

RéfleXions

Rhumatologiques

123

Tome 13
novembre
2009

◆ **PR : Etude**
Peut-on transposer à la « vraie-vie »
les méthodes, résultats et conclusions
des études ? Exemple des anti-TNF
dans les rhumatismes
inflammatoires chroniques

◆ **Ostéoporose**
Intérêt de l'inhibition du RANK-Ligand
par le dénosumab dans le traitement
de l'ostéoporose

◆ **Congrès**
ASBMR 2009 – Morceaux choisis (II)

◆ **Congrès FRIF**
Fédération de Rhumatologie
d'Ile de France
Président : Dr P.H. Benamou
5 et 6 février 2010
Automobile Club de France

Dossier

La maladie de Paget



Coordination scientifique :
Bernard Cortet

ISSN : 1279-5690

4
Crédits
FMC
par an

Maladie osseuse de Paget : deux questions d'actualité

En décrivant admirablement son « gentleman de bonne famille » en 1877⁽¹⁾, Sir James Paget ne se doutait pas que quelques 130 ans plus tard, deux questions seraient d'actualité concernant cette « ostéite déformante » que Hutchinson⁽²⁾ proposa d'appeler « maladie de Paget » en 1888.

La première question est d'ordre épidémiologique et étiologique

Pourquoi cette maladie osseuse qui est encore la seconde par ordre de fréquence derrière l'ostéoporose, diminue-t-elle partout dans le monde et en fréquence et en gravité⁽³⁾ ? L'hypothèse étiologique actuelle veut que sur un terrain génétique de mieux en mieux identifié⁽⁴⁾, un virus lent, de la famille des paramyxovirus, serait l'élément déclenchant⁽⁵⁾. Virus largement répandu, il expliquerait la grande fréquence de la maladie autrefois observée. Dans cette famille virale, on rencontre le virus syncytial pulmonaire, celui de la maladie de Carré du chien ou celui de la rougeole. Le développement systématique de la vaccination antirougeoleuse commencée après la guerre porterait-elle ses fruits ... indirects et expliquerait-elle cette décroissance, comme en émettait l'hypothèse JC Rénier dans les années 80⁽⁶⁾ ?

La seconde question est résolument pratique

Maladie le plus souvent asymptomatique, l'objectif thérapeutique est de normaliser les phosphatases alcalines. Les bisphosphonates de 2^{ème} et 3^{ème} générations le permettent souvent. Au nom de quoi, un tel objectif ? Au nom de la prévention des complications. Louable intention, mais est-elle démontrée ? Meunier avait suivi pendant 12 ans 41 malades pagétiques et constatait un plus grand nombre de complications chez ceux dont les phosphatases alcalines restaient supérieures à la normale sous traitement par rapport à ceux dont les phosphatases se normalisaient⁽⁷⁾. Une affiche récente à l'ASBMR ne parvenait pas aux mêmes conclusions⁽⁸⁾. Deux études imparfaites, aux designs différents, qui ne permettent pas réellement de conclure et qui laissent donc la question entière.

RÉFÉRENCES

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones : osteitis deformans. *Lancet* 1876 ; 2 : 714-5.
2. Hutchinson J. The Bradshaw lecture on Museums. *Brit Med J* 1888 ; 2 : 1263.
3. Cundy T. Is the prevalence of Paget's disease of bone decreasing ? *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 (Suppl 2) : P 9-13.
4. Collet C, Michou L, Audran M, et al. Paget's disease of bone in the French population : novel SQSTM1 mutations, functional analysis and genotype-phenotype correlations. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 310-7.
5. Baslé MF, Mazières B. Etiologie de la maladie osseuse de Paget. In « la maladie osseuse de Paget », sous la direction de PJ Meunier, 1 volume, John Libbey éditeur, Rome, 1998 : 31-44.
6. Rénier JC, Seret P, Baslé MF, Hurez D. Traitement de la maladie osseuse de Paget par vaccination antirougeoleuse et fortes doses d'etidronate. *Presse Méd* 1985 ; 14 : 1430.
7. Meunier PJ. Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone* 1995 ; 17 (Suppl 5) : 489S-91S.
8. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan G, Selby P, Ralston SH. Clinical determinants of quality of life in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 2007 ; 80 : 1-9.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. AUDRAN, Angers	X. LE LOËT, Rouen
B. BANNWARTH, Bordeaux	P. LE GOFF, Brest
A. CANTAGREL, Toulouse	J. M. LE PARC, Boulogne
G. CHALES, Rennes	J. Y. MAIGNE, Paris
M. DOUGADOS, Paris	J. F. MAILLEFERT, Dijon
B. DUQUESNOY, Lille	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

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	Jérémie SELLAM, 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
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0112 T 81080
Dépôt légal : 4^{ème} trim. 2009

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.

Adhérent au CESSIM

SOMMAIRE

391	Avant-propos : Maladie osseuse de Paget : deux questions d'actualité	Bernard Mazières
393	Edito : Maladie osseuse de Paget	Maurice Audran

DOSSIER

LA MALADIE DE PAGET

395	Pathogénie	Laëtitia Michou
401	Epidémiologie, signes cliniques et investigations	Didier Clerc
407	Traitement de la maladie osseuse de Paget	Maurice Audran

ETUDE

415	Peut-on transposer à la « vraie-vie » les méthodes, résultats et conclusions des études ? Exemple des anti-TNF dans les rhumatismes inflammatoires chroniques	Jean-Marie Berthelot
------------	---	----------------------

OSTÉOPOROSE

421	Intérêt de l'inhibition du RANK-Ligand par le dénosumab dans le traitement de l'ostéoporose	Pierre Khalifa
------------	---	----------------

CONGRÈS

428	ASBMR 2009 - Morceaux choisis (II)	Isabelle Legroux-Gerot
------------	------------------------------------	------------------------

KIOSQUE THÉRAPEUTIQUE

432	Analyse d'article : étude COMET	Pascal Hilliquin
------------	---------------------------------	------------------

410 ABONNEMENT

434 CONGRÈS FRIF 5 et 6 Février 2010 - Paris

Maladie osseuse de Paget

La maladie de Paget est familière à tous les rhumatologues : elle était mystérieuse, elle le reste... Mais surtout il semble qu'elle devienne plus rare.

Les rhumatologues d'aujourd'hui, ceux de demain, seront encore certainement amenés à la rencontrer mais les plus jeunes iront la rechercher désormais dans les "diagnostics différentiels", lui faisant perdre la plénitude clinique que lui avait assurée Sir James Paget et tant d'autres cliniciens après lui.

C'est donc avec grand plaisir que j'écris ces quelques mots d'introduction car dans le dossier que consacre *Réflexions Rhumatologiques* à cette affection, on retrouve les données cliniques qui ont fait l'originalité de cette maladie autant que les interrogations pathogéniques passionnantes qu'elle continue à soulever.

Dans le chapitre consacré à la pathogénie, Laetitia Michou resitue l'ostéoclaste dans son rôle central de perturbation du remaniement osseux, montrant aussi combien les connaissances ont évolué dans l'approche du micro-environnement et de l'influence des cytokines. L'hypothèse virale proposée par l'école angevine (André Rebel et Michel-Félix Baslé) a été très stimulante et permet notamment actuellement de déboucher sur des essais de reproduction des caractéristiques phénotypiques des ostéoclastes pagétiques dans les modèles animaux. Ces travaux sont à suivre avec beaucoup d'attention. Les aspects les plus marquants ces dernières années concernent bien évidemment l'approche génétique. Les recherches menées à la fois au Canada et dans d'autres régions marquées par une prévalence plus élevée de la maladie de Paget et l'analyse génétique des formes familiales ont conduit à identifier plusieurs mutations concernant le gène d'une protéine bien particulière, le séquestosome 1. Bien que le rôle de ces mutations soit encore méconnu, les hypothèses suscitées sont très fertiles et devraient nous aider à mieux comprendre, non seulement la maladie de Paget, mais bien d'autres affections caractérisées par des perturbations du remodelage osseux.

La maladie de Paget existe encore même si elle se fait effectivement plus rare. Les raisons de cette diminution sont difficiles à expliquer et le seront d'autant plus que le facteur causal aura disparu... il sera bien difficile de le mettre en évidence !

Quoi qu'il en soit, sachons reconnaître cette maladie, certes souvent asymptomatique, mais qui dans un nombre non négligeable de cas, va occasionner des douleurs, des déformations osseuses et exposer le patient à des troubles fonctionnels parfois gênants. Didier Clerc reprend toutes ces données et met l'accent sur la nécessité d'une scintigraphie osseuse initiale, examen le plus à même d'identifier les patients à risque.

Nous savons maintenant traiter la maladie de Paget, en recourant à des bisphosphonates puissants. Le but est avec ces agents de normaliser les marqueurs du remodelage osseux, seule garantie, indirecte, que nous ayons d'espérer prévenir déformations et complications osseuses, articulaires, neuro-sensorielles... L'acide zolédronique en perfusion unique de 5 mg s'avère l'agent le plus puissant, assurant la normalisation des paramètres du remaniement de manière forte et durable compte-tenu de son effet rémanent. Il s'est avéré supérieur dans un essai contrôlé au risédronate 30 mg per os administré pendant 2 mois. La tolérance de ces bisphosphonates est bonne. On sait cependant qu'il existe quelques précautions (bien rappelées dans un document diffusé par l'afssaps) avant la mise en œuvre d'un traitement par bisphosphonates. Elles doivent être, comme dans l'ostéoporose, soigneusement suivies lors de l'initiative d'un traitement de la maladie osseuse de Paget.

Maladie mystérieuse, maladie dont la fréquence décroît, mais maladie qu'il ne faut pas oublier, pas plus que Sir James Paget qui sut la décrire de manière tellement admirable !

Pathogénie

LAËTITIA MICHOU

Fédération de Rhumatologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris

résumé

La pathogénie de la maladie osseuse de Paget est actuellement inconnue. L'os pagétique est caractérisé par un remodelage osseux excessif, déclenché par les ostéoclastes, anormaux par leur nombre, leur taille, leur excès de noyaux et leur activité. L'hypothèse d'une infection virale lente impliquant des Paramyxovirus demeure controversée. La découverte récente de mutations dans le gène Sequestosome 1, situé sur le bras long du chromosome 5, a permis d'améliorer la compréhension des mécanismes pathogéniques conduisant à une augmentation de l'activité ostéoclastique. Toutefois, des travaux récents de transgénèse ont montré que ces mutations augmentaient la sensibilité des précurseurs ostéoclastiques aux cytokines ostéoclastogéniques mais étaient insuffisantes pour induire un phénotype pagétique complet.

mots-clés

Maladie de Paget
Ostéoclastes
Inclusions virales
Paramyxovirus
Hérédité autosomique dominante
Sequestosome 1



L'os pagétique

L'os pagétique est caractérisé par une augmentation anarchique du remodelage osseux et une structure osseuse anormale. Le remodelage osseux excessif est déclenché par les ostéoclastes, anormaux par leur nombre, leur taille, leur excès de noyaux et leur activité. Ces ostéoclastes creusent de multiples et profondes cavités de résorption dans la matrice osseuse, qui pourraient expliquer la phase ostéolytique initiale de la maladie.

Le couplage entre les ostéoclastes et les ostéoblastes étant respecté, la formation osseuse est elle aussi largement augmentée. Des unités ostéoblastiques étendues et très actives sont visibles sur les biopsies osseuses.

Probablement par effet d'entraînement sur les autres lignées cellulaires dérivant des cellules souches mésenchymateuses, une fibrose extensive et une néoangiogenèse peuvent être observées dans les espaces médullaires des os pagétiques.

L'augmentation retardée de l'ostéoformation entraîne une hypertrophie et une condensation de l'os pagétique en aval des zones ostéolytiques. La structure de l'os pagétique est anormale, constituée d'une structure trabéculaire anarchique et irrégulière, ce qui rend l'os pagétique moins résistant mais plus élastique que l'os lamellaire normal.



L'ostéoclaste pagétique

La caractéristique principale de la maladie de Paget (MP) est une anomalie de morphologie et d'activité de l'ostéoclaste. L'augmentation focale de l'activité ostéoclastique suggère que le micro-environnement osseux dans les lésions pagétiques stimule l'ostéoclastogénèse et/ou que les précurseurs ostéoclastiques pagétiques sont très sensibles aux facteurs ostéoclastogéniques.

Il existe une augmentation de l'expression de la protéine RANK-ligand et de l'ARNm dans les cultures de cellules stromales ou de cellules médullaires dérivées d'os pagétique⁽¹⁾. La raison de cette augmentation de l'expression n'est pas claire mais semble être indépendante du niveau d'expression de l'interleukine 6 (IL-6). Ces données suggèrent que les précurseurs ostéoclastiques pagétiques pourraient avoir une sensibilité accrue au RANK-ligand, possiblement en rapport avec les taux élevés d'IL-6 dans l'os pagétique.

Une augmentation de la sensibilité des précurseurs ostéoclastiques pagétiques au calcitriol a aussi été confirmée récemment⁽²⁾. Cette sensibilité accrue semble être indépendante du système RANK-ligand et pourrait être en rapport avec le récepteur de la vitamine D.

L'IL-6 est un stimulateur puissant du recrutement ostéoclastique. Des taux élevés d'IL-6 ont été mesurés dans le sérum des patients pagétiques ainsi que dans la moelle osseuse pagétique et dans le surnageant des cultures cellulaires d'os pagétique⁽³⁾. Ainsi, l'IL-6 est un puissant médiateur auto/paracrine de la différenciation ostéoclastique et de l'activité de l'os pagétique.

Le proto-oncogène *c-fos* joue un rôle crucial dans la régulation de l'activité ostéoclastique. Son expression est considérablement augmentée dans les ostéoblastes et les ostéoclastes pagétiques⁽⁴⁾.

Ainsi, il apparaît que de multiples mécanismes coopèrent dans le micro-environnement osseux pagétique pour augmenter le nombre, l'activité et la durée d'action des ostéoclastes, induisant ainsi une augmentation considérable de la résorption osseuse. Il est possible que ces anomalies soient en rapport avec une infection virale.



L'hypothèse virale

L'hypothèse virale dans la MP date d'environ 30 ans et résulte de l'observation d'inclusions d'allure virale dans les noyaux des ostéoclastes de patients atteints⁽⁵⁾. Quelques études en microscopie électronique ont confirmé la présence d'inclusions d'allure virale dans le cytoplasme et le noyau des ostéoclastes pagétiques.

Ces inclusions ressemblent à des nucléocapsides de Paramyxovirus par leur morphologie, leur structure, leur taille et leur localisation. Des études immuno-histochimiques ont suggéré la présence de protéines dérivées du virus de la rougeole ou du virus respiratoire syncytial dans les ostéoclastes pagétiques ou dans les cellules multinucléées obtenues dans les cultures de moelle osseuse pagétique⁽⁶⁾. La présence de telles inclusions n'a pas été formellement démontrée dans les autres cellules des os pagétiques.

Cependant des études d'hybridation *in situ* ont permis de mettre en évidence des transcrits de nucléocapsides du virus de la rougeole dans les ostéoblastes et les ostéocytes⁽⁶⁾. Les études récentes se sont focalisées sur la biologie moléculaire à la recherche de séquences du génome viral. Des séquences d'ARNm codant pour la protéine de la nucléocapside de

Paramyxovirus, tels que le virus de la rougeole ou le virus de la maladie de Carré, ont été identifiées par hybridation *in situ* ou par RT-PCR dans des groupes indépendants. Le séquençage de ces transcrits d'ARNm a révélé quelques mutations introduisant une modification de 1% par rapport au génome viral sauvage. Les conséquences de ces mutations ne sont actuellement pas connues.

La transfection dans des ostéoclastes normaux d'ADNc codant pour une protéine de nucléocapside de virus de la rougeole entraîne une multinucléation exagérée des ostéoclastes qui deviennent hypersensibles au calcitriol et sécrètent spontanément de l'IL-6, reproduisant ainsi les caractéristiques phénotypiques des ostéoclastes pagétiques⁽⁷⁾. Cette transfection entraîne aussi une augmentation de l'expression de RANK, conduisant à une activation de la voie du NF- χ B, indépendamment de la présence de cellules stromales ou de RANK-ligand.

Toutefois, des taux élevés d'anticorps spécifiques dirigés contre ces Paramyxovirus n'ont jamais été rapportés chez les patients pagétiques. Aucun isolement de particule virale n'a été démontré jusqu'à présent, ni directement de l'os pagétique, ni des co-cultures. Il est possible que la production de particules virales soit faible, conduisant à des difficultés techniques pour leur identification. De plus, des auteurs utilisant des techniques de biologie moléculaire n'ont identifié la présence d'aucune protéine ni transcrit de Paramyxovirus⁽⁸⁾.



Modèles expérimentaux de maladie osseuse de Paget

La transfection de précurseurs ostéoclastiques humains normaux par le gène codant pour la nucléocapside du virus de la rougeole aboutit à la formation d'ostéoclastes contenant de nombreux noyaux, avec augmentation de leur capacité de résorption, réponse accrue au calcitriol, production d'IL-6, anomalies caractéristiques des ostéoclastes pagétiques.

Récemment, un nouveau modèle expérimental a été publié afin d'étudier si l'expression persistante de ce gène de nucléocapside pouvait induire des lésions osseuses similaires à celles observées dans la MP⁽⁹⁾. La séquence de nucléocapside virale provenant du variant Edmonston et la séquence de nucléocapside issue d'un patient pagétique ont été ciblées dans des cellules de la lignée ostéoclastiques chez des souris transgéniques. Ces précurseurs ostéoclastiques expriment de nombreuses caractéristiques des précurseurs ostéoclastiques pagétiques (formation augmentée d'ostéoclastes, réponse accrue au calcitriol). Les ostéoclastes issues de ces transfections présentent toutes les caractéristiques phénotypiques

des ostéoclastes pagétiques à l'exception d'une réponse excessive au RANK-ligand (rôle de facteurs génétiques additionnels ?).

Aspects génétiques

Bien que la MP se présente dans deux tiers des cas de façon sporadique, il existe une agrégation familiale de cette maladie dans 12% à 40% des cas⁽¹⁰⁾. Le risque de développer la MP chez les apparentés au premier degré d'un patient atteint est 7 fois plus élevé que pour un individu sans apparenté atteint⁽¹¹⁾. La maladie se transmet sur un mode autosomique dominant à pénétrance incomplète dans les formes familiales, d'où un risque de MP pour chaque apparenté au premier degré beaucoup plus élevé (proche de 50% pour une pénétrance de 80%). La pénétrance de la MP est élevée, surtout après 60 ans, mais demeure incomplète (79%-87%)⁽¹²⁾.

Dans les formes familiales, au moins 8 régions chromosomiques ont été décrites comme pouvant contenir un gène PDB (Paget Disease of Bone), traduisant une hétérogénéité génétique (**Tableau 1**). Dans la plupart de ces régions chromosomiques suggérées, le gène correspondant n'a pas été identifié à ce jour.

En revanche, la région *PDB3* en 5q35-qter, identifiée lors d'un criblage du génome effectué sur 3 familles canadiennes françaises, a permis de découvrir le premier gène de la MP, *Sequestosome1* (SQSTM1).

Ce gène, d'expression ubiquitaire, code pour une protéine de 440 acides aminés comportant 2 domaines conservés : un domaine PB1 du côté N-terminal (acides aminés 20 à 102), site de liaison d'une protéine kinase atypique, aPKC (atypical PKC) et un domaine de liaison à l'ubiquitine (domaine UBA) du côté C-terminal (acides aminés 386 à 434). Ce domaine UBA peut lier de façon non covalente les chaînes multi-ubiquitinées des protéines, permettant ainsi leur stockage ou leur dégradation en les conduisant au protéasome. La protéine SQSTM1/p62, dont la fonction précise reste inconnue, est impliquée dans la voie d'activation de la transcription de NF- χ B, qui participe à la régulation des ostéoclastes. Il a été

Locus	Chromosome	Gène
<i>PDB1</i>	6p21.3	<i>HLA</i>
<i>PDB2</i>	18q21.2-22	<i>RANK</i>
<i>PDB3</i>	5q35	<i>SQSTM1</i>
<i>PDB4</i>	5q31	-
<i>PDB5</i>	2q36	-
<i>PDB6</i>	10p13	-
<i>PDB7</i>	18q23	-

Tableau 1 : Régions chromosomiques susceptibles de contenir un gène de MP.

démonstré qu'un complexe ternaire composé de SQSTM1/p62, de la protéine kinase C atypique (aPKC) et de TRAF6 est capable de se former pour activer la voie NF- χ B.

A ce jour, 14 mutations du gène SQSTM1 ont été décrites⁽¹²⁾. Toutes ces mutations affectent le domaine très conservé de liaison à l'ubiquitine codé par la fin de l'exon 7 et l'intégralité de l'exon 8. La première mutation découverte entraîne une substitution d'une proline en leucine en position 392 (P392L) de façon récurrente dans les formes familiales de MP mais aussi chez des patients n'ayant aucun antécédent familial connu. Cette mutation P392L est la plus fréquemment retrouvée, globalement dans 23% des formes familiales et 8% des formes de présentation sporadique. D'autres mutations du gène SQSTM1, situées principalement dans la région codant pour le domaine de liaison à l'ubiquitine, ont ensuite été rapportées dans les populations britannique, belge, française, australienne, américaine et hollandaise. Il s'agit de mutations stop (K378X, A390X, E396X, L394X) et de mutations non-sens (A381V, P387L, S399P, L413F, G425R, M404T, M404V, G411S, G425R) (**Tableau 2**). D'après la littérature, environ 40% des

Formes familiales		
Mutations	Fréquence	Population
K378X	0.6%	Australie
P387L	0.6%	Etats-Unis
A390X	0.6%	Australie
P392L	23.6%	Québec, Royaume-Uni, Hollande, Australie, Nouvelle-Zélande, Italie, Etats-Unis
L394X-1210	1.7%	Royaume-Uni, Etats-Unis
L394X-1215	1.1%	Australie, Etats-Unis
E396X	1.7%	Australie, Nouvelle-Zélande
S399P	0.6%	Hollande
M404T	0.6%	Hollande
M404V	2.3%	Royaume-Uni, Australie
G411S	2.3%	Royaume-Uni, Nouvelle-Zélande, Etats-Unis
G425R	1.1%	Royaume-Uni, Hollande
Formes de présentation sporadique/ atteints non apparentés		
Mutations	Fréquence	Population
A381V	0.1%	France
A390X	0.4%	France
P392L	7.1%	Québec, Royaume-Uni, Hollande, Belgique, Italie, France, Australie
M404V	0.4%	Royaume-Uni, Italie, France
L413F	0.1%	France
G425R	0.2%	Royaume-Uni, Italie

Tableau 2 : Fréquences des mutations de SQSTM1 dans les formes familiales et dans les formes de présentation sporadique/ atteints non apparentés (12).

formes familiales et 8% des cas de présentation sporadique de la maladie sont porteurs de mutation du gène SQSTM1. Il semblerait de plus qu'il existe une corrélation génotype-phénotype attestée par un âge de diagnostic plus précoce et une forme plus étendue de MP en cas de mutations de SQSTM1, notamment pour les mutations stop aboutissant à une protéine tronquée. La réalisation d'un test génétique à la recherche de ces mutations du gène SQSTM1 chez les patients atteints de MP et leurs apparentés est disponible en France depuis 2002⁽¹³⁾. Le rôle de ces mutations dans la MP est méconnu, mais plusieurs hypothèses sont évoquées. La première ferait intervenir une perte de liaison à une protéine spécifique ubiquitinylée au niveau du domaine UBA. La deuxième hypothèse impliquerait une modification de la structure entière de SQSTM1/p62 dont la régulation pourrait être perturbée par perte de certaines interactions avec d'autres protéines. Le phénotype cellulaire semble dépendre de la nature de la mutation. Ainsi, les mutations ponctuelles entraînent la formation d'agrégats cellulaires plus larges qu'en cas de mutation-stop, la formation de ces agrégats n'étant pas entièrement médiée par le domaine PB1⁽¹⁴⁾.



Interaction gène-environnement ?

Les études récentes ont permis de mettre en évidence les aspects génétiques de la MP, et il est possible que cette maladie résulte d'une infection virale d'un ou plusieurs sites osseux

et se développant après une longue période de latence chez des individus génétiquement prédisposés. Bien que le rôle des virus reste controversé, il est en effet possible que des protéines virales puissent interagir avec des formes mutées de SQSTM1/p62 afin de stimuler la formation des ostéoclastes. La complexité du mécanisme physio-pathologique présumé de cette maladie (pénétrance incomplète, expressivité variable, âge de début tardif et caractère focal) suggère que la présence des mutations de SQSTM1 participe au phénotype de la MP, mais qu'elle n'en soit pas le seul facteur causal.

Récemment, une étude de transgénèse a évalué le rôle de la mutation P392L du gène SQSTM1 *in vitro* et *in vivo*⁽¹⁵⁾. *In vitro*, les précurseurs ostéoclastiques transfectés pour p62/SQSTM1 mutée ont une réponse excessive au RANK-ligand, au TNF α et une activation de la voie NF- κ B mais sans réponse accrue au calcitriol, ni augmentation du nombre de noyaux dans les ostéoclastes. *In vivo*, les souris transgéniques porteuses de la protéine p62 mutée ont une augmentation du nombre d'ostéoclastes et une perte osseuse progressive, mais sans augmentation du nombre des ostéoblastes, comme cela est observé dans la MP. Les résultats de ces travaux suggèrent que l'expression de p62 mutée sur les ostéoclastes pourrait prédisposer à la MP en augmentant l'activité de base des ostéoclastes, et aboutir en présence d'autres facteurs (virus ?) au phénotype pagétique complet. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Mena C, Reddy SV, Kurihara N, et coll. Enhanced RANK ligand expression and responsivity of bone marrow cells in Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1833-8.
2. Mena C, Barsony J, Reddy SV, et coll. 1,25-dihydroxyvitamin D3 hypersensitivity of osteoclast precursors from patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 228-36.
3. Reddy SV, Mena C, Singer FR, et coll. Cell biology of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 (suppl 2) : 3-8.
4. Mee AP. Paramyxovirus and Paget's disease : the affirmative view. *Bone* 1999 ; 24 (suppl 5) : 19S-21S.
5. Rebel A, Basle M, Pouplard A, et coll. Bone tissue in Paget's disease of bone. Ultrastructure and immunocytochemistry. *Arthritis Rheum* 1980 ; 23 : 1104-14.
6. Singer FR, Mills BG, Gruber HE, et coll. Ultrastructure of bone cells in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : P51-P54.
7. Kurihara N, Reddy SV, Mena C, et coll. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 607-14.
8. Helfrich MH, Hobson RP, Grabowski PS, et coll. A negative search for paramyxoviral etiology of Paget's disease of bone : molecular, immunological, and ultrastructural studies in UK patients. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 2315-29.
9. Kurihara N, Zhou H, Reddy SV, et coll. Experimental models of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : P55-P57.
10. Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-Gonzalez J, et coll. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995 ; 10 : 663-70.
11. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease : family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum* 1994 ; 23 : 222-5.
12. Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1 : mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : P38-P44.
13. Michou L, Collet C, Laplanche JL, et coll. Genetics of Paget's disease of bone. *Joint Bone Spine* 2006 ; 73 : 243-8.
14. Leach RJ, Singer FR, Ench Y, et coll. Clinical and cellular phenotypes associated with sequestosome 1 (SQSTM1) mutations. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : P45-P50.
15. Kurihara N, Hiruma Y, Zhou H, et coll. Mutation of the sequestosome 1 (p62) gene increases osteoclastogenesis but does not include Paget disease. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 133-142.

Epidémiologie, signes cliniques et investigations

DIDIER CLERC

Service de Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

résumé

La prévalence de la maladie de Paget (MP) demeure difficile à estimer car elle dépend des critères diagnostiques retenus, de la tranche d'âge et de la région géographique considérées. La fréquence des formes familiales varie de 10% à 40%. Pour des raisons qui demeurent inconnues, la prévalence, la sévérité et la mortalité de la MP semblent diminuer. Symptômes et complications dépendent du nombre, de la topographie et des rapports anatomiques des atteintes, du niveau du remodelage osseux et de l'évolution locale de chaque lésion. La scintigraphie osseuse participe au bilan initial : elle permet d'identifier les sites d'hyperfixation que précisent dans un second temps les radiographies standard, et d'évaluer l'extension de la maladie. En dehors de la dégénérescence sarcomateuse et des complications neurologiques, le scanner et la RMN ne trouvent que peu de place dans le diagnostic de la MP et de ses complications. Le taux sérique de la phosphatase alcaline osseuse totale fournit à lui seul la majorité des données biologiques d'ordre diagnostique, pronostique et thérapeutique.

mots-clés

Maladie de Paget
Epidémiologie
Symptomatologie
Complications
Examens complémentaires

Comprendre la diversité clinique, prendre des décisions thérapeutiques et formuler des hypothèses pathogéniques nécessitent l'intégration de quelques données élémentaires^(1, 2). La maladie osseuse de Paget (MP) est une ostéopathie uni- ou plurifocale caractérisée par la succession temporelle d'une augmentation de la résorption ostéoclastique et d'une tentative imparfaite de réparation ostéoblastique. En résultent une désorganisation locale et des modifications structurales qui rendent l'os pagétique hypertrophique, moins compact et plus vascularisé et plus exposé aux déformations et aux fractures que l'os normal.

En terme de fréquence, variable selon les modalités (radiographies standard, scintigraphie osseuse) d'investigation, la MP atteint le plus souvent et par ordre décroissant le bassin et le sacrum, le rachis, les fémurs et le crâne. Les autres localisations - clavicules, tibias, humérus, omoplates, côtes et face - s'avèrent plus rares, et les atteintes distales des mains et des pieds, encore moins communes, posent d'exceptionnels problèmes diagnostiques lorsqu'isolées.



Epidémiologie

La prévalence de la MP demeure difficile à estimer car elle dépend des critères diagnostiques retenus, de la tranche d'âge et de la région géographique considérées⁽³⁾.

Les formes asymptomatiques, possiblement majoritaires, restent de fréquence incertaine mais posent le problème de leurs potentialités évolutives et de leur traitement. Leur découverte est le plus souvent fortuite à l'occasion d'examens biologiques, radiologiques, voire scintigraphiques, effectués pour une autre raison.

Cette prévalence augmente avec l'âge et la MP est rarement diagnostiquée avant 40 ans, ce qui ne doit pas masquer le début certainement plus précoce de l'ostéopathie. En effet, sachant que la progression des lésions pagétiques est de l'ordre de 8 mm par an, un simple calcul montre que les lésions initiales apparaissent souvent en réalité avant 30-35 ans.

Il existe une prédominance masculine modérée (H/F = 1.5) qui s'efface avec l'âge.

Au plan géographique, la prévalence de la MP est plus importante en Europe occidentale, notamment en Grande-Bretagne, en Australie, en Nouvelle-Zélande et, à un moindre degré, aux USA. Elle est moindre en Scandinavie et en Europe méridionale et, malgré la relative rareté des informations disponibles, paraît nettement moins élevée en Amérique du sud, en Afrique et en Asie. En Australie, la MP atteint plus volontiers la population d'ascendance britannique que les Aborigènes et, en Argentine, les descendants d'immigrants européens que les populations souches. Cependant, aux USA, la prévalence de la maladie est comparable dans les populations de race noire et blanche et, dans un même pays, varie selon les régions^(3, 4). Ces données peuvent être interprétées comme traduisant l'influence de différents facteurs génétiques et/ou environnementaux (cf chapitre pathogénie).

L'existence de formes familiales est connue de longue date. Leur fréquence, évaluée à 10%-40%, est diversement appréciée selon les auteurs. Au moins un parent de premier degré de 15% à 40% des patients pagétiques présente une MP ; le risque cumulatif de développer la maladie s'élève à 9% pour ces apparentés alors qu'il ne dépasse pas 2% dans la population générale. Ces formes familiales présentent un phénotype particulier par un début plus précoce, une étendue plus importante et un taux plus élevé de complications, en particulier de fractures et de tumeurs, ostéosarcomes et tumeurs à cellules géantes. Les variations phénotypiques en fonction des caractéristiques génétiques modulent ces données évolutives (cf article pathogénie).

Malgré quelques exceptions⁽⁴⁾, la prévalence, la sévérité et la mortalité de la MP semblent diminuer^(5, 6), qu'il s'agisse des formes sporadiques ou des cas de mutations du sequestosome 1⁽⁷⁾, ce qui souligne l'importance des facteurs environnementaux. Cette baisse pourrait résulter de variations séculaires de la maladie ou de l'utilisation accrue de bisphosphonates dans différentes ostéopathies. Elle pourrait encore relever de la pratique plus répandue de la vaccination contre la rougeole ou la maladie de Carré du chien (cf chapitre pathogénie).



Symptômes et complications

Symptômes et complications dépendent du nombre, de la topographie et des rapports anatomiques des atteintes, du niveau du remodelage osseux et de l'évolution locale de chaque lésion.

En règle, la MP ne s'étend pas de pièce osseuse en pièce osseuse, mais le plus souvent localement, sur les sites initialement atteints, et l'apparition de nouvelles lésions au cours

de l'évolution constitue une exception. La progressive constitution d'un bloc vertébral pagétique contredit cette assertion mais reste une circonstance tout à fait particulière.

Pour autant, à travers douleurs et complications et par rapport à des populations témoins appariées, la MP rend compte en milieu de référence d'une morbidité significativement plus importante, d'une augmentation de la mortalité liée à la dégénérescence néoplasique et d'un coût plus élevé^(8, 9).

■ Les douleurs

Symptôme le plus fréquent, les douleurs témoignent de l'atteinte pagétique d'une ou plusieurs pièces osseuses ou d'une complication (cf infra). Leur origine, spécifique ou non, et leur mécanisme conditionnent les décisions thérapeutiques, mais demeurent parfois difficiles à déterminer. Tel est notamment le cas des rachialgies et de certaines radiculagies.

Souvent permanentes, réveillées par la pression locale, les douleurs osseuses présentent volontiers, indépendamment de toute complication, une recrudescence nocturne et un caractère pulsatile. Certains patients perçoivent comme désagréable l'augmentation de la chaleur locale en regard des os superficiels, parfois accompagnée du développement d'une circulation collatérale superficielle et d'un œdème cutané objectivés par l'examen clinique.

■ Les déformations

Caractéristiques les plus immédiates de la MP, les déformations et l'hypertrophie aboutissent dans leur présentation extrême aux classiques aspects de leontiasis ossea et de prognathisme du crâne et de la face, d'incurvation à convexité antérieure du tibia et externe du fémur aux membres inférieurs, responsable avec la varisation du col fémoral d'un genu varum et d'une rotation externe des membres inférieurs. La dystrophie de la mâchoire peut rendre difficiles les avulsions dentaires. Les déformations des membres inférieurs favorisent la survenue de fissures de la convexité et, lorsqu'importantes, entravent la position debout et la marche. Elles peuvent justifier une ostéotomie de par la gêne qu'elles entraînent ou les problèmes mécaniques qu'elles posent lorsque la mise en place d'une prothèse articulaire est envisagée.

Moins visibles, les déformations des membres supérieurs intéressent surtout le radius et, à un moindre degré, l'humérus. Les déformations vertébrales peuvent pour leur part entraîner des troubles statiques sagittaux et/ou frontaux.

■ Les complications

Les complications^(1, 2, 8-16), non exceptionnellement révélatrices, justifient le traitement préventif des formes asymptomatiques dites « à risque », même en l'absence de preuve définitive de

l'efficacité de la réduction du remodelage osseux sur leur survie.

»»»»

Les fissures et les fractures

Les fissures figurent parmi les complications les plus fréquentes de la MP qu'elles peuvent révéler. Asymptomatiques ou plus rarement douloureuses, typiquement perpendiculaires au grand axe de l'os, elles siègent sur la convexité des os longs, en particulier sur le fût fémoral ou dans la région sous-trochantérienne. Elles peuvent persister sans évoluer malgré le traitement et, dans ce cas et sauf modification symptomatique, ne justifient pas une surveillance radiologique régulière. Tel n'est pas le cas des fissures s'étendant du cortex vers la médullaire, qui peuvent répondre au traitement et cicatriser mais aussi aboutir à la constitution d'une fracture complète. Fractures traumatiques et pathologiques complètent ce chapitre.

La plupart du temps, ces fractures consolident dans des délais normaux, encore que certaines équipes chiffrent à environ 10% le taux de pseudarthrose. Ces constatations et la difficulté de tenue des vis en tissu pagétique conduisent à une réflexion chirurgicale qui aboutit à privilégier les remplacements prothétiques en cas de fracture du col fémoral et les fixations internes en cas de fracture inter-trochantérienne⁽⁶⁾.

»»»»

Les complications articulaires

Lorsque présentes, les déformations anatomiques du fémur, tête fémorale et acétabulum, et du tibia, retentissent sur les articulations de la hanche et du genou dont elles accélèrent la dégénérescence arthrosique. Il n'est pas toujours aisé d'affirmer l'origine pagétique de l'arthropathie : le caractère modéré de l'ostéophytose et global du pincement articulaire peut aider tout comme, pour ce qui concerne la coxo-fémorale, la constatation d'une protrusion acétabulaire ou d'une déformation du col en varus.

Au plan chirurgical⁽¹¹⁾, la mise en place des implants prothétiques peut être rendue plus délicate du fait des déformations osseuses, la fréquence des ossifications hétérotopiques semble élevée, l'ostéolyse péri-prothétique représente pour certains un possible écueil supplémentaire. Comme pour toute chirurgie sur lésion pagétique, le risque de saignement per-opératoire impose un traitement préalable par bisphosphonates. La place des implants non cimentés demeure discutée.

»»»»

La surdité

Bilatérale et asymétrique, progressive et parfois accompagnée d'acouphènes et plus rarement de vertiges, la surdité reste souvent ignorée du patient, ce qui justifie sa recherche systématique, dans un premier temps par le simple interrogatoire. Même pour un spécialiste, elle peut s'avérer difficile à distinguer d'une banale presbycusie.

Elle relève potentiellement de différentes atteintes de transmission (lésion de la fenêtre ovale, fixation partielle des osselets dans l'attique) ou de perception (étirement du nerf auditif par impression basilaire ou compression intra-canaulaire, destruction de la cochlée). Une étude scannographique récente⁽¹²⁾ insiste sur l'absence de compression ou d'étirement et sur le rôle de la déminéralisation de la capsule cochléaire qui modifie les propriétés de la cochlée.

Quoiqu'il en soit et malgré quelques observations anecdotiques, la surdité d'origine pagétique s'avère peu sensible aux traitements actuels. L'implantation cochléaire chirurgicale donne des résultats mitigés et l'expérience en reste limitée. Confronté à la multiplicité des mécanismes possiblement en cause, l'appareillage externe en conduction aérienne n'apporte pas à ce jour de solution satisfaisante. C'est dire l'importance que revêt le traitement préventif des atteintes de la base du crâne.

»»»»

La dégénérescence sarcomateuse

Complicant plus souvent une MP ancienne et polyostotique, l'ostéosarcome d'origine ostéoblastique représente environ 80% des cas de dégénérescence des lésions pagétiques. Fréquemment révélateur, son incidence est évaluée à environ 1%⁽¹³⁾. Une étude britannique récente suggère que son incidence diminue, qu'il survient à un âge plus tardif et qu'il complique plus souvent une MP monostotique qu'auparavant⁽¹⁴⁾. Une modification des symptômes antérieurs et/ou l'apparition d'un syndrome inflammatoire biologique (ou sa majoration) doivent en faire évoquer le diagnostic. L'âge des patients et la distribution des sites – par ordre décroissant : bassin, fémur, humérus, tibia et crâne – concernés le distinguent de l'ostéosarcome de l'adolescent. En regard de sa fréquence dans la MP, la relative rareté de l'atteinte rachidienne en constitue une autre particularité. En revanche, les signes cliniques – tuméfaction des parties molles, fracture, compression neurologique – et radiologiques – lésion lytique, rupture corticale, envahissement des parties molles – ne présentent aucune singularité. Sa pathogénie demeure obscure mais pose d'intéressantes questions sur le rôle de l'ostéoblaste dans la pathogénie de la MP⁽¹⁵⁾. Si l'ostéosarcome de l'adolescent bénéficie de notables progrès thérapeutiques, le pronostic de l'ostéosarcome pagétique demeure extrêmement sombre. Citons encore les beaucoup plus rares, quoique classiques, fibrosarcomes et chondrosarcomes.

»»»»

Les complications neurologiques

Fréquentes, les céphalées peuvent traduire un simple processus de pagétisation de la voûte du crâne, plus rarement une hypertension intra-crânienne ou une souffrance ischémique. L'atteinte de la base du crâne peut entraîner une platybasie ou une impression basilaire, en fait rarement symptomatiques et responsables d'une compression bulbaire ou d'une hydro-

céphalie à pression normale. La platybasie est plus stabilisée qu'améliorée par le traitement médical.

Mis à part l'exceptionnel syndrome⁽¹⁶⁾ associant myopathie à inclusions-MP-démence fronto-temporale, lié à des mutations d'une protéine dite VCP (valosin-containing protéine) impliquée dans la dégradation protéosomique et d'intérêt surtout pathogénique, les cas de démence restent rares et la responsabilité de la MP dans leur genèse inconstamment établie.

La même rareté caractérise, en dehors de la surdité, les classiques atteintes des nerfs crâniens.

Les compressions de la moëlle et de la queue de cheval obéissent à différents mécanismes intriqués : sténose, hypertrophie, déformation vertébrales, exceptionnellement dégénérescence sarcomateuse, lésions dégénératives associées et phénomènes de détournement vasculaire qui expliqueraient la fréquente efficacité du traitement médicamenteux et, sauf instabilité mécanique, l'absence d'indication chirurgicale immédiate.

Les radiculalgies relèvent d'une sténose globale et/ou latéralisée du canal rachidien et répondent en règle favorablement à la thérapeutique médicale.

▶▶▶▶

L'hypercalcémie et l'hyperparathyroïdie

En dehors de la classique immobilisation prolongée, l'hypercalcémie est rare au cours de la MP. Elle doit faire rechercher une hyperparathyroïdie primaire - à distinguer d'une hyperparathyroïdie secondaire liée à une carence calcique et vitaminique D et/ou au traitement par bisphosphonates - associée dont le traitement chirurgical pourrait améliorer les symptômes de la MP⁽¹⁷⁾. A noter dans le même ordre d'idée que des tumeurs à cellules géantes peuvent survenir en territoire pagétique.

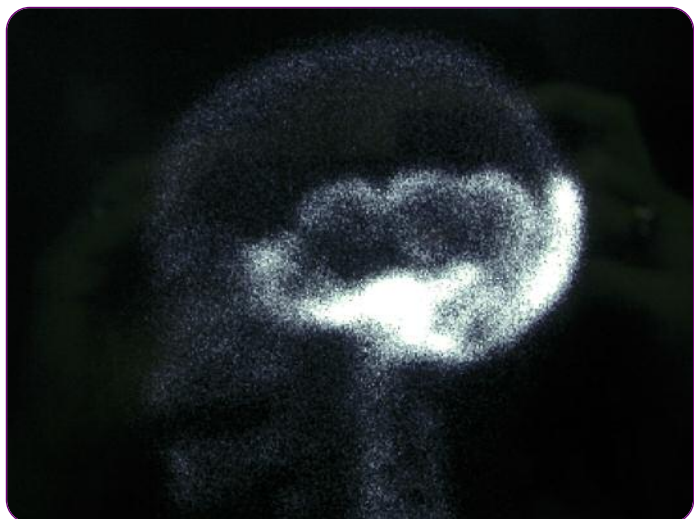


Figure 1 : Scintigraphie osseuse correspondant à la radiographie standard de la figure 3.

▶▶▶▶

La cardiopathie pagétique

Plus anecdotique, liée à l'étendue de l'atteinte squelettique et à l'importance de la résorption osseuse, la cardiopathie pagétique se traduit typiquement par une insuffisance cardiaque globale à prédominance droite, débit élevé et résistances périphériques basses, caractéristiques dont rendraient compte les shunts artério-veineux intra-osseux. L'effet du traitement ne fait l'objet d'aucune étude spécifique.

● ● ● ● ●

Investigations

■ Les examens biologiques

Le taux sérique de la phosphatase alcaline osseuse (PAL) totale fournit des arguments d'ordre diagnostique, pronostique et thérapeutique. Il ne s'avère normal que chez environ 5% à 10% des malades. Il reflète l'étendue, appréciable par la scintigraphie osseuse, et la sévérité de l'ostéopathie. En terme pronostique, la durée de la rémission dépend des taux pré- et post-thérapeutiques et est plus longue lorsque le traitement entraîne la normalisation de la phosphatasémie alcaline. Au plan thérapeutique, les variations du taux des PAL permettent de définir la réponse au traitement (diminution d'au moins 25%) et la rechute (augmentation de 25%, même si elle n'aboutit pas à une valeur plus élevée que la limite supérieure pour le laboratoire en charge du dosage).

Le dosage de l'ostéocalcine ne présente aucun intérêt dans la MP. En dehors de la coexistence d'une pathologie hépatique, il en est de même des taux sériques des PAL osseuses et du P1NP (procollagen type 1 N-terminal propeptide). Tout comme les marqueurs de la résorption osseuse (CTX sérique), ils peuvent être utiles, en l'absence d'élévation des PAL, au suivi sous traitement des formes monostotiques, en particulier lorsqu'elles restent indolores.

■ La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse (Figure 1) participe au bilan initial : elle permet d'identifier les sites d'hyperfixation, dont la localisation « à risque » ou non conditionne les indications du traitement, et d'évaluer l'extension de la maladie. Sensible mais non spécifique, elle ne dispense bien entendu pas des radiographies des zones hyperfixantes. En revanche, elle ne présente aucun intérêt dans le suivi.

■ Les radiographies standard

L'aspect radiographique standard des lésions pagétiques est trop connu pour que nous y insistions longuement⁽¹⁸⁾. Les lésions élémentaires associent hypertrophie, perte de la diffé-



Figure 2 : Radiographie du rachis lombaire de profil. Vertèbres en cadre et affaissement.



Figure 4 : Radiographie du tibia de face. V pagétique.



Figure 3 : Radiographie du crâne de profil. Noter en particulier l'ostéoporose circonscrite et l'aspect scintigraphique correspondant de la figure 1.



Figure 5 : Radiographie du tibia de face. V pagétique.

renciation cortico-médullaire, condensation prenant typiquement un aspect irrégulier dit « fibrillaire ou en motte ». En résultent les aspects typiques du crâne (aspect floconneux de la voûte, épaississement du diploé) et des vertèbres (vertèbre « en cadre – **Figure 2**- ou ivoire », rares blocs vertébraux). Premières en date de la classique évolution en 3 phases (lytique, mixte et condensante), les lésions ostéolytiques intéressent en

particulier le crâne (ostéoporose circonscrite : **Figure 3**) et la diaphyse des os longs (« V pagétique » : **Figures 4 et 5**). En dehors du diagnostic positif, les radiographies concourent au suivi des lésions lytiques des os longs qui peuvent progresser sous traitement malgré une évolution biologique favorable, et au diagnostic des complications.



Figure 6 : Tomodensitométrie vertébrale.

■ Les autres examens morphologiques

Le scanner (Figure 6) et la RMN ne trouvent que peu de place dans le diagnostic de la MP et de ses complications. Le premier peut être utile dans l'analyse fine de l'os trabéculaire, la seconde dans la dégénérescence sarcomateuse et les complications neurologiques^(19, 20).

■ La biopsie osseuse

La biopsie osseuse n'est que rarement nécessaire au diagnostic auquel suffisent en règle l'aspect radiographique et les examens biologiques. Elle le devient néanmoins lorsque ces données ne permettent pas d'éliminer une métastase, notamment prostatique, beaucoup plus exceptionnellement une dysplasie ou une ostéopathie métabolique, ou pour affirmer le diagnostic de dégénérescence sarcomateuse.

L'examen anatomo-pathologique montre alors typiquement une architecture irrégulière (« woven bone »), une hyper-ostéoclastose marquée par la présence de nombreux ostéoclastes géants et plurinucléés, une augmentation des surfaces ostéoides et du nombre d'ostéoblastes et une hypervascularisation⁽²¹⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Whyte MP. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 593-600.
- Siris SE, Roodman GD. Paget's disease of bone. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. ASBMR, 7th edition ; 2008 : 335-43.
- Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, Van Staa TP. Update on the epidemiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 (suppl. 2) : P3-P8.
- Rendina D, Gennari L, De Filippo G, et al. Evidence for increased clinical severity of familial and sporadic Paget's disease of bone in Campania, southern Italy. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : 1828-35.
- Cundy T. Is the prevalence of Paget's disease of bone decreasing ? *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 (suppl. 2) : P9-P13.
- Poor G, Donath J, Fornet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease of bone : the prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : 1545-9.
- Bolland MJ, Tong PC, Naot D, Callon KE, Wattie DJ, Gamble GD, Cundy T. Delayed development of Paget's disease of bone in offspring inheriting SQSTM1 mutations. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 411-15.
- Van Staa P, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002 ; 17 : 465-71.
- Briesacher BA, Orwig D, Seton M, Omar M, Kahler KH. Medical care costs of Paget's disease of bone in a privately insured population. *Bone* 2006 ; 38 : 731-7.
- Bone HG. Non malignant complications of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 (suppl. 2) : P64-P68.
- Parvizi G, Klein GR, Sim FH. Surgical treatment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 (suppl. 2) : P75-P82.
- Monsell EM, Cuddy ED, Bone HG, Divine GW. Hearing loss as a complication of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 (suppl. 2) : 92-95.
- Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 (suppl. 2) : P59-P63.
- Mangham DC, Dawie MW, Grimer RJ. Sarcoma arising in Paget's disease of bone : declining incidence and increasing age at presentation. *Bone* 2008 ; 2008 Nov 19 [Epub ahead of print].
- Naot D, Bava U, Matthews B, et coll. Differential gene expression in cultures osteoblasts and bone marrow stromal cells from patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 298-309.
- Lucas GJA, Daroszewska A, Ralston SH. Contribution of genetic factors to the pathogenesis of Paget's disease of bone and related disorders. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 (suppl. 2) : P31-P37.
- Brandi ML, Falchetti A. What is the relationship between Paget's disease of bone and hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 (suppl. 2) : P69-P74.
- Cheong HW, Peh WC, Guglielmi G. Imaging of diseases of the axial and peripheral skeleton. *Radiol Clin North Am* 2008 ; 46 : 703-33.
- Roussière M, Michou L, Cornélis F, Orsel P. Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003 ; 17 : 1019-41.
- Kaufmann GA, Sundaram M, Mc Donald DJ. Magnetic resonance imaging in symptomatic Paget's disease. *Skeletal Radiol* 1991 ; 20 : 413-8.
- Seitz S, Priemel M, Zustin J, et coll. Paget's disease of bone : histologic analysis of 754 patients. *J Bone Miner Res* 2009 ; 24 : 62-9.

Traitement de la maladie osseuse de Paget

MAURICE AUDRAN

Service de Rhumatologie, INSERM U922,
CHU Angers et Faculté de Médecine, UNAM

résumé

Le traitement de la maladie osseuse de Paget repose sur les bisphosphonates, en pratique le risédronate oral et surtout l'acide zolédronique par voie intra-veineuse. L'objectif de normalisation des marqueurs du remodelage osseux répond à l'hypothèse, aujourd'hui probable mais non formellement établie, que le ralentissement de l'hyperactivité pagétique permet à terme de prévenir les différentes complications potentielles. Les formes symptomatiques et à risque constituent les principales indications. Au prix de différentes précautions (apport vitamino-calcique, prévention de l'ostéonécrose maxillaire...) simples mais fondamentales, cette thérapeutique s'avère en règle bien tolérée. Le suivi et le traitement ultérieur dépendent essentiellement des données cliniques et du taux sérique des phosphatases alcalines osseuses.

mots-clés

Maladie de Paget
Traitement
Bisphosphonates
Risédronate
Acide zolédronique

Les buts du traitement de la maladie de Paget sont de calmer les douleurs osseuses, de normaliser le remaniement osseux et de prévenir les complications osseuses, articulaires et neurologiques. La maladie étant la conséquence d'une dysrégulation de la fonction des ostéoclastes, les bisphosphonates apparaissent comme la clé du traitement^(1,2). La mesure du taux des phosphatases alcalines totales (PAT) apparaît comme le moyen le plus utile dans la surveillance habituelle de l'évolutivité de la maladie, avant ou après traitement. En préambule, il est cependant nécessaire de rappeler qu'il faut toujours corriger une carence en calcium (1g/j) et/ou en vitamine D avant de débiter les bisphosphonates (100 000 UI de vitamine D3 par mois, 2 à 3 fois quand il existe une déficience marquée, puis au moins 800 UI/j per os) pour éviter toute réaction parathyroïdienne secondaire.



Choix et suivi du traitement

Les calcitonines ne sont plus utilisées et ont laissé la place aux bisphosphonates, per os ou par voie IV, qui freinent de manière prolongée l'activité des ostéoclastes et occupent la 1^{ère} place dans le traitement de la maladie^(1,2).

Une complication, rare, d'évolution torpide et de traitement difficile, décrite sous le nom d'ostéonécrose du maxillaire, a été observée lors de cures répétées de bisphosphonate par voie parentérale, essentiellement chez des patients cancéreux^(3,4). Il est toujours nécessaire de suivre précisément les règles de bonne utilisation et de prévention de cette lésion maxillo-faciale^(4,5), beaucoup plus rare en dehors du cancer ; ces recommandations ont été récemment diffusées par l'afssaps (<http://www.afssaps.fr>).

On a recours aujourd'hui essentiellement à 2 molécules, le risédronate et l'acide zolédronique, qui ont supplanté les autres produits tels l'etidronate (Didrone[®]) ou le tiludronate (Skelid[®] : 400 mg/jour pendant 3 mois). Le pamidronate en perfusion IV (Aredia[®] ou générique) est efficace... mais la posologie est mal définie

(en France 3 fois 60 mg pendant 3 jours tous les 6 à 12 mois, mais à l'étranger d'autres protocoles ont été utilisés, sans qu'il soit possible de caractériser la stratégie optimale) et les modalités d'administration en sont peu commodes ; de plus, il a été observé des résistances au fil des cures de pamidronate⁽⁶⁾.

Le risédronate (Actonel 30®, 30 mg/jour per os pendant 2 mois) réduit efficacement les phosphatases alcalines, de plus de 75% dans 42% des cas, et les normalise même en 93 jours dans 73% des cas⁽⁷⁾.

L'acide zolédronique par voie parentérale (Aclasta®, 5 mg en perfusion IV sur au moins 15 minutes) est toutefois à l'heure actuelle l'agent le plus puissant dans le contrôle de l'hyperactivité de l'os pagétique.

Une étude⁽⁸⁾ a comparé la prescription de risédronate 30 mg (RIS) pendant 2 mois avec une perfusion intra-veineuse unique d'acide zolédronique (ZOL) ; cette dernière a normalisé les phosphatases alcalines ou les a abaissées d'au moins 75% en 64 jours (vs 89 jours dans le groupe RIS ; $p < 0.001$). La normalisation du C-télopeptide sérique ou urinaire est observée dès le 10^{ème} jour dans le groupe ZOL. Six mois après la perfusion, le taux des PAT est normalisé dans près de 9 cas sur 10 dans le groupe ZOL. La rechute est plus fréquente après RIS (21/82 patients) qu'après ZOL (1 fois sur 113 ; $p < 0.001$). Dans les 3 premiers jours du traitement, une réaction de phase aiguë (syndrome pseudo-grippal avec myalgies, fièvre, asthénie) est significativement plus fréquente dans le groupe ZOL ; au delà de 3 jours, on ne note pas de différence significative dans l'incidence des effets indésirables entre les 2 groupes. Les patients traités par ZOL doivent être correctement hydratés avant la perfusion dont la durée ne doit jamais être inférieure à 15 minutes. Afin de prévenir une hypocalcémie, une supplémentation en calcium et vitamine D doit être prescrite après la perfusion.

Une extension de cette étude a été conduite⁽⁹⁾ qui montre que la perfusion unique de ZOL permet un contrôle du turn-over osseux dans les limites de la normale 2 ans après l'instauration du traitement, les PAT se situant dans la moyenne des valeurs normales dans le groupe ZOL ; en revanche, il apparaît dans le groupe RIS une augmentation linéaire des PAT 6 mois après le début du traitement. A 2 ans, la réponse thérapeutique (définie comme une normalisation des PAT ou une réduction de plus de l'excès de PAT) est maintenue chez 98% des patients du groupe ZOL, chez 57% des patients du groupe RIS. A deux ans, aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a été observé.

Lors du récent symposium international qui s'est tenu à Oxford (8 et 9 juillet 2009), Reid et coll. ont présenté (communication orale) des résultats préliminaires sur le suivi à long terme de cet essai. Avec une médiane de suivi de 50 mois, les auteurs notent que la perte de réponse caractérisée par la réascension

des phosphatases alcalines est de 12.5% dans le groupe ZOL (19 patients sur 152 toujours suivis) contre 62% dans le groupe RIS (71 sur 115 suivis dans ce sous-groupe). Les éléments prédictifs d'une rechute sont (a) un turn-over initialement haut et (b) la persistance d'un taux de PAT dans les valeurs normales hautes à 6 mois. Le sexe, l'âge, un traitement antérieur et la fonction rénale n'ont pas d'influence sur le résultat obtenu.

Le recours à l'acide zolédronique 5mg impose de vérifier la calcémie et la fonction rénale. Une supplémentation préalable ou simultanée en calcium et vitamine D est souhaitable et doit être poursuivie dans les semaines qui suivent. Une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/mn est une contre-indication. Les patients doivent être correctement hydratés, 2 grands verres d'eau avant et après la perfusion intraveineuse. Celle-ci doit être lente, impérativement sur au moins 15 minutes. Le syndrome de phase aiguë peut utilement être prévenu ou minimisé par l'administration le jour et le lendemain de la perfusion de paracétamol (2 à 3 g/j).

Au cours de formes juvéniles très sévères de la maladie, l'utilisation d'ostéoprotégérine recombinante a démontré une efficacité sur les douleurs et les lésions lytiques⁽¹⁰⁾. Dans l'avenir, l'inhibiteur de RANK-L (denosumab) pourrait théoriquement trouver sa place dans le traitement de la maladie, mais on ne dispose aujourd'hui d'aucun résultat clinique dans cette indication potentielle⁽¹¹⁾.



Quand traiter la maladie de Paget ?

Les indications de traitement sont nombreuses. Les douleurs osseuses, les céphalées, les complications neuro-sensorielles et l'insuffisance cardiaque à haut débit sont des indications reconnues et validées du traitement par bisphosphonate.

Dans les formes asymptomatiques, de découverte fortuite, l'indication doit prendre en compte l'âge du malade, l'existence de "localisations pagétiques à risque", le taux des phosphatases alcalines, les anomalies radiographiques (ostéoporose circonscrite du crâne, front de résorption agressif sur un fémur, atteinte d'un corps vertébral...).

Un traitement préalable par bisphosphonate est aussi utile pour réduire l'hyper-vascularisation de l'os pagétique et limiter les pertes sanguines avant une intervention chirurgicale orthopédique.

En l'absence de symptôme, l'abstention thérapeutique est justifiée si le patient est très âgé, si les lésions pagétiques ne sont pas menaçantes, quand les marqueurs biochimiques sont dans les limites de la normale...



Pour quels résultats ?

On dispose essentiellement d'évaluations, surtout biochimiques (PAT), à court terme, souvent sur des échantillons réduits. Cliniquement, les arthralgies et lombalgies dues à l'arthrose secondaire à la maladie de Paget, les douleurs liées aux fissures osseuses ne sont que peu améliorées. L'atteinte auditive peut se stabiliser sous bisphosphonate, mais ne régresse qu'exceptionnellement. En revanche, les complications neurologiques (compression médullaire notamment) s'améliorent, et parfois de façon rapide et spectaculaire, sous bisphosphonate par voie parentérale⁽¹²⁾. On est parfois amené à discuter des interventions chirurgicales pour une fracture ou une arthropathie douloureuse et invalidante (**Tableau 1**). Le traitement des fractures est chirurgical.

Mais la réduction, voire la normalisation, du remaniement cellulaire osseux permettent-elles d'assurer une prévention des complications ? Un travail randomisé récent⁽¹³⁾ (étude "pragmatique" PRISM), s'est attaché à comparer les résultats d'un traitement dit intensif (bisphosphonates prescrits indépendamment des symptômes) et d'un traitement dit symptomatique de la maladie (prescrit seulement en cas de symptômes), en prenant comme critère principal la survenue des fractures et en analysant divers critères secondaires (qualité de vie, audition, nécessité de chirurgie orthopédique...). Les auteurs n'observent pas de différence significative entre les 2 groupes sur ces différents critères. L'hétérogénéité des patients et l'ancienneté des troubles pour certains, des modalités variables de traitement (plusieurs types de bisphosphonates, posologies diverses, recours à la calcitonine), ainsi que le recul médian de 3 ans seulement, réduisent la portée des conclusions des auteurs, qui ont évoqué à Oxford la mise en place d'un essai similaire... mais cette fois plus homogène, avec l'acide zolédronique (SH Ralston, communication orale).



Quel suivi en pratique ?

Outre le suivi clinique sur l'évolution des symptômes, la mesure des PAT 6 mois après la fin du traitement permet d'évaluer la réponse thérapeutique, l'objectif visé aujourd'hui restant toujours la normalisation des marqueurs biochimiques puisqu'il a été démontré une corrélation entre l'intensité de la réponse biologique et la durée de la freination du remodelage de l'os pagétique. Une mesure régulière de ce marqueur tous les 6 mois suffit ensuite ; la réascension de plus de 25% par rapport à la valeur mesurée 6 mois après la fin du traitement justifie une nouvelle cure.

	Mesure chirurgicale	Problèmes rencontrés
Fractures	Ostéosynthèse par fixateur interne	Saignement abondant Retard de consolidation Sarcome ? (anatomopathologie)
Coxopathie pagétique Plus rarement genou	Après réduction de l'activité pagétique, chirurgie prothétique Chirurgie prothétique	Calcifications hétérotopiques Descellement, protrusion...
Déformation osseuse du tibia, plus rarement du fémur	Après réduction de l'activité pagétique, ostéotomie et enclouage	
Ostéosarcome	Chirurgie carcinologique	
Sténose lombaire et arthropathie facettaire	Laminectomie (après échec du traitement par bisphosphonate)	Instabilité lombaire
Hydrocéphalie	Dérivation	

Tableau 1 : Modalités thérapeutiques chirurgicales dans le traitement de la maladie de Paget.

Au fil des cures, un patient peut devenir résistant à un bisphosphonate. Dans le cas d'un bisphosphonate par voie orale, il faut s'assurer de la bonne compréhension des conditions de prise et d'observance du traitement. Lorsqu'il existe des doutes sur les possibilités de bonne observance, le recours à l'acide zolédronique 5 mg est conseillé⁽¹⁴⁾.

En pratique courante, il n'est pas nécessaire de répéter la scintigraphie osseuse. Le suivi radiographique d'un site précis peut se justifier tous les ans ou tous les 2 ans (arthropathie symptomatique, lésion diaphysaire fémorale ou tibiale, ostéoporose circonscrite du crâne...).



Conclusions

Deux molécules efficaces (le risédronate 30 mg et surtout l'acide zolédronique 5 mg en perfusion IV) permettent de contrôler l'activité excessive de résorption qui caractérise la maladie de Paget et font espérer une réduction de l'incidence des complications douloureuses et parfois sévères, dysmorphiques, neurologiques, ostéo-articulaires... Bien qu'à long terme nous ne disposions d'aucune étude méthodologiquement fiable pour affirmer que ce ralentissement de l'hyperactivité pagétique soit totalement effectif sur les complications cliniques ou le recours à la chirurgie, plusieurs marqueurs intermédiaires (histologie, biochimie, imagerie...) suggèrent que la normalisation du remaniement osseux obtenue sur les sites touchés va dans ce sens. Cet objectif apparaît donc comme logique, d'autant qu'il peut être aisément obtenu aujourd'hui par une perfusion intraveineuse unique d'acide zolédronique 5 mg. ■

Conflits d'intérêts : Consultant et participation à des essais cliniques pour Sanofi-Aventis, Procter et Gamble, Novartis.

RÉFÉRENCES

1. Audran M. Paget's disease of bone. *Rev Prat* 2005; 55 : 327-30.
2. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336 : 558-66.
3. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, Cortet B. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* 2008; 75 : 34-40.
4. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw : report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22 : 1479-91.
5. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23 : 826-36.
6. Papapoulos SE, Eekhoff EM, Zwiderman AH. Acquired resistance to bisphosphonates in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21 Suppl 2 : P88-91.
7. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999; 106 : 513-20.
8. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353 : 898-908.
9. Hosking D, Lyles K, Brown JP, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res* 2007; 22 : 142-8.
10. Cundy T, Davidson J, Rutland MD, Stewart C, DePaoli AM. Recombinant osteoprotegerin for juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353 : 918-23.
11. Romas E. Clinical applications of RANK-ligand inhibition. *Intern Med J* 2009; 39 : 110-6.
12. Poncelet A. The neurologic complications of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1999; 14 Suppl 2 : 88-91.
13. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH. Randomised trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2009; Jul 6. [Epub ahead of print]
14. Gutteridge DH, Ward LC, Stewart GO, et al. Paget's disease : acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another. *J Bone Miner Res* 1999; 14 Suppl 2 : 79-84.
15. Altman RD. Long-term follow-up of therapy with intermittent etidronate disodium in Paget's disease of bone. *Am J Med* 1985; 79 : 583-90.
16. Joshua F, Epstein M, Major G. Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 2003; 48 : 2321-3.

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an, soit 10 numéros et hors-série

RéfleXions Rhumatologiques

► Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 63 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 100 €

Nom : Prénom :

Adresse :
.....
.....

Email :

Règlement :

- ☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé
☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

Auto-évaluation

LA MALADIE DE PAGET

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 412

1 Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) vous paraît (ou paraissent) exacte(s) ?

- ☐ A. La sensibilité des précurseurs ostéoclastiques pagétiques à la vitamine D est accrue.
- ☐ B. La transfection dans des ostéoclastes normaux d'ADNc codant pour une protéine de la nucléocapside du virus de la rougeole reproduit certaines caractéristiques phénotypiques des ostéoclastes pagétiques.
- ☐ C. Les études sérologiques et l'isolement de particules virales confirment l'hypothèse de l'origine paramyxovirale de la maladie de Paget.
- ☐ D. Le découplage entre résorption et formation osseuses caractérise l'os pagétique.
- ☐ E. In vitro comme in vivo, la transfection de la protéine p62 mutée ne reproduit pas le phénotype complet de la maladie de Paget.

2 Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) vous paraît (ou paraissent) exacte(s) ?

- ☐ A. La prévalence, la sévérité et la mortalité de la maladie de Paget semblent augmenter depuis une dizaine d'années.
- ☐ B. Le risque évolutif de la maladie de Paget résulte de l'extension de l'atteinte d'une pièce osseuse à une autre.
- ☐ C. La scintigraphie osseuse permet de suivre l'évolution des lésions sous traitement.
- ☐ D. La survenue d'une hypercalcémie émaille fréquemment l'évolution de la maladie de Paget.
- ☐ E. Le taux sérique de la phosphatase alcaline osseuse totale fournit à lui seul la majorité des données biologiques d'ordre diagnostique, pronostique et thérapeutique.

3 Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) vous paraît (ou paraissent) exacte(s) ?

- ☐ A. L'acide zolédronique (5mg) par voie IV constitue à l'heure actuelle le traitement de référence de la maladie de Paget.
- ☐ B. L'un des intérêts du traitement de la maladie de Paget par l'acide zolédronique réside dans la possibilité d'injection intra-veineuse directe.
- ☐ C. Il est impératif de toujours corriger une carence en calcium et/ou en vitamine D avant l'institution d'un traitement par bisphosphonates.
- ☐ D. Il est clairement établi que le traitement de la maladie de Paget par bisphosphonates prévient la survenue à long terme de complications.
- ☐ E. Le suivi repose essentiellement sur l'évaluation trimestrielle des marqueurs de la résorption osseuse.

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

LA MALADIE DE PAGET

Réponses :

- 1 :** **Réponses A, B et E.** Différents mécanismes, dont l'augmentation de la sensibilité à la vitamine D coopèrent à une augmentation du nombre, de l'activité et de la durée d'action des ostéoclastes pagétiques. La transfection dans des ostéoclastes normaux d'ADNc codant pour une protéine de la nucléocapside du virus de la rougeole reproduit effectivement certaines caractéristiques phénotypiques des ostéoclastes pagétiques mais ni les études sérologiques, ni les recherches de particules virales ne permettent à ce jour de confirmer l'hypothèse paramyxovirale. Au cours de la maladie de Paget, le couplage entre les ostéoblastes et les ostéoclastes est respecté, ce qui rend compte de l'augmentation de la formation osseuse. In vitro comme in vivo, la transfection de la protéine p62 mutée ne reproduit pas l'intégralité du phénotype de la maladie de Paget, ce qui suggère la possible implication de facteurs génétiques additionnels.
- 2 :** **Réponse E.** Pour des raisons qui demeurent inconnues, la prévalence, la sévérité et la mortalité de la maladie de Paget semblent à l'inverse diminuer. En règle, la MP ne s'étend pas de pièce osseuse en pièce osseuse, mais le plus souvent localement, sur les sites initialement atteints, et l'apparition de nouvelles lésions au cours de l'évolution constitue une exception. La scintigraphie osseuse participe au bilan initial : elle permet d'identifier les sites d'hyperfixation, dont la localisation « à risque » ou non conditionne les indications du traitement, et d'évaluer l'extension de la maladie ; en revanche, elle ne présente aucun intérêt dans le suivi. En dehors de la classique immobilisation prolongée, l'hypercalcémie est rare au cours de la maladie de Paget et doit faire rechercher une hyperparathyroïdie primaire. Le taux sérique de la phosphatase alcaline osseuse, normal chez environ 5 % à 10 % des malades, reflète l'étendue et la sévérité de l'ostéopathie, revêt (taux pré- et post-thérapeutiques) une valeur pronostique de la durée de la rémission et ses variations permettent de définir la réponse au traitement.
- 3 :** **Réponses A et C.** L'acide zolédronique en perfusion unique de 5 mg s'avère l'agent le plus puissant, assurant la normalisation des paramètres du remaniement de manière forte et durable compte-tenu de son effet rémanent. Il s'est avéré supérieur dans un essai contrôlé au risédronate (30 mg per os) administré pendant 2 mois. Une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/mn est une contre-indication. La perfusion intraveineuse, effectuée après hydratation (2 grands verres d'eau avant et après traitement) doit être lente (au moins 15 minutes). Quelques précautions simples mais impératives (bien rappelées dans un document diffusé par l'afssaps), dont la correction d'une carence en calcium et/ou en vitamine D et la prévention de l'ostéonécrose maxillaire, s'imposent avant l'institution d'un traitement par bisphosphonates. Nous ne disposons d'aucune étude à long terme méthodologiquement fiable pour affirmer que le ralentissement de l'hyperactivité pagétique induit par le traitement par bisphosphonates soit totalement effectif sur les complications cliniques ou le recours à la chirurgie ; cependant plusieurs marqueurs intermédiaires (histologie, biochimie, imagerie...) suggèrent que la normalisation du remaniement osseux permet d'atteindre cet objectif. Outre le suivi clinique de l'évolution des symptômes, la mesure des phosphatases alcalines totales 6 mois après la fin du traitement permet d'évaluer la réponse thérapeutique. Ensuite, une mesure régulière de ce marqueur tous les 6 mois suffit ; la réascension de plus de 25 % par rapport à la valeur mesurée 6 mois après la fin du traitement justifie une nouvelle cure. Les marqueurs de la résorption osseuse ne présentent aucun intérêt, sauf cas particulier (suivi sous traitement des formes monostotiques, en particulier lorsqu'elles restent indolores, absence d'élévation de la phosphatasémie alcaline).

Peut-on transposer à la « vraie-vie » les méthodes, résultats et conclusions des études ?

Exemple des anti-TNF dans les rhumatismes inflammatoires chroniques

JEAN-MARIE BERTHELOT

Service de Rhumatologie, CHU Nantes

La présentation très enthousiaste des résultats des nombreuses études de phase III ou IV consacrées aux biothérapies a permis d'élever le niveau d'exigence des médecins, si bien que la mise à la disposition des rhumatologues de 7 molécules novatrices pour traiter les PR a rendu assez commun l'essai consécutif de plusieurs d'entre elles. Des études récentes ont de ce fait confirmé que le maintien thérapeutique des anti-TNF pourrait, dans la « vraie-vie », ne pas être très supérieur à celui des traitements de fond conventionnels, au moins dans les PR : 25% ⁽¹⁾ à 30% ⁽²⁾ d'arrêts à 1 an ⁽¹⁾, mais de 32% à 54% d'arrêts à 2 ans ⁽³⁾, et malgré le traitement de formes de moins en moins sévères au fil des années ⁽²⁾. Ceci pourrait amener à relativiser le qualificatif de « révolutionnaire » souvent accordé à ces molécules (même si les révolutions sont aussi l'occasion de changements répétés de leadership).

Un maintien moins prolongé des anti-TNF dans la « vraie-vie » pourrait s'expliquer de nombreuses manières, dont :

- le souhait d'obtenir pour tous les patients traités un état de rémission ou un sevrage en corticoïdes (même si la baisse moyenne de la posologie de prednisone n'était que de 3mg en moyenne au terme d'1 an de traitement dans l'étude ⁽⁴⁾ de Seror et al.) ;
- la promotion des dernières molécules disponibles, incitant les prescripteurs à les tester ;
- de moins bons résultats des anti-TNF dans la « vraie-vie » que dans les études.

Ce dernier phénomène peut avoir lui-même 3 explications principales :

- le profil des patients traités n'est pas le même dans les études et la « vraie-vie » ;
- les études sont parfois trop courtes, ou présentées surtout en « compléteurs », pour rendre compte de la fréquence des échappements à moyen terme ;
- les études n'ont comparé les biothérapies qu'à un placebo, et non à une autre biothérapie (sauf en ce qui concerne la comparaison d'abatacept et d'infliximab) ⁽⁵⁾, ou à une faible dose de corticoïdes.

En corollaire, il n'est peut-être pas bienvenu de vouloir transposer de manière rigide à la pratique quotidienne les habitudes et les modes de raisonnement dont on pourrait s'imprégner en ne participant qu'à des études, comme :

- considérer qu'un patient évolue en moyenne comme une cohorte, et que l'erreur standard d'une mesure à l'échelon individuel est aussi minime que celle calculée sur un grand nombre de patients ;
- décider d'un changement de traitement sur un seuil standardisé d'évolutivité de la pathologie ;
- imposer une posologie stable et standardisée de la biothérapie à tous les patients ⁽⁶⁾.

Ces 3 derniers points méritent des développements, ainsi que 2 autres :

- les conséquences des biais créés par la nécessité de satisfaire à certains critères d'inclusion et d'exclusion pour participer aux études pivots ;
- la validité des conclusions des études coût-efficacité, lorsque faites en extrapolant les données des études à la « vraie-vie ».

Un patient n'évolue pas comme une cohorte

La seule lecture des figures ou des tableaux des études peut instiller la conviction, au vu des écarts-types parfois resserrés, que l'activité des PR ou des SpA entre 2 consultations varie de manière linéaire entre ces 2 « points », un peu comme un avion qui prend ou qui perd de la hauteur progressivement. En fait, à l'échelon individuel, le profil d'évolution des PR et des SpA ressemble souvent à celui des « montagnes russes ». Les fluctuations de ces scores peuvent en effet être marquées ou très marquées d'un mois à l'autre, voire d'une semaine l'autre ⁽⁷⁾, sans parler des brèves mais parfois très pénibles « poussées » survenant entre 2 évaluations non prises en compte pour l'appréciation de l'activité des PR ou des SpA.

Evaluer l'activité d'une PR ou d'une SpA à l'échelon individuel sur un seul score, quel qu'il soit, expose à des sous- et sur-estimations de l'activité de ces rhumatismes, et à des choix thérapeutiques imparfaits. Il a été recommandé pour cette raison de n'introduire un anti-TNF que sur l'observation d'une élévation des scores au dessus de certains seuils d'activité (comme 4 pour le BASDAI) à au moins 2 visites. Encore faut-il que ces dernières ne soient pas trop éloignées dans le temps : le délai entre 2 consultations hospitalières est souvent bien supérieur à 3 mois. Il n'est par ailleurs pas sûr que la moyenne entre ces 2 évaluations traduise parfaitement l'activité de la PR ou de la SpA : l'aire sous la courbe de mesures plus répétées, faites par les patients eux-mêmes, pourrait être, sinon un gold-standard, du moins un complément bien utile aux observations faites pendant les consultations pour ne pas attendre 3 ou 6 mois supplémentaires, voire plus, pour introduire une biothérapie ou pour conclure à l'efficacité insuffisante de certains traitements. L'idéal serait de pouvoir disposer aussi de l'aire sous la courbe de l'activité de la PR calculée au moyen de scores établis à domicile par les patients au moyen de scores simples comme le RADAï⁽⁸⁾ ou le RAPID-3/PAS⁽⁹⁾. Ceci serait déjà possible pour le BASDAI, mais requiert un effort de la part des patients auquel ils n'ont pas été encore habitués.

● ● ● ● ●
**Les seuils à partir
 desquels il est
 préférable de conclure
 à l'échec d'une biothérapie et
 de stopper ce traitement ne
 peuvent être fixés de manière
 univoque pour tous les patients**

Un score comme le DAS-28 est en effet modulé par l'ancienneté de la pathologie

(certaines douleurs à la pression pouvant être plus la traduction de séquelles que d'une activité de la PR), ou d'autres paramètres comme l'âge, le sexe et le seuil de perception de la douleur, lesquels ont une influence sur la valeur du DAS-28 (via surtout un effet sur la VS pour les 2 premiers⁽¹⁰⁾, et sur le nombre d'articulations douloureuses et l'appréciation de l'activité de la PR pour le dernier⁽¹¹⁾). Il est sans doute inutile de rappeler que le score du DAS-28 peut être faussement bas en cas d'atteinte prédominante des hanches, des pieds et du rachis cervical, non intégrés dans son calcul, et faussement accru par une élévation de la VS du fait d'une pathologie différente de la PR. Des seuils très rigides d'introduction ou d'arrêt d'une biothérapie ont d'autant moins de sens en pratique quotidienne que, comme déjà évoqué, les scores de DAS-28 ou de BASDAI (ou d'autres d'outils d'appréciation de l'activité des PR et des SpA) peuvent varier de manière rapide d'une semaine à l'autre. Il est par ailleurs évident pour tout rhumatologue que certains ajustements (comme la pratique d'une infiltration ponctuelle) peuvent être parfois plus rapidement et durablement efficaces, face à une poussée passagère, que la rotation trop prématurée d'une biothérapie pour une autre.

Enfin, les patients semblent moins exigeants sur la qualité du résultat clinique que les médecins, et/ou éprouvent des craintes à changer de traitement⁽¹²⁾. Dans l'étude récente de Heiberg et al.⁽¹³⁾, réalisée en Norvège sur une sous-population de 1496 PR extraites du registre NOR-DMARD, le score d'activité de la PR considéré comme acceptable par les patients (seuil du 75^{ème} percentile) au terme d'1 an de suivi dans l'étude (chez des PR durant depuis 7.6 ± 9 ans) était de 3.9/10 pour le DAS-28, 14.7 pour le SDAI (n de douloureuses + n de gonflées + jugement du patient + jugement du médecin + CRP), 13.3 pour le CDAI

(SDAI sans la CRP) et 3.4/10 pour le RAPID-3/PAS (HAQ + VAS douleur + jugement du patient), soit des valeurs nettement plus élevées que celles des scores de rémission et de « faible activité » de la PR (respectivement 3.9 *versus* 2.6 et 3.2 pour le DAS-28 ; 14.7 *versus* 3.3 et 11 pour le SDAI ; 13.3 *versus* 2.8 et 10 pour le CDAI ; 3.4 *versus* 1.2 et 1.625 pour le RAPID-3/PAS)⁽¹³⁾. Ceci tient sans doute à la sous-estimation par les patients du risque à moyen ou long terme de plus grandes séquelles structurales ou cardio-vasculaires en cas de contrôle trop imparfait de la PR, mais peut-être aussi à la sous-estimation par les médecins des craintes des patients concernant les effets indésirables graves des traitements⁽¹⁴⁾ : le niveau de risque grave jugé acceptable par les patients serait en effet de 10 à 100 fois moindre que celui « consenti » par les médecins⁽¹⁵⁾. Une dernière explication tient au fait que dans une étude de Sokka et al.⁽¹⁶⁾, la plupart des personnes de plus de 50 ans évaluées qui ne souffraient d'aucun rhumatisme inflammatoire ne validaient déjà plus les critères de rémission des PR, du fait de douleurs articulaires intermittentes, ou raideurs ou élévation des paramètres de l'inflammation.

Il pourrait donc être préférable de définir dans la PR 2 « fourchettes » : l'une allant de valeurs (pour le DAS-28) autour des seuils fatidiques de 2.6 (pour la rémission) et 3.2 (pour la faible activité) en dessous desquelles il n'y a pas lieu de changer de traitement ; l'autre, allant de valeurs autour de 3.2 (pour la faible activité) à une borne supérieure à définir, à partir desquelles il faut changer de traitement, afin de mieux faire coïncider les recommandations et les pratiques du rhumatologue de « terrain »⁽¹⁷⁾, en sélectionnant pour chaque patient la valeur la plus pertinente dans ces 2 fourchettes, et en étant d'autant plus ambitieux que le patient est jeune.

Ceci vaut dans la PR, mais parfois aussi dans le contexte des SpA, car les anti-TNF ne sont pas toujours stoppés quand l'amélioration, mesurée par les variations du score BASDAI, est minime, et bien inférieure aux 50 % théoriquement requis pour que le traitement soit poursuivi.

Les différences entre suivi individuel et suivi de cohorte quant à la capacité des outils de mesure à mettre en évidence une progression significative valent aussi pour le domaine structural. Si le regroupement d'un très grand nombre de lectures de clichés permet d'abaisser à l'échelon collectif la marge d'erreur, et donc d'évoquer une différence très significative ou non dans la progression des lésions, il n'en est pas de même à l'échelon individuel. La publication récente de Lukas et Désirée Van der Heijde paraît à ce sujet éloquent (18). Cette dernière, qui est sans doute la meilleure spécialiste de la lecture des clichés de mains et de pieds dans les PR, et dont le score est le plus utilisé pour détecter ou non une progression structurale, a eu l'humilité de vérifier avec un autre lecteur si, en recalculant elle-même quelques années plus tard, et à 2 reprises (à 2 moments différents) son score sur des radios qu'elle avait déjà lues dans le cadre de l'étude TEMPO, ces 4 nouvelles mesures (2 par lecteur) étaient concordantes entre elles (18). Sur les 7255 articulations relues, une modification significative des érosions entre J0 et 2 ans n'a été suspectée que dans 691 cas (10%) sur au moins 1 des 4 lectures, mais un accord complet (concordance des 4 évaluations) quant à la réalité soit d'une progression des lésions, soit de leur régression, n'a été le fait que de 14 de ces 691 articulations (2% des cas). Pour certaines articulations, le même lecteur pouvait lors d'une 1^{ère} lecture considérer qu'une aggravation s'était produite, et lors d'une seconde lecture des mêmes clichés, qu'au contraire une amélioration significative était survenue (18). Cette reproductibilité très imparfaite

des lectures à l'échelon individuel, même pour la meilleure experte du sujet utilisant son propre score, ne remet pas du tout en cause la validité des résultats publiés pour l'ensemble de la cohorte, mais illustre bien le fait que la marge d'erreur à l'échelon individuel est plus élevée qu'à l'échelon collectif.

Le recours à des doses fixes d'etanercept et d'adalimumab pour tous les patients ne peut se justifier que dans les études

Le recours à une posologie unique pour tous les patients traités par anti-TNF dans la « vraie-vie » est surprenant compte-tenu du caractère dose-dépendant des effets indésirables, surtout si l'on considère les variations parfois très importantes des taux sériques d'un patient à l'autre pour une même posologie (19-21). Adopter systématiquement la « posologie conseillée » est certes une attitude confortable pour le prescripteur, mais qui ne peut être optimale pour tous les patients. Mieux vaudrait pouvoir bénéficier, comme on le fait pour certains traitements antibiotiques ou de rejets de greffe, de dosages permettant de vérifier que le taux sérique de la biothérapie est dans la fourchette d'efficacité présumée. De tels dosages pourraient permettre de constater que le taux sérique est parfois trop bas, soit du fait d'un sous-dosage, soit du fait de la présence d'anticorps anti-chimériques, ce qui devrait inciter respectivement à une escalade de posologie ou à un changement de traitement. Ces dosages permettraient aussi de repérer des taux beaucoup trop élevés, lesquels pourraient exposer ces patients à un risque accru d'effets indésirables graves (comme suggéré par la méta-analyse de Bongartz et al. (22) des études randomisées des anti-TNF contre placebo). Plusieurs publications ont rapporté que

des résultats cliniques aussi bons pouvaient être observés avec l'usage d'une posologie moindre d'etanercept que celle de 50mg par semaine (23). Des doses d'entretien (24) ou parfois même d'induction (6) de seulement 25mg par semaine d'etanercept ont ainsi paru aussi efficaces que celle de 50mg, tant dans le contexte des PR (6) que des SpA (6,24). Ceci ne fait que confirmer les données des études randomisées en double insu, qui n'avaient pu mettre en évidence de différences d'efficacité clinique entre les posologies de 20mg et 50mg hebdomadaires d'etanercept (25), ou 25mg et 50mg hebdomadaires d'etanercept dans la PR (26). Le rationnel pour l'augmentation de la posologie à 50mg par semaine pourrait être la progression un peu supérieure des lésions structurales dans le sous-groupe des patients sous 20mg d'etanercept hebdomadaires (25), mais le différentiel entre les 2 posologies pourrait être très minime chez les patients dont la CRP reste normale, au vu des analyses post-hoc de l'étude TEMPO (27). Si l'obtention de très bons résultats avec l'usage d'une « demi-posologie » est peut-être surtout le fait de l'etanercept, des travaux ayant comparé l'usage de 20mg d'adalimumab toutes les 2 semaines, et celui de la posologie de 40mg toutes les 2 semaines, n'avaient pas montré non plus de différences bien marquées entre ces 2 posologies, du moins au plan clinique (23).

Dans le contexte des SpA, l'absence d'effet structural démontré des anti-TNF aurait pu d'autant plus inciter à étudier quelle était la posologie moyenne suffisante à obtenir les meilleurs résultats, tant pour l'etanercept que l'adalimumab, mais ces molécules ont obtenu des AMM avec des posologies décalquées de celles retenues dans les PR (pourtant déjà discutables à l'échelon individuel). Un même taux d'amélioration très marquée ayant été noté chez des patients traités par 25mg et 50mg d'etanercept (6, 23-24),

des travaux comparant en double-insu 25mg et 50mg d'éтанercept dans les SpA (voire 20mg et 40mg d'adalimumab) seraient bienvenus.

L'optimisation des posologies pourrait diminuer encore le taux de complications graves et permettre d'augmenter le rapport efficacité/coût des anti-TNF afin de garantir leur remboursement à long terme tant par la sécurité sociale, que peut-être bientôt par des assurances privées. Une titration des molécules peut en tout cas déjà aider certains patients hésitants à surmonter leurs craintes, et à tenter l'essai d'un anti-TNF.

● ● ● ● ● Les patients sélectionnés pour les études ne sont pas souvent représentatifs de l'ensemble des patients ensuite traités par les biothérapies

Une des principales raisons empêchant d'extrapoler les résultats des publications pivots à tous les patients traités ensuite dans la « vraie-vie » tient aux critères d'inclusion et d'exclusion que les patients doivent satisfaire pour pouvoir participer aux études de phase III ou IV. Les motifs de non-inclusion peuvent être le caractère atypique du rhumatisme inflammatoire, l'importance du handicap, l'âge des patients, la conjonction d'une fibromyalgie, d'un contexte psychologique pouvant induire un manque d'objectivité ou de comorbidités variées (diabète, prise de trop fortes posologies de corticoïdes, etc...). Selon plusieurs enquêtes, seulement 5% à 40% des patients traités dans la « vraie-vie » par un anti-TNF auraient pu participer aux études d'enregistrement^(28, 29). Les travaux les plus pessimistes à ce sujet ne sont souvent rapportés que dans les congrès, comme celui de l'ACR à San Francisco en 2008 : des auteurs canadiens⁽²⁸⁾ y

avaient détaillé que dans une cohorte de 284 PR débutantes, selon les critères d'inclusion et d'exclusion de 44 études de traitements précédemment menées dans ce contexte, en moyenne seulement 18% de ces 284 PR débutantes auraient pu participer aux études (extrêmes de 1% à 52% selon le caractère strict ou souple des critères des 44 études). Une étude américaine⁽³⁰⁾ avait également conclu qu'un très faible pourcentage de 825 vétérans souffrant de PR aurait pu participer aux principales études pivots des anti-TNF : 5% dans les études PREMIER (adalimumab) et TEMPO (étanercept), 6% dans les études BEST (infliximab) et ERA (étanercept), 7% dans l'étude ASPIRE (infliximab), 8% dans l'étude ARMADA (adalimumab) et 13% dans l'étude ATTRACT (infliximab).

Ceci n'aurait pas d'importance si l'efficacité et la tolérance des anti-TNF n'étaient pas affectées par ces critères⁽²⁹⁾. Dans l'étude menée aux USA par Greenberg et al.⁽³¹⁾, dans laquelle moins de 20% des PR traitées dans la « vraie vie » auraient satisfait aux critères d'études pivots, le pourcentage de patients satisfaisant les taux d'ACR 20/50 étaient respectivement de 64%/45% dans le sous-groupe de ceux qui auraient satisfait les critères, mais de seulement 20%/11% dans le sous-groupe très majoritaire de ceux qui n'auraient pas satisfait ces critères ($p < 0.05$). Les pourcentages d'ACR 20, 50, 70 ou baisse de DAS-28 ou BASDAI présentés dans les publications, congrès et résumés de congrès devraient donc être nuancés par les biais induits par les critères de sélection des patients. Ceci vaut aussi pour la fréquence de survenue des événements indésirables graves. La tenue de registres pourra en partie compenser la part d'ombre induite par les critères de sélection, sous réserve que ceux-ci soient tenus de manière exhaustive, et qu'ils ne soient eux-mêmes pas l'objet de biais : le temps que doivent consacrer les praticiens à la bonne

tenue de ces registres pourrait en effet dissuader de traiter par biothérapies ou d'inclure dans les registres certains patients présentant de lourdes comorbidités, ou ayant de faibles chances de répondre à ces molécules. Les pourcentages de patients du registre DREAM des PR hollandaises sous anti-TNF qui auraient validé les critères des études allaient par exemple de 34% à 79% selon les études considérées dans l'enquête menée en 2006 par Kievit et al.⁽²⁹⁾. Ces pourcentages sont supérieurs aux chiffres de 20% de Greenberg et al. aux USA⁽³¹⁾ et de 1% à 52% de Bykerk et al.⁽²⁸⁾ de patients tirés de la « vraie vie », ce qui pourrait indiquer que les populations de certains registres ne sont pas non plus parfaitement représentatives de celles traitées dans la « vraie vie », ou que les comportements des prescripteurs varient beaucoup d'un pays à l'autre.

● ● ● ● ● Les calculs de rapport coût-efficacité ne peuvent être faits à partir de la population de patients traités dans les études, car celle-ci est biaisée

L'enthousiasme généré par la présentation des résultats cliniques et structuraux des premiers anti-TNF, chez des patients dûment sélectionnés, a pu faire espérer que le coût de ces traitements (le renouvellement d'un traitement d'anti-TNF pour 3 mois équivaut en moyenne à 150 consultations auprès d'un rhumatologue) serait compensé par des économies importantes tant en termes de coûts directs (taux moindre d'hospitalisations), que surtout indirects (dont la poursuite plus fréquente d'une activité professionnelle). Plusieurs modèles établis à partir des données des études pivots ont abouti à la conclusion que les anti-TNF engendreraient un net surcoût dans les spondylarthrites⁽³²⁾, mais que leur rapport coût-efficacité pourrait être

favorable dans la majorité des PR⁽³³⁾. Les conclusions de ces dernières études, aussi justes soient-elles pour les populations étudiées, ne peuvent toutefois être extrapolées sans réserves à tous les patients traités dans la «vraie-vie», surtout lorsque le profil de ceux-ci s'éloigne beaucoup de ceux ayant participé aux études pivots, ou à vocation médico-économique^(34, 35).

L'incidence des anti-TNF sur l'activité professionnelle a par exemple été étudiée chez 594 PR extraites du registre suédois STURE⁽³⁶⁾ qui travaillaient encore. La durée moyenne d'heures ouvrées était de 20 ± 18 au début du traitement. Elle a crû ensuite jusqu'à atteindre un plateau de 6.3 heures (3.6 à 8.9) à partir de la 3^{ème} année de traitement⁽³⁶⁾. Au terme de 5 ans de traitement, cette économie en coût indirect était importante, mais ne correspondait qu'à 40% du surcoût du traitement. Pourtant, ces PR n'étaient âgées en moyenne que de 40 ± 9 ans, soit un âge inhabituellement bas pour des PR, témoignant probablement d'un biais dans la sélection des patients, soit dans le registre, soit dans l'étude. Il est à craindre que le surcoût des biothérapies sera moins compensé chez les nombreux patients de la «vraie-vie» traités par anti-TNF qui ne travaillent déjà plus, du fait de leur âge ou d'autres motifs. Ainsi dans le travail mené aux USA par Allaire et al. sur 953 PR tirées de la «vraie-vie» (d'âge moyen 51 ans et dont 48% étaient traitées par un anti-TNF), 231 ne travaillaient plus à la fin de la période d'étude (de 18 mois). Le pourcentage de patient(e)s ayant interrompu définitivement leur activité professionnelle n'était pas moindre dans le sous-groupe de ceux et celles traitées par anti-TNF, même si les sous-groupes de patients avec et sans anti-TNF ne semblaient pas différents quant au risque d'arrêt de travail ultérieur⁽³⁷⁾. Ceci vient confirmer les données d'un travail antérieur également mené aux USA chez des patients de la «vraie-vie»⁽³⁸⁾.

Ces constatations doivent toutefois être nuancées par 2 remarques :

- les anti-TNF pourraient réduire plus les coûts indirects d'autres conséquences de la PR (dépendance, etc...) que ceux générés par la réduction de la capacité de travail ;
- le rapport coût-efficacité des biothérapies dépend beaucoup de la sévérité des PR traitées. Dans les études américaines^(31, 37-38), les anti-TNF ont été souvent prescrits à des patients dont l'activité de la pathologie n'était pas très élevée, l'amélioration à escompter n'en étant de ce fait que plus modeste, et le rapport efficacité-coût moindre. A l'inverse, les calculs médico-économiques faits à partir de la cohorte de PR sous anti-TNF de la BSR (British Society of Rheumatology) étaient en 2007 bien plus favorables⁽³⁹⁾, suggérant que leur surcoût serait compensé, car les critères d'introduction de ces traitements sont beaucoup plus stricts au Royaume-Uni. Dans une enquête menée en 2005 par Fautrel et al., sur 1132 PR vues en consultation par 434 rhumatologues français (qui devaient chacun inclure dans le travail les 3 premiers patients vus en consultation), si 7% validaient les critères de la Société Française de Rhumatologie pour l'introduction des anti-TNF, seulement 0.9% validaient les critères de la British Society of Rheumatology⁽⁴⁰⁾.

La confrontation de ces publications souligne la nécessité de ne pas extrapoler les calculs faits dans certains pays (comme les USA) à ceux d'autres pays (comme le Royaume-Uni), même si leurs cultures sont pourtant très proches, de la même manière qu'on ne peut déduire les résultats dans la «vraie-vie» à partir de ceux constatés durant les études. Elle rappelle aussi que le rapport coût-efficacité des biothérapies est d'autant meilleur que les critères des études ont été respectés, c'est-à-dire que n'ont été traités que des rhumatismes vraiment actifs et résistant aux traitements plus conventionnels^(34, 35).

Conclusion

Les études de phase III sont irremplaçables pour démontrer l'efficacité des nouveaux traitements et la puissance de ceux-ci. La qualité des travaux menés depuis quelques années est absolument remarquable, même si une standardisation des résultats et des modes d'expression de ceux-ci a été souhaitée conjointement par l'EULAR et l'ACR^(41, 42).

Ces études gardent toutefois des limites (dont une durée de suivi souvent faible), et ne portent que sur les populations de patients les plus susceptibles de bien répondre aux nouvelles biothérapies, et de bien les tolérer^(34, 35). Leurs résultats ne peuvent être extrapolés sans réserves à l'ensemble des patients traités ensuite. Par ailleurs, les posologies uniformes de biothérapies et les outils de mesure standardisés (comme le DAS-28 ou le BASDAI), ou rythme de recueil des données utilisés durant ces études, ne conviennent pas à tous les patients de la «vraie vie», dont les pathologies rhumatismales évoluent de manière souvent beaucoup plus chaotique que les moyennes de patients évalués dans les études pivots.

Transposer à la «vraie-vie» les méthodes, résultats et conclusions des études n'est donc le plus souvent pas bienvenu, mais d'autres manières d'évaluer la qualité de la réponse aux biothérapies qui viennent compléter les outils actuels⁽⁴³⁾, et la réalisation de dosages sériques, pourraient aider à optimiser l'usage de ces très bons traitements. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2008 ; 30 : 1375-84.
- 2- Hetland ML, Lindegaard HM, Hansen A, et al. Do changes in prescription practice in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents affect treatment response and adherence to therapy ? Results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1023-6.
- 3- Brocq O, Roux CH, Albert C, et al. TNF alpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 148-54.
- 4- Seror R, Gossec L, Dougados M. Effet d'épargne cortisonique des anti-TNF alpha en pratique clinique dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) : comparaison avant/après chez 110 patients. *Rev Rhum* 2007 ; 74 : 1059 (abstract Lu 45).
- 5- Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST : a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1096-103.
- 6- Berthelot JM, Varin S, Cormier G, Tortellier L, Guillot P, Glemarec J, Maugars Y. 25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 144-7.
- 7- Berthelot JM, Blanchais A, Marhadour T, Le Goff B, Maugars Y, Saraux A. Fluctuations in disease activity scores for inflammatory joint disease in clinical practice : do we need a solution ? *Joint Bone Spine* 2009 ; 76 : 126-8.
- 8- Rintelen B, Haindl PM, Sautner J, Leeb BA, Deutsch C, Leeb BF. The rheumatoid arthritis disease activity index-5 in daily use. Proposal for disease activity categories. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 918-24.
- 9- Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (routine assessment of patient index data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care : proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 2136-47.
- 10- Sokka T, Toaloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis : analyses of disease activity, disease characteristics, and treatment in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R7.
- 11- Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease activity score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2382-7.
- 12- Wolfe F, Michaud K. Resistance of rheumatoid arthritis patients to changing therapy : discordance between disease activity and patients' treatment choices. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 2135-42.
- 13- Heiberg T, Kvien TK, Mowinkel P, Aletaha D, Smolen JS, Hagen KB. Identification of disease activity and health status cut-off points for the symptom state acceptable to patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 967-71.
- 14- Fraenkel L, Bogardus S, Concato J, Felson D. Unwillingness of rheumatoid arthritis patients to risk adverse effects. *Rheumatology* 2002 ; 41 : 253-61.
- 15- Berthelot JM, Glemarec J, Guillot P, Chiffolleau A, Maugars Y, Rodat O. Informing patients about serious side effects of drugs. A 2001 survey of 341 french rheumatologists. *Joint Bone Spine* 2003 ; 70 : 52-7.
- 16- Sokka T, Mäkinen H, Hannonen P, Pincus T. Most people over age 50 in the general population do not meet ACR remission criteria or OMERACT minimal disease activity criteria for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 1020-3.
- 17- Gülfe A, Aletaha D, Saxne T, Geborek P. Disease activity level, remission and response in established rheumatoid arthritis : performance of various criteria sets in an observational cohort, treated with anti-TNF agents. *BMC Musculoskeletal Disord* 2009 ; 10 : 41.
- 18- Lukas C, Landewé RB, Fateneiad S, van der Heijde DM. Subtle changes in individual joint result in both positive and negative change scores in a patient : results from a clinical trial in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; [Epub ahead of print].
- 19- Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals : assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 1828-34.
- 20- St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, Keystone EC. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis : results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1451-9.
- 21- Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, Nakanishi AM, Wang A, Banfield C. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 62 : 435-45.
- 22- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies : systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006 ; 295 : 2275-85.
- 23- Alonso-Ruiz A, Pijoan JJ, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis : systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disord* 2008 ; 9 : 52.
- 24- Lee SH, Lee YA, Hong SJ, Yang HI. Etanercept 25 mg/week is effective enough to maintain remission for ankylosing spondylitis among Korean patients. *Clin Rheumatol* 2008 ; 27 (2) : 179-81.
- 25- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1586-93.
- 26- Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 1412-9.
- 27- Van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 3928-39.
- 28- Bykerk V, Smuczek J, Boire G, et al. Early rheumatoid arthritis (ERA) trials have almost no generalizability to ERA patients : results from a large multi-center cohort. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (Suppl 9) : S761.
- 29- Kievit W, Franssen J, Oerlemans AJ, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1473-8.
- 30- Hooker RS, Prescott K, Cipher D, et al. Fit for study : eligibility of veterans with rheumatoid arthritis in major clinical trials of biological therapies. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (Suppl 9) : S764.
- 31- Greenberg JD, Kishimoto M, Strand V, et al. Tumor necrosis factor antagonist responsiveness in a United States rheumatoid arthritis cohort. *Am J Med* 2008 ; 121 : 532-8.
- 32- McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis : a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007 ; 11 (28) : 1-158, iii-iv.
- 33- Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2006 ; 24 : 1221-32.
- 34- Wolfe F, Michaud K. Towards an epidemiology of rheumatoid arthritis outcome with respect to treatment : randomized controlled trial overestimate treatment response and effectiveness. *Rheumatology* 2005 ; 44 Suppl 4 : iv18-iv22.
- 35- Wolfe F, Michaud K, Dewitt EM. Why results of clinical trials and observational studies of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy differ : methodological and interpretive issues. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 Suppl 2 : ii13-ii17.
- 36- Augustsson J, Neovius M, Cullinane-Carli C, Eksborg S, van Vollenhoven RF. Rheumatoid arthritis (RA) patients treated with TNF-antagonists increase their participation in the work-force-potential for significant long-term indirect cost gains. Data from a population-based registry. *Ann Rheum Dis* 2009 ; [Epub ahead of print].
- 37- Allaire S, Wolfe F, Niu J, Zhang Y, Zhang B, LaValley M. Evaluation of the effect of anti-tumor necrosis factor agent use on rheumatoid arthritis work disability : the jury is still out. *Arthritis Rheum* 2008 ; 59 : 1082-9.
- 38- Wolfe F, Allaire S, Michaud K. The prevalence and incidence of work disability in rheumatoid arthritis, and the effect of anti-tumor necrosis factor on work disability. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2211-7.
- 39- Brennan A, Bansback N, Nixon R, et al. Modeling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis : results from the British Society for Rheumatology biologics registry. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 1345-54.
- 40- Fautrel B, Flipo RM, Saraux A. Eligibility of rheumatoid arthritis patients for anti-TNF-alpha therapy according to the 2005 recommendations of the French and British Societies for Rheumatology. *Rheumatology* 2008 ; 47 (11) : 1698-703.
- 41- Aletaha D, Landewé R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis : EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum* 2008 ; 59 : 1371-7.
- 42- Karonitsch T, Aletaha D, Boers M, et al. Methods of deriving EULAR/ACR recommendations on reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1365-73.
- 43- Gossec L, Dougados M, Rincival N, et al. The elaboration of the preliminary rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) score : a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2008 ; [Epub ahead of print].

Intérêt de l'inhibition du RANK-Ligand par le dénosumab dans le traitement de l'ostéoporose

PIERRE KHALIFA

Paris

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une perturbation de la micro-architecture et une baisse de la résistance osseuse conduisant à un risque accru de fracture⁽¹⁾. C'est une maladie multifactorielle qui implique des facteurs génétiques, nutritionnels, comportementaux, environnementaux et hormonaux. L'accélération du remodelage osseux et l'hyperrésorption osseuse consécutives à la chute du taux des œstrogènes à la ménopause sont médiées, au moins en partie, par le système OPG / RANK / RANKL, qui régule le remodelage osseux et la balance formation – résorption (Cf. Article 1)^(2,3).

Ce système était donc une cible potentiellement intéressante de nouveaux traitements anti-ostéoporotiques. L'OPG, l'inhibiteur physiologique du système, était la voie la plus simple pour bloquer les interactions RANK / RANKL. Les premiers essais d'une protéine de fusion OPG-Fc chez la femme saine ménopausée ont montré son efficacité à réduire le remodelage osseux et à prévenir la perte osseuse post-ménopausique⁽⁴⁾. Mais son utilisation s'est vite heurtée au risque d'immunogénicité, aux difficultés de son administration liées à sa courte durée d'action et à ses interactions possibles avec d'autres systèmes moléculaires, notamment avec la cytotoxicité anti-tumorale et les cellules immunitaires. Aussi, la recherche s'est tournée vers le développement d'autres inhibiteurs du RANKL, principalement la production d'anticorps monoclonaux dirigés contre le RANKL dont le dénosumab^(5,6).



Origine du dénosumab

Le dénosumab (AMG 162) est un anticorps monoclonal anti-RANKL produit par les Laboratoires AMGEN grâce à la technologie XénoMouse®, permettant la création de lignées de souris transgéniques. A la différence de l'OPG, cet anticorps monoclonal est **totalement humain** ce qui lui confère une faible antigénicité et un très faible risque d'immunosensibilisation. Il se lie avec une forte **affinité** au RANKL et avec une forte **spécificité** qui l'empêche de se fixer aux autres membres de la super-famille du TNF⁽⁷⁾.



Mode d'action : une inhibition ciblée du RANK-Ligand

■ Le dénosumab inhibe la résorption osseuse

A la différence de l'OPG humaine (huOPG), le dénosumab n'inhibe pas le RANKL murin et le dénosumab n'inhibe pas la résorption osseuse chez la souris ou le rat. Aussi, les études précliniques ont d'abord utilisé un modèle de primate, le singe *Cynomolgus*, le dénosumab pouvant lier le RANKL dans cette espèce. Par la suite, des souris

« knock-in » exprimant un gène RANKL chimérique (humain / souris) (souris « KI huRANKL ») ont permis d'évaluer les effets du dénosumab dans d'autres modèles expérimentaux.

Il a ainsi pu être montré que le dénosumab provoquait une neutralisation rapide et réversible du RANKL, le médiateur clé de la différenciation, de l'activité et de la survie des ostéoclastes (Cf. Article 1)⁽⁸⁾. Il mime l'action physiologique de l'OPG sur le remodelage osseux et oriente le système OPG / RANK / RANKL vers la formation d'os plutôt que vers la résorption osseuse. Il diminue la résorption osseuse, augmente la masse osseuse corticale et trabéculaire, et améliore la microarchitecture trabéculaire chez les souris « KI huRANKL ». Il améliore le volume osseux, la densité et la résistance osseuse dans les modèles expérimentaux d'animaux ovariectomisés.

■ Les effets anti-résorptifs du dénosumab diffèrent de ceux des bisphosphonates

Le dénosumab et les bisphosphonates ont des effets différents sur la résorption osseuse⁽⁹⁾. Ainsi, dans un modèle d'ostéoporose d'immobilisation chez le rat, l'inhibition du RANKL augmente la densité corticale et la résistance osseuse⁽¹⁰⁾ ce qui n'est pas le cas, dans le même modèle, avec les bisphosphonates⁽¹¹⁾. Le RANKL pourrait protéger

les ostéoclastes de l'apoptose induite par les bisphosphonates et réduire ainsi leurs effets anti-résorptifs dans l'inflammation. Cet effet pourrait passer par l'augmentation du taux de Mcl-1, une protéine anti-apoptotique, comme le suggère une étude récente où des ostéoclastes de lapin ont été traités par clodronate ou alendronate pendant 48 heures, en présence ou non de RANKL. Les taux des protéines anti-apoptotiques Mcl-1, Bcl-2 et Bcl-XL ont été mesurés par Western blot. Le taux de Mcl-1 mais non celui de Bcl-2 augmente lors du traitement des ostéoclastes par le RANKL, réduisant la capacité des bisphosphonates à induire l'apoptose des ostéoclastes et à inhiber la résorption osseuse.

Les effets sur la résorption osseuse du dénosumab (10 mg/kg) et de l'alendronate (0,1 mg/kg) en injections sous-cutanées bihebdomadaires (avec une injection de PBS comme contrôle) ont été comparés dans le modèle des souris « KI huRANKL » après provocation d'une fracture fémorale⁽¹²⁾. Le taux sérique de TRAP-5b (marqueur d'activité ostéoclastique) mesuré 21 et 42 jours après la fracture était effondré dans le groupe Denosumab, réduit de 25% dans le groupe Alendronate, inchangé dans le groupe contrôle. Une augmentation significative de la résistance mécanique des fémurs fracturés à la compression et à la torsion était observée à J42 dans les groupes Denosumab et Alendronate, comparés au groupe contrôle. En analyse par micro-QCT, les cals osseux des souris du groupe Denosumab avaient un volume osseux et une DMO plus élevée que ceux des groupes contrôle et Alendronate à J21 et à J42 (le volume osseux et le contenu minéral osseux des cals osseux étaient plus élevés dans le groupe Alendronate que dans le groupe contrôle à J42). Ces résultats suggèrent que l'alendronate et le dénosumab réduisent le remodelage des cals osseux sans diminuer, voire même en augmentant, la résistance mécanique des fractures en voie de

guérison comparativement aux contrôles et qu'ils n'ont pas d'effets délétères sur la réparation des fractures, du moins à court terme.

● ● ● ● ● Dénosumab : données pharmacocinétiques et métaboliques

Dans une étude de Phase I, randomisée *versus* placebo (avec un ratio 3 : 1), 49 femmes saines ménopausées ont reçu une injection sous-cutanée unique de dénosumab à la dose de 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0 et 3.0 mg/kg (n = 6 dans chaque groupe) ou une injection placebo (n = 13).

Le dénosumab injecté est absorbé par voie lymphatique puis vasculaire. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 50 – 100%, comme celle de la plupart des anticorps monoclonaux administrés par cette voie. Son volume de distribution se superpose approximativement au volume du plasma. Son catabolisme se fait au niveau du système réticulo-endothélial et, compte tenu de sa taille, le dénosumab n'est pas ou peu excrété par voie urinaire. A toutes les doses testées, la cinétique évolue en 3 phases : une première phase, d'absorption, aboutit à un pic de concentration plasmatique entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour après l'injection ; la deuxième phase, de plateau, dure plusieurs semaines ; la troisième phase, terminale, se traduit par une baisse rapide de la concentration avec une demi-vie sérique de l'ordre de 32 jours⁽¹⁴⁾. A la dose de 1 mg/kg, proche de la dose de 60 mg retenue en Phase III pour l'étude anti-fracturaire, le taux sérique monte rapidement pendant les 3 premières semaines et se maintient jusqu'à 9 mois⁽¹⁵⁾.

Cette demi-vie prolongée du produit autorise des intervalles de temps longs entre les injections : un intervalle de 6 mois entre deux injections a finalement été retenu.

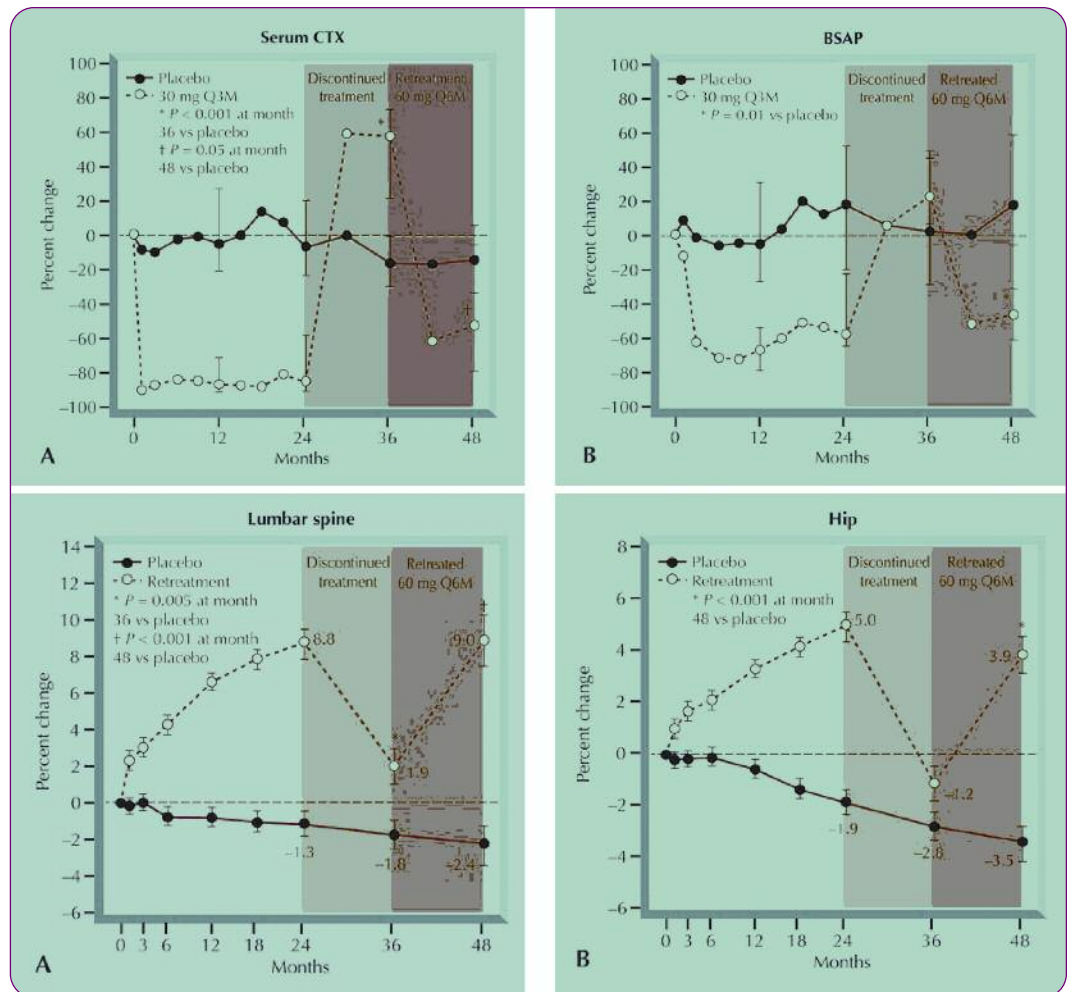
A la différence des bisphosphonates, le dénosumab n'est pas incorporé dans la matrice osseuse et ses effets se manifestent sur la totalité du squelette, et non sur les seules zones en phase de résorption, ce qui explique la rapidité et l'intensité de l'activité anti-ostéoclastique, mais aussi sa totale réversibilité après l'élimination du produit, le temps nécessaire à la régénération des ostéoclastes à partir de leurs précurseurs.

● ● ● ● ● Dénosumab : résultats sur les marqueurs osseux

Chez le singe *Cynomolgus*, l'injection d'une dose unique de dénosumab produit une chute rapide (en moins de 24 heures), importante (plus de 80-90%) et prolongée (plus de 90 jours) des marqueurs de la résorption osseuse⁽¹⁶⁾, qui s'accompagne d'une augmentation significative de la DMO⁽¹⁷⁾ et quand le traitement est répété sur 16 mois chez le singe ovariectomisé, d'une augmentation de la masse osseuse et de la résistance osseuse corticale et trabéculaire.^(18,19)

Chez l'homme, dans l'étude pharmacocinétique de Phase I menée chez 49 femmes saines ménopausées, l'injection sous-cutanée d'une dose unique de dénosumab entre 0.01 et 3.0 mg/kg, produit une chute rapide (dans les 12 heures), importante (84%) et prolongée (jusqu'à 6 mois) des marqueurs de la résorption osseuse⁽²⁰⁾. Ces résultats sur les marqueurs de la résorption ont été confirmés par l'étude de dose ranging de Phase II, randomisée *versus* placebo, menée chez 412 femmes ménopausées à DMO basse (T-score lombaire entre -1.8 et -4 DS ; T-score fémoral entre -1.8 et -3.5 DS). Le dénosumab était administré en sous-cutané à la dose de 6, 14 ou 30 mg tous les 3 mois ou à la dose de 14, 60, 100 ou 210 mg tous les 6 mois. Le groupe placebo et un groupe

Figure 1 :
Effets du dénosumab en institution
et en retraitement sur les CTX (A)
et sur les phosphatases alcalines
sériques (BSAP) (B),
sur la DMO lombaire (A)
et sur la DMO fémorale (B)
(adapté de Miller).



de patientes traitées en ouvert par l'alendronate à la dose hebdomadaire de 70 mg servaient de comparatifs. Les CTX, marqueurs de la résorption osseuse, chutent rapidement, dès le premier mois de traitement sous denosumab et restent à leur niveau bas sur plus de 6 mois⁽²¹⁾. Cet effet est rapidement réversible : après 2 ans de traitement, l'arrêt du denosumab pendant un an s'accompagne d'un retour rapide à la normale des marqueurs du remodelage osseux. La reprise du traitement pendant la 4^{ème} année produit, sur les marqueurs osseux, les mêmes effets que le traitement initial (Figure 1a).

● ● ● ● ● Dénosumab : résultats sur la densité minérale osseuse (DMO)

> Dans l'étude de Phase II sus-décrite, une augmentation significative versus placebo de la DMO lombaire était observée avec toutes les doses de denosumab. La poursuite de l'étude à 24 mois a confirmé l'efficacité du denosumab sur la DMO à tous les sites de mesure⁽²²⁾. L'arrêt du traitement par le dénosumab entre le 24^{ème} et le 36^{ème} mois s'est accompagné d'une chute de la DMO accompagnant la remontée des marqueurs de résorption osseuse au niveau pré-thérapeutique. Sa reprise

au 36^{ème} mois, jusqu'au 48^{ème} mois s'est accompagnée d'un retour de la DMO (et des marqueurs osseux) au niveau observé avant l'arrêt du traitement (Figure 1b)⁽²³⁾. La dose de 60 mg tous les 6 mois qui s'est révélée la plus efficace sur la DMO fémorale et radiale, sans gain supplémentaire à dose plus élevée, a été choisie pour les études de phase III.

La DMO a significativement augmenté sous denosumab versus placebo à tous les sites de mesure. Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour déceler des différences entre les groupes de traitement, l'augmentation de DMO sous denosumab était comparable à celle observée sous alendronate à tous les sites de mesure (à l'exception de la dose

minimale testée), plus forte sous dénosumab au tiers distal du radius et à la hanche (Figure 2).⁽²¹⁾

> **L'étude DEFEND** (« *Denosumab Fortifies Bone Density* ») est une étude randomisée contre placebo menée chez 332 femmes ménopausées, à DMO basse (T-score lombaire entre -1 et -2.5 DS), non traitées depuis au moins 5 ans. Elle a évalué les effets sur la DMO du dénosumab à la dose de 60 mg en sous-cutané tous les 6 mois, en association à du calcium et de la vitamine D⁽²⁴⁾. Une augmentation significative de la DMO à 2 ans est observée sous dénosumab, comparé au placebo, à tous les sites de mesure : 6.5% *versus* -0.6% pour la DMO lombaire ; +3.2% *versus* -1.1% pour la DMO fémorale ; +1.4% *versus* -2.1% pour la DMO radiale ($p < 0.0001$).

Une analyse en QCT (quantitative computed tomography) pratiquée dans cette étude a montré une augmentation significative du volume osseux du radius distal ($p < 0.01$), de la section osseuse et de l'épaisseur corticale du fémur.

> **L'étude DECIDE** (« *Determining Efficacy Comparison of Initiating Denosumab versus alendronate* ») est une étude multicentrique, randomisée en double-aveugle contre l'alendronate, menée chez 1180 femmes

ménopausées à DMO basse (T score < -2.0 DS au rachis lombaire ou à la hanche). Elle a comparé l'efficacité et la tolérance du dénosumab à celles de l'alendronate, les patientes étant randomisées pour recevoir le dénosumab en injections sous-cutanées (60 mg tous les 6 mois + un placebo oral, 1 cp/semaine ($n = 594$) ou l'alendronate per os (70 mg par semaine) + une injection de placebo en sous-cutané tous les 6 mois ($n = 595$)⁽²⁵⁾. L'augmentation de la DMO s'est révélée plus importante sous dénosumab que sous alendronate à un an, notamment au niveau fémoral : +3.5% *versus* +2.6% ($p < 0.0001$) à la hanche ; +0.6% au col fémoral ; +1.0% au trochanter ; +1.1% au rachis lombaire ; +0.6% au poignet ($p < 0.0002$ pour tous les sites). La réduction des marqueurs osseux était plus importante sous dénosumab que sous alendronate.

Des résultats comparables ont été observés dans une autre étude randomisée *versus* placebo menée chez 252 femmes ménopausées sous anti-aromatase pour un cancer du sein hormonodépendant, traitées par placebo ($n = 125$) ou dénosumab à la dose de 60 mg tous les 6 mois ($n = 127$). Dans chacun des sous-groupes analysés, fonction des différents facteurs susceptibles d'influencer la DMO (durée et type d'inhibiteur de

l'aromatase, prise de tamoxifène, âge, date de la ménopause, index de masse corporelle, T-score), le dénosumab augmente la DMO *versus* le placebo à tous les sites de mesure ($p < 0.05$)⁽²⁶⁾.

> **L'étude STAND** (« *Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab* ») avait pour objectif d'évaluer les effets sur la DMO du switch de l'alendronate au dénosumab chez 504 femmes ostéoporotiques traitées pendant plus de 6 mois par alendronate (avec une médiane de 36 mois) dont 251 ont poursuivi leur traitement par alendronate à la dose de 70 mg/semaine et 253 ont reçu du dénosumab à la dose de 60 mg en sous-cutané tous les 6 mois. Une augmentation plus importante de la DMO au rachis lombaire, à la hanche et au col fémoral et une réduction significative des CTX sériques ont été observées dans le groupe Denosumab comparé au groupe Alendronate. Cette étude de « switch » montre un gain supplémentaire de masse osseuse chez des patientes préalablement traitées par bisphosphonates et suggère que le mécanisme d'inhibition du remodelage osseux du dénosumab diffère de celui des bisphosphonates⁽²⁷⁾.



Dénosumab : résultats sur les fractures ostéoporotiques

> **L'étude FREEDOM** (« *Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months* »), récemment publiée, est l'étude pivotale de phase III, randomisée en double-aveugle contre placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité anti-fracturaire et la tolérance du dénosumab⁽²⁸⁾. Dans cette étude multicentrique, 7868 patientes âgées de 60 à 90 ans (âge moyen 72.3 ans), ostéoporotiques (définies par une baisse de la DMO avec un T-score lombaire ou fémoral < -2.5

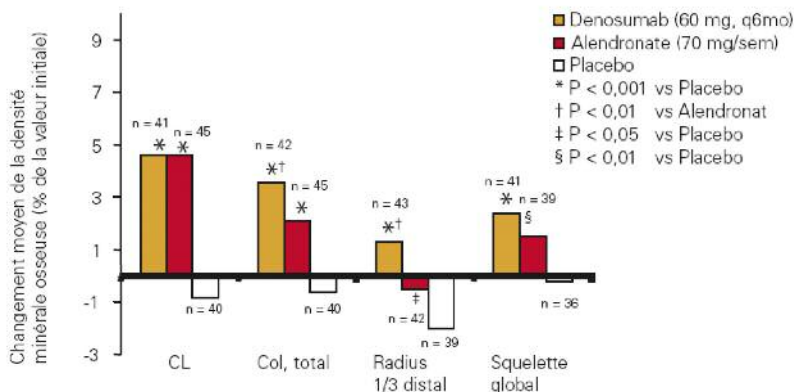


Figure 2 : Effets comparés sur la DMO à 12 mois de l'administration de dénosumab 60 mg en injections sous-cutanées tous les 6 mois, d'alendronate à la dose de 70 mg per os, une fois par semaine, ou d'un placebo chez des femmes ménopausées ostéopéniques.

DS mais > -4 DS), dont 23% avaient une fracture vertébrale prévalente, ont été randomisées pour recevoir le dénosumab en injections sous-cutanées (60 mg tous les 6 mois) ou un placebo, associé à 1 gramme de calcium et 400 à 800 UI de vitamine D par jour pendant 36 mois. Le critère principal d'évaluation était la réduction du risque de fractures vertébrales, les critères secondaires la réduction du risque de fractures non vertébrales et de fractures du col fémoral.

Le dénosumab a réduit de 68% par rapport au placebo le risque de nouvelles fractures vertébrales : 2.3% sous dénosumab *versus* 7.2% sous placebo (risque relatif = 0.32 ; intervalle de confiance à 95% = 0.26 – 0.41 ; $p < 0.0001$). Cette réduction étant significative dès la première année (-61%)⁽²⁹⁾. *Versus* placebo, le dénosumab a également réduit de 40% le risque de fractures de hanche (0.7% sous dénosumab *versus* 1.2% sous placebo ; risque relatif = 0.60 ; intervalle de confiance à 95% = 0.37 – 0.97 ; $p = 0.04$) et de 20% le risque de fractures non vertébrales (6.5% sous dénosumab *versus* 8% sous placebo ; risque relatif = 0.80 ; intervalle de confiance à 95% = 0.67 – 0.95 ; $p = 0.01$).

● ● ● ● ● Effets extra-osseux et tolérance du dénosumab

Les différentes études randomisées n'ont pas montré de différence significative dans la fréquence des effets secondaires, des effets secondaires sérieux et des arrêts de traitement pour effets secondaires observés sous denosumab et sous placebo.

De même, elles n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer, de fibrillation auriculaire, de maladie cardiovasculaire, de retard de consolidation, d'insuffisance rénale, de fracture de la diaphyse fémorale ou d'ostéonécrose

de la mâchoire sous dénosumab comparativement au placebo.

Dans l'étude comparative *versus* placebo et alendronate, le taux de sorties d'étude a été de 2.2% sous placebo, 2.9% sous denosumab et 6.4% sous alendronate. Après 48 mois de traitement, le taux d'effets secondaires sévères était respectivement de 10.9%, 17.8% et 17.4% sous placebo, denosumab et alendronate.

En ce qui concerne les risques infectieux, il n'y avait pas de différence significative dans le taux des infections survenues sous denosumab (52.9%) et sous placebo (54.4%). Concernant les infections cutanées, la différence n'était pas significative entre les 2 groupes (1.2% sous denosumab et 0.9% sous placebo). Cependant, le taux d'infections cutanées (cellulites et érysipèles) qualifiées de sévères pour avoir nécessité une hospitalisation était significativement différent entre les 2 groupes (0.3% dans le groupe denosumab *versus* 0.1% dans le groupe placebo ; $p = 0.002$). Quatre infections opportunistes ont été observées dans l'étude FREEDOM sous dénosumab *versus* 3 sous placebo.

Par ailleurs dans l'étude Freedom, il est rapporté une fréquence plus importante d'eczéma (3.0% sous dénosumab *versus* 1.7% sous placebo ; $p < 0.001$) et de flatulence (2.2% *versus* 1.4% ; $p = 0.008$) mais un nombre moins important de chutes (4.5% *versus* 5.7% ; $p = 0.02$) et de commotion cérébrale (0.1% dans le groupe denosumab et 0.3% dans le groupe placebo). Les chutes considérées ont exclues celles survenues le même jour de la fracture. Dans l'étude DEFEND, l'incidence d'épisodes infectieux était comparable entre les deux groupes (60.4% dans le groupe denosumab et 61.2% dans le groupe placebo), mais le nombre d'infections ayant nécessité une hospitalisation était plus important sous denosumab : 8 patientes (4.9%) *versus* 1 patiente (0.6%). Ces infections étaient variées et habituelles à cet âge. Elles étaient caractérisées par une hospita-

lisation non compliquée de 1 à 6 jours et ont répondu normalement au traitement antibiotique standard. Aucune infection opportuniste n'a été rapportée.

Dans l'étude FREEDOM, 17 décès ont été observés sous dénosumab (1.8%) *versus* 90 (2.3%) sous placebo ($p = 0.08$).

Si quelques cas d'apparition transitoire d'anticorps anti-dénosumab ont été observés, surtout aux fortes doses de 3 mg/kg, il n'est pas rapporté d'anticorps neutralisants persistants à un taux significatif, sous traitement. Si quelques cas d'hypocalcémie transitoire avec augmentation de la parathormone ont été signalés sous dénosumab mais dans l'étude FREEDOM, leur fréquence est nulle dans le groupe dénosumab et de 0.1% dans le groupe placebo. Il n'a pas été observé de variation significative de la NFS ni du taux d'immunoglobulines.

La tolérance locale s'est révélée excellente avec de rares cas de sensations de brûlure et d'éruptions cutanées localisées au point d'injection, avec une fréquence comparable à celle observée sous placebo.

Les résultats de l'analyse des biopsies osseuses sous traitement n'ont pas encore été publiés : la tolérance osseuse au long cours du dénosumab doit être évaluée compte tenu du freinage important du remodelage osseux sous traitement.

● ● ● ● ● Place du denosumab dans la prise en charge de l'ostéoporose

L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique : en France, une femme sur trois et un homme sur cinq sont concernés par le risque de fractures ostéoporotiques associées à une mortalité et à une morbidité accrues puisque 20% des patients affectés d'une fracture du col fémoral décèdent

dans l'année suivant la fracture sans oublier le retentissement majeur sur la qualité de vie des fractures vertébrales et non vertébrales source d'un risque accru de dépendance et d'institutionnalisation⁽³⁰⁾.

De nombreux traitements anti-ostéoporotiques ont fait la preuve de leur efficacité dans la réduction du risque de fractures vertébrales et non vertébrales (alendronate, risédronate, ranélate de strontium, acide zolédronique, téraparatide) ou vertébrales (raloxifène, ibandronate).

Ils appartiennent à trois classes de médicaments : les agents anti-ostéoclastiques (SERMs et bisphosphonates), les agents anabolisants ou ostéofor-mateurs (téraparatide) et les agents découplants (ranélate de strontium). Le denosumab s'annonce comme un nouveau traitement prometteur, original par son mécanisme d'action ciblé (régulation du remodelage osseux et du couplage formation – résorption), et par son efficacité sur les fractures vertébrales et non vertébrales, notamment sur la fracture du col

fémoral. Ce traitement, bien toléré, est intéressant par son mode d'administration en une injection sous-cutanée tous les 6 mois, commode par rapport aux traitements injectables en sous-cutané mais quotidiens ou annuels, mais par perfusion intraveineuse comme aux traitements oraux mais de moindre espacement (hebdomadaires ou mensuels). Il est susceptible d'améliorer l'observance et l'adhésion au traitement, un des problèmes thérapeutiques majeurs posés par la maladie⁽³¹⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement Online. March 27-29, 2000; 17: 1-36.
2. Garcia Palacios V, Robinson LJ, Borysenko CW, et al. Negative regulation of RANKL-induced osteoclastic differentiation in RAW264.7 Cells by estrogen and phytoestrogens. *J Biol Chem* 2005; 280:13720-7.
3. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328:688-96.
4. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16:348-60.
5. Lewiecki EM. Denosumab update. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 (6 Mai)
6. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitometry* 2008; 11: 325-38.
7. Atkinson JE, Cranmer P, Mohr S, et al. Bone mineral density is increased following monthly administration of AMG 162 in cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2003; 18:596.
8. Miller PD. Denosumab: anti-RANKL antibody. *Curr Osteoporosis Rep*. 2009 Mar; 7(1):18-22.
9. Sutherland KA, Rogers HL, Tosh D, et al. RANKL increases the level of Mcl-1 in osteoclasts and reduces bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis in vitro. *Arthritis Res Ther*. 2009 Apr 30; 11(2):R58.
10. Ichinose Y, Tanaka H, Inoue M, et al. Osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin reduced bone loss induced by mechanical unloading. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 338-43.
11. Kodama Y, Nakayama K, Fuse H, et al. Inhibition of bone resorption by pamidronate cannot restore normal gain in cortical bone mass and strength in tail-suspended rapidly growing rats. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1058-67.
12. Gerstenfeld LC et al. Comparison of Effects of the Bisphosphonate Alendronate Versus the RANKL Inhibitor Denosumab on Murine Fracture Healing. *J Bone Miner Res* 2009, 24: 196-208.
13. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2645-68.
14. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1059-66.
15. Peterson MC, Stouch BJ, Chen D, et al. AMG 162 maintains serum concentration for up to 9 months following a single subcutaneous dose in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2003; 18:5166.
16. Peterson MC, Stouch BJ, Chen D, et al. AMG 162, a fully human monoclonal antibody against receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL), rapidly and profoundly suppresses bone resorption in cynomolgus monkey IBMS/JSBMR Joint Meeting. Osaka, Japan; 2003.
17. Atkinson JE, Cranmer P, Mohr S, et al. Bone mineral density is increased following monthly administration of AMG 162 in cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2003; 18:596.
18. Ominsky M, Schroeder J, Smith SY, et al. Denosumab (AMG 162, a fully human RANKL antibody) increases cortical and cancellous bone mass and density in aged ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2006; 21:572.
19. Ominsky MS, Schroeder J, Smith SY, et al. Denosumab (AMG 162), a fully human RANKL antibody, improves cortical and cancellous bone mass and bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2007; 22(Suppl 1):S23.
20. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1059-66.
21. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-31.
22. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-Year Treatment With Denosumab (AMG 162) in a Randomized Phase 2 Study of Postmenopausal Women With Low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1832-41.
23. Miller P, Bolognese M, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers: 48-month results. *J Bone Miner Res* 2007; 22(Suppl 1):S58. Abstract 1205.
24. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149-2157.
25. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res* 2008 (3 septembre)
26. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 2009 (24 mars).
27. Ch. Roux et al. Assessment of bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with osteoporosis transitioned from alendronate to denosumab. (OC22)
28. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20; 361(8):756-65.
29. Cummings SR, McCung MS, Christiansen C, et al. A Phase III study of the effects of Denosumab on vertebral, nonvertebral and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM Trial. *J Bone Miner Res* 2008 (12-16 septembre); Abstract 1286 (S80).
30. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J med* 1997; 103:12-9.
31. McCombs JS, Thiebaud P, Laughlin-Miley C, et al. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004; 48: 271-87.

ASBMR 2009 – Morceaux choisis (II)

ISABELLE LEGROUX-GEROT

Service de Rhumatologie, CHU Lille



Activité physique, apports calciques, vitamine D

T. Chevalley et al. (abst 1067) ont étudié l'impact de l'activité physique et de la ration protéique avant la puberté et 7 à 8 ans plus tard sur la DMO et sur la microarchitecture osseuse. Il avait été démontré que des rations élevées de protéines permettaient d'avoir une influence positive sur le contenu minéral osseux. Il en était de même pour l'activité physique chez des garçons en phase prépubertaire. Le pic de masse osseuse dépend surtout de facteurs génétiques 60 à 70 % et le reste est surtout représenté par l'activité physique et la nutrition. Cette étude a été réalisée chez 176 garçons qui ont bénéficié d'une mesure du CMO par DXA initialement à l'âge de $7,4 \pm 0,4$ ans puis réévalués à $15,2 \pm 0,5$ ans. Une étude de la microarchitecture sur le tibia distal a été réalisée par HR-pQCT à l'âge de 12,5 ans. La cohorte était divisée en 4 groupes en fonction de la moyenne de l'activité physique et de la ration calcique évaluée à 7,4 ans. Les enfants qui avaient une activité physique élevée et une ration calcique élevée à 7,4 ans avaient un Z score au col fémoral plus important par rapport au groupe le plus faible et cette différence se retrouvait à 15,2 ans. L'effet positif de la ration calcique et de l'activité physique sur la taille osseuse était corroboré par une augmentation significative du Z-score sur la section mesurée sur le tibia distal. Ceci était également retrouvé pour la mesure du périmètre périosté du nombre de trabéculaires et de la surface également trabéculaire.

Ce travail confirme la notion de l'impact positif de la ration calcique et de l'activité physique avant la puberté sur la DMO et sur l'architecture osseuse.

Une étude réalisée par H Bischoff-Ferrari et al. a étudié le retentissement de l'activité physique et de doses fortes en vitamine D sur le nombre de chutes et de réhospitalisation après une fracture de hanche (abst 1097).

Le programme d'exercices physiques comportait 1 heure par jour réalisée lors de l'hospitalisation après la fracture puis un programme d'entraînement également à domicile comparé à un programme standard, soit 30 mn/j pendant la phase d'hospitalisation et aucun programme d'activité physique lors du retour à domicile. La vitamine D était dosée soit à 2000 U/j versus 800 U/j de vitamine D3 + 1 g de calcium.

Sur les 12 mois de suivi ont été comparés les différents groupes thérapeutiques. Cette étude a inclus 173 femmes (âge moyen 84 ans) présentant une fracture récente du col du fémur. 77 % habitaient en communauté et 51 % des patients avaient des carences sévères en vitamine D < 30 nmol/L.

Les auteurs ont rapporté 212 chutes avec un score de 1,43 chutes par patient-années et 74 patients ont bénéficié d'une réhospitalisation.

Le programme d'activité physique a permis de réduire le nombre de chutes de 25 %, ce qui était significatif sur les

12 mois mais est sans effet sur le taux de réhospitalisation.

Une supplémentation en vitamine D de 2000 U par rapport à 800 U/j réduit le nombre de réhospitalisation de façon significative 39 %, mais est sans effet sur le nombre de chutes.

En conclusion, le programme d'entraînement physique et la supplémentation en vitamine D à 2000 U/j semblent des compléments bénéfiques pour diminuer le nombre de chutes et le nombre de réhospitalisations après une fracture de hanche.

Dans une étude randomisée contrôlée australienne (abst 1241), les auteurs ont évalué l'intérêt d'une exposition solaire pour réduire le déficit en vitamine D et donc le risque de chutes chez les sujets âgés. Ils ont inclus 602 sujets vivant en maison médicalisée et recevant ou non une augmentation de l'exposition naturelle au soleil par 30 à 40 mn d'exposition UV supplémentaire par jour (avec ou sans supplémentation calcique : caltrate 600 mg). L'exposition solaire comportait les bras, le visage et les mains de 9h30 à 10h, 5 fois par semaine. La moyenne d'âge était de 86,4 ans dans les 3 groupes : UV seul (n=190), UV + Ca (n=207) et témoins (n=205). Ces groupes étaient comparables en termes de chute dans les 12 derniers mois, d'antécédent fracturaire, sexe ratio (70,9 % de femmes) et poids.

Le taux médian de vitamine D était bas dans les 3 groupes (UV = 36,2 nmol/l ; UV+Ca = 31,1 nmol/l et témoins = 33,2 nmol/l).

Les taux de PTH étaient respectivement de 59,6 pg/ml ; 63,2 pg/ml et 58 pg/ml. Pendant les 12 mois de suivi, 988 chutes sont survenues et 50 fractures avec traumatisme mineur.

La compliance à l'exposition solaire était en général faible avec un taux d'abandon de plus de 50 % à 48 semaines.

En analyse en intention de traiter on ne retrouvait pas d'effet bénéfique de la surexposition solaire sur le risque de chutes après ajustements par différents paramètres. Cependant, chez les sujets atteignant plus de 130 sessions par an, le risque de chutes était significativement réduit par rapport aux contrôles et on ne retrouvait pas d'effet supplémentaire de la supplémentation calcique. L'augmentation du taux de vitamine D était plus importante dans le groupe traité surtout UV+Ca mais sans attendre la significativité et restant malgré tout inférieur à 40 ng/ml. En revanche le taux de PTH a diminué de façon significative dans le groupe UV+Ca ($p=0,001$) mais demeurant supérieur à 50 pg/ml.

En conclusion, l'augmentation de l'exposition solaire est effectivement intéressante pour diminuer la prévalence de la carence en vitamine D et le risque de chutes. Cependant, la compliance est en général faible, ce qui limite en fait les résultats de cette étude.

● ● ● ● ● L'ostéoporose masculine

M. Audran et al. (abst M0313) ont étudié la prévalence de l'ostéoporose masculine chez des hommes présentant des facteurs de risque clinique comme définis par l'HAS pour le remboursement de l'ostéodensitométrie osseuse.

L'étude a été réalisée chez 431 rhumatologues, chez 1 198 patients âgés de $66,6 \pm 12,2$ ans présentant un ou plus d'un critère pour le remboursement de l'ostéodensitométrie osseuse définie par l'HAS. Les critères étaient la présence de fractures vertébrales ou de fractures non traumatiques non vertébrales, un traitement par glucocorticoïdes au long cours, un hypogonadisme, un traitement par agonistes GnRH, une endocrinopathie, une ostéogénèse imparfaite. La DMO a été mesurée par DXA au rachis, au col du fémur ou à la hanche totale. L'ostéoporose était définie par un T-score $< -2,5$ à au moins une des régions d'intérêt en prenant comme référence une population d'hommes jeunes. La prévalence de l'ostéoporose a été évaluée cliniquement sur les facteurs de risque à 74,1 % et 19,3 % des patients avaient une masse osseuse basse. 53,3 % des patients souffraient de fractures vertébrales et 29,2 % de fractures non vertébrales. Le traitement par glucocorticoïdes avait été prescrit pour 28,7 % des patients et 6,6 % des patients étaient traités par agonistes de GnRH pour un cancer de prostate. Un hypogonadisme a été diagnostiqué chez 27 % des patients. Cinq patients présentaient une ostéogénèse imparfaite. Les autres facteurs de risque détectés étaient un alcoolisme et une intoxication tabagique pour 28,1 % et 42,9 % respectivement. Des rhumatismes inflammatoires comme une polyarthrite rhumatoïde ou une spondylarthropathie étaient retrouvés chez 12,5 % des patients, une pathologie pulmonaire chronique chez 16,1 %. Dans cette population, 95,7 % des patients satisfaisaient aux critères de remboursement de DXA. Les patients ostéoporotiques avaient des fractures vertébrales prévalentes et des fractures non vertébrales, un antécédent maternel de fractures de hanche, une prise insuffisante de calcium, un indice de masse corporelle inférieure à 25 kg/m², une insuffisance en vitamine D, une intoxication tabagique présente ou ancienne

et une prise de médicaments chronique. En conclusion, dans cette étude, le diagnostic d'ostéoporose était établi par les rhumatologues sur les facteurs de risque chez 74,1 % des patients. Une diminution de la DMO a été retrouvée chez 19,3%. Dans 95,7 % des cas, les critères de remboursement de la DXA étaient respectés. L'ostéodensitométrie osseuse est donc un examen tout à fait utile chez des patients masculins qui présentent des risques cliniques d'ostéoporose pour confirmer ce diagnostic et débiter une prise en charge thérapeutique adaptée.

Des études antérieures avaient démontrée que l'IGF-I était un déterminant majeur du pic de masse osseuse chez l'homme et que des taux bas étaient associés à une DMO basse chez l'homme. Dans une étude réalisée par C. Ohlsson et al. (1293), les auteurs ont montré que des taux sériques bas d'IGF1 augmentaient le risque de fractures chez les hommes. Cette étude a été réalisée à partir de la cohorte suédoise MrOS suédoise qui a inclus 2902 hommes âgés en moyenne de 75 ans suivis pendant 3,3 ans en moyenne. Ils ont étudié le taux d'IGF1 sérique et comparé au risque de fractures. L'IG1 était inversement proportionnel au risque de fractures. Pour les fractures de hanche, une diminution d'un écart-type augmentait le risque de 1,45 ; pour les fractures vertébrales cliniques 1,4 et pour les fractures non vertébrales ostéoporotiques 1,26. Cette augmentation du risque restait significative après ajustement à l'âge, taille poids et DMO au col du fémur.

● ● ● ● ● Graisse diabète et ostéoporose

Les patients âgés souffrant de diabète de type 2 sont à haut risque de fracture par rapport aux patients non diabétiques et ceci après ajustement à la DMO et

au poids. L'infiltration graisseuse des muscles mesurée par QCT prédit le risque de fracture de hanche. Des auteurs [1297] ont examiné l'association entre l'infiltration graisseuse des muscles et le risque de fractures selon le statut glucidique chez des sujets âgés. Chez une cohorte de patients, âgés de 70 à 79 ans, ont été mesurés les glycémies, la masse grasse musculaire par QCT, la DMO à la hanche totale, l'indice de masse corporelle et le pourcentage de masse grasse. L'incidence des fractures non traumatiques était de 331 et le suivi de 8,2 ans. A baseline, 23,8 % des patients présentaient un diabète et 29,5% avaient des

perturbations du métabolisme glucidique. L'infiltration graisseuse des masses musculaires était supérieure chez les patients présentant un diabète par rapport à ceux présentant un métabolisme glycémique normal. Chez tous les participants, après ajustement à la BMD, on notait une association entre l'infiltration musculaire graisseuse et l'augmentation du risque de fractures cliniques. Cependant, l'association entre l'infiltration graisseuse et les fractures en général n'était pas significativement différente selon les statuts glucidiques des patients. Comme cela avait déjà été rapporté dans cette population, le diabète était associé à

une augmentation du risque de fractures par rapport aux patients présentant un métabolisme glycémique normal et ceci après ajustement à la DMO de la hanche. L'augmentation du risque était de 1,34 (IC 95 % = 1 – 1,79). L'infiltration graisseuse des masses musculaires prédit l'incidence de fractures chez les patients adultes âgés. Cependant, cette infiltration graisseuse est également plus importante chez les sujets diabétiques mais il n'a pas été démontré dans cette étude que celle-ci contribue à l'augmentation du risque de fractures dans cette population. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Analyse d'article : étude COMET

PASCAL HILLIQUIN

Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes.

L'étude COMET est un essai randomisé, en double aveugle, d'une durée totale de 24 mois, réalisé chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (PR) évoluant depuis moins de 2 ans, et naïfs de méthotrexate (MTX). Au cours de la 1^{ère} année de l'étude, les patients ont été randomisés pour recevoir le MTX seul (n=268) ou l'association MTX-étanercept (50 mg/semaine, n=274). Au cours de la 2^{ème} année de l'étude, les patients traités initialement par le MTX seul ont été randomisés pour poursuivre le MTX seul (M/M ; n = 99) ou recevoir l'association MTX-étanercept (M/EM ; n = 90) ; ceux traités la 1^{ère} année par MTX-étanercept ont poursuivi ce traitement (EM/EM ; n = 111) ou ont été traités par l'étanercept seul (EM/E ; n = 111). Les objectifs principaux de l'étude à 2 ans étaient la rémission évaluée par le DAS 28 et l'absence de progression radiographique selon le score total de Sharp modifié.

L'âge moyen était de 51 ans ; la population à l'étude était composée de 73% de femmes. La moitié des patients avaient au préalable reçu une corticothérapie et 21% un traitement de fond conventionnel. Les anticorps anti-CCP étaient présents dans 69% des cas. Le DAS 28 moyen à l'inclusion était de 6,5 et 92% des patients avaient un DAS 28 > 5,1, témoignant d'une forme active de PR ; le HAQ moyen était de 1,7 témoignant d'une forme sévère de PR. La durée d'évolution de la PR, qui devait être comprise entre 3 mois et 2 ans, était de 9 mois en moyenne.

L'analyse à 2 ans a inclus 398 patients pour les paramètres cliniques et 360

Emery P., Breedveld FC., van der Heijde D., Ferraccioli G., Dougados M., Robertson D. et al. Clinical remission and inhibition of radiographic progression with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in active, early rheumatoid arthritis: 2-year results from the COMET trial. *Ann Rheum Dis* 2009 (OP-0149).

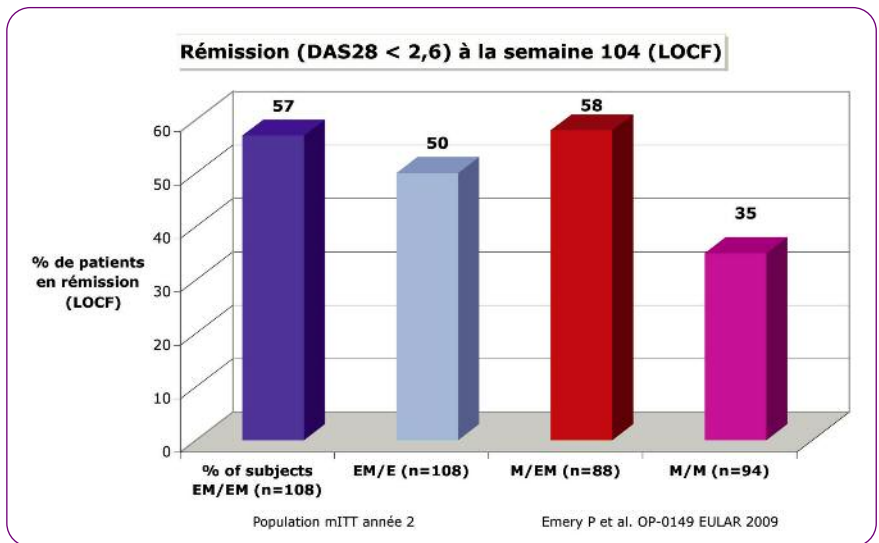


Figure 1

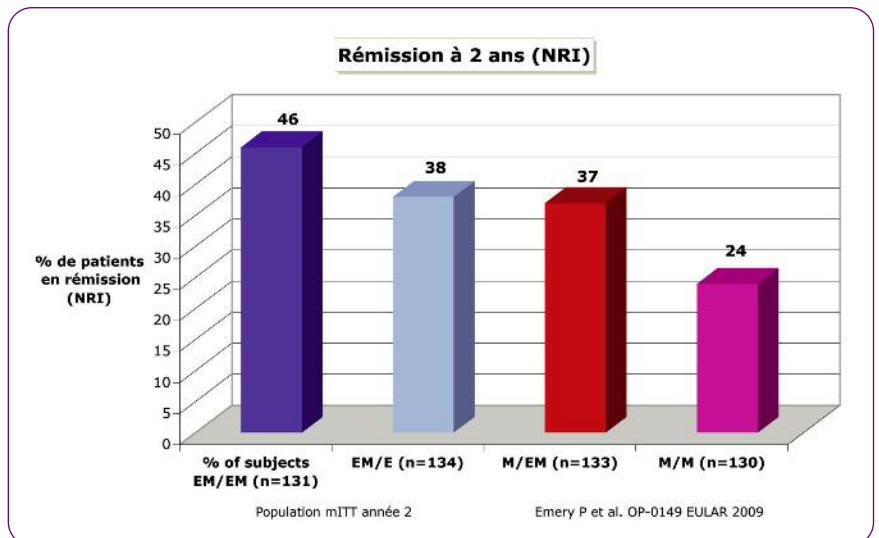


Figure 2

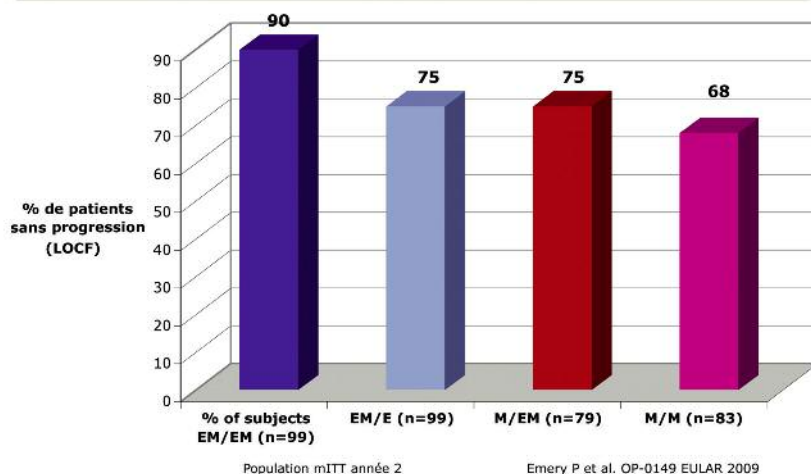
% patients sans progression radiologique (mSTS \leq 0,5) entre 52 et 104 semaines

Figure 3

pour l'évaluation radiographique. La proportion de patients ayant terminé les 2 ans de l'étude s'établit à 77% pour le groupe M/M, 82% pour M/EM, 84% pour EM/E et 94% pour EM/EM. Au terme de 2 ans, la proportion de patients en rémission était plus importante dans les 3 groupes traités par étanercept au

cours de la 2^{ème} année que dans celui ayant reçu le MTX en continu : EM/EM : 46% ; EM/E : 38% ; M/EM : 37% ; M/M : 24% (analyse NRI : non répondre imputation, $p < 0,05$) (Figure 1). L'analyse en intention de traiter donne respectivement des proportions de 57, 50, 58 et 35%.

L'absence de progression radiographique était statistiquement plus importante chez les patients ayant reçu pendant 2 ans l'association MTX + ETN (90%) que dans les 3 autres groupes : EM/E : 75% ; M/EM : 75% ; M/M : 68% ($p < 0,01$) (Figure 3).

Aucun événement indésirable inattendu n'a été constaté au terme des 2 ans de l'étude. La proportion d'événements indésirables graves était semblable dans les 4 groupes de traitement.

En conclusion

Dans cette population de PR récentes, l'association en continu MTX + ETN garantit les meilleurs résultats à 2 ans, en particulier sur le plan structural. L'instauration différée de l'étanercept après un an de traitement par méthotrexate en monothérapie est plus efficace en terme de rémission clinique et de non progression radiologique que le méthotrexate reçu en monothérapie pendant 2 ans. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Congrès
Pré-programme

F.R.I.F.

8^{ème} Congrès de la Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

Avec la participation de la Région Aquitaine

Président : Paul H. Benamou

Vendredi 5 et Samedi 6 Février 2010

A l'Automobile Club de France, 6 Place de la Concorde - 75008 Paris

Sous le Parrainage de la SFR



Sous le haut patronage de Mme Roselyne Bachelot-Narquin,
Ministre de la Santé et des Sports

Vendredi 5 et Samedi 6 Février 2010

F.R.I.F.

8^{ème} Congrès de la Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

Bulletin d'inscription

Participation gratuite - Inscription obligatoire

A renvoyer par fax au : 01 44 54 33 59
par courrier à JBH Santé : 53, rue de Turbigo - 75003 Paris
ou par e.mail : la@jbhsante.fr

Nom :

Prénom :

Adresse :

CP - Ville :

Tél :

E.mail :

Participera :

☐ Vendredi soir et Samedi ☐ Samedi uniquement ☐ Dîner du samedi

☐ Accompagnant(e)

Une participation de 80 euros est demandée pour l'accompagnant(e)
au Dîner (chèque à joindre au bulletin d'inscription)

☐ Rhumatologues provinciaux : si vous l'acceptez (cochez),
nous pourrions transmettre votre bulletin à nos partenaires
qui inviteraient des rhumatologues à ce Congrès en vue d'une éventuelle prise en charge.
Merci de noter que ceci n'équivaut pas à une promesse de prise en charge.

Agrément du Conseil National de Formation
Médicale Continue
N° 100003 (délégation ARHS)



Vendredi 5 Février 2010 soirée

◆ 20h00 Accueil - Enregistrement

◆ 20h30 > **Symposium
Ostéoporose**

avec le soutien institutionnel de AMGEN

Modérateurs :

Pr. Philippe Orcel et Pr. Patrice Fardellone

**Physiologie osseuse et traitement de
l'ostéoporose post-ménopausique :
Agir en connaissance de cause !**

Pr. Patrice Fardellone (Amiens),
Pr. Marie-Christine De Vernejoul (Lariboisière),
Dr. Mickaël Rousière (St Antoine),
Dr. Pierre Khalifa (Paris)

22h00 **Cocktail dînatoire**

Samedi 6 Février 2010

8h00 Accueil - Enregistrement - Pause café - Visite de l'exposition

◆ 8h50 > Introduction du Président

Dr. Paul H. Benamou

◆ 9h00 > Sujets d'actualité

- Myélopathie cervicarthrosique – Quelle chirurgie ?
- Hyperparathyroïdies primitives et secondaires (diagnostic différentiel)

Modérateur : *Dr. François Schoux*

Pr. Yves Keravel

Dr. Catherine Cormier

◆ 9h40 > Pathologie microcristalline en dehors de la goutte

Modératrice : *Dr. Lydia Arabian*

Pr. Thomas Bardin

10h10 - 10h40 Pause café - Visite de l'exposition

◆ 10h40 > Maladie de Paget en 2010

Modérateur : *Dr. Michel Clemençon*

Pr. Maurice Audran

◆ 11h00 > Arthrose

- Tissu osseux et cartilage
- Perspectives d'avenir dans le traitement de l'arthrose

Modérateur : *Dr. Emmanuel Maheu*

Pr. Patrice Fardellone

Pr. Xavier Chevalier

◆ 12h00 > Spondylarthropathies

- Caractéristiques du rhumatisme psoriasique

Modérateur : *Dr. Yves Degueurce*

Pr. Bernard Fournié

◆ 12h30 > Sclérodermie

Modérateur : *Dr. Xavier Grapton*

Pr. Yannick Allanore

13h00 Cocktail déjeunatoire au sein de l'exposition

◆ 14h00 > Polyarthrite Rhumatoïde :

- Nouveautés thérapeutiques
- Caractéristiques des polyarthrites du sujet âgé
- Dépistage des tuberculoses latentes

Modératrice : *Dr. France Lecoq*

Pr. Thierry Schaefferbeke

Pr. Jean-Marie Le Parc

Pr. Michel Aubier

◆ 15h30 > Ostéoporose

- Que faire devant une ostéoporose qui évolue défavorablement sous traitement ?
- Ostéoporoses inflammatoires : mode d'action différentiel
- Ostéoporose : quelle place pour les cyphoplasties ?

Modérateur : *Dr. Paul Hubert Benamou*

Pr. Erick Legrand

Dr. Karine Briot

Dr. Caroline Parlier-Cuau

16h30 - 17h00 Pause café - Visite de l'exposition

◆ 17h00 > 2 Ateliers interactifs en parallèle

Amphithéâtre

Modérateur : *Dr. Yves Degueurce*

Pr. Olivier Chosidow

- Peau et anti TNF α

Salle Panhard

- Prévention primaire et secondaire des fractures de l'ESF

Dr. Bernard Verlhac, Dr Jean-Laurent Le Quintrec

◆ 17h45 > Orthopédie

- Descellement des prothèses de hanche : clinique, imagerie, traitement
- Chirurgie du pied diabétique

Modérateur : *Dr. Bernard Morand*

Dr. Gérard Morvan, Dr. Patrick Mamoudy

Pr. Marino Delmi (Genève)

◆ 18h45 > Informations professionnelles et/ou syndicales

Modérateur : *Dr. Jacques Henri Julié*

- « Qu'avez-vous obtenu pour les rhumatologues au cours des négociations ? »

Dr. Djamel Dib (FMF) - Dr. Vincent Diebolt (SNMR) - Dr. Christian Jeambrun (SML) - Dr. Jean-François Rey (U.ME.SPE)

19h30 Cocktail et dîner de clôture