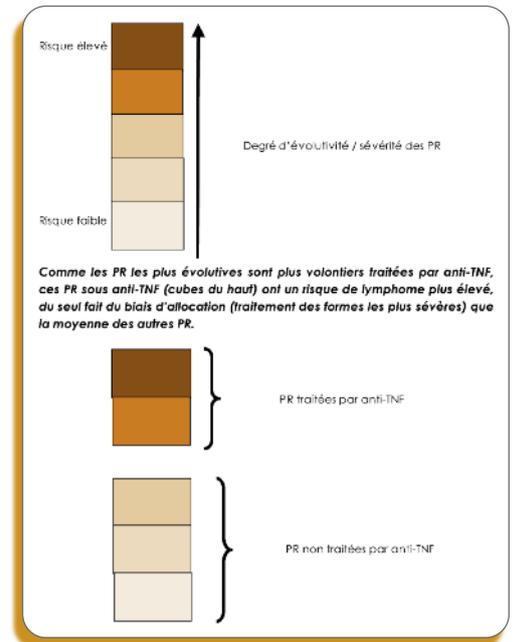


Figure 1 : Exemple d'« allocation bias » (biais d'attribution de traitement). Le risque de lymphome (avant tout traitement) est nettement plus élevé dans les PR très évolutives.

des '**propensity scores**' peuvent permettre de minorer les déséquilibres entre les groupes (facteurs de risque différents) induits par ce biais d'allocation⁽²⁾, mais ne remplacent pas le recours à la randomisation et à la pratique d'études en insu *versus* placebo⁽³⁾.

Une autre variété de biais de sélection peut tenir à un plus grand nombre de **sorties d'essai** dans un groupe par rapport à un autre (du fait par exemple de l'absence d'efficacité ou des excès d'effets indésirables d'un traitement) (**Figure 2**). Les analyses en '**intention de traiter**' sont une tentative pour s'affranchir de ce biais, mais sont souvent limitées par le fait qu'une fois sortis d'étude les patients bénéficient ensuite d'autres traitements.

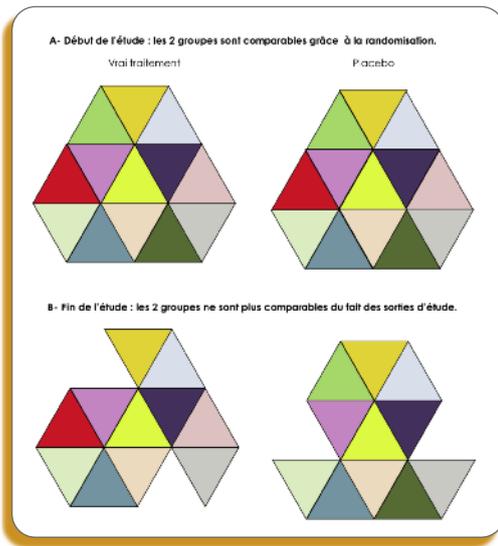


Figure 2 : Exemple de biais d'attrition (sorties de protocoles). Même si les groupes de patients traités étaient initialement comparables pour tous les items (en général du fait d'une randomisation dans une étude versus placebo), la sortie d'étude de certains patients peut induire des différences significatives entre les groupes comparés à la fin de l'étude.

Biais de sélection dans les méta-analyses

Dans le cadre des méta-analyses, on parle aussi de biais de sélection en cas de déséquilibre entre les études en faveur des études aux résultats positifs, sur-représentées car plus publiées ou plus faciles à retrouver dans les bases de données (cf article dédié à ce thème).

Résultats non extrapolables à l'ensemble des patients

Le terme de 'biais de sélection' est également souvent utilisé, par extension, pour évoquer le fait que les résultats d'une étude avec une forte validité interne (dont les conclusions sont justes pour le groupe étudié) ne peuvent être extrapolés à l'ensemble

des patients consultant au quotidien, si ceux ayant participé à l'étude ont été, consciemment ou inconsciemment, sélectionnés sur certains critères, tant d'inclusion que d'exclusion, non partagés par le reste de la population (Figure 3).

Biais dans le recrutement des patients ou 'sampling bias'

Si tous les patients n'ont pas accès au processus de sélection (exemple : patients ne consultant pas à l'hôpital), on parle de **sampling bias**. Pour hâter les recrutements, une publicité peut être faite, de diverses manières : affiches au sein d'un hôpital, courrier ou communication orale au sein d'une communauté médicale ou d'une association de patients, annonce dans la presse ou sur internet. Ceci peut conduire à la sélection de patients mieux informés, plus désireux de tester la molécule, plus disponibles, plus mobiles et plus compliants. Cette sélection des patients les plus motivés ou optimistes peut suffire à induire des biais : dans une étude en double-insu versus placebo sur la prévention de l'ostéoporose pour laquelle 9268 femmes âgées de 60 à 80 ans avaient été contactées-sollicitées, seules 35% avaient accepté de participer à l'étude. Or les femmes de ce sous-groupe différaient des autres, car elles avaient moins de fractures de hanches antérieures (0.83% versus 1.41%) et étaient déjà mieux traitées, et meilleures observantes, pour leur ostéoporose que les femmes ayant décliné la proposition⁽⁴⁾.

Le biais peut être particulièrement marqué si les patients sont rémunérés pour participer à l'étude, ou si cette participation est la condition *sine qua non* pour avoir accès à un traitement (cas des **maladies orphelines**) et/ou

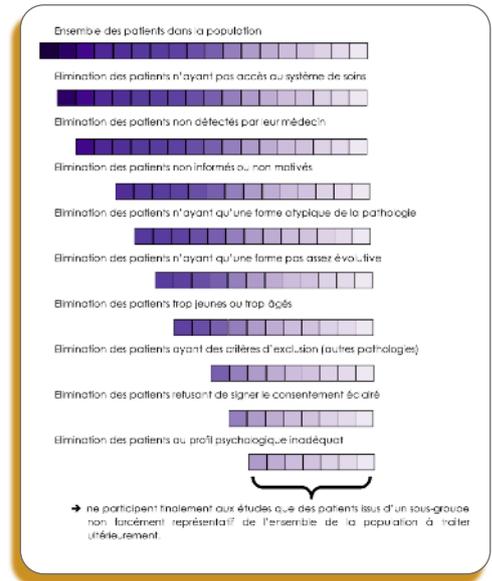


Figure 3 : Exemple de biais de sélection et de 'design bias'. Sélection progressive pour les études (consciente ou inconsciente) des patients les plus à même de répondre au traitement et de bien le tolérer.

pour continuer à en bénéficier (ce qui peut aussi induire une sur-estimation du bénéfice induit par la prise du traitement, et une sous-estimation, voire une sous-notification, des effets indésirables).

Le **biais de détection** désigne le fait que certaines maladies rares seront plus facilement repérées par des 'experts' du sujet, dont la clientèle n'est souvent pas représentative de celle des autres médecins.

Biais dans l'acceptation par le patient des contraintes et des risques liés à l'étude

Jusqu'à 25% des patients lisant un **consentement éclairé** refusent ensuite de participer au travail, soit du fait de leur emploi du temps trop chargé, incompatible avec la disponibilité requise pour l'étude, soit du fait de la crainte des effets indésirables. Ces

patients n'auraient pas forcément répondu de la même manière que les autres au traitement, et/ou toléré celui-ci.

Biais dans la sélection par les médecins des patients pouvant participer aux travaux, en fonction de leur profil psychologique

Même s'ils auraient pu valider les critères de sélection, et étaient désireux de participer au travail, certains patients avec une **personnalité 'difficile'** peuvent être consciemment ou inconsciemment exclus de l'étude (car risquant de prendre beaucoup plus de temps ou de poser des problèmes relationnels). Ces patients pourraient avoir une moins bonne réponse et une moins bonne tolérance à la molécule.

Biais liés aux critères d'exclusion

Les critères d'exclusion ont d'abord pour but de s'assurer que l'évaluation de l'objectif principal ne sera pas parasitée par la co-existence d'une autre pathologie pouvant interférer avec l'évolution de celui-ci (par exemple la conjonction d'une polyarthrite rhumatoïde, quand l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement contre la goutte).

D'autres critères d'exclusion visent à minimiser le risque de survenue d'effets indésirables lors de l'étude, afin de ne pas pénaliser l'image du traitement. De ce fait, la plupart des patients **poly-pathologiques** sont exclus des protocoles, ainsi que les patients **'âgés'** ⁽⁵⁾. De surcroît, la **lourdeur des visites de monitoring**, qui confinent parfois à un comportement obses-

sionnel de la part des 'data managers', incitent les cliniciens à biaiser (consciemment ou inconsciemment) leur recrutement au détriment des patients risquant le plus de développer de nombreux effets indésirables. Ceci pourrait induire une sous-estimation nette des risques réels liés à l'usage de la même molécule, une fois celle-ci commercialisée et utilisée sur l'ensemble de la population, y compris les personnes âgées et/ou poly-pathologiques.

Enfin, certains critères d'exclusion (troubles psychiatriques, couverture sociale imparfaite, instabilité géographique...) visent à s'assurer d'une participation optimale du patient à l'étude et à son traitement, et à minimiser **'l'attrition bias'**, ou biais d'analyse lié aux sorties d'étude prématurées.

Les pourcentages de patients exclus lors des consultations de 'screening' ne sont pas toujours mentionnés dans les publications, mais **dépassent souvent 25%**. Ces chiffres ne prennent de surcroît pas en compte les patients n'ayant même pas été retenus pour la consultation de screening, qui pourraient être aussi voire plus nombreux que ceux ne passant pas l'étape de la consultation de screening. Les médecins 'rabatteurs' sont en effet souvent informés, par des plaquettes ou d'autres résumés de l'étude, du profil de patient recherché, et font un 'pré-tri' avant même la visite de 'screening'.

Biais lié aux critères d'inclusion, parfois trop sélectifs

■ Sélection des formes les plus typiques de la pathologie à traiter

Les critères d'inclusion d'une étude imposent le plus souvent que le patient ait une pathologie déjà assez bien définie, satisfaisant à des jeux de

critères. La plupart des 'critères' ont d'ailleurs été construits dans l'esprit d'homogénéiser les groupes de patients à inclure dans des études, plus que pour aider le clinicien à faire un diagnostic. Ceci explique pourquoi ces critères ne sont souvent que des outils de classification et non de diagnostic.

Toutefois, tous les patients à traiter ensuite ne valident pas forcément ces critères. Par exemple, les travaux testant l'efficacité des anti-TNF dans les spondylarthrites ont requis jusqu'à présent que les patients satisfassent les critères de New-York pour le diagnostic de spondylarthrite ankylosante, et aient déjà des signes radiologiques francs de sacro-iliite, alors que les rhumatologues sont de plus en plus souvent confrontés à des patients présentant des tableaux cliniquement et biologiquement typiques de spondylarthrite évolutive, mais n'ayant pas encore de signes d'inflammation caractéristiques sur leur imagerie, et pas assez de critères pour affirmer le diagnostic de spondylarthrite 'ankylosante'. Le biais de sélection généré par la sélection des formes les plus typiques de spondylarthrite dans les études ne garantit pas que les résultats des anti-TNF seront aussi bons dans les nombreuses formes moins typiques. De fait, en étudiant le devenir dans la 'vraie vie' du BASDAI et du BASFI de 175 spondylarthrites satisfaisant les critères d'Amor et ayant débuté un anti-TNF 6 mois plus tôt, Gérard *et al* ont constaté que les résultats des anti-TNF étaient significativement moins bons lorsque les critères de New-York ou de la SFR n'étaient pas validés, même si au moins 50% des patients tiraient tout de même un bénéfice significatif des traitements ⁽⁶⁾.

■ Sélection des formes seulement les plus évolutives

La plupart des études exigent également que l'activité de la maladie soit importante avant de débiter le

traitement. Ceci paraît de bon sens, car il ne serait pas éthique de faire courir le risque thérapeutique d'un nouveau médicament à des patients dont l'affection est quiescente. Toutefois, l'inclusion des patients les plus évolutifs reste un biais qui peut induire une sous-estimation, mais aussi une surestimation de l'effet de la molécule.

En effet, si les patients ne répondent que moyennement bien, on invoquera le fait que l'activité de la maladie était au début du traitement (à la 'baseline') très élevée, et que la molécule aurait été plus efficace avec des patients moins évolutifs, ce qui n'est pas certain. En effet, du fait du retour à la moyenne, les patients avec l'activité de la maladie la plus élevée sont aussi ceux qui ont le plus de chance de s'améliorer beaucoup en valeur absolue (par exemple de voir augmenter leur score du DAS-28 ou du BASDAI ou de leur CRP). La démonstration dans des études en double-insu de l'efficacité des traitements chez des patients dont la pathologie est peu active est en fait souvent plus difficile, et nécessite en tout cas souvent l'inclusion d'un nombre plus élevé de patients. En pratique, si les traitements les plus efficaces peuvent bien sûr s'avérer aussi efficaces dans des formes moins évolutives de la pathologie, leur niveau d'efficience dans l'ensemble de la population (appréciée par exemple sous forme du nombre de patients à traiter pour induire une nette amélioration) ne peut être extrapolée à partir des données recueillies dans des études où les formes les plus évolutives ont été traitées.

Dans certaines pathologies comme l'ostéoporose, les études ont été menées surtout chez **les femmes**, du fait du plus grand risque de celles-ci de développer une fracture, et du coût plus élevé pour les firmes que représentent les études chez les hommes, du fait du plus grand nombre de patients à inclure (du fait de la plus grande rareté de l'évènement fracturaire). Cette restriction des critères d'inclusion au détriment des hommes fait que l'AMM

pour certaines molécules chez l'homme est accordée bien plus tard, même pour les formes les plus sévères d'ostéoporose masculine.

Participation sélective de certains centres

Un '**biais de sélection**' pourrait aussi être évoqué quand **certains centres seulement** sont conviés à participer à une étude.

Le fait que le traitement ne puisse, dans certains pays, être disponible que dans le contexte de protocoles, et dans certains centres, induit divers biais, dont un biais de sélection lié à la proximité du centre par rapport au lieu de résidence des patients. Les institutions où se déroulent les études (hôpitaux), les personnes qui y participent (investigateurs) touchent par ailleurs une rémunération (un 'dédommagement'), laquelle pourrait induire des biais dans la sélection des patients, surtout si cette rémunération est largement supérieure au manque à gagner induit par le temps consacré à la prise en charge de ces patients dans le cadre de l'étude. La sélection des **centres les plus motivés** (pouvant induire un plus fort effet placebo, surestimer l'effet du traitement, ou minorer ses effets indésirables) ou ayant l'opinion la plus favorable quant aux nouveaux traitements, pourrait aussi induire des biais tant d'évaluation que de sélection des patients. La participation à certaines études est d'ailleurs parfois précédée de questionnaires ou d'autres 'approches' visant à sonder l'opinion et/ou l'enthousiasme des investigateurs, et leur capacité à recruter un nombre suffisant de 'bons' patients.

Ces 'effets centres' ne sont pas toujours analysés rétrospectivement dans les études multicentriques pour vérifier que les données obtenues valent déjà bien pour l'ensemble des centres investiga-

teurs : si des différences sont déjà notées entre plusieurs centres dans le cadre des études de phase II ou III, il est probable que les conclusions de celles-ci ne pourront pas non plus être extrapolées sans réserves à l'ensemble de la population et des autres centres.

Les 'design bias' : aussi trompeurs que les 'publication BIAS'

Les '**design bias**' pourraient être aussi trompeurs que les 'publication bias'. En fait, la rédaction des critères d'inclusion et d'exclusion est mûrement réfléchi et optimisée, grâce notamment à l'analyse des études exploratoires de phase I et II, pour faire en sorte que, grâce également aux choix des méthodes statistiques les plus appropriées et d'un nombre optimal de patients à inclure, un résultat positif soit quasiment garanti à l'étude, dût-elle pour cela ne porter que sur un faible pourcentage de patients souffrant de la pathologie motivant l'essai⁽⁷⁾

(Figure 3).

En analysant les résultats des études randomisées contre placebo présentées à l'ACR 2001, Fries et Krishnan ont ainsi constaté que **100% des travaux** (45/45) avaient des conclusions positives (soit bien plus que n'aurait voulu la statistique !)⁽⁷⁾. Ce résultat record ne s'explique sans doute pas seulement par le fait que les études positives ont été bien plus rapportées (même si ce biais de publication est nécessaire pour atteindre le seuil de 100%), mais aussi sans doute par la sélection la plus optimale possible des patients, voire des centres, et des autres paramètres (dont les doses et la durée des traitements administrés) dès la rédaction de ces protocoles. Le coût des études de recherche clinique est en effet énorme, et les conséquences d'une étude négative sont sérieuses.

Les analyses 'post-hoc' majorent encore le risque de biais de sélection

Si un traitement ayant démontré dans une étude sa capacité à diminuer la fréquence d'un symptôme est ensuite crédité d'autres vertus thérapeutiques (comme la prévention d'une autre pathologie), l'analyse *post-hoc* de l'incidence de ce 2^{ème} phénomène dans la cohorte de patients randomisés expose à un biais de sélection. En effet, les patient(e)s inclu(e)s avaient un risque de développer ce 2^{ème} phénomène peut-être différent (et plus faible) que le reste de la population (critère d'exclusion, ou craintes implicites des patientes ou des médecins), et le calcul du nombre optimal de patientes à randomiser n'avait pas été fait pour ce 2^{ème} phénomène.

Conséquences médico-économiques

Les résultats des études ne peuvent donc que rarement être extrapolés à l'ensemble de la population, *a fortiori* quand on se fonde sur ces études pour estimer le **rapport coût/efficacité** d'un traitement en pratique quotidienne. Le **nombre de patients à traiter** pour obtenir l'effet recherché ne vaut en effet que dans le contexte où l'étude a été menée, et est par exemple radicalement différent dans le contexte des ostéo-

poroses si l'âge moyen des personnes traitées était dans les études de 60 ou de 80 ans. Ce mode d'expression de l'efficacité des traitements est de ce fait souvent source d'erreurs, car il se prête mal à la comparaison des traitements entre eux, et est souvent mal compris tant des médecins⁽⁸⁾, qu'encore plus des patients.

En ce qui concerne les traitements les plus onéreux, comme les biothérapies, l'analyse des données de certains registres de patients traités dans la 'vraie vie' a conduit à la conclusion que le taux de maintien des anti-TNF pouvait être nettement moins bon que dans les études, et que le taux de patients en rémission était également moindre. Ainsi, dans une étude italienne sur 1257 patients venant d'initier un traitement par anti-TNF pour une polyarthrite rhumatoïde, seulement 46% ont eu une amélioration du HAQ d'au moins 0.25 point à 6 mois (ce qui n'est qu'une petite amélioration du score fonctionnel), le pourcentage de patients en rémission restant inférieur à 25%⁽⁹⁾, soit des résultats près de 2 fois moins bons que dans les études pivots. Ce type de résultat tient sans doute au fait que la plupart de ces patients n'auraient pas satisfait aux critères des études de phase III, lesquelles disent 'vrai', mais uniquement pour les patients étudiés, et non pour l'ensemble de la population, pour toutes les raisons exposées ci-dessus. De fait, dans le registre allemand (RABBIT) des polyarthrites sous anti-TNF, seulement 21% à 33% des patients auraient satisfait aux critères des études pivots, les patients

ne satisfaisant pas à ces critères ayant effectivement eu une moins bonne réponse aux anti-TNF⁽¹⁰⁾.

Conclusion

Les biais de sélection sont nombreux et inévitables. S'il est utopique d'espérer s'en affranchir complètement, trop s'y accoutumer, au point de les oublier, peut induire une surestimation de l'efficacité des traitements et/ou une sous-estimation de leur toxicité dans la 'vie réelle', (c'est-à-dire pour l'ensemble des patients). Ces biais de sélection contribuent à expliquer le retrait parfois précipité de certains traitements des années après leur commercialisation, ou les relatives déceptions quant à l'incidence sociétale des nouvelles thérapeutiques (réduction du nombre de fractures dans l'ensemble de la population, taux de reprise du travail chez les patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques) malgré les espoirs initialement générés par les études de phase III.

Il est donc bienvenu de s'en souvenir, et de respecter autant que possible les critères d'introduction des traitements, tels que libellés dans les documents officiels. En effet, ce respect offre les meilleures garanties d'obtenir le type de résultats rapportés dans les études. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Ly-Pen D, Andréu JL, de Blas G, et al. Surgical decompression versus local steroid injection in carpal tunnel syndrome : a one-year, prospective, randomized, open, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52(2) : 612-9.
- 2- Lu Y, Jin H, Chen MH, Glüer CC. Reduction of sampling bias of odds ratio for vertebral fractures using propensity scores. *Osteoporosis Int* 2006 ; 17 : 507-20.
- 3- Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 18 : MR000012.
- 4- Buist DS, Lacroix AZ, Brenneman SK, et al. A population-based osteoporosis screening program : who does not participate, and what are the consequences ? *J Am Geriatr Soc* 2004 ; 52 : 1130-7.
- 5- Fraenkel L, Rabidou N, Dhar R. Are rheumatologists' treatment decisions influenced by patients' age ? *Rheumatology (Oxford)* 2006 ; 45 : 1555-7.
- 6- Gérard S, Le Goff B, Berthelot JM, et al. Réponse à 6 mois aux anti-TNF dans les formes axiales de spondylarthropathies selon la satisfaction ou non des critères de New-York et des recommandations de la Société Française de Rhumatologie. *Etude rétrospective de 175 patients. Joint Bone Spine* 2008. *Accepté pour publication.*
- 7- Fries JF, Krishnan E. Equipoise, design bias, and randomized controlled trials : the elusive ethics of new drug development. *Arthritis Res Ther* 2004 ; 6 : R250-5.
- 8- Halvorsen PA, Kristiansen IS, Aasland OG, et al. Medical doctors' perception of the "number needed to treat" (NNT) : A survey of doctors' recommendations for two therapies with different NNT. *Scand J Prim Health Care* 2003 ; 21 : 162-6.
- 9- Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, et al. Good clinical responses, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers : the GISEA study. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 1670-3.
- 10- Zink A, Strangfeld A, Schneider M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study : Comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3399-407.

Maladie de Gaucher

PATRICK CHERIN - Service de Médecine Interne I, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

La maladie de Gaucher est une affection génétique rare, transmise sur le mode autosomique récessif, dont la fréquence est estimée à 1 cas pour 50.000 personnes. C'est la plus fréquente des maladies de surcharge du lysosome. Décrite en 1882 lors d'une thèse à Paris par P. Gaucher, elle se caractérise par un déficit en une enzyme lysosomiale, la « glucocérébrosidase », qui catalyse la 1^{ère} étape de la transformation du glucosylcéramide (glucocérébroside) en glucose et céramide. Le glucosylcéramide est un glycolipide complexe provenant essentiellement de la dégradation des membranes cellulaires des cellules hématopoïétiques circulantes.

Les manifestations cliniques de la maladie sont secondaires à l'accumulation de glucosylcéramide dans les lysosomes des monocytes et macrophages tissulaires, notamment du système hématopoïétique, qui

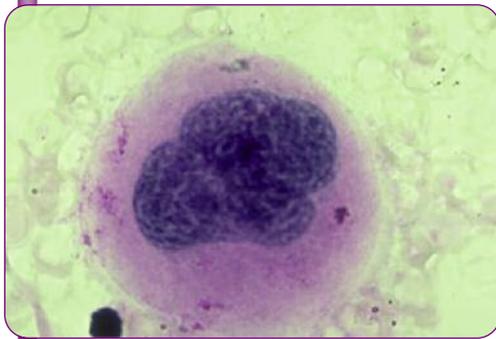


Figure 1 : Morphologie caractéristique des cellules de Gaucher avec leur noyau excentré par accumulation du glucosylcéramide dans leurs lysosomes.

Caractéristiques cliniques	Type I	Type II	Type III
Début	Enfant/adulte	Nourrisson	Juvenile
Hépatosplénomégalie	+ à +++	+++	+++
Hypersplénisme	+ à +++	++	++
Atteinte osseuse	- à +++	-	+ à +++
Atteinte neurologique	±	+++	++ à +++
Décès	enfant/adulte	< 2 ans	2ème/4ème décennie
Prédominance	Ashkénaze	aucune	aucune, Suède

Tableau 1 : Les 3 types de la maladie de Gaucher.

adoptent au cours de la maladie une morphologie caractéristique (cellules de Gaucher ; *Figure 1*) par accumulation du glucosylcéramide dans leurs lysosomes.

Aspects génétiques

Cette affection est liée à la mutation du gène codant pour la glucocérébrosidase, situé sur le bras long du chromosome 1. Sont actuellement connues plus de 150 mutations différentes. Les 5 mutations les plus fréquentes sont : N370S, 84GG, L444P, IVS2 et Rec. Il n'existe généralement pas de corrélation entre génotype et phénotype, mais certains génotypes sont associés à des formes plus graves de la maladie (mutations L444P et D409H par exemple).

Signes caractéristiques

Il existe 3 types de maladie de Gaucher (*Tableau 1*). Nous décrivons uniquement le type 1 car il est le plus fréquent (95% des cas) et s'observe principalement chez l'adulte, associant organomégalie et signes osseux. Sa prévalence est plus élevée chez les descendants Est-Européens.

Le type 2 constitue la forme infantile (âge moyen de début à 3 mois), avec atteinte neurologique d'évolution aiguë (syndrome extrapyramidal, atteinte des nerfs crâniens, épilepsie myoclonique, syndrome pseudo-bulbaire) d'évolution fatale en 9 mois en moyenne.

Le type 3, ou forme juvénile, débute chez l'enfant ou l'adolescent par une organomégalie et des signes osseux associés à une atteinte neurologique subaiguë simulant une affection dégénérative progressive (apraxie oculo-motrice, épilepsie myoclonique, détérioration intellectuelle). Le décès est habituel avant 30 ans.

■ L'atteinte splénique

La splénomégalie, constante, est le signe le plus précoce. Le volume de la rate, corrélé à l'évolution de la maladie, peut atteindre 10 à 20 fois la taille normale. Les infarctus spléniques sont à l'origine de douleurs abdominales. L'infiltration et les infarctus de la pulpe rouge de la rate aboutissent à la fibrose splénique.

La pancytopenie, en règle modérée, est secondaire à la splénomégalie et l'hypersplénisme (mais aussi à l'infiltration médullaire). Des anomalies des facteurs de la coagulation ou une thrombopathie sont beaucoup plus rares. Le risque infectieux, non rare chez ces patients, est lié à la leucopénie et à des troubles du chimiotactisme des polynucléaires.

■ L'atteinte hépatique

L'hépatomégalie, présente dans 80% des cas, peut s'accompagner d'une hypertension portale, conséquence de la fibrose, et de varices œsophagiennes. Des anomalies biologiques (augmentation des phosphatases alcalines et des gamma-GT) sont notées dans 50% des cas. Bien que l'hépatosplénomégalie soit habituelle dans la maladie de Gaucher, la cirrhose et l'insuffisance hépato-cellulaire restent exceptionnelles.

■ L'atteinte osseuse

L'atteinte osseuse constitue la complication majeure des maladies de Gaucher de type 1. Les manifestations osseuses s'aggravent souvent après splénectomie par transfert du réservoir cellulaire vers l'os. Plus de 80% des patients atteints présentent des lésions osseuses. L'âge de début des symptômes est très variable. Les douleurs aiguës, hyperalgiques lors d'un infarctus osseux, ou chroniques, siègent le plus souvent sur les os longs des membres inférieurs, les vertèbres et le bassin.

Les signes radiologiques sont quasi-constants. Un trouble du remodelage osseux, qui touche initialement la partie proximale du tibia, est l'anomalie osseuse la plus fréquente (80% des adultes), et se traduit par un élargissement de la région métaphyso-diaphysaire de l'os, formant au maximum l'aspect en flacon d'Erlenmeyer (flacon en forme de trompette utilisé en chimie ; **Figure 2**). Les autres anomalies radiologiques sont représentées par l'ostéopénie et l'ostéoporose très fréquentes et précoces, avec leurs propres complications (fractures et tassements vertébraux), les ostéonécroses aseptiques des têtes fémorales, humérales ou des condyles, une déminéralisation osseuse localisée avec amincissement de la corticale des os longs, les infarctus osseux, responsables de crises douloureuses hyperalgiques avec impotence fonctionnelle, fièvre et syndrome inflammatoire, les ostéomyélites après chirurgie, biopsie ou curetage osseux, et rarement les tumeurs osseuses formées de cellules de Gaucher.

L'envahissement médullaire aggrave la pancytopenie liée à l'hypersplénisme.

■ L'atteinte cérébrale

L'atteinte neurologique est théoriquement absente dans le type 1, mais des publications récentes ont mis en évidence la possibilité de syndrome Parkinsonien atypique et de neuropathies périphériques associés à la maladie de Gaucher de type 1. Ces atteintes neurologiques sont très différentes de celles observées dans les autres types de la maladie.

■ Les autres signes de la maladie de Gaucher

L'asthénie est fréquente avec retentissement sur la vie scolaire ou professionnelle. L'atteinte des autres organes est exceptionnelle désormais et souvent asymptomatique. L'atteinte rénale est responsable d'une protéinurie

Figure 2 :
Elargissement de la région métaphyso-diaphysaire de l'os, réalisant l'aspect « en flacon d'Erlenmeyer ».



ou d'une hématurie. L'atteinte cutanée se caractérise par une pigmentation jaune brun de la face et des membres inférieurs. L'atteinte pulmonaire relève de divers mécanismes : infiltrat des septas alvéolaires, syndrome restrictif par déformation rachidienne, hypertension artérielle pulmonaire.

Examens biologiques

Outre les anomalies déjà décrites, l'augmentation des phosphatases acides tartrate-résistantes (notamment de l'isoenzyme 5b) est fréquemment constatée, de même que des carences en vitamine D. A l'opposé, une hyperferritinémie est fréquente, contrastant avec un fer sérique normal, probablement par dysfonction macrophagique, de même qu'une élévation de l'enzyme de conversion. L'association de la maladie de Gaucher avec une hypergammaglobulinémie polyclonale est fréquente, secondaire à la stimulation non spécifique des lymphocytes B par les cytokines macrophagiques. La maladie de Gaucher de type 1 peut se compliquer dans les formes tardives d'hémopathies B, notamment de myélome. La chitotriosidase, synthétisée par les macrophages activés, est un marqueur inconstant mais très intéressant de la maladie de Gaucher.

Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Gaucher doit être envisagé devant une hépatosplénomégalie, une pancytopenie et/ou des signes osseux inexplicables. Il peut être évoqué sur la découverte de cellules de Gaucher (Figure 1) par ponction sternale, ponction-biopsie hépatique ou lors d'une splénectomie.

Le diagnostic repose sur le dosage de l'activité de la glucocérébrosidase, objectivant une activité enzymatique inférieure à 30% de la normale. Le déficit en glucocérébrosidase peut être décelé dans la plupart des tissus : leucocytes circulants, culture de fibroblastes

cutanés obtenus par simple biopsie, sur les urines ou les cellules amniotiques et des villosités choriales (diagnostic anténatal). Les patients hétérozygotes (donc sains) ont une activité enzymatique variable, toujours supérieure à 30% mais généralement inférieure à la normale.

Aspects thérapeutiques

En dehors des traitements symptomatiques (antalgiques, prothèse ou ostéosynthèse pour les ostéonécroses et les fractures pathologiques par des chirurgiens spécialisés dans ce type de

pathologies orphelines, biphosphonates...), le traitement est désormais substitutif.

En effet, depuis 1991, la maladie de Gaucher est la 1^{ère} affection lysosomiale accessible à un traitement par une enzyme de substitution, l'imiglucérase. Cette enzymothérapie substitutive a transformé le pronostic de l'immense majorité des patients atteints de maladie de Gaucher. Par ailleurs, existe depuis 2003 un réducteur de substrat, le miglustat, actuellement limité aux formes modérées de la maladie et en cas de contre-indication à l'imiglucérase. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry : demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 2835-43.
- 2- Cherin P, Sedel F, Mignot C, Schubach M, Gourfinkel-An I, Verny M, Baumann I. Les manifestations neurologiques de la maladie de Gaucher de type 1 : vers une remise en cause de la classification actuelle ? *Rev Neurol* 2006 ; 162 : 1076-83.
- 3- Cherin P, Rose C, Roux-Serratrice C, et al. The neurological manifestations of Gaucher's disease type 1 : the French observatoire on Gaucher disease (FROG). *J Inherit Metab Dis* (sous presse).
- 4- Grabowski GA. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008 ; 372 : 1263-71.

RENCONTRES . . .

AMM européenne pour Prolia® (denosumab)

La Commission Européenne a accordé l'AMM à Prolia® (denosumab), 60mg solution injectable, dans deux indications dont le traitement de l'Ostéoporose Post Ménopausique (OPM) chez les femmes à risque élevé de fractures.

Prolia® (denosumab) est la première biothérapie ciblée dans l'OPM, qui inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Il inhibe spécifiquement le médiateur essentiel de la résorption osseuse : le Rank ligand. Dans une étude de phase III (étude pivotale FREEDOM), chez 7 808 femmes ménopausées ostéoporotiques, Prolia® a démontré **une réduction significative du risque fracturaire sur tous les sites** (fractures de la hanche, vertébrales et non vertébrales), ainsi qu'une augmentation de la DMO, sur tous les sites cliniques après 1,2 et 3 ans de traitement.

« Les propriétés pharmacologiques de Prolia® permettent d'avoir non seulement une **cible biologique précise** (l'ostéoclaste), avec des **effets puissants et réversibles**, mais aussi un **mode d'administration extrêmement simple**, une injection tous les 6 mois, ce qui est important dans la prise en charge d'une maladie chronique comme l'ostéoporose » indique le Pr Thierry Thomas, (CHU St Etienne).

« Les données disponibles à ce jour sur Prolia® font état d'une **tolérance globale**, comparable au placebo. De plus, avec une injection sous-cutanée tous les 6 mois, Prolia® présente un **schéma d'administration favorisant l'observance** » indique le Pr Philippe Orcel (Hôpital Lariboisière Paris).

De par son mécanisme d'action spécifique et ciblé sur l'inhibition du développement des ostéoclastes, le denosumab est étudié dans d'autres pathologies. L'AMM européenne de Prolia® concerne ainsi également l'indication du traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures (étude HALT).

Prolia®, dans le traitement de l'OPM sera commercialisé conjointement par les laboratoires Amgen et GSK.

D'après un communiqué de presse de Amgen

Morceaux choisis

ADAMAH AMOUZOUGAN - Rhumatologue - CHU de Saint-Etienne

La qualité de l'os : de l'image à la mesure de la solidité osseuse

CC Glüer a fait une mise au point sur les différentes approches de mesure de la solidité de l'os. Il a souligné les insuffisances de la mesure de la densité minérale osseuse par DXA même s'il s'agit d'une méthode fiable de prédiction du risque de fracture chez les patients non traités. Elle manque de précision dans l'évaluation osseuse de la réponse au traitement à l'échelle individuelle. Les nouvelles méthodes d'imagerie osseuse telles que la tomographie haute résolution (HRCT) ou l'imagerie par résonance magnétique haute résolution (HRMR) permettent d'évaluer la microarchitecture osseuse et permettent des mesures aux sites de fracture (rachis et hanche) et au niveau périphérique (tibia et radius). L'appréciation de la solidité ou des modifications microarchitecturales osseuses est donc plus facile.

Tériparatide* : de la destruction osseuse à la formation osseuse

Le rôle physiologique de la parathormone (PTH) a été précisé par Stepan J. La PTH intervient dans le

maintien de l'homéostasie du calcium sérique par l'intermédiaire de la résorption osseuse et de l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium. L'amplitude de la résorption osseuse liée à la PTH dépend de l'intensité et de la durée du signal intracellulaire que constitue l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans les ostéoblastes. Ce signal régule l'expression de nombreuses cytokines impliquées dans le couplage ostéoblaste-ostéoclaste. L'activation des ostéoblastes est initiée par l'AMPC intracellulaire et la surexpression du Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand (RANKL) par rapport à celle de l'ostéoprotégérine (OPG) dans les ostéoblastes.

Le ratio RANKL/OPG augmente avec à la fois la durée d'exposition et la concentration de la PTH conduisant à l'hypercalcémie chronique et à la perte osseuse (diminution de l'épaisseur corticale et augmentation de la porosité corticale) telles qu'on l'observe avec l'hyperparathyroïdie primaire. Cependant l'administration de doses supra-physiologiques de PTH pendant des durées brèves favorise la libération de plusieurs facteurs de croissance des gènes et la réponse anabolique osseuse. Cette possibilité est utilisée en thérapeutique.

L'orateur a rappelé la diminution de 7,3% du risque relatif de fractures de fragilité non-vertébrales pour chaque mois de traitement par une dose de 20 μ g de tériparatide en administration intermittente (quotidienne) versus placebo. Ce régime permet de diminuer de 65% à 90% le risque de nouvelles fractures vertébrales de fragilité.

Il a été montré notamment chez l'animal l'accumulation de micro-dommages dans l'os traité par bisphosphonate (BP). L'orateur a montré récemment (Dobning H, Stepan J et al., JBM 2009) que le tériparatide diminue l'accumulation de micro-dommages au sein de l'os de femmes ménopausées ostéoporotiques préalablement traitées par alendronate.

L'ostéof ormation osseuse sous tériparatide (Stepan J, Osteoporos Int 2010) est confirmée par les données histologiques (biopsies osseuses iliaques paires) et par le suivi du marqueur de la formation osseuse (P1NP) à 24 mois que ce soit chez les patients naïfs de BP et ceux ayant reçus au préalable un BP.

Résultats à 24 mois du traitement par tériparatide de l'ostéoporose cortico-induite

Bobning H a présenté les résultats de la récente étude (Bone 2009) multicentrique, en double aveugle, comparant l'effet sur la densité minérale osseuse (DMO), l'incidence des fractures vertébrales sous tériparatide versus alendronate parmi une population de femmes et d'hommes en situation d'ostéoporose cortico-induite. 277 femmes ménopausées, 67 femmes en pré-ménopause et 83 hommes avec une ostéoporose cortico-induite (équivalent prednisone \geq 5mg/j pendant \geq 3mois, un T-score au rachis ou à la hanche \leq -2 ou

moins de 2 fractures prévalentes) ont été randomisés pour recevoir soit du téraparatide 20µg/j soit de l'alendronate 10mg/j.

Les résultats ont montré une augmentation significative de la DMO au rachis et à la hanche à 24 mois *versus* 18 mois dans le groupe téraparatide et de la DMO au niveau du rachis dans le groupe alendronate.

14 fractures non-vertébrales sont survenues dans le groupe téraparatide et 10 dans le groupe alendronate. Cette différence n'est pas significative. Il n'y a pas eu de différence en termes de tolérance aux traitements.

Il apparaît donc une plus grande efficacité du téraparatide *versus*

alendronate en termes d'augmentation de la DMO au rachis chez les patients (que ce soit chez les hommes, chez les femmes non ménopausées ou chez les femmes ménopausées) en situation d'ostéoporose cortico-induite et à haut risque de fracture après 24 mois de traitement. Il n'y a pas de différence significative en termes d'incidence de fracture non-vertébrales.

Le téraparatide apparaît comme une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients avec ostéoporose cortico-induite et à haut risque de fracture.

Conclusion

L'ensemble des résultats des études montrent une efficacité du téraparatide à la fois en termes de réduction du risque de fractures vertébrale et non-vertébrale et en termes d'augmentation significative de la DMO au terme du traitement.

Ces résultats permettent également d'intégrer le téraparatide dans la stratégie thérapeutique chez les patients hommes ou femmes (ménopausées ou non) en situation d'ostéoporose cortico-induite avec un risque élevé de fracture. La tolérance du traitement est bonne. ■

Conflits d'intérêts : aucun

PIERRE KHALIFA - Paris

Le point sur le dénosumab *

John Kanis (Sheffield) a rappelé le fardeau et les coûts imputables à l'ostéoporose : une mortalité accrue liée aux fractures du col fémoral (1.5% des décès en Suède, presque autant que le cancer du sein et plus que le cancer du pancréas) ; une qualité de vie (estimée en DALYs) réduite ; des coûts annuels, en Europe, de l'ordre de 36 millions de livres sterling.

Ego Seeman (Melbourne) a brillamment présenté l'impact de l'inhibition du RANK Ligand sur le tissu osseux. L'inhibition de l'ostéoclastogénèse, supprimant rapidement et fortement le remodelage, préserve l'os des perturbations structurales et microarchitecturales qui accompagnent l'arrêt

des sécrétions œstrogéniques. La sécrétion endogène accrue de parathormone et la réduction de l'apoptose des ostéoblastes qui en résultent, augmentent l'apposition osseuse au sein de cavités de résorption moins profondes, ce qui contribue à améliorer la structure et la résistance osseuses.

Socrates Papapoulos (Leiden) a rapporté les résultats de l'étude FREEDOM portant sur 7868 femmes ostéoporotiques âgées de 60 à 90 ans, montrant que le dénosumab réduit de 68% le risque de nouvelles fractures vertébrales, de 20% le risque de fractures non vertébrales et de 40% le risque de fractures de hanche, *versus* placebo. Il a montré les résultats plus récents intéressant le sous-groupe des femmes âgées de 75 ans et plus : réduction de 64% du risque de fractures vertébrales et de 62% du risque de fractures du col fémoral.

Effets du dénosumab sur l'histologie et l'histomorphométrie osseuses

L. Reid (Auckland, P345) a présenté les résultats des biopsies osseuses pratiquées chez 92 patientes de l'étude FREEDOM (45 sous placebo et 47 sous dénosumab ; 68 à 24 mois, 47 à 36 mois et 23 aux 2 dates). Un os lamellaire, normalement minéralisé, a été observé dans toutes les biopsies. Un marquage à la tétracycline était présent chez toutes les patientes sous placebo et 64% des patientes sous dénosumab, un double marquage chez 94% des femmes sous placebo et 19% des femmes sous dénosumab. Le nombre d'ostéoclastes était de 0.08/mm sous placebo et de 0.00/mm sous dénosumab. Les paramètres statiques et dynamiques de formation osseuse étaient significativement réduits sous dénosumab.

JP. Brown (Québec, P346) a rapporté les résultats intérimaires des biopsies

* Symposium Satellite AMGEN, IOF WCO - ECCEO 2010

osseuses pratiquées 12 à 36 mois après l'arrêt du dénosumab chez quatre patientes âgées de 54 à 65 ans. Ils montrent le retour du remodelage osseux, de la vitesse de minéralisation et du taux de formation à des valeurs situées dans les limites de la normale.

Le point sur le ranélate de strontium

Effets sur les paramètres qualitatifs osseux **

Dieter Felsenberg (Berlin) a rappelé l'importance des propriétés structurales et matérielles de l'os, de la géométrie des os à la minéralisation, de l'os trabéculaire et de l'os cortical, dans la résistance osseuse. Il a présenté les derniers développements technologiques, notamment la micro-QCT, permettant l'évaluation de ces paramètres.

René Rizzoli (Genève) a montré les effets favorables du ranélate de strontium sur la vitesse d'apposition osseuse en os trabéculaire, les surfaces ostéoblastiques et l'épaisseur corticale, l'augmentation du nombre de travées et la réduction des distances intertrabéculaires. Il a établi un lien entre l'amélioration des propriétés micro-architecturales de l'os trabéculaire d'une part, l'augmentation de l'épaisseur corticale et de la surface corticale au col fémoral d'autre part, et l'augmentation importante de la résistance aux forces de pression (le module de section) au col, mais aussi au niveau de la diaphyse fémorale et de la région intertrochantérienne. Dans une étude in vivo, par micro-QCT, au niveau du tibia distal, menée chez 88 femmes ostéoporotiques, il a comparé l'évolution de ces paramètres qualitatifs

sous ranélate de strontium et sous alendronate, et montré la supériorité du ranélate de strontium sur ces paramètres.

Bernard Cortet (Lille) a rappelé les effets favorables du ranélate de strontium comparé au placebo sur la réduction du risque de fractures vertébrales (- 33% dans l'étude SOTI), du risque de fractures non vertébrales (- 15% dans l'étude TROPOS) et du risque de fractures du col fémoral (- 43% chez les femmes à haut risque). Il a rapporté les résultats plus récents des données à 8 ans. Il a souligné l'intérêt de l'approche d'une évaluation de la réduction du risque absolu de fracture et non pas seulement du risque relatif de fractures, dans la comparaison des différents traitements anti-ostéoporotiques.

Mécanismes de l'effet découplant du ranélate de strontium

Plusieurs présentations ont permis de mieux comprendre le mode d'action original du ranélate de strontium sur l'os.

O. Bruyère (Liège, P737) a rapporté les effets du ranélate de strontium sur les marqueurs osseux dans les études pivotales menées dans l'ostéoporose post-ménopausique. Comparé au placebo, le ranélate de strontium augmente les marqueurs de la formation osseuse témoins de l'activité des ostéoblastes (P1NP) et réduit les marqueurs de la résorption osseuse témoins de l'activité des ostéoclastes (NTX urinaires). Cet effet découplant impliquerait le récepteur sensible au calcium.

Dans des co-cultures d'ostéoblastes et d'ostéoclastes, **M. Van Driel** (Rotterdam, P395) a confirmé les résultats observés dans les cultures isolées de chaque cellule, dans des

conditions proches de celles observées in vivo. Dans les cultures d'ostéoblastes isolés, le ranélate de strontium augmente les marqueurs de différenciation ostéoblastique, le collagène de type 1 et les phosphatases alcalines, à la phase précoce comme à la phase tardive de la différenciation ostéoblastique. A la phase tardive de la différenciation ostéoblastique, le ranélate de strontium augmente aussi les marqueurs de la différenciation des ostéoclastes (rapport OPG/RANKL). Dans les cultures d'ostéoclastes isolés, le ranélate de strontium inhibe la différenciation ostéoclastique comme le montre l'inhibition de la fusion des cellules mononucléées, précurseurs des ostéoclastes, et la réduction de l'expression du gène TRAP.

J. Collette (Liège, P736) suggère que la réduction de la différenciation des ostéoclastes passait par l'augmentation de la sécrétion d'ostéoprotégérine (OPG) et du rapport OPG/RANKL, observée dans une sous-population de 2682 femmes de l'étude TROPOS, dans le groupe traité par ranélate de strontium comparé au groupe placebo.

MS. Rybchyn (Sydney, P396) a montré que les effets ostéogéniques du ranélate de strontium font intervenir la signalisation Wnt canonique, un régulateur clé de l'ostéogenèse, par une baisse de la sclérostine. Le ranélate de strontium réduit le niveau de l'expression de la sclérostine, une protéine sécrétée par l'ostéocyte, qui inhibe la formation du complexe Wnt/LRP. Il en résulte une augmentation de la minéralisation, de l'activité transcriptionnelle de Wnt3a et de la bêta-caténine, la stabilisation de la bêta-caténine dans le cytosol puis sa translocation dans le noyau. ■

Conflits d'intérêts : participation comme orateur à différents Symposia sponsorisés par l'Alliance pour une meilleure santé osseuse, Servier, Amgen, GSK.

L'apport de Cimzia® dans la prise en charge de la PR*

Journées nationales de Rhumatologie - Saint-Malo, Mai 2010

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

Le certolizumab pegol (CZP) sera le prochain inhibiteur du TNF commercialisé fin 2010 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) par le laboratoire VCB Plasma (Cimzia®). Cette molécule a une structure originale. Il s'agit d'un anticorps anti-TNF α humanisé dépourvu de fragment Fc, composé du fragment Fab' d'une immunoglobuline et de deux molécules de polyéthylène glycol (PEG). La pégylation, couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique, offre plusieurs avantages théoriques, à savoir une demi-vie plus longue, d'environ 14 jours, et une diffusion facilitée vers les sites inflammatoires. L'absence de fragment Fc augmente l'affinité pour le TNF α et limite par ailleurs les fonctions effectrices et la toxicité cellulaire de la molécule. Il a ainsi été démontré que le CZP ne fixe pas le complément, n'entraîne pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, n'induit pas l'apoptose des lymphocytes sanguins ni la dégranulation des polynucléaires neutrophiles.

Les études RAPID 1 et 2 ont inclus des patients ayant une PR active traitée par méthotrexate (MTX) depuis au moins 6 mois, à une dose hebdomadaire d'au moins 10 mg.

L'étude RAPID 1 comportait 3 bras thérapeutiques : MTX + placebo (n=199); MTX + CZP à la dose de 400 mg par voie sous-cutanée (SC) aux semaines 0, 2

et 4, puis 200 mg SC toutes les 2 semaines (n=393); MTX + CZP 400 mg en SC toutes les 2 semaines (n=390). les principaux critères d'évaluation étaient la progression structurale à 52 semaines et le taux de répondeurs ACR 20 à 24 semaines.

Les résultats présentés concernent les deux premiers groupes et montrent une proportion de répondeurs ACR 20 significativement supérieure dans le groupe CZP, manifeste dès la fin de la 1^{ère} semaine et persistant tout au long des 52 semaines de l'étude. La proportion de répondeurs ACR 50 était quant à elle manifeste dès la 2^{ème} semaine et celle des répondeurs ACR 70 dès la 4^{ème} semaine, les différences intergroupes restant également statistiquement significatives tout au long de l'étude. La proportion de répondeurs ACR 20, 50 et 70 était respectivement de l'ordre de 60, 40 et 20% chez les patients traités par CZP. Une réduction significative de la fatigue était également observée dans le groupe de patients sous CZP.

L'étude RAPID 2 a comparé les trois mêmes groupes thérapeutiques, les effectifs étant respectivement de 127, 246 et 246. Le critère principal d'évaluation était la proportion de répondeurs ACR 20 à 24 semaines. Les résultats sont superposables à ceux de RAPID 1, avec une efficacité manifeste dès la fin de la 1^{ère} semaine de traitement et l'obtention d'un plateau à partir de 12 semaines. Une amélioration significative du score HAQ a été mise en évidence sous CZP dès les premières semaines

de traitement. L'analyse structurale pratiquée à 52 semaines dans RAPID 1 et à 24 semaines dans RAPID 2, montre des variations significativement moins importantes sous CZP par rapport à l'inclusion, du score total de Sharp modifié par van der Heijde, du score d'érosions et du score de pincement.

Les données de tolérance actuellement disponibles avec le CZP concernent 2367 patients traités pour une PR, avec une durée moyenne de traitement de 20,6 mois et une exposition totale de 4.065 patients années. Elles sont comparables à celles observées avec les autres inhibiteurs du TNF disponibles, notamment en terme d'infections. Le taux d'infections sévères a été calculé à 5,3/100 patients années. Trente cas de tuberculose et 5 cas d'infections opportunistes ont été recensés. La fréquence des réactions au point d'injection est plus faible qu'avec les autres inhibiteurs du TNF injectés par voie SC, de l'ordre de 2%.

Le CZP est un nouvel inhibiteur du TNF, caractérisé par une structure originale avec absence de fragment immunoglobulinique Fc et incorporation de molécules de PEG. Le CZP est efficace dans la PR sur le plan symptomatique et structural. Cette molécule se distingue par sa rapidité d'action et la faible incidence des réactions locales au point d'injection. ■

* Symposium des Laboratoires UCB Pharma avec A. Perdriger, RM. Flipo, A. Sarau

La goutte, pas si facile ? *

Journées annuelles du Centre Viggo Petersen – 25/26 Mars 2010

VÉRA LEMAIRE - Service Rhumatologie Hôpital Saint Antoine, Paris

Faire face aux diagnostics difficiles de goutte

Pr Thomas Bardin, Paris

Le diagnostic de goutte est facile lorsqu'il s'agit d'une inflammation aiguë, chez un homme pléthorique, localisée à la métatarso-phalangienne, ayant des antécédents de crise articulaire aiguë, sensible à la colchicine (rapidement en 1 à 3 jours), avec éventuellement des tophus et une uricémie élevée.

Ce diagnostic facile figure dans la 1^{ère} recommandation de l'EULAR pour le diagnostic de la goutte et suffit. Mais dans la 2^{ème} recommandation si le diagnostic n'apparaît pas certain, il demande une identification des micro-cristaux d'acide urique. Or il est de nombreux cas de goutte atypique par la localisation (rachis, temporo-maxillaire...) ou par le nombre d'articulations (polyarthrite). Il faut alors s'aider de l'uricémie, de l'examen du liquide articulaire et de l'échographie. Dans la majorité des cas l'uricémie est supérieure à 60mg/l (360µmol/l) et une uricémie inférieure à ce taux est la cible du traitement recommandée par l'EULAR. Il faut rappeler que le point de solubilité de l'urate de sodium est plus

élevé : à 408µmol/l à 37° ; il diminue dans le liquide articulaire et avec le froid. La majorité des goutteux a une uricémie supérieure à 60mg/l, mais la valeur de l'uricémie a une très mauvaise spécificité : 90% des hyperuricémiques ne sont pas goutteux. Sa sensibilité est aussi imparfaite car elle peut s'abaisser pendant la crise. Il est proposé le score de Nijmegen : homme, antécédent, acmé en un jour, rougeur, première métatarso-phalangienne, hypertension artérielle ou antécédent cardiovasculaire, uricémie supérieure à 60mg/l.

L'examen du liquide articulaire met en évidence les urates sous forme d'aiguilles à biréfringence négative en lumière polarisée, qui peuvent être identifiés dans les tophus et aussi dans les articulations asymptomatiques ayant été le siège d'une crise. Ces cristaux disparaissent avec le traitement hypo-uricémiant. Mais il existe des discordances entre les laboratoires. La technique d'identification des cristaux fait partie des objectifs de l'enseignement des internes en rhumatologie.

L'échographie peut montrer un double contour cartilagineux et des microtophus non visibles. L'échographie peut être faite à la métatarso-phalangienne le plus souvent mais aussi au genou. Les dépôts visibles en échographie disparaissent sous traitement hypo-uricémiant.

Goutte, alimentation et régime

Dr Pascal Richette, Paris

Dans le suivi de 51529 professionnels de santé âgés de 40 à 70 ans (5,2% avec un diagnostic de goutte étaient exclus), un index de masse corporelle supérieur à 25 augmente l'incidence de la goutte à 1,95 et un IMC supérieur à 30 à une augmentation de l'incidence à 2,33.

Une prise de poids augmente aussi l'incidence de la goutte: de 5kgs à 1,36 et de 15kgs à 1,72. Deux tiers des nouveaux cas de goutte sont liés à la surcharge pondérale.

Les aliments riches en purine sont les viandes (risque augmenté à 1,41 pour une consommation se situant dans le quintile supérieur), les poissons (1,51). Mais la consommation de légumes pourtant riches en purines ne l'augmente pas à 0,96. L'alcool est un facteur de risque reconnu : surtout la bière à 2,51, les alcools forts à 1,60 mais pas les vins à 1,05. Les sodas sucrés (plus de 2/l) augmentent le risque à 1,85 et aussi les jus de fruit à 1,78 et même les fruits à 1,43.

L'hyperuricémie est la résultante de l'alimentation et du défaut génétique qui diminue l'excrétion rénale de l'acide urique. La perte de poids diminue l'uricémie et le risque de goutte: une perte de poids de 5kgs diminue le risque de goutte à 0,61; les produits laitiers aussi avec une diminution de 50% car

* Symposium « la goutte pas si facile ? » au cours des 55èmes journées annuelles du centre Viggo Petersen (Laboratoires Menarini et Ipsen)

ils augmentent l'excrétion urinaire de l'acide urique. Mais il n'y a pas cet effet de la supplémentation en calcium. Diminuent aussi l'uricémie la vitamine C, les cerises, le café, la pratique sportive. Il faut néanmoins rappeler que le régime n'a qu'un faible impact sur l'uricémie, mais qu'il faut interdire bière, alcools forts et sodas sucrés, limiter viandes, crustacés, abats... et encourager laitages maigres et la perte de poids.

Goutte et traitement des patients complexes

Pr Gérard Chalès

Les co-morbidités sont fréquentes chez les goutteux surtout âgés et il est des arthropathies goutteuses réfractaires. On sait que l'objectif du traitement de la goutte est de réduire l'uricémie au dessous de 60mg/l.

La goutte réfractaire est caractérisée par des manifestations cliniques évolutives et ou une uricémie supérieure à 60mg/l, ce qui est le cas de 100000 à 300000 goutteux sur 3 millions aux Etats-Unis. Il peut y avoir un retard de prescription des hypo-uricémiant, un échec de titration, une intolérance au traitement ou une adhésion médiocre.

Parmi les différents traitements on dispose du febuxostat et de l'allopurinol qui inhibent la xanthine oxydase, de la benzbromarone qui inhibe URAT1 et de l'uricase.

On débute le traitement hypo-uricémiant après la deuxième crise dans l'année, en cas d'insuffisance rénale ou de tophus. L'allopurinol peut être utilisée quelle que soit l'uricémie, il a une efficacité

dose-dépendante et on peut augmenter la posologie à 600-800mg (300mg sont recommandés dans le Vidal). Mais la compliance n'est pas toujours bonne, l'insuffisance rénale oblige à diminuer les doses et il existe des interactions médicamenteuses et des intolérances. En pratique seuls 3% des patients sont traités par plus de 300mg/j. En cas d'éruption cutanée survenant sous allopurinol il ne faut jamais réintroduire le traitement.

Le DRESS syndrome est de survenue rapide, ses facteurs de risque en sont l'âge, l'insuffisance rénale et une réintroduction. Son évolution est grave avec une défaillance viscérale.

Le probénécide est un uricosurique, utilisé à la dose de 2 à 3g/j ; il n'est pas efficace en cas de clairance inférieure à 50ml/mn. La benzbromarone a une utilisation limitée, il faut exercer une surveillance hépatique. Les uricosuriques impliquent une diurèse abondante, une alcalinisation des urines et peuvent entraîner une hyperuricémie.

La rasburicase qui est injectable, est utilisée dans les gouttes réfractaires et expose à des sensibilisations.

Les anti-IL1 ont été utilisés dans des cas anecdotiques (canakinumab et rilonacept) avec succès.

Les corticoïdes sont efficaces à la dose de 30mg/j mais avec les inconvénients de cette posologie. L'infiltration intra-articulaire de corticoïdes peut combattre l'inflammation locale.

La goutte avec insuffisance rénale est de traitement difficile étant donné la toxicité de la colchicine, la diminution obligatoire des doses d'allopurinol. Ce médicament en peut être associé à la

ciclosporine chez les transplantés, ce qui peut être résolu par le recours au mycophénolate mofétil.

La goutte des diurétiques se rencontre surtout chez la femme âgée. Chez le sujet âgé il y a souvent de multiples facteurs de risque. On peut traiter l'hypertension artérielle par le losartan qui est hypo-uricémiant.

Le febuxostat est un inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase, non purinique. Il a fait l'objet d'études de phase II et III. Dans 48% à 65% des cas il permet d'obtenir une uricémie inférieure à 60mg/l *versus* 20% avec 300mg d'allopurinol. L'efficacité est plus importante quand l'uricémie est supérieure à 100mg/l. Il reste efficace en cas d'insuffisance rénale.

Dans l'étude CONFIRMS de 2269 patients suivis 6 mois, il a été supérieur à la dose de 80mg/j qu'à 40mg/j et à 300mg d'allopurinol, également chez les insuffisants rénaux modérés.

Si la colchicine n'est pas poursuivie 6 mois mais 2 mois comme dans cet essai, les crises à l'initiation du traitement hypo-uricémiant sont nombreuses. Il n'y a pas plus d'hépatotoxicité avec le febuxostat qu'avec l'allopurinol. Il avait été noté dans les premières études une augmentation des événements cardiovasculaires à 1,4% *versus* 0,7%, ce qui n'a pas été retrouvé dans l'étude CONFIRMS. Il n'est donc pas recommandé dans les insuffisances cardiaques ou les cardiopathies ischémiques. Une surveillance hépatique est recommandée. Il n'y a pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale, ni chez les sujets âgés.

Rappelons qu'il n'y a pas d'indication à traiter les hyperuricémies asymptomatiques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Philippe Francq et Largo Winch font la fête !

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris



Cette année, les créateurs de Largo Winch, Jean Van Hamme au scénario et Philippe Francq au dessin, fêtent les 20 ans de leur héros. Naissance qui se caractérise par quelques particularités. Festoyons et écoutons Philippe Francq !

> **Patrick Sichère** : *peut-on dire que Largo Winch serait né deux fois ?*

Philippe Francq : Largo a en effet eu droit à deux naissances, bien sûr du même père : Jean Van Hamme. Première naissance : Van Hamme publie Largo Winch en roman. Roman qu'il fait adapter en bandes dessinées pour le public américain. Mais cette deuxième naissance ne répond pas aux vœux du créateur car les premières planches dessinées par un auteur new-yorkais ne le satisfont pas. Il rachète donc les planches et récupère ses droits. Je me présente à lui à cette époque car j'étais en quête d'un scénario. Il me fait lire le

roman et je suis aussitôt conquis car ce type de héros qui m'est déjà familier.

> **PS** : *Pourquoi dites vous « déjà familier » ?*

PF : Quelques années auparavant j'avais écrit un scénario pour une BD qui mettait en scène un héros milliardaire, qui vivait sur un 3 mats, habitait une île grecque mais contrairement à Largo ne travaillait pas. Il était attaqué par des terroristes iraniens qui cherchaient à envahir une île privée appartenant à un riche saoudien. Mais en ce temps là mon histoire n'a jamais intéressé les éditeurs. Donc quand Van Hamme m'a proposé Largo je n'ai pas hésité, non seulement parce que le scénario m'intéressait mais aussi en raison du héros que j'avais en tête même si mon histoire initiale n'était évidemment pas celle de Largo Winch.

À TOUS LES LECTEURS
DE RÉFLEXIONS
RHUMATOLOGIQUES,
BIEN AMICALEMENT
PHILIPPE FRANCO

> **PS** : *Que nous proposez-vous pour fêter les 20 ans de Largo Winch ?*

PF : Plusieurs concepts sont prévus le long de cette année. Un jeu sur internet faisant participer l'internaute qui devient un collaborateur du groupe W dirigé par Largo Winch. Des éditions spéciales d'albums sortent dès janvier avec un sommet en novembre : un coffret spécial en forme de caisse à lingots : *Largold* ! A cela s'ajoute un mensuel intitulé « le

magazine du groupe W » lequel propose des articles de fond aussi bien économiques que politiques. Sans oublier le parrainage par Largo Winch de courses de trot dont les premières ont été organisées à Vincennes en février dernier.

> **PS** : *Quelle était votre vie avant Largo Winch ?*

PF : Je me destinais à des études de chimie-biologie pour devenir chercheur. Mais à l'époque comme les débouchés étaient fort limités la seule solution était de partir en Afrique. Je me suis donc inscrit à l'école Saint-Luc parce que j'étais aussi attiré par la peinture, le pastel.

> **PS** : *Saint-Luc ? Célèbre école belge d'où sont sortis nombre de futurs célèbres dessinateurs de BD ?*

PF : Au début le dessin m'aidait seulement à préparer la peinture. Puis je me suis concentré sur le trait pour dessiner les personnages. Puis je me suis intéressé de plus en plus aux personnages même. Comment leur donner une vie sur le papier, les faire vivre d'une image à une autre, donner cette illusion que le cinéma connaît aussi. Ainsi me suis-je orienté vers la BD.

> **PS** : *Qu'avez-vous donc publié comme albums de BD avant Largo Winch ?*

PF : Mes deux premiers albums étaient intitulés « Des Villes et des Femmes » parus aux éditions Dargaud sur un scénario du Bob de Groot. Car les

femmes ont toujours eu une grande importance pour moi. Deux autres albums sont ensuite nés de scénarii de Francis Delvaux toujours chez le même éditeur. Cette période m'a permis de faire évoluer mon style.

> **PS** : Comment, à ce propos, qualifieriez-vous votre style ?

PF : Je n'ai pas l'impression d'avoir un style. Il faut une masse de dessin, énormément de travail pour acquérir un

style. Je sais par contre que le goût peut évoluer. Je suis un homme de la campagne et au début de *Largo Winch* je détestais dessiner tout ce qui se rapportait à la ville. J'avais une répulsion pour les grands ensembles urbains par exemple. Je plaçais de la végétation partout, jusqu'au milieu du penthouse de *Largo*. Depuis j'ai apprivoisé la ville, je me la suis appropriée. La ville peut être belle si on la cadre d'une certaine manière.

> **PS** : Pour ses 20 ans *Largo Winch* s'invite dans les colonnes d'une revue de rhumatologie. Ne craignez-vous pas qu'à force de recevoir coups et blessures *Largo* soit un jour perclus d'arthrose ?

PF : Je pense plutôt que je serai perclus bien avant lui (sourire) ■

Propos recueillis par Patrick Sichère
Conflits d'intérêts : aucun

RENCONTRES...

Novartis Santé Familiale lance VoltarenPlast® 1%

Il s'agit d'un traitement des traumatismes bénins douloureux : foulures, entorses, contusions, à partir de l'âge de 15 ans, sous forme d'une **compresse adhésive imprégnée de diclofénac à 1 %**.

Sa posologie simple, une application matin et soir sur la zone douloureuse, et sa présentation prête à l'emploi devraient favoriser l'observance.

Prix public conseillé : 13,90 €

Conditionnement : 5 emplâtres médicamenteux

Posologie : 1 emplâtre matin et soir

D'après un communiqué de presse de Novartis

DOS AU MUR : une initiative de la Société de Rhumatologie en partenariat avec Pfizer

Depuis le 23 mai dernier et jusqu'au 27 juin, en télévision, radio, presse et web, la **Société Française de Rhumatologie (SFR)**, en partenariat avec **Pfizer**, s'est engagée dans une campagne de sensibilisation sur la Spondylarthrite Ankylosante. Pour cette campagne intitulée : « **Dos au mur** », l'ancien footballeur et comédien Frank Lebœuf, s'engage pour cette cause. Il livre un message fort : « Cette maladie du dos insidieuse se traite bien si on la dépiste à temps ».

Le dispositif média est puissant, du spot TV pendant 5 semaines au web viral et sur les ondes de radio (avec une seconde vague début octobre).

D'après un communiqué de presse de Pfizer



Rencontres d'Experts en Rhumatologie (RER) : des recommandations à la pratique (mai 2010 à Chantilly)

Présidées par le Pr Xavier Le Loët (Rouen) et le Pr Alain Cantagrel (Toulouse)

Depuis plusieurs années, **Abbott** a engagé un partenariat avec les rhumatologues hospitaliers et libéraux, pour les aider dans leur pratique à travers différentes actions de formation, des ateliers, des réunions post-congrès...

Les Rencontres d'Experts en Rhumatologie (RER) font partie depuis 2004 des rendez-vous les plus attendus.

Cette année à Chantilly, trois domaines ont été abordés pendant ce week-end (Ateliers et analyse de la littérature) :

- Le diagnostic de la PR : les critères ACR/EULAR 2010
- Le traitement de la PR récente, active et sévère à l'heure ou tight control
- Le traitement de la PR modérément active avec réponse inadéquate au MTX

Les Points Rencontres seront à l'automne une déclinaison des RER dans les régions : 30 réunions sont prévues en France à partir de septembre 2010. En 2009, près de 650 rhumatologues ont ainsi participé aux Points Rencontres.

D'après une conférence de presse de Abbott