

RéfleXions

Rhumatologiques

128

avril
2010
Tome 14

Pathologie inflammatoire
Polyarthrite rhumatoïde
et spondylarthropathies.
Nouveaux anti-TNF α :
certolizumab péglol et golimumab

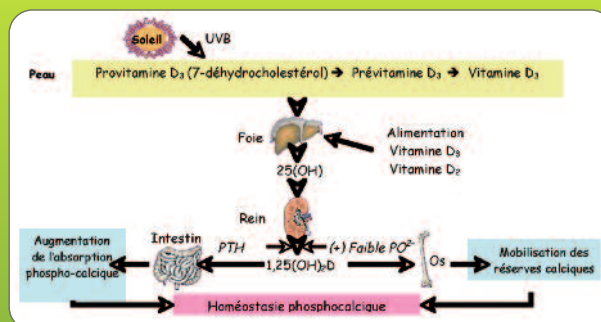
Pathologie osseuse
Que peut-on mesurer en DXA
en dehors de la DMO ?

Douleur
Une nouvelle voie très prometteuse
dans le traitement des douleurs
chroniques en rhumatologie :
le blocage de l'action
du Nerve Growth Factor

Arthrose
Les compléments alimentaires
dans l'arthrose

Dossier

Vitamine D



Coordination scientifique :
Karine Briot

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est connue de longue date et il existe un grand nombre de publications récentes issues d'études observationnelles sur son rôle éventuel dans des pathologies diverses (fonction musculaire, cancers, arthrose, infections, rhumatismes inflammatoires, maladies cardio-vasculaires).

Vitamine D

L'administration de vitamine D exerce des effets positifs sur le risque de fracture, la fonction musculaire et sur la réduction du risque de chutes. Des études observationnelles suggèrent une association entre concentrations élevées de vitamine D et réduction de certains cancers, du risque d'infections, de maladies inflammatoires et de maladies cardio-vasculaires, mais il n'existe cependant pas suffisamment de données fournies par des essais randomisés pour prouver qu'il s'agit de liens de causalité.

La mesure de la concentration sérique de la 25hydroxy-vitamine D (25OH-vit D) est aujourd'hui une méthode très fiable pour évaluer les réserves à l'échelon individuel. Néanmoins, des questions persistent dans la pratique clinique quotidienne. Une concentration de 25OH-vit D d'au moins 30 ng/ml (75 nmol/l) est recommandée pour obtenir les effets osseux, mais des taux supérieurs pourraient être nécessaires pour observer les effets extra-osseux. Des questions demeurent également sur les modalités de supplémentation en vitamine D : choix de la dose et de la forme (D3 ou D2), rythme d'administration (quotidien, hebdomadaire ou mensuel), voie d'administration et modalités de surveillance de la supplémentation.

Bulletin d'abonnement

Réflexions Rhumatologiques

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

► Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

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

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 :

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Othmane MEJJAD, Rouen
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISSET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	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

Imprimerie GYSS
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0112 T 81080
Dépôt légal : 2^{ème} trim. 2010

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

S O M M A I R E

3 Editio : Vitamine D ————— Karine Briot

DOSSIER

VITAMINE D

- 7 Statut vitaminique D optimal - définition et maintien ————— Karine Briot
12 Effets osseux et musculaires de la vitamine D ————— Karine Briot
15 Effets extra-osseux de la vitamine D (hors muscle) ————— Karine Briot

PATHOLOGIE OSSEUSE

- 21 Que peut-on mesurer en DXA en dehors de la DMO ? ————— J. Fechtenbaum, K. Briot, S. Kolta, Ch. Roux

DOULEUR

- 25 Une nouvelle voie très prometteuse dans le traitement des douleurs chroniques en rhumatologie : le blocage de l'action du Nerve Growth Factor ————— Jean-Marie Berthelot

PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE

- 29 Polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies. Nouveaux anti-TNF α : certolizumab pégol et golimumab — S. Guis, C. Charpin

ARTHROSE

- 31 Les compléments alimentaires dans l'arthrose ————— Pascal Hilliquin

RÉFLEXIONS D'ARTISTES

- 34 Piem : La douleur à-bras-le-corps ————— Patrick Sichère

14, 35 RENCONTRES...

35 LU POUR VOUS

3 ABONNEMENT

Auto-évaluation

VITAMINE D

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 19

1 Parmi les propositions suivantes concernant l'efficacité antifracturaire de la supplémentation en vitamine D, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- elle concerne la réduction des fractures du col du fémur;
- ☐ B- elle concerne la réduction des fractures vertébrales;
- ☐ C- elle est observée avec et sans calcium ;
- ☐ D- elle suppose des doses de 400 UI/jour de vitamine D;
- ☐ E- elle est dose dépendante.

2 Parmi les propositions suivantes concernant l'effet de la vitamine D sur la fonction musculaire, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- il est lié à l'effet de la 1,25(OH)₂-vit D sur le muscle ;
- ☐ B- il porte surtout sur une amélioration de la force musculaire ;
- ☐ C- il permet de réduire significativement le risque de chutes ;
- ☐ D- il est dose-dépendant.

3 Parmi les propositions suivantes concernant les effets extra-osseux de la vitamine D, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- ils résultent de l'action de la 1,25(OH)₂-vit D sur les cellules de l'organisme ;
- ☐ B- ils sont observés pour des concentrations de vitamine D comprises entre 20 et 30 ng/ml ;
- ☐ C- ils sont bien établis par des études interventionnelles pour les maladies cardio-vasculaires et les infections virales ;
- ☐ D- ils ne sont actuellement bien prouvés que pour les effets sur la fonction musculaire et la réduction du risque de chutes.

4 Parmi les propositions suivantes concernant la synthèse de vitamine D par la peau sous les effets des rayons ultra-violet B (UVB), laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- elle est la principale source de vitamine D ;
- ☐ B- elle est diminuée chez les sujets âgés ;
- ☐ C- elle est augmentée chez les sujets de peau noire ;
- ☐ D- elle est largement diminuée par l'usage des crèmes solaires.

5 Parmi les propositions suivantes concernant la concentration optimale de vitamine D, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- elle est reflétée par la mesure de la concentration de 1,25(OH)₂-vit D ;
- ☐ B- elle doit être d'au moins 30 ng/ml (75 nmol/l) ;
- ☐ C- elle est facile à atteindre avec l'exposition solaire et les apports alimentaires ;
- ☐ D- elle est la concentration pour laquelle il existe des effets favorables en particulier pour le risque de cancer et de maladie inflammatoire ;
- ☐ E- elle doit être mesurée chez les sujets à risque d'ostéoporose.

6 Parmi les propositions suivantes concernant la correction de l'insuffisance en vitamine D par vitamine D exogène, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- elle est aussi efficace avec la vitamine D₂ qu'avec la vitamine D₃ ;
- ☐ B- elle est très influencée par la masse grasse du sujet traité ;
- ☐ C- elle entraîne des réponses différentes suivant les individus pour les mêmes doses ;
- ☐ D- elle peut être contrôlée en mesurant la concentration de vitamine D de façon optimale 2 mois après.

Statut vitaminique D optimal

Définition et maintien

KARINE BRIOT

Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, 75014 Paris

résumé

La concentration de 25OH-vitD reflète les stocks en vitamine D apportés par la synthèse cutanée et les apports alimentaires et la 1,25(OH)₂-vitD, bien qu'elle soit la forme active de la vitamine D, ne doit pas être mesurée pour déterminer le statut en vitamine D.

Les experts ont proposé de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OH-vitD pour lesquelles il existe des effets favorables en particulier pour l'os et le muscle.

L'insuffisance en vitamine D est définie par des concentrations de 25OH-vitD égales ou inférieures à 30 ng/ml (75 nmol/l).

Traiter l'insuffisance en vitamine D n'est pas possible par le biais de l'alimentation.

L'exposition modérée au soleil est un bon moyen mais souvent insuffisant. Dans la plupart des cas, il est indispensable d'avoir recours à une supplémentation par vitamine D exogène. Il est impossible de prévoir la concentration de 25OH-vitD d'un sujet et seule la mesure du taux de 25OH-vitD permet d'évaluer la réserve de l'organisme en vitamine D. La réponse à la supplémentation en vitamine D dépend des concentrations initiales de 25OH-vitD et de la quantité de masse grasse et n'est pas linéaire : elle est plus importante pour des taux de base très faibles par rapport à des concentrations plus élevées. Des études sont en cours pour trouver le schéma optimal d'administration de la vitamine D.

mots-clés

Vitamine D
25hydroxy-vitamine D
Concentration sérique
Insuffisance
Traitement

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est connue de longue date et il existe un grand nombre de publications récentes sur son rôle éventuel dans des pathologies diverses (cancers, arthrose, infections virales, rhumatismes inflammatoires, maladies cardio-vasculaires). L'administration de vitamine D a des effets positifs sur le risque de fracture, la fonction musculaire et la réduction du risque de chutes. Des études épidémiologiques et observationnelles suggèrent que l'apport de vitamine D serait associé à une réduction de certains cancers, du risque d'infections, de maladies inflammatoires et de maladies cardio-vasculaires.

Mais il n'existe cependant pas suffisamment de données fournies par des essais randomisés pour prouver qu'il s'agit de liens de causalité. L'objet de cette revue est de revoir comment définir et maintenir un statut vitaminique D optimal pour obtenir ces effets osseux et extra-osseux.

Evaluation du statut vitaminique D

■ Comment évaluer le statut en vitamine D ?

La concentration de 25OH-vitamine D (25OH-vitD) reflète les stocks en vitamine D apportée par la synthèse cutanée et les apports alimentaires. Bien qu'elle soit la forme active de vitamine D, la 1,25(OH)₂-vitamine D - ou 1,25(OH)₂-vitD - ne doit pas être mesurée pour déterminer le statut en vitamine D. En effet, en cas d'insuffisance en vitamine D, la 1,25(OH)₂-vitD peut être normale, voire élevée, car le déficit stimule la parathormone et donc la 1-alpha hydroxylase. Il est donc possible d'aboutir à la situation paradoxale d'un sujet présentant un taux élevé de forme active de vitamine D et un taux bas de 25OH-vitD.

De plus, des études animales suggèrent que la fonction active de la 1,25(OH)₂-vitD n'est possible que si les taux de 25OH-vitD sont suffisants⁽¹⁾. La mesure de la 1,25(OH)₂-vitD n'est donc pas appropriée pour évaluer le statut vitaminique D. Les concentrations sériques de 25OH-vitD (nmol/l = ng/ml x 2.5) suivent un cycle saisonnier qu'atteste une diminution du taux sérique en hiver, parallèle à une augmentation du taux sérique de parathormone (PTH)^(2,3) : les valeurs les plus basses sont donc trouvées en Janvier-Mars, les valeurs les plus élevées au début de l'automne.

■ Comment définir une insuffisance en vitamine D ?

Les valeurs de référence de 25OH-vitD rediscutées par des experts s'avèrent trop basses et les apports recommandés insuffisants. Les experts ont proposé de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OH-vitD pour lesquelles il existe des effets favorables, en particulier pour l'os⁽⁴⁾. Plusieurs approches ont été utilisées pour définir le statut vitaminique D optimal :

- > étude de la relation entre les concentrations sériques de 25OH-vitD et de PTH en définissant la concentration de 25OH-vitD au-dessous de laquelle il existe une hyperparathyroïdie secondaire⁽⁵⁾, et au-dessous de laquelle la PTH commence à augmenter en réponse à l'insuffisance⁽²³⁾ ;
- > études des concentrations de 25 OH-vitD pour lesquelles l'absorption intestinale de calcium est optimale : ces études suggèrent que l'absorption intestinale de calcium est majorée lorsque les concentrations de 25 OH-vitD augmentent jusqu'à 32-34 ng/ml (80-85 nmol/l), sans élévation significative de l'absorption au-delà de ces concentrations⁽⁶⁾ ;
- > études de la relation entre les concentrations de 25OH-vitD et les effets cliniques osseux et extra-osseux⁽⁴⁾ : des études observationnelles ont montré une relation entre des concentrations basses de 25OH-vitD et la fréquence de nombreuses maladies (cancer, diabète, maladies inflammatoires, infectieuses et cardio-vasculaires) ; des études interventionnelles^(7,8) ont objectivé des effets positifs de la vitamine D sur le risque de fracture, le muscle et le risque de chute pour des taux de 25OH-vitD de l'ordre de 30 à 40 ng/ml (soit 75 à 100 nmol/l) ; d'autres, également interventionnelles, ont suggéré des effets positifs de l'administration de vitamine D sur le risque de cancer⁽⁹⁾, la réduction de la pression artérielle⁽¹⁰⁾, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres publications. Ces différentes approches ont permis à des experts de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OH-

vitD inférieures à 30 ng/ml (75 nmol/l)⁽¹¹⁾. Les 2 conséquences de cette définition sont :

- l'insuffisance en vitamine D est fréquente ;
- les apports nutritionnels conseillés pour la vitamine D (400 UI/jour) pour les sujets de moins de 65 ans et de 600 UI/jour pour les plus de 65 ans sont insuffisants pour atteindre des concentrations de 25OH-vitD supérieures à 30 ng/ml.

■ Prévalence de l'insuffisance et de la carence en vitamine D

De nombreuses études ont évalué la prévalence de l'insuffisance en vitamine D mais la difficulté de leur interprétation vient de la définition de cette insuffisance. Dans la plupart des études, les définitions retenues sont : l'insuffisance pour des concentrations de 25OH-vitD égales ou inférieures à 20 à 30 ng/ml (50 à 75 nmol/l) et la carence pour une concentration égale ou inférieure à 10 ng/ml (25 nmol/l).

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 78% chez les femmes âgées de 50 ans suivies dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX⁽¹²⁾, de 50% à 60% chez les femmes ostéoporotiques⁽¹³⁾, et jusqu'à 97% chez les malades hospitalisées pour fractures ostéoporotiques⁽¹⁴⁾. Près de 72% des patients sollicitant un avis pour ostéoporose présentent une insuffisance en 25OH-vitD⁽¹⁵⁾. De nombreuses études insistent sur l'importance de l'insuffisance chez les sujets en mauvais état de santé et chez les malades hospitalisés. Il est important de constater que cette insuffisance existe à tous les âges et est également présente chez les sujets jeunes, adolescents ou âgés de 30 ans. Il n'existe que peu de différence dans la prévalence de l'insuffisance en vitamine D entre été et hiver : les femmes en insuffisance en vitamine D l'hiver ont du mal à

corriger spontanément leur carence l'été. L'insuffisance en vitamine D est fréquente chez les femmes enceintes et leurs enfants à leur naissance ; aux Etats-Unis, près de 40% d'entre elles auraient une insuffisance en vitamine D (≤ 15 ng/ml ou 37.5 nmol/l)⁽¹⁶⁾.

■ Correction de l'insuffisance en vitamine D

■ Facteurs influençant la synthèse de vitamine D (Figure 1)

La synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée (habillement, pigmentation, utilisation d'écrans solaires, latitude,

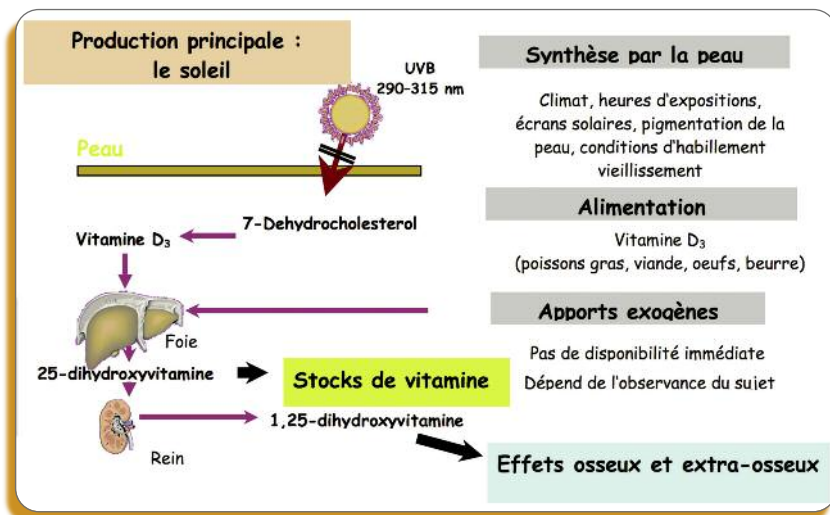


Figure 1 : Facteurs influençant la concentration de 25OH-vitD.

pollution de l'air). La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est paradoxalement élevée dans les pays où l'ensoleillement peut être important du fait d'un excès de protection. La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge ; une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D à travers la peau qu'un sujet âgé de 20 ans⁽²⁾. Le pigment de la peau (mélanine) est un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de vitamine D sous l'effet des UVB aussi efficacement qu'un écran solaire de protection 15⁽¹⁷⁾. Ainsi, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les sujets de peau noire⁽¹⁸⁾. La synthèse de vitamine D par la peau est également influencée par la saison, l'horaire d'exposition (meilleur pour la synthèse en vitamine D entre 10h et 15 h) et la latitude.

La concentration sérique de 25OH-vitD peut être réduite par l'utilisation de certains médicaments comme les anti-convulsifs, les glucocorticoïdes, la rifampicine qui affectent le métabolisme et la biodisponibilité de la vitamine D. Le poids, à travers l'indice de masse corporelle et la quantité de masse grasse, module également la biodisponibilité de la vitamine D par un effet de séquestration dans les compartiments de masse grasse.

Les aliments contenant de la vitamine D sont peu nombreux. On trouve la vitamine D dans les huiles de foie de poissons, dans certains poissons gras (sardines, harengs, maquereaux), dans le jaune d'œuf et dans le foie de veau (**Tableau 1**). Pour couvrir les apports quotidiens, il faut 1 cuillère et demi d'huile de foie de morue ou 20 sardines. Il ne faut donc pas compter sur l'alimentation pour satisfaire les besoins en vitamine D. Près de 90% des apports en vitamine D sont en rapport avec la synthèse cutanée contre 10% pour les apports alimentaires.

■ Correction de l'insuffisance en vitamine D

Traiter l'insuffisance en vitamine D n'est pas possible par le biais de l'alimentation. L'exposition modérée au soleil est un excellent moyen. Pour assurer des apports en vitamine D

corrects, on peut s'exposer 5 à 10 minutes bras et jambes tous les jours entre 10 h et 15 h au printemps, été et automne. L'exposition qui conduit à un érythème chez les personnes qui portent uniquement un maillot de bain est équivalente à l'injection approximative de 20 000 unités de vitamine D. Si l'exposition solaire favorise la synthèse de vitamine D, avec un effet prouvé sur l'os et le muscle, il faut rester prudent dans les consignes d'exposition au soleil compte tenu du lien très fort existant entre l'exposition au soleil et le risque de mélanome.

Dans la plupart des cas, il est indispensable d'avoir recours à de la vitamine D exogène. Dans l'usage d'une supplémentation par médicament, la vitamine D3 est plus appropriée puisque la vitamine D2 est 3 à 4 fois moins efficace que la vitamine D3 pour corriger les insuffisances, même si une étude récente⁽¹⁹⁾ a montré que la vitamine D2 était aussi efficace que la vitamine D3.

La réponse à la supplémentation en vitamine D dépend des concentrations initiales de 25OH-vitD et de la quantité de masse grasse et n'est pas linéaire. Elle est plus importante pour des taux de base très faibles par rapport à des concentrations plus élevées : si les concentrations de vitamine D initiales sont inférieures à 70 nmol/l (28 ng/ml), 1 µg de vitamine D3 (40 UI) augmente les concentrations de 25OH-vitD de 1.2 nmol/l (0.5 ng/ml), alors que si la valeur initiale est supérieure à 70 nmol/l (28 ng/ml), l'augmentation est de 0.7 nmol/l (0.3 ng/ml)⁽²⁰⁾. Il faut également utiliser des doses de vitamine D plus importantes chez les sujets obèses, âgés et les mélanodermes.

Le taux de 25OH-vitD est donc influencé par de nombreux facteurs, intrinsèques (capacité de synthèse cutanée, masse grasse...) et extrinsèques (alimentation, saison, latitude, exposition au soleil...). Ainsi, il est impossible de prévoir le taux de 25OH-vitD d'un sujet et seule la mesure du taux de 25OH-vitD permet d'évaluer la réserve de l'organisme en vitamine D.

Une des questions importantes est de savoir s'il faut doser la vitamine D avant de supplémenter en vitamine D. On ne connaît pas actuellement la dose de vitamine D qui permet à tous les sujets d'être au dessus de 30 ng/ml et il existe une très grande variabilité individuelle de l'augmentation de la concentration de 25OH-vitD à une dose de vitamine D. Des études sont actuellement en cours pour trouver le schéma optimal d'administration de la vitamine D. Il est donc recommandé de mesurer le taux de 25OH-vitD lors de la prise en charge d'un sujet ostéoporotique ou suspect d'ostéoporose pour corriger et maintenir le statut vitaminique D optimal. Souberbielle et coll.⁽²¹⁾ ont proposé de donner 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 2 mois si la concentration de 25OHD est égale ou inférieure à 10ng/ml, pendant 6 semaines si la concentration est comprise entre 11 ng/ml et 20 ng/ml et pendant 4 semaines si elle est supérieure à 21 ng/ml.

	Ration quotidienne nécessaire pour couvrir les besoins	Ration hebdomadaire nécessaire pour couvrir les besoins
Huile de foie de morue	1.5 cuillère à café	10.5 cuillères à café
Girolles	12 portions de 60 g	84 portions de 60 g
Hareng au vinaigre	2 portions de 60 g	14 portions de 60 g
Sardines à l'huile	20 sardines	140 sardines
Œuf dur	22 œufs moyens	154 œufs moyens
Foie de veau	50 tranches de 100 g	350 tranches de 100 g
Beurre	5 plaquettes de 250 g	35 plaquettes de 250 g

Tableau 1 : Apports en vitamine D par les aliments.

Afin de vérifier que la supplémentation a permis d'atteindre la concentration de 25OH-vitD visée, un dosage est nécessaire environ 1 mois après le début de la supplémentation. En cas de traitement par vitamine D2, il faut bien être sûr que le dosage de 25OH-vitD utilisé mesure les 25OH-vitamines D2 et D3.

■ Maintien d'un statut vitaminique D optimal

Lorsqu'une concentration optimale de 25OHD (≥ 30 ng/ml ou 75 nmol/l) est atteinte, des doses de vitamine D doivent être administrées pour maintenir cette concentration en utilisant une supplémentation de vitamine D à la dose journalière de 800 à 1200 unités ou par ampoules de 100 000 UI tous les 2 mois. Des études suggèrent que l'administration journalière ou hebdomadaire est plus efficace pour obtenir une concentration optimale, mais le choix dépendra surtout de la préférence des patients pour une meilleure observance⁽²²⁾.

■ Toxicité de la vitamine D

L'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare. Elle a été observée pour des concentrations de 25OH-vitD très élevée (≥ 150 ng/ml ou 374 nmol/l) (23). L'intoxication à la vitamine D conduit à une hypercalciurie avec un risque de lithiase urinaire, et à une hypercalcémie avec hyperphosphatémie. L'administration de 10 000 unités de vitamine D3 (cholécalciférol) par jour pendant 5 mois n'a pas causé d'effets. Des cas d'hypersensibilité à la vitamine D ont été rapportés lors de l'administration de vitamine D chez des sujets ayant des

maladies granulomateuses (sarcoïdose, tuberculose et lymphome) du fait de la production extra-rénale de 1,25(OH)2-vitD par les macrophages. Ces patients doivent avoir des concentrations de 25OH-vitD maintenues entre 20 et 30 ng/ml pour prévenir la carence en vitamine D et l'hyperparathyroïdie secondaire. ■

▶▶▶ A retenir

- La concentration de 25OH-vitD reflète les stocks en vitamine D apportés par la synthèse cutanée et la mesure de 1,25(OH)2-vitD n'est pas appropriée pour évaluer le statut vitaminique D.
- L'insuffisance en vitamine D est définie par des concentrations de 25OH-vitD égales ou inférieures à 30 ng/ml (75 nmol/l).
- Il est impossible de prévoir la concentration de 25OH-vitD d'un sujet et seule la mesure du taux de 25OH-vitD permet d'évaluer la réserve de l'organisme en vitamine D.
- Traiter l'insuffisance en vitamine D n'est pas possible par le biais de l'alimentation.
- L'exposition modérée au soleil est un bon moyen mais souvent insuffisant.
- Il est le plus souvent nécessaire d'avoir recours à une supplémentation par vitamine D exogène.
- Des études sont en cours pour trouver le schéma optimal d'administration de la vitamine D.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
- Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, et coll. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989; 321: 1777-83.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et coll. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 293: 2336-41.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et coll. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
- Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, et coll. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3086-90.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et coll. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142-6.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et coll. Prevention of non vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169: 551-61.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et coll. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et coll. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-91.
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et coll. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-9.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et coll. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et coll. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
- Lips P, Hosking D, Lippuner K, et coll. The prevalence of vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-54.
- Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, et coll. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1069-74.
- Guardia G, Parikh N, Eskridge T, et coll. Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporos Int* 2008; 19: 13-9.
- Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, et coll. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the Northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007; 137: 447-52.
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, et coll. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982; 1: 74-6.
- Hannan MT, Litman HJ, Araujo AB, et coll. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 40-6.
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et coll. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81.
- Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 401-7.
- Heaney RP, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
- Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, et coll. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19: 663-71.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxy-vitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-6.

Effets osseux et musculaires de la vitamine D

KARINE BRIOT

Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, 75014 Paris

résumé

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est établie de longue date mais des études récentes montrent des effets positifs de la vitamine D sur le risque de fracture et des effets musculaires. La 25OH-vitD reflète les stocks en vitamine D et la 1,25(OH)₂-vitD est la forme biologiquement active de la vitamine D responsable des effets osseux et musculaires.

Les taux faibles de 25OH-vitD sont associés dans des études transversales à des valeurs basses de densité minérale osseuse. L'administration de vitamine D permet de réduire le risque de fractures non vertébrales. Cette efficacité antifracturaire est constatée dans des études avec des doses de vitamine D d'au moins 800 UI/jour et en association avec le calcium (1000 mg/j) pour des concentrations sériques de l'ordre de 30 ng/ml (75 nmol/l).

Il existe une diminution de la fonction musculaire chez les sujets dont le taux de 25OH-vitD ne dépasse pas 40 ng/ml, ce qui implique une augmentation du risque de chute.

mots-clés

Vitamine D
Densité minérale osseuse
Ostéoporose
Muscle
Chute
Fracture

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est établie de longue date mais il existe un regain d'intérêt pour cette « vitamine » en raison de possibles effets extra-osseux comme des effets musculaires. La vitamine D d'origine cutanée et alimentaire est transportée jusqu'au foie où elle est hydroxylée en 25OH-vitamine D (25OH-vitD), forme biologiquement inactive, puis au rein pour une 2^{ème} hydroxylation, par la 1 α -hydroxylase en 1,25(OH)₂-vitD. Cette dernière (ou calcitriol) est la forme biologiquement active de la vitamine D responsable des effets osseux et musculaires (Figure 1).

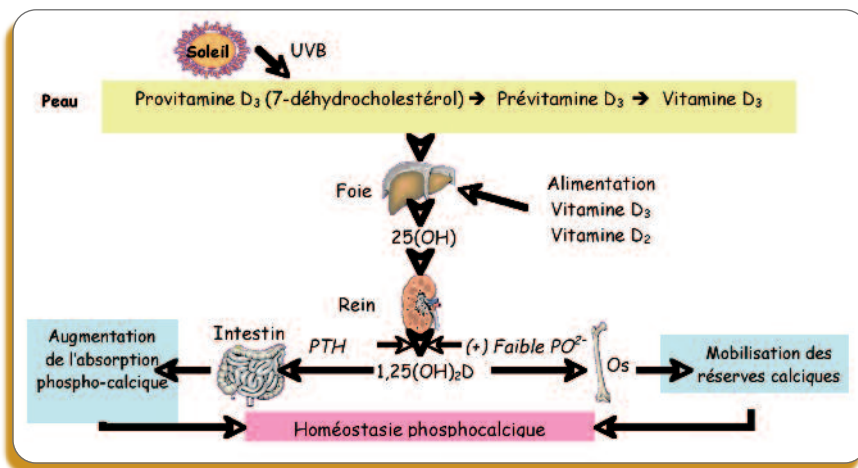


Figure 1 : Synthèse de la vitamine D (UVB = ultraviolet B ; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamine D ; PTH = hormone parathyroïdienne ; 1,25(OH)₂D = 1,25-dihydroxyvitamine D ; PO₄²⁻ = phosphate).

Effets osseux de la vitamine D

■ Vitamine D et métabolisme phosphocalcique

La 1,25(OH)₂-vitD exerce un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et dans l'homéostasie calcique, en agissant à la fois sur les parathyroïdes, le rein et l'intestin. Elle maintient des taux de calcium physiologiques en augmentant l'absorption intestinale du calcium, et en agissant directement sur l'os, via une action sur le récepteur à la vitamine D (VDR) situé dans les ostéo-

blastiques, qui active le système RANK/RANKL et l'ostéoclastogénèse, et favorise la libération du calcium et du phosphore. En cas d'apports insuffisants en calcium, la 1,25(OH)₂-vitD et la parathormone (PTH) augmentent la mobilisation du calcium par le squelette.

Il existe une relation étroite entre le taux de vitamine D sérique et l'absorption du calcium. L'absorption du calcium est maximale, c'est-à-dire de 65%, pour un taux de vitamine D supérieur à 32 ng/ml (80 nmol/l). Une relation étroite unit également les taux sériques de PTH et de vitamine D. La PTH commence à augmenter quand le taux de 25OH-vitD est inférieur à 30 ng/ml (75 nmol/l)⁽¹⁾. Chez les sujets dont la valeur de 25OH-vitD est normale, les apports en calcium peuvent être inférieurs aux recommandations actuelles, c'est-à-dire aux environs de 800 mg quotidiens, sans faire varier la valeur de PTH.

■ Effet de la vitamine D sur la densité osseuse

Les valeurs basses de 25OH-vitD sont associées dans des études transversales à des valeurs basses de densité minérale osseuse (DMO). Une étude transversale, incluant des sujets issus de la population NHANES III (n = 13 432), montre qu'il existe une relation entre des taux élevés de vitamine D et des DMO plus hautes⁽²⁾. Cette relation est significative pour un taux de vitamine D compris entre 22.5 et 94 nmol/ml. Une méta-analyse récente⁽³⁾ conclut que l'apport en vitamine D entraîne une réduction de la perte osseuse à la hanche de 0.54% et au rachis lombaire de 1.19%. Cependant, l'utilisation de différentes modalités d'administration de vitamine D à des doses différentes rend les études considérées extrêmement hétérogènes. Dans tous les cas, même s'il existe un effet modeste sur la DMO, ce dernier explique mal un effet anti-fracturaire de la vitamine D.

■ Effet de la vitamine D sur la réduction du risque de fracture

L'efficacité anti-fracturaire fait l'objet de nombreuses études dont des méta-analyses, qui comprennent là encore des travaux hétérogènes, et pour lesquelles il est parfois difficile de distinguer les effets du calcium et de la vitamine D⁽³⁻⁶⁾. Dans la méta-analyse Cochrane, la vitamine D seule versus placebo ou la vitamine D associée au calcium versus calcium ne réduit pas le risque de fracture. À l'inverse, après comparaison de l'association de 700 à 800 unités de vitamine D à 1000 mg de calcium versus placebo, il existe une réduction significative du risque de fracture de hanche (RR = 0.80 ; IC95% = 0.68-0.96) et des fractures non

vertébrales (RR = 0.87 ; IC95% = 0.78-0.97)⁽⁴⁾. Ces résultats dépendent surtout de la population étudiée, plus nets chez les femmes à risque de carence, en cas de valeur initiale basse et d'hyperparathyroïdie secondaire, et de la dose de vitamine D utilisée.

Dans la méta-analyse de Tang et coll.⁽³⁾, l'apport de 800 unités de vitamine D et de 1200 mg de calcium réduit le risque de fracture de 24% si l'observance au traitement est supérieure à 80%.

En revanche, une étude⁽⁶⁾ de prévention secondaire après fracture de hanche (étude RECORD), réalisée chez 5 292 patients et comparant l'association calcium-vitamine D (800 unités) au calcium seul et à la vitamine D seule ou au placebo, ne rapporte aucun effet anti-fracturaire. Mais cette étude pâtit d'une observance particulièrement faible (persistance à 2 ans = 54%) et d'une carence vitaminique relative (taux de 25OH-vitD = 15.2 ng/ml soit 37.9 nmol/l) chez des patientes âgées en moyenne de 77 ans.

Une méta-analyse publiée en 2009⁽⁷⁾ composée de 12 essais randomisés portant sur l'effet anti-fracturaire de la vitamine D sur les fractures non vertébrales (n = 42 279) et de 8 essais portant sur l'effet sur les fractures de hanche (n = 40 886) montre que la vitamine D réduit significativement le risque de fractures non vertébrales de 20%. Cet effet dose-dépendant est observé pour des taux de 25OH-vitD d'au moins 30 ng/ml (75 nmol/l) et est obtenu avec une supplémentation pour des apports moyens journaliers de vitamine D3 entre 482 à 770 UI. L'ensemble de ces études montre qu'il existe un effet anti-fracturaire de la vitamine D à condition que soient obtenues des concentrations égales ou supérieures à 30 ng/ml (ou 75 nmol/l) de 25OH-vitD.

■ Effets musculaires de la vitamine D

Les effets musculaires de la vitamine D sont liés à la présence de VDR dans les cellules musculaires, sur lesquels la 1,25(OH)₂-vitD peut avoir un effet non seulement génomique (augmentation de la surface des fibres musculaires de type 2), mais également non génomique (augmentation de la disponibilité du calcium cytosolique)^(8,9).

Selon une étude randomisée⁽¹⁰⁾, le traitement de patients victimes d'un accident vasculaire cérébral par 1000 unités de vitamine D2 pendant 2 ans augmente significativement le nombre et le diamètre des fibres musculaires de type II, sans qu'il soit possible de savoir s'il s'agit de la néoformation de fibres ou de la transformation de fibres musculaires existantes de type I en fibres de type II.

■ Effets de la vitamine D sur la fonction musculaire

Différentes études de biopsies musculaires montrent que l'expression des récepteurs musculaires de la vitamine D diminue avec l'âge sans que soit démontré de relation entre cette baisse et les taux de vitamine D.

Une étude transversale⁽¹¹⁾, réalisée chez 4 100 patients ambulatoires âgés de plus de 60 ans et recrutés à partir de la population NHANES III, objective une diminution de la fonction musculaire (vitesse de déplacement et capacité à se lever d'un fauteuil sans l'aide des mains) chez les sujets dont le taux sérique de vitamine D est inférieur à 40 ng/ml (100 nmol/L).

Dans une étude prospective⁽¹²⁾ conduite chez 986 femmes ambulatoires (âge moyen = 75 ans), le risque de fracture non vertébrale augmente chez les sujets dont le taux de vitamine D demeure inférieur à 20 ng/ml (50 nmol/l), sujets encore caractérisés par un taux de PTH plus élevé (+ 37% ; $p < 0.001$), un temps d'activités extérieures réduit, une force du quadriceps diminuée et des tests d'équilibre perturbés.

Chez 139 sujets âgés de plus de 65 ans, chuteurs et dont le taux de vitamine D ne dépasse pas 12 ng/ml (30 nmol/l), comparée au placebo, une injection de vitamine D (600 000 unités) améliore significativement à 6 mois les tests d'équilibre et le temps de réaction mais reste sans effet sur la force musculaire⁽¹³⁾.

Une étude⁽¹⁴⁾ effectuée chez 64 sujets institutionnalisés ayant un taux bas de vitamine D (16.4 ng/ml soit 41 nmol/l) et recevant soit une supplémentation vitamino-calcique (calcium : 1200 mg ; vitamine D : 800 unités), soit du calcium seul pendant 3 mois, montre que la réduction du risque de chute est expliquée à 22% par un changement postural et à 14% par des modifications de l'équilibre.

L'action de la vitamine D passe plus par une action sur les troubles de l'équilibre et de la posture que par un effet sur la force musculaire elle-même.

■ Effet de la vitamine D sur le risque de chute

La conséquence principale de ces déficits sur la fonction musculaire est l'augmentation du risque de chute. Une méta-analyse réalisée à partir de 6 études rassemblant 1 237 patientes conclut que la vitamine D permet de diminuer de 22% le risque de chute⁽¹⁵⁾.

Au terme d'une étude contre placebo⁽¹⁶⁾ de différentes doses de vitamine D (200, 400, 600 et 800 unités/jour) conduite chez

124 sujets institutionnalisés pendant 5 mois, la prise quotidienne de 800 unités/jour s'avère significativement associée à une réduction significative du risque de chute de 60%.

Ces études confirment que l'effet de la vitamine D sur la réduction du risque de chute est observé à partir d'une dose de 800 unités/jour.

Un essai randomisé⁽¹⁷⁾ conduit chez 272 sujets (77 ± 4 ans) montre que la prise de 1000 mg de calcium en association à de la vitamine D réduit significativement le risque de la 1^{ère} chute de 27% comparativement au calcium seul à 12 mois (RR = 0.73 ; IC95% = 0.54-0.96). Cette réduction du risque de chute est significativement associée à une amélioration de la force musculaire mesurée au quadriceps et surtout des tests de la posture. La concentration de 25OH-vitD atteinte dans le groupe calcium+vitamine D à 12 mois est en moyenne de 84 ± 18 nmol/l et de 57 ± 20 nmol/l dans le groupe recevant le calcium seul.

Il n'existe aucune donnée sur les seuils à atteindre pour constater un effet sur le risque de chute, mais un seuil de 40 ng/ml (100 nmol/l) peut être retenu compte-tenu de l'effet sur la fonction musculaire. ■

▶▶▶▶ A retenir

- L'administration de vitamine D permet de réduire le risque de fractures non vertébrales. Cette efficacité antifracturaire a été constatée dans des études avec des doses de vitamine D d'au moins 800 UI/jour et en association avec le calcium (1000 mg/jour) pour des concentrations sériques de l'ordre de 30 ng/ml (75 nmol/l).
- La fonction musculaire est diminuée chez les sujets dont le taux de 25OH-vitD est inférieur à 40 ng/ml, ce qui augmente le risque de chute. Il n'existe pas dans la littérature de seuil de 25OH-vitD au-delà duquel le risque de chute est significativement réduit ; les études suggèrent que cette réduction du risque de chute est observée pour des apports de vitamine D d'au moins 800 UI/jour.
- Il est donc possible de conclure à un effet positif de la vitamine D sur le risque de fracture, le muscle et le risque de chute pour des taux de 25OH-vitD de l'ordre de 30 à 40 ng/ml (soit 75 à 100 nmol/l).

Conflits d'intérêts : aucun

Références en page 18

R E N C O U T R E S . . .

PR et IL6 : la réponse tocilizumab

A l'occasion des 55^{èmes} Journées Annuelles du Centre Viggo Petersen, Roche et Chugai ont organisé jeudi 25 mars un symposium sur le thème : « Polyarthrite rhumatoïde et interleukine-6 : du fondamental à la clinique ».

L'interleukine 6 (IL-6), sécrétée de façon excessive dans la PR, joue un rôle primordial dans l'immuno-pathogénie de cette maladie (inflammation, destruction articulaire, effets systémiques).

Le **tocilizumab (RoActemra®)** est le 1^{er} et le seul inhibiteur des récepteurs de l'IL-6, qu'il s'agisse du récepteur membranaire ou du récepteur soluble. Son efficacité clinique et sa tolérance ont été évaluées au cours d'un vaste programme de développement (4 469 patients au total). Le tocilizumab est disponible en France depuis décembre 2009.

D'après un communiqué de presse de Roche et Chugai

Effets extra-osseux de la vitamine D (hors muscle)

résumé

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est établie de longue date mais il existe actuellement un grand nombre de publications sur son rôle éventuel dans diverses pathologies (cancers, arthrose, infections virales, rhumatismes inflammatoires, développement fœtal...). Ces effets extra-osseux potentiels de la vitamine D résultent du fait que de nombreuses cellules possèdent des récepteurs de la 1,25(OH)₂-vitD.

Une méta-analyse suggère que la supplémentation en vitamine D serait associée à une réduction de la mortalité ; cette réduction de la mortalité pourrait être expliquée par l'effet de la vitamine D sur le risque de cancer, des maladies inflammatoires, infectieuses et cardio-vasculaires. Des études épidémiologiques et observationnelles aboutissent à formuler l'hypothèse de l'existence d'une relation entre les concentrations de 25OH-vitD et la réduction du risque de certains cancers, d'infections (infections virales, tuberculose), de maladies inflammatoires (sclérose en plaques, rhumatismes inflammatoires, diabète, dégénérescence maculaire liée à l'âge) et cardio-vasculaires. Mais il n'existe cependant pas suffisamment de données fournies par ces publications et les études interventionnelles pour prouver qu'il s'agit de liens de causalité.

mots-clés

Vitamine D
Mortalité
Cancer
Immunité
Infection
Maladie cardio-vasculaire

KARINE BRIOT

Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, 75014 Paris

Des études récemment publiées suggèrent que la supplémentation en vitamine D serait associée à une réduction de la mortalité qui pourrait être expliquée par les effets rapportés de la vitamine D sur le risque de cancer, de maladies inflammatoires, infectieuses et cardio-vasculaires⁽¹⁾.

Ces effets extra-osseux potentiels de la vitamine D résultent de la possession par de nombreuses cellules (cerveau, prostate, sein, colon, muscle et cellules de l'immunité) des récepteurs de la 1,25(OH)₂-vitamine D ou 1,25(OH)₂-vitD⁽²⁾. La 1,25(OH)₂-vitD contrôle l'expression de plus de 200 gènes, incluant des gènes qui régulent la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules saines et cancéreuses et l'angiogénèse^(2,3). Elle est encore un puissant immuno-modulateur *in vitro*, ce qui implique de possibles conséquences sur le contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité. L'ensemble de ces propriétés de la 1,25(OH)₂-vitD constitue la base théorique des effets osseux et extra-osseux potentiels de la vitamine D.

Vitamine D et cancer

De nombreuses études épidémiologiques suggèrent une association entre concentrations élevées de 25OH-vitD et réduction de fréquence des néoplasies et de la mortalité liée au cancer. Des études épidémiologiques et observationnelles objectivent de fait un lien entre des concentrations élevées de 25OH-vitD et une réduction du risque de cancer (prostate, cancer colo-rectal, sein).

Le suivi pendant 8 ans d'une cohorte de 25 620 volontaires permet de montrer qu'un taux de vitamine D dépassant 20 ng/ml (50 nmol/l) est associé à une diminution du risque de cancer colorectal⁽⁴⁾. Dans une méta-analyse récente, la baisse du risque de cancer colorectal et du sein atteint 50 % pour des concentrations de 25OH-vitD respectivement supérieures à 33 ng/ml (82.5 nmol/l)⁽⁵⁾ et 52 ng/ml (130 nmol/l)⁽⁶⁾.

Un essai randomisé en double aveugle⁽⁷⁾ d'une durée de 4 ans, conduit chez 1 179 femmes ménopausées âgées en moyenne de 67 ans, conclut que la prise de calcium seul (1400 à 1500 mg par jour) ou en association à la vitamine D (1100 unités par jour) est liée à une réduction significative du risque de cancer (sein, rectum, ovaire, vessie, œsophage, rein, poumon, pancréas, myélomes et

lymphomes) de 60% par rapport au placebo ; dans cette étude, les concentrations de 25OH-vitD varient de 29 à 38 ng/ml (72.5 à 95 nmol/l) en 4 ans ; 50 femmes développent un cancer dès la 1^{ère} année et 37 durant la 2^{ème} année.

Une analyse⁽⁸⁾ réalisée à partir de la population WHI (Women Health Initiative Study) d'une durée de 7 ans ne confirme pas ces résultats : la prise de calcium (1000 mg) et de vitamine D (400 unités ; n = 18 176) ne diminue pas le risque de cancer colorectal par rapport au placebo (n = 18 106) ; le risque de mortalité est réduit chez les patientes atteintes d'un cancer colorectal dont le taux moyen de 25OH-vitD dépasse 40 ng/ml⁽⁹⁾.

Ainsi, bien qu'il existe des données expérimentales et épidémiologiques montrant un lien entre les taux de vitamine D et le risque de cancer, l'intérêt à donner de la vitamine D pour prévenir le risque néoplasique n'est toutefois pas solidement démontré et d'autres études randomisées sont nécessaires.

Vitamine D et risque cardio-vasculaire

Le récepteur à la vitamine D (VDR) est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et des cardiomyocytes.

Plusieurs études observationnelles rapportent une association entre le risque cardio-vasculaire et des concentrations basses de 25OH-vitD. L'impact de la vitamine D sur le risque de décompensation cardiaque reste controversé, avec des études négatives et positives^(10, 11). Selon une étude récente⁽¹²⁾, un taux de 25OH-vitD égal ou supérieur à 30 ng/ml diminue le risque d'infarctus du myocarde chez les hommes après ajustement sur des facteurs confondants.

Cet effet sur le risque cardio-vasculaire peut s'expliquer par un effet sur la tension artérielle. La 1,25(OH)2-vitD contrôle l'expression du gène de la rénine et les souris dont le gène du VDR est invalidé présentent une hypertension artérielle avec rénine élevée. Il existe un lien significatif entre un taux bas de vitamine D et une élévation de la tension artérielle⁽¹³⁾.

Effet immunomodulateur de la vitamine D

Des études expérimentales montrent que la vitamine D est un puissant immuno-modulateur, ce qui suppose de possibles conséquences sur le contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité *in vivo*. Le VDR est présent dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène⁽¹⁴⁾.

La vitamine D agit sur les lymphocytes T et B. La 1,25(OH)2-vitD inhibe la prolifération des lymphocytes T, en particulier la

réponse immunitaire Th1, des lymphocytes CD4 et modifie la sécrétion des cytokines : diminution de l'IL2 et de l'INF γ , et augmentation de l'IL5 et de l'IL10 qui oriente la réponse lymphocytaire T vers la voie Th2.

La 1,25(OH)2-vitD inhibe encore la production d'IL6 qui joue un rôle important dans la stimulation des cellules Th17 impliquées dans les réactions auto-immunes. La vitamine D diminue également la sécrétion des anticorps par les lymphocytes B.

Pour ce qui concerne les macrophages, la vitamine D favorise leur différenciation, module leur réponse et diminue leur production de certaines cytokines. Par ailleurs, elle bloque la différenciation des cellules dendritiques impliquées dans la présentation antigénique⁽¹⁴⁾.

■ Sclérose en plaques (SEP)

Dans des modèles murins d'encéphalomyélite, l'administration de vitamine D avant l'induction de la maladie prévient l'apparition de l'atteinte neurologique et permet également de diminuer la fréquence des poussées⁽¹⁵⁾.

Au terme d'une étude cas-témoins⁽¹⁶⁾ réalisée à partir du suivi de 7 millions de sujets appartenant au personnel militaire américain, il s'avère qu'une valeur de 25OH-vitD chiffrée à 99.1 nmol/l ou plus est associée à une réduction significative du risque de SEP (OR = 0.38 ; IC95% = 0.19-0.75 ; p = 0.006). L'analyse des données de suivi de femmes issues de 2 cohortes (Nurses' Health Study I : 92 253 femmes suivies de 1980 à 2000 ; Nurses' Health Study II : 95 310 femmes suivies de 1991 à 2001) révèle qu'un apport d'au moins 400 UI de vitamine D par jour (évalué par une enquête diététique) est lié à une diminution de 41% du risque de développer une SEP.

■ Rhumatismes inflammatoires

Des études transversales objectivent une liaison entre taux bas de 1,25(OH)2-vitD et augmentation du risque de poussées au cours de la polyarthrite rhumatoïde⁽¹⁸⁾. En revanche, le suivi de femmes issues des 2 cohortes précédentes (Nurses' Health Study I et Nurses' Health Study II, n = 186 389) ne montre pas de relation entre apports élevés en vitamine D et diminution du risque d'être atteint d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'un lupus systémique⁽¹⁹⁾.

■ Diabète

Des études épidémiologiques aboutissent à la conclusion que la supplémentation en vitamine D dans l'enfance réduit le risque de développer un diabète de type 1.

Selon une étude finlandaise⁽²⁰⁾, l'administration de vitamine D (2000 UI/jour) à 10 366 enfants durant la 1^{ère} année de leur vie réduit le risque de diabète de type 1 de 80% (suivi de 30 ans). L'hypovitaminose D est associée à une augmentation de

l'insulino-résistance et à une diminution de la production d'insuline ; les mécanismes impliqués demeurent inconnus⁽²¹⁾. L'administration conjointe de calcium (1200 mg) et de vitamine D (800 UI) diminue le risque d'apparition de diabète de type 2 de 33 % (RR = 0.67 ; IC95% = 0.49-0.90) par rapport à un traitement comprenant 600 mg de calcium et moins de 400 UI de vitamine D⁽²²⁾.

Ces études épidémiologiques et observationnelles nécessitent d'être confirmées pour connaître le seuil au-delà duquel l'effet de la vitamine D est observé et pour évaluer l'éventuel rôle thérapeutique de la vitamine D en pratique clinique.

Effet anti-infectieux de la vitamine D

Les macrophages ou les monocytes exposés à un agent infectieux surexpriment le Toll-Like Receptor 2, le VDR et la 1 α -hydroxylase. Si la concentration de 25OH-vitD est suffisante, ces cellules vont pouvoir produire des protéines comme la cathélicidine, peptide antimicrobien destiné à détruire l'agent infectieux. Ce mécanisme explique en partie la fréquence de la tuberculose chez les sujets ayant des concentrations basses de 25OH-vitD⁽²³⁾.

Dans le macrophage, la vitamine D supprime l'activité des cytokines pro-inflammatoires (INF γ , TNF α , IL12). La carence en vitamine D, plus fréquente durant l'hiver, pourrait participer au caractère saisonnier des infections grippales⁽²⁴⁾.

Vitamine D et mortalité

Une méta-analyse de 18 essais randomisés contrôlés⁽¹⁾ portant sur la vitamine D (n = 57 311 patients) conclut qu'un apport régulier de vitamine D entre 300 et 2000 UI/j (m = 528 UI/jour) est associé à une diminution du risque de mortalité.

Une étude⁽²⁵⁾ conduite chez 1260 sujets âgés de plus de 65 ans montre l'existence d'un lien significatif entre les concentrations de 25OH-vitD et le risque d'institutionnalisation, le risque étant significativement plus important pour des concentrations inférieures à 50 nmol/l et persistant après ajustement pour les facteurs de risque d'institutionnalisation.

Ces données suggèrent que des concentrations basses de vitamine D seraient un des reflets de mauvaise santé et de risque d'institutionnalisation.

Autres effets

Vitamine D et arthrose

Les chondrocytes expriment le VDR et une carence en vitamine D peut augmenter le catabolisme du cartilage⁽²⁶⁾. Des études longitudinales concluent à une liaison entre concentrations basses en vitamine D et aggravation de l'arthrose du genou et de hanche⁽²⁷⁾.

D'autres études plus récentes ne confirment cependant pas ces résultats : la Framingham Osteoarthritis Study (715 gonarthrosiques ; suivi moyen = 9 ans) et la Boston Osteoarthritis of the Knee Study (BOKS ; 277 gonarthrosiques symptomatiques ; suivi entre 15 et 30 mois) ne retrouvent pas de relation entre les concentrations de vitamine D (20 ng/ml en moyenne dans chacune des 2 études) et une augmentation significative du risque de pincement articulaire⁽²⁸⁾.

Vitamine D et douleurs chroniques

Il est rapporté chez les sujets souffrant de douleurs chroniques une insuffisance en vitamine D. Certaines études suggèrent que la correction de l'insuffisance en vitamine D chez des patients atteints de neuropathie diabétique réduit significativement l'intensité de la douleur⁽²⁹⁾.

Effet de la vitamine D sur le périodonte

Différentes études rapportent un lien entre l'ostéoporose, une faible densité de l'os alvéolaire et la perte des dents⁽³⁰⁾. Dans un essai randomisé contre placebo de 3 ans conduit chez 145 sujets (âge moyen = 71.5 ans), la supplémentation par vitamine D (700 UI/jour) et calcium (500 mg/jour) diminue la perte des dents (OR = 0.4 ; IC95% = 0.2-0.9), alors que les taux de 25OH-vitD augmentent de 71 à 112 nmol/l. Cet effet sur le périodonte est observé indépendamment de l'effet du calcium et de la vitamine D sur la densité osseuse⁽³¹⁾. ■

À retenir

- Les effets extra-osseux potentiels décrits de la vitamine D sont liés au fait que de nombreuses cellules possèdent des récepteurs à la forme active de la vitamine D ou 1,25 (OH) $_2$ -vitD.
- Des études observationnelles rapportent des associations significatives entre les concentrations de 25OH-vitD et la réduction du risque de certains cancers et des maladies inflammatoires, infectieuses et cardio-vasculaires. Mais il n'existe cependant pas suffisamment de données issues d'essais randomisés pour prouver qu'il s'agit de liens de causalité et la vitamine D n'est donc pas actuellement à considérer comme un moyen thérapeutique dans ces affections.

RÉFÉRENCES

1. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.
2. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
3. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S-96S.
4. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et coll. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502-8.
5. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et coll. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32: 210-6.
6. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et coll. Vitamin D and prevention of breast cancer pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708-11.
7. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et coll. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-91.
8. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et coll. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684-96.
9. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et coll. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2984-91.
10. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et coll. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
11. Zitterman A, Schleithoff SS, Tenderich G, et coll. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 105-112.
12. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et coll. 25 hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.
13. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et coll. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-9.
14. Aronson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137-42.
15. Mark BL, Carson JA. Vitamin D and autoimmune disease, implications for practice from the multiple sclerosis literature. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 418-24.
16. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et coll. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-8.
17. Munger KL, DeLorenze GN, Levin LI, et coll. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60-5.
18. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et coll. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-7.
19. Costabender KH, Feskanich D, Holmes M, et coll. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 530-5.
20. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et coll. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
21. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
22. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et coll. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-6.
23. Nothmann KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9.
24. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 1095-6.
25. Visser M, Deeg DJH, Putz Mte, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 616-22.
26. Poole AR, Nelson F, Hollander A, et coll. Collagen II turnover in joint diseases. *Acta Orthop Scand* 1995; 266: 88-91.
27. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, et coll. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. *Study of Osteoporotic Fractures. Arthritis Rheum* 1999; 42: 854-60.
28. Felson DT, Niu J, Clancy M, et coll. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis. Results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 129-36.
29. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med* 2008; 168: 771-2.
30. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 1999; 10: 34-40.
31. Dietrich T, Josphura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 108-13.

RÉFÉRENCES DE LA PAGE 12

Effets osseux et musculaires de la vitamine D

1. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et coll. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 293: 2336-41.
2. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et coll. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116: 634-9.
3. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, et coll. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
4. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et coll. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: CD000227.
5. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et coll. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
6. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et coll. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomized Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et coll. Prevention of non vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169: 551-61.
8. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et coll. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-23.
9. Kato S, Takeyama K, Kitanaka S, et coll. In vivo function of VDR in gene expression-VDR knock-out mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 247-51.
10. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et coll. Low dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 187-92.
11. Selles J, Boland R. Evidence on the participation of the 3',5'-cyclic AMP pathway in the non-genomic action of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 in cardiac muscle. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 82: 229-35.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et coll. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged over 60y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-8.
13. Dhiesl J, Jackson SHD, Bearne LM, et coll. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 2004; 33: 589-95.
14. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB, et coll. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006; 17: 656-63.
15. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et coll. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
16. Broe KE, Chen TC, Wenberg J, et coll. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234-9.
17. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et coll. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20: 315-22.

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

VITAMINE D

Réponses :

1 : Réponses exactes : A et E.

Commentaires : associée au calcium, la supplémentation vitaminique D réduit de façon significative le risque de fractures du col du fémur. Dans une méta-analyse publiée en 2009, cet effet dose-dépendant est obtenu pour des taux sériques d'au moins 30 ng/ml et des apports quotidiens de vitamine D3 entre 480 et 770 UI.

2 : Réponses exactes : A, C et D.

Commentaires : les effets musculaires de la vitamine D résultent directement de la présence dans les cellules musculaires du récepteur à la 1,25(OH)₂-vit D et dépendent de la dose. L'action bénéfique de la vitamine D sur le risque de chute, observée pour un apport quotidien d'au moins 800 UI/jour, passe plus par une amélioration des troubles de l'équilibre et de la posture que de la force musculaire elle-même.

3 : Réponses exactes : A et D.

Commentaires : les effets potentiels de la vitamine D en dehors du squelette et du muscle résultent du fait que de nombreuses cellules de l'organisme possèdent le récepteur à la forme active de la vitamine D, la 1,25(OH)₂-vit D. Globalement, ils supposent des concentrations sériques de vitamine D supérieures à 30 ng/ml. Bien prouvés en termes de fonction musculaire et de réduction du risque de chutes, les effets bénéfiques de la vitamine D ne peuvent être à l'heure actuelle étendus de façon claire aux domaines du cancer ou des infections, faute d'études interventionnelles.

4 : Réponses exactes : A, B et D.

Commentaires : la synthèse de vitamine D par la peau sous les effets des rayons UVB constitue 90% des sources de vitamine D, l'alimentation ne représentant que les 10% restants. Elle est diminuée par l'âge - à 70 ans, la peau produit 4 fois moins de vitamine D qu'à 20 ans -, et par les crèmes solaires. La pigmentation mélanique diminue la synthèse de vitamine D et la prévalence de l'insuffisance vitaminique D est plus importante chez les sujets de peau noire.

5 : Réponses exactes : B et E.

Commentaires : la concentration de 25OH-vit D reflète les stocks en vitamine D apportée par la synthèse cutanée et les apports alimentaires. Bien qu'elle soit la forme active de vitamine D, la 1,25(OH)₂-vit D ne doit pas être mesurée pour déterminer le statut en vitamine D. Pour obtenir le taux optimal désiré d'au moins 30 ng/ml, l'alimentation ne suffit pas, l'exposition modérée au soleil constitue un excellent moyen mais il s'avère en pratique, dans la plupart des cas, indispensable d'avoir recours aux apports médicamenteux exogènes. Nos connaissances actuelles des relations entre risque de cancer et de maladie inflammatoire d'une part, concentration sérique de vitamine D d'autre part, demeurent insuffisantes pour établir un seuil quelconque sur cette base. Cette concentration doit être en particulier mesurée chez les sujets à risque d'ostéoporose du fait des effets de la vitamine D sur l'os et de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance vitaminique D.

6 : Réponses exactes : B et C.

Commentaires : dans le cadre d'une supplémentation médicamenteuse, la vitamine D3 est plus appropriée puisque la vitamine D2 est 3 à 4 fois moins efficace que la vitamine D3 pour corriger les insuffisances, même si une étude récente conclut que la vitamine D2 serait aussi efficace que la vitamine D3. La réponse à la supplémentation en vitamine D dépend des concentrations initiales de 25OH-vit D et de la quantité de masse grasse, n'est pas linéaire et il faut utiliser des doses de vitamine D plus importantes chez les sujets obèses. Elle entraîne des réponses différentes suivant les individus pour les mêmes doses et il est impossible de prévoir le taux de 25OH-vit D d'un sujet donné. Afin de vérifier l'obtention de la concentration de 25OH-vit D visée, un dosage est nécessaire environ 1 mois après le début de la supplémentation.

Que peut-on mesurer en DXA en dehors de la DMO ?

JACQUES FECHTENBAUM, KARINE BRIOT, SAMI KOLTA, CHRISTIAN ROUX

Université Paris Descartes, Service de rhumatologie, Hôpital Cochin, 75014 Paris

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) constitue la méthode de référence pour mesurer la densité minérale osseuse (DMO). La précision et la reproductibilité de cette technique s'avèrent satisfaisantes, ses indications, ses avantages et ses limites désormais bien établis. L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la DXA comme la meilleure technique densitométrique d'évaluation de la DMO de la femme ménopausée et fonde les définitions de l'ostéopénie et de l'ostéoporose sur ses résultats. Le développement de cette technique et l'apparition de nouveaux logiciels permettent désormais d'obtenir d'autres mesures que la seule DMO. Cette mise au point se propose de montrer un aperçu des différentes applications cliniques de la DXA en dehors de la mesure de la DMO. Chacune d'entre elles pourrait constituer un article à part entière.

DXA et évaluation des fractures vertébrales

Il est désormais possible d'obtenir des images de l'ensemble du rachis de T4 à L4 en incidence antéro-postérieure et latérale (*Figures 1 et 2*). Ces images permettent l'évaluation des déforma-

tions vertébrales (VFA) de façon qualitative (fracture vertébrale : oui/non), semi-quantitative (grading de Genant) ou quantitative (mesure automatique des hauteurs vertébrales et des rapports de ces vertèbres par l'ordinateur). Cette dernière mesure automatique d'aide au diagnostic fournie par le constructeur ne doit pas être utilisée en pratique et reste du domaine de la recherche ou entre des mains expertes. La VFA peut-être réalisée conjointement à la mesure de la DMO et constituer, dans certaines conditions, une alternative à la radiographie qui reste la référence pour le diagnostic de fractures vertébrales.

Différentes caractéristiques concourent aux principaux intérêts de la VFA : examen rapide de 10 secondes à quelques minutes, dose d'irradiation faible de l'ordre d'une dizaine de microSievert, même radioprotection que lors de la mesure de la DMO, absence de distorsion due à la géométrie du rayon X, le bras restant perpendiculaire à l'axe du patient, et possibilité d'archivage et de comparaison des clichés successifs.

Le principal résultat est une importante valeur prédictive négative, de l'ordre de 90%, du diagnostic de FV^(1,2), ce qui signifie en pratique clinique que, si les vertèbres sont analysables et normales, le risque pris en ne faisant pas de radiographie de contrôle est faible. Cette technique permet d'éviter la réalisation



Figure 1 : VFA sur appareil Hologic.



Figure 2 : VFA sur appareil Lunar. Fracture vertébrale cunéiforme de grade 3.

d'environ un tiers des radiographies⁽¹⁾. Les principales limites de la VFA résident dans la mauvaise visibilité du rachis thoracique supérieur^(1,2) et la mise en défaut s'il existe une scoliose ou une lombarthrose. Elle nécessite une radiographie en cas de doute diagnostique.

DXA et composition corporelle

La mesure de la composition corporelle de la totalité du corps ou d'une de ses régions est disponible sur les densitomètres par la réalisation d'un scan « corps entier ». Trois composantes peuvent être distinguées : la masse grasse, la masse musculaire et le contenu minéral osseux (CMO) du corps entier ou d'une de ses régions (**Figure 3**). La mesure de la composition corporelle par DXA est bien corrélée avec les méthodes de référence⁽³⁾. Elle est plus accessible que les autres techniques et s'obtient en 5 minutes. Le patient ne doit pas être porteur d'objet métallique (prothèse, ostéosynthèse, bijoux, ...). Malgré de bonnes précision et reproductibilité (de 2 % à 6 %), il est préférable, comme pour la DMO, de réaliser la mesure sur le même appareil⁽⁴⁾. La dose d'irradiation est de 2.6 à 75 microSievert selon l'appareil et la technique⁽⁵⁾.

Il existe des courbes Américaines NHANES de référence pour la masse maigre et la masse musculaire. Elles permettent d'obtenir des T-score et Z-scores pour les différentes masses mesurées et pour les différentes parties du corps, l'IMC et un pourcentage de changement entre 2 mesures successives. Nous ne discuterons pas de l'intérêt de cette mesure chez l'enfant. Chez l'adulte, il existe de nombreuses applications et publications, tant en recherche clinique qu'en pratique, résumées par Albanese et coll.⁽⁶⁾ dans le **tableau 1**.

- 1 Troubles nutritionnels :** obésité, surpoids, anorexie mentale.
- 2 Troubles gastro-intestinaux :** maladie coeliaque, maladie de Crohn, gastrectomie.
- 3 Troubles hépato-biliaires :** cirrhose, calculs.
- 4 Troubles rénaux :** insuffisance rénale chronique, hémodialyse, transplantation.
- 5 Troubles endocriniens :** insuffisance hypophysaire, acromégalie, syndrome de Cushing.
- 6 Troubles osseux :** ostéoporose, maladie de Paget, ostéopétrose.
- 7 Maladies pulmonaires :** maladie chronique obstructive, fibrose.
- 8 Médicaments :** corticostéroïdes, hormones, nutrition parentérale.
- 9 Autres troubles :** diabète, SIDA, SLA, tétraplégie, myopathie de Duchenne.

2009 évaluant la relation entre la masse grasse au rachis lombaire mesurée par DXA et le risque de diabète dans une cohorte canadienne de 30252 patients suivis pendant 5 ans conclut à une association significative entre ces 2 paramètres, après ajustement sur l'âge, l'IMC et les comorbidités.

La composition corporelle a également été étudiée dans les rhumatismes inflammatoires surtout PR et SPA. Les pathologies inflammatoires influencent la composition corporelle par l'intermédiaire du processus inflammatoire (action des cytokines pro-inflammatoires comme le TNFalpha). Les différents traitements de ces pathologies inflammatoires modulent aussi la régulation métabolique et la composition corporelle.

DXA et sarcopénie

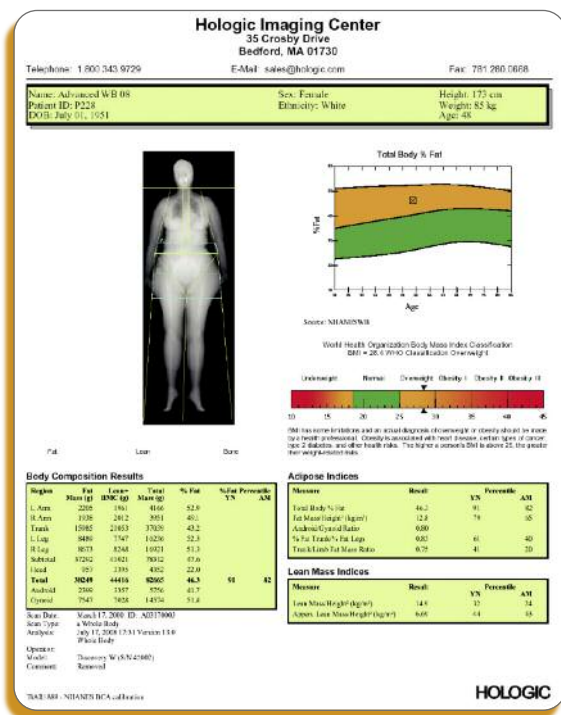
La perte de masse maigre avec l'âge, et en particulier de masse musculaire squelettique, est en revanche bien connue et considérée comme ayant des conséquences cliniques importantes. La DXA permet l'obtention d'un indice de sarcopénie mesuré par le rapport de la masse musculaire sur la taille au carré selon la formule des équations de Baumgartner : $IMS (Index\ Musculaire\ Squelettique) = \text{masse maigre des bras (kg)} + \text{masse maigre des jambes (kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}$ ⁽⁷⁾. La sarcopénie et l'ostéopénie sont indépendamment associées à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées^(8, 9).

Une publication récente⁽¹⁰⁾ analyse les relations entre la composition corporelle, la force musculaire mesurée pour les parties haute et basse du corps et la DMO chez 55 femmes ménopausées âgées en moyenne de 63 ans et ne recevant aucun traitement hormonal substitutif. La DMO du corps entier s'avère significativement plus

Tableau 1 : Aperçu des principales applications cliniques de la mesure de la composition corporelle par DXA chez l'adulte d'après Albanese (ref 5)

De nombreuses études établissent les relations entre la composition corporelle mesurée par DXA, la distribution de la masse grasseuse, le taux d'hormones sexuelles et les autres facteurs de risque cardiovasculaires chez les personnes en surpoids. Il en est de même des relations unissant masse grasseuse abdominale et résistance à l'insuline dans cette population. Une étude présentée par Leslie et coll.⁽⁶⁾ au congrès de l'ASBMR de septembre

Figure 3 : Exemple de la composition corporelle sur Hologic.



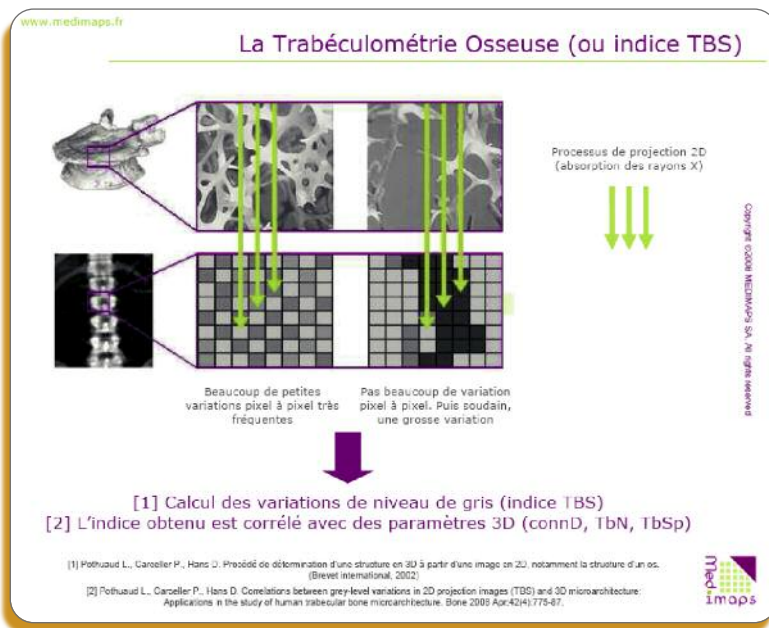


Figure 4 : Principe du procédé TBS.

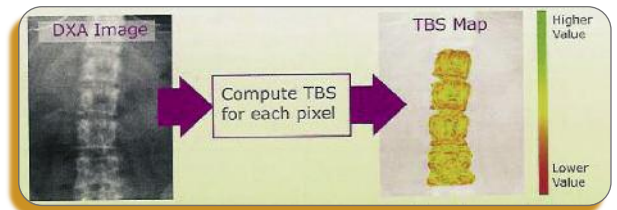


Figure 5 : Exemple d'image de trabéculométrie obtenue par TBS à partir d'un scan de DXA.

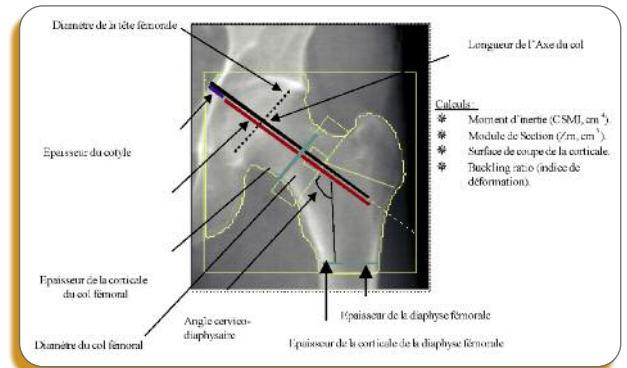


Figure 6 : Paramètres géométriques obtenus par DXA au col fémoral.

basse dans le groupe des femmes sarcopéniques (indice inférieur à 5.45 kg/m^2). Ressort encore de ce travail l'intérêt prédictif

- de la force musculaire et de la masse grasseuse pour la DMO du corps entier
- de la masse grasseuse pour la DMO du rachis
- de la force musculaire de la partie basse et de l'indice de sarcopénie pour la DMO du col fémoral.

L'étude de Nielson et coll. ⁽¹¹⁾ présentée au congrès de l'ASBMR de septembre 2009 analyse les relations entre les variations de la composition corporelle et de la DMO chez 2487 hommes issus de la cohorte MrOs, âgés de plus de 65 ans et suivis pendant 4.7 ans. Après ajustement sur l'âge, l'ethnie, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'histoire médicale (diabète par exemple), les traitements reçus (bisphosphonates en particulier), l'état de santé et l'activité physique, il existe une diminution significative du poids et de la masse musculaire après 70 ans et une augmentation de la masse grasse.

La DMO du col diminue significativement. La diminution de la masse musculaire est significativement corrélée à la perte osseuse au col.

DXA et microarchitecture osseuse

La microarchitecture osseuse est un des paramètres de la qualité osseuse. Elle contribue, avec l'aspect quantitatif mesuré par la DMO, à la résistance osseuse. Il est désormais possible d'évaluer cette microarchitecture de façon non invasive à partir des images de DXA par un procédé appelé Trabecular Bone Structure (TBS) déposé par la société Med-imaps. Le logiciel TBS exploite, automatiquement, l'information de l'image DXA (Figure 4) et ré-analyse les variations de niveaux de gris de l'image DXA. A partir de ces calculs, les résultats de la trabéculo-

métrie donne une image dite trabéculographie (Figure 5) et une valeur TBS, corrélées avec les paramètres 3D de Parfitt : nombre (TbN) et épaisseur des travées, espacement inter-trabéculaire (TbSp) et connectivité (connD).

Au terme d'une étude comparant 45 femmes victimes de fractures ostéoporotiques (5 FESF, 20 FV, 20 autres fractures) et un groupe contrôle de 155 femmes indemnes de fracture et appariées pour l'âge et la DMO, Pothuau et coll. ⁽¹²⁾ montrent que le score TBS permet de discriminer les 2 groupes et concluent que le TBS est complémentaire de la DMO et améliore la détection du risque fracturaire. L'utilisation en pratique clinique de ce score reste à préciser.



Figure 7 : Exemple de reconstruction réalisée sur les vertèbres.

DXA et macroarchitecture osseuse

Particulièrement bien étudiée pour l'extrémité supérieure du fémur (ESF), la géométrie osseuse joue un rôle important dans la résistance de l'os à la fracture. Plusieurs paramètres géométriques du col fémoral peuvent être obtenus directement par DXA, d'autres sont calculés (Figure 6).

Il existe actuellement 2 logiciels automatisés sur les appareils DXA pour les paramètres géométriques :

- Advanced Hip Assessment (AHA) sur GE Lunar
- Hip Structural Analysis (HSA) de T. Beck utilisable sur Hologic. La littérature fournit de nombreux exemples de la large utilisation *in vivo* de ces outils pour mesurer la géométrie de l'ESF, étudier son influence sur le risque de fracture dans des cohortes prospectives de femmes ménopausées ou évaluer ses modifications sous l'effet du traitement dans des essais randomisés contre placebo conduits chez des femmes ménopausées ostéoporotiques (études WHI, alendronate, dénosumab, téraparatide). Cependant les paramètres mesurés par ces outils n'apportent pas d'information réellement complémentaire à la DMO dont ils dépendent fortement. La possibilité d'obtenir ces paramètres en 3D est peut-être une solution.

DXA et 3D

La 3D-XA est une technique de reconstruction en 3D à partir de 2 examens de DXA perpendiculaires. Elle présente l'avantage d'être très peu irradiante et

de pouvoir être appliquée à des examens de DXA effectués par des appareils standard.

Les paramètres géométriques du corps vertébral sont mesurés en 3D, éliminant une partie des biais de mesure en 2D. Ces techniques de 3D ne sont pas encore installées sur les densitomètres.

Conclusion

Il existe plusieurs utilisations cliniques de la DXA en dehors de la mesure de la DMO. Nous avons abordé les plus pratiques, d'autres sont encore du domaine de la recherche comme la mesure de l'os périprothétique ou de l'os de la mandibule⁽¹³⁾. Il est désormais envisageable que le risque fracturaire de vos patients soit évalué de façon plus précise lors de la DXA qui permettra de mesurer, en plus de la DMO, la composition corporelle et l'indice de sarcopénie, de rechercher les fractures vertébrales par VFA et d'évaluer les paramètres géométriques en 2D et 3D. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Damiano J, Kolta S, Porcher R, et coll. Diagnosis of vertebral fractures by vertebral fracture assessment. *J Clin Densito* 2006 ; 9 : 66-71.
- 2- Charpulat RD, Duboeuf F, Marion-Audibert HO, et coll. Effectiveness of instant vertebral assessment to detect prevalent vertebral fracture. *Osteopor Int* 2006 ; 17 : 1189-95.
- 3- Tothill P, Han TS, Avenell A, et coll. Comparisons between fat measurements by dual energy X-ray absorptiometry, under weighting and magnetic resonance imaging in healthy women. *Eur J Clin Nutr* 1996 ; 50 : 747-52.
- 4- Tothill P, Avenell A, Love J, et coll. Comparison between Hologic, Lunar and Norland dual energy X-ray absorptiometers and others techniques used for whole-body soft tissue measurements. *Eur J Clin Nutr* 1994 ; 48 : 781-94.
- 5- Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J Clin Densito* 2003 ; 6 : 75-85.
- 6- Leslie W, Ludwig S, Morin S. Spine DXA fat percent is a BMI-independent risk factor for subsequent diabetes. *ASBMR 31st sept 2009* : 1236.
- 7- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et coll. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998 ; 147(8) : 755-63.
- 8- Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005 ; 19 : 897-911.
- 9- Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, et coll. Bone loss, weight loss, and weight fluctuation predict mortality risk in elderly men and women. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 1147-54.
- 10- Sherck VD, Palmer IA, Bemben MG, et coll. Relationships between body composition, muscular strength, and bone mineral density in estrogen-deficient postmenopausal women. *J Clin Densito* 2009 ; 12 : 292-8.
- 11- Nielson C, Marshall L, Cawthon P, et coll. Hip BMD change in aging men : a non-linear association with lean mass change explains more variation than does weight loss or fat mass change. *ASBMR 31st sept 2009* : 1091.
- 12- Pothuaud L, Barthe N, Krieg MA, et coll. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis : a preliminary spine BMD-matched, case control study. *J Clin Densito* 2009 ; 12 : 170-6.
- 13- Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C. La densitométrie osseuse. *Médecine Sciences, Flammarion*.

Une nouvelle voie très prometteuse dans le traitement des douleurs chroniques en rhumatologie - le blocage de l'action du Nerve Growth Factor

JEAN-MARIE BERTHELOT - Service de Rhumatologie, CHU Nantes

Par quoi sont innervés les articulations et les os ?

Les fibres à l'origine des douleurs articulaires et osseuses sont les petites fibres C, non myélinisées, de conduction lente (0.4 à 2m/seconde). La majorité de ces fibres C sont capables de répondre à des stimulus variés (thermique, mécanique et chimique) et de ce fait appelés récepteurs polymodaux⁽¹⁾.

Le sous-groupe le plus important de récepteurs polymodaux est celui des fibres peptidergiques, appelées ainsi car elles synthétisent la substance P et le CGRP. Tant la substance P que le CGRP peuvent d'une part être libérés à l'extrémité du nerf où ils induisent des dilatations des petits vaisseaux (réflexe d'axones), d'autre part être convoyés

(dans l'autre sens) vers le noyau sensitif de l'axone, puis la synapse avec le second neurone au niveau de la corne postérieure de la moelle, qui possède des récepteurs à la substance P. Peut en résulter une 'sensibilisation' du second neurone, c'est-à-dire une majoration de la douleur d'origine médullaire⁽¹⁾.

Les récepteurs à l'origine de la capacité des fibres C peptidergiques à répondre à de nombreux stimulus nociceptifs sont surtout :

- le récepteur VR-1 (vanilloïd récepteur, parfois aussi appelé Trpv1, pour temperature-activated transient receptor potential ion channels), surtout sensible à la chaleur (ce qui explique l'amélioration de certaines douleurs par le froid) et activé (mais parfois aussi épuisé en cas d'application trop durable) par la capsaïcine ;

- les récepteurs ASIC, famille de 6 canaux ioniques sodiques sensibles à l'acidité, qui s'activent dès que le pH descend en dessous de 6.9 ;

- les canaux sodiques voltage-dépendants, soit vite excitables (mais blocables par les tétrodoxine : TTXs), soit plus lentement excitables (résistant à la tétrodoxine : TTXr)⁽¹⁾ (Figure 1).

Si une réaction inflammatoire survient au sein d'un tissu, ces 3 types de récepteurs deviennent plus efficaces :

- le seuil d'activation du récepteur Trpv1 s'abaisse ;
- l'acidité induite par l'inflammation tissulaire (qui peut descendre jusqu'à 5.5) stimule davantage les récepteurs ASIC ;
- la synthèse des canaux sodiques de type TTXr s'accroît, et les courants qu'ils génèrent sont plus intenses⁽¹⁾.

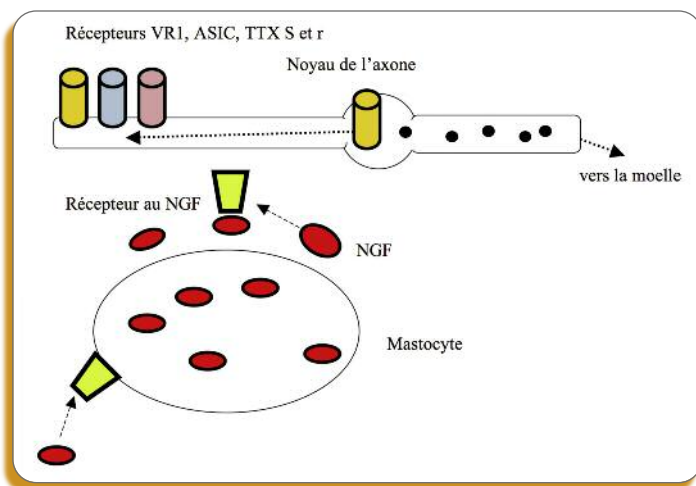


Figure 1 : Mécanismes par lesquels le NGF sensibilise le nerf périphérique (puis la corne postérieure de la moelle). La liaison du Nerve Growth Factor (NGF) (en rouge) à son récepteur TrkA (en jaune) sur les mastocytes (grosse cellule ronde) induit la libération d'autres molécules de NGF. Toutes ces molécules de NGF vont pouvoir aller se lier aux récepteurs TrkA (en jaune) à la surface de l'axone de la fibre nociceptive peptidergique. Ceci induit une sensibilisation du nerf, dont une plus grande sensibilité des récepteurs à la chaleur, à l'acidité et à d'autres stimuli (cylindres oranges, bleus et mauves) à l'extrémité de l'axone au contact des tissus, et une synthèse accrue de certains d'entre eux (cylindre orange) par le noyau du neurone (au milieu du nerf peptidergique), qui vont migrer en distalité. Ceci induit aussi une synthèse accrue de substance P et de CGRP (boules noires) qui vont aller 'sensibiliser' le second neurone dans la corne postérieure de la moelle, en migrant dans l'autre sens, vers la moelle épinière.



Figure 2 : Madame Rita Levi-Montalcino.

Mécanismes de la sensibilisation des nerfs périphériques

Cette sensibilisation lors de l'inflammation résulte en bonne part de l'action de 2 autres types de récepteurs : d'abord des récepteurs dits métabotropiques (liant les prostaglandines PGE2, PGI-2, mais aussi la bradykinine, l'histamine et la 5-HT), ces liaisons modulant à la hausse l'action des 3 récepteurs fondamentaux (VR-1, ASIC et TTXs et r). L'action antalgique des AINS et des corticoïdes passe en bonne part par la moindre sensibilisation des neurones périphériques par ces récepteurs métabotropiques, du fait entre autres de la baisse du taux local de prostaglandines et de bradykinine. Toutefois certaines douleurs restent peu sensibles aux AINS et corticoïdes, et des mécanismes de sensibilisation, voire des douleurs neuropathiques durables, peuvent s'installer (par exemple lors des sciaticques et autres névralgies)⁽¹⁾.

Une des explications à la résistance de beaucoup de douleurs inflammatoires aux AINS et corticoïdes est le fait que les fibres C peptidergiques possèdent également un récepteur pour le NGF dont l'engagement peut suffire à lui-même à induire une sensibilisation du nerf.

Ce récepteur au NGF est constitué de 2 molécules. La 1^{ère}, fraction p75 commune aux autres neurotrophines (sous-groupe de facteurs de croissance nerveux auquel appartient le NGF), ne joue qu'un faible rôle, et est parfois même inhibitrice, si l'autre partie du récepteur n'est pas engagée ; cette autre partie du récepteur du NGF est la tyrosine-kinase A (TrkA) qui, quant à elle, est spécifique du NGF (les autres neurotrophines doivent se lier aux tyrosines-kinases B et C) pour lequel elle possède une forte affinité.

Le NGF a d'abord été considéré surtout comme un facteur de croissance des nerfs sensitifs et sympathiques

La découverte du NGF par Rita Levi-Montalcino (Figure 2), qui a valu à cette dernière le prix Nobel en 1986, date de plus de 40 ans. Il a initialement surtout été étudié pour ses capacités à stimuler le développement des neurones sensitifs et sympathiques, et ce durant une période très courte de l'embryogenèse.

De fait, cette molécule stimule durant l'embryogenèse et la petite enfance la 'pousse' des axones sensitifs et sympathiques, même si on devrait plutôt considérer qu'elle les 'tire'. En effet, le NGF agit surtout comme une chémokine en attirant leurs terminaisons nerveuses selon le gradient de sa concentration dans le tissu à coloniser. La capacité des cellules nerveuses à répondre à ce stimulus est surtout forte *in utero*, puis baisse très nettement durant l'enfance. Elle n'est toutefois sans doute pas nulle à l'âge adulte, ce qui a déjà conduit à des essais d'injections de NGF pour essayer de traiter des neuropathies du SIDA ou du diabète. Le sujet d'étude le plus passionnant reste toutefois celui des démences, dont celles des maladies d'Alzheimer, certaines études chez l'animal suggérant en effet que le NGF pourrait gagner le parenchyme cérébral

via la voie nasale (plus que la voie trans-oculaire) et exercer des effets favorables sur le maintien du capital neuronal. Ceci est encore loin d'être démontré chez l'homme, même si Rita Levi-Montalcino s'administre encore tous les jours le NGF qu'elle a découvert, par l'intermédiaire d'un collyre, ce qui a peut-être contribué à la maintenir encore assez alerte pour rester la présidente d'honneur du sénat italien à plus de 100 ans désormais, et au grand dam de ses adversaires politiques !

Le rôle d'agent sensibilisateur

des neurones nociceptifs (dont ceux présents dans les articulations et les os) n'a été compris que plus récemment

La constatation que ce 'facteur de croissance' était aussi une molécule-clé dans les processus de sensibilisation des fibres nerveuses génératrices de douleur lui a donné une 2^{ème} jeunesse, à l'instar de sa 'découvreuse'.

En effet, la liaison du NGF à son récepteur p75-TrkA exprimé à la surface de l'extrémité des fibres C peptidergiques joue un rôle majeur dans la sensibilisation de ces fibres. La reconnaissance de ce mécanisme pourrait permettre de mieux traiter nombre de douleurs que les AINS ou les corticoïdes ne soulagent pas assez. Il a également été mieux compris pourquoi le NGF était présent dans les tissus lésés ou inflammatoires.

L'efficacité du blocage du NGF avait déjà été montré dans plusieurs modèles animaux de douleurs osseuses (après fractures, dans des métastases ou des modèles de sciaticque), mais vient aussi d'être confirmée chez l'homme dans une étude présentée au congrès de l'ACR 2008, chez des patients souffrant de gonarthrose invalidante (douleurs à la marche d'intensité comprise entre 50 et 90 mms sur l'EVA)⁽²⁾. La baisse de l'EVA à la marche n'était en effet que

de 15 points sur 100 dans le groupe placebo, versus 50 dans le groupe traité par tanezumab (100 microgrammes/kilog), soit une amélioration très marquée (Figure 3).

Ces bons résultats ne sont pas très étonnants, car l'absence de récepteur au NGF (mutations de la molécule TrkA) est responsable d'une des variétés d'insensibilité à la douleur (l'indifférence congénitale à la douleur avec anhidrose) (3).

Ce blocage a été obtenu au moyen de l'anticorps monoclonal tanezumab (développé par le laboratoire Pfizer) qui cible le NGF. D'autres moyens de bloquer le NGF ont déjà été testés dans des modèles animaux (4), dont l'utilisation d'un récepteur reconstitué (la fraction TrkA) ou d'anticorps contre le récepteur TrkA avec des résultats qui semblent aussi bons (5).

Comment s'explique ce niveau d'efficacité qui semble au moins égal, et sans doute supérieur, à celui des AINS ?

Le NGF amplifie la réponse nociceptive

par au moins 4 mécanismes

La principale explication de cette efficacité est sans doute que le NGF favorise la remontée des messages douloureux à partir des tissus inflammatoires par 4 processus qui s'additionnent au fil du temps.

Dans un 1^{er} temps, le NGF est synthétisé et libéré par diverses cellules (fibroblastes, endothéliums, cellules musculaires lisses, kératinocytes, toutes les cellules de la réponse immunes comme les neutrophiles, mais aussi les lymphocytes) au site concerné par l'inflammation, sous l'effet de diverses cytokines, dont l'IL-1 et le TNF-alpha. Dans un 2^{ème} temps, le NGF active les mastocytes (Figure 4) présents dans les tissus et induire leur libération d'une part d'histamine et de bradykinine (qui contribuent à stimuler les fibres

nociceptives peptidergiques par les récepteurs métabotropiques), d'autre part et surtout de NGF. En effet, le NGF est un des composants des granules des mastocytes qui, une fois libéré, peut à son tour activer d'autres mastocytes, dans une réaction en chaîne qui participe très vraisemblablement à la pathogénie des crises d'asthme : l'inhibition du NGF pourrait de ce fait intégrer tôt ou tard l'arsenal thérapeutique des pneumologues (6).

Dans un 3^{ème} temps, le NGF libéré, tant par les cellules immunes que les mastocytes, se lie aux récepteurs p75 + TrkA exprimés aux extrémités des neurones peptidergiques. Cette liaison va induire une cascade d'événements intra-cellulaires, aboutissant à l'abaissement du seuil de sensibilité des récepteurs Trpv1, ASIC, et TTXs et r (phénomène de sensibilisation 'périphérique').

Dans un 4^{ème} temps, le complexe NGF-TrkA internalisé va remonter le long de l'axone pour atteindre le noyau (dans le ganglion spinal) où sa présence va accroître le processus de sensibilisation de 2 manières, en induisant la synthèse de :

- nouveaux récepteurs Trpv1 et ASIC, qui vont migrer en distalité pour entretenir la capacité du neurone à réagir aux stimulus algogènes ;
- facteurs de croissance comme le BDNF et la substance P, ces 2 types de molécules générant à leur tour une sensibilisation 'centrale', du second neurone, au niveau de la corne postérieure de la moelle.

Applications cliniques possibles du blocage du NGF

Les applications possibles de ce blocage du NGF paraissent très nombreuses, puisque la présence de NGF et de récepteurs au NGF a été mise en évidence dans de nombreux tissus,

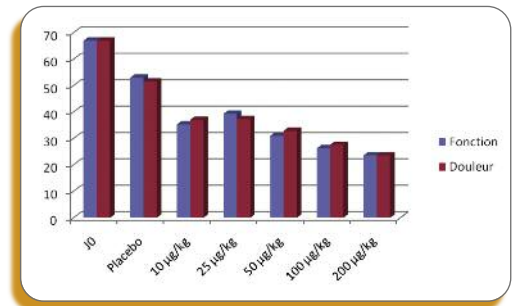


Figure 3 : A 16 semaines, amélioration dose-dépendante de la fonction et de la douleur chez les patients souffrant de gonarthrose invalidante et traités par tanezumab (5 dernières colonnes en partant de la droite) par rapport au groupe placebo (2ème colonne en partant de la gauche).

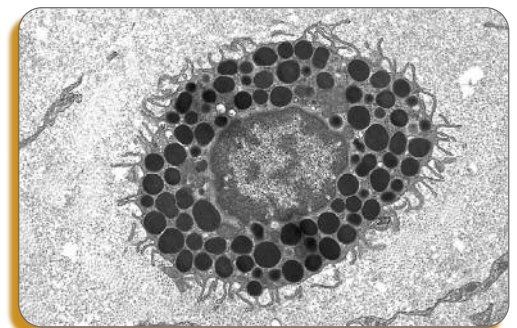


Figure 4 : Les granules des mastocytes ne contiennent pas que de l'histamine et de la bradykinine, mais sont aussi riches en NGF.

dont les articulations, le disque (7) et les articulaires du rachis, mais surtout l'os. En effet, la quasi-totalité des fibres nerveuses au sein de l'os, qui accompagnent les vaisseaux, sont des fibres C peptidergiques.

Ceci contribue à expliquer le choix préférentiel des pathologies arthrosiques sévères, et aussi des métastases osseuses, comme premiers champs d'étude des molécules inhibant le NGF, dont le tanezumab. Comme le NGF pourrait aussi être utilisé comme facteur de croissance par certaines cellules tumorales (certains cancers de l'oesophage et cancers du sein), le tanezumab pourrait encore être tôt ou tard intégré dans certains protocoles de cancérologie.

Effets indésirables à étudier

Beaucoup d'inconnues persistent toutefois quant aux risques induits par le blocage durable du NGF, molécule essentielle au fonctionnement du système nerveux périphérique et central, certes surtout au début de l'existence, mais peut-être encore à des âges plus avancés.

Dans l'étude rapportée à l'ACR 2008⁽²⁾, le taux d'effets indésirables était plus élevé dans le groupe des patients traités par tanezumab, même si ces derniers n'ont reçu que 2 injections de l'anticorps monoclonal (à J1 et J56) : 26% versus 8% dans le groupe sous placebo. Il s'agissait surtout de céphalées (9%), de paresthésies (7%) et d'un taux accru d'infections des voies aériennes supérieures (7%). Ces dernières pourraient s'expliquer par l'inhibition des mastocytes bronchiques, dont le rôle d'amplificateur de la réponse immune serait nécessaire à une défense optimale contre certains germes.

Il faudra surtout surveiller l'apparition de signes neurologiques plus sérieux que des céphalées et des paresthésies, en particulier des troubles cognitifs, même si les anticorps monoclonaux ou récepteurs solubles complexés avec un fragment Fc d'immunoglobulines ne soient pas censés pouvoir passer la barrière hémato-encéphalique. Des souris transgéniques pour un anti-NGF ont en effet présenté des troubles cognitifs qui ont régressé après l'administration intra-nasale de NGF⁽⁸⁾. Des

neuropathies durables ne peuvent être exclues non plus car des anticorps anti-NGF ont été décelés chez des patients souffrant de neuropathies dans le contexte des lèpres, sans qu'un lien de causalité n'ait toutefois encore été démontré entre la présence de ces anticorps anti-NGF et les neuropathies de ces lépreux⁽⁹⁾.

L'inhibition des mastocytes pourrait être exploitée dans certaines pathologies (asthme, eczéma, mastocytoses) mais pourrait aussi faciliter la survenue de certaines infections, comme déjà évoqué et observé.

Le blocage du NGF pourrait encore faciliter la survenue d'escarres chez des sujets fragiles, cette molécule gardant à l'âge adulte un rôle de facteur de croissance sur certains épithéliums comme la peau et la cornée, sur laquelle son application en topique a été testée à de nombreuses reprises avec succès depuis plus de 10 ans dans les kératites⁽¹⁰⁾.

Enfin, le blocage durable du NGF pourrait peut-être avoir un effet sur le comportement. En effet, d'une part les personnes atteintes du syndrome d'indifférence congénitale à la douleur présentent des troubles variés de la personnalité (impulsivité, défauts d'empathie)⁽³⁾, d'autre part un travail italien a mis en évidence une élévation inattendue, mais très significative, du taux de NGF dans le plasma d'une cinquantaine de personnes en pleine période de passion amoureuse par rapport à des témoins à la vie sentimentale beaucoup plus terne⁽¹¹⁾. Ce résultat est d'autant plus tranchant

qu'aucune différence n'a pu être observée en étudiant chez ces mêmes patients le taux des autres 'neurotrophines' (NT-3 et 4, BDNF) et qu'une nette corrélation a été remarquée entre le taux de NGF de ces Roméo ou Juliette et l'intensité de la passion alors ressentie. Le suivi de ces 'patients' a par ailleurs montré que le taux de NGF se normalisait au bout d'1 an environ : pour étudier le risque éventuel de 'désamour' induit par les anti-NGF, il faudra donc questionner aussi les patients tant sur l'ancienneté de leurs sentiments que sur leur intensité...

Le blocage du NGF : un sérieux espoir pour des pathologies douloureuses chroniques encore sans traitement efficace

Malgré ces réserves, les anti-NGF pourraient rendre de grands services aux patients restant très douloureux⁽¹²⁾ malgré la fréquentation des meilleurs cabinets de rhumatologues et/ou centres anti-douleurs, surtout si ces molécules peuvent aussi démontrer une efficacité dans des pathologies comme les algodystrophies ou fibromyalgies. Aucun essai n'est toutefois encore prévu dans ces contextes, la plupart des études en cours (n = 9) portant sur l'arthrose, 2 sur des pathologies cancéreuses (dont une avec métastases osseuses) et 1 sur des lombalgies chroniques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Le Bars D, Willer JC. *Physiologie de la douleur*. EMC Anesthésie Réanimation 2004 ; 227-66.
- 2- Lane NE. Tanezumab relieves moderate to severe pain due to osteoarthritis (OA) of the knee: a Phase 2 Trial. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : S-896 (abstract 1989).
- 3- Indo Y. Nerve Growth factor, interoception, and sympathetic neuron : lesson from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Auton Neurosci* 2009 ; 147 : 3-8.
- 4- Watson JJ, Allen SJ, Dawbarn D. Targeting nerve growth factor in pain : what is the therapeutic potential ? *Bio Drugs* 2008 ; 22 : 349-59.
- 5- Ugolini G, Marinelli S, Covaceuszach S, et al. The function neutralizing anti-TrkA antibody MNAC13 reduces inflammatory and neuropathic pain. *PNAS* 2007 ; 104 : 2985-90.
- 6- Kulka M, Sheen CH, Tancowny BP, Grammer LC, Schleimer RP. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology* 2008 ; 123 : 398-410.
- 7- Abe Y, Akeda K, An HS, et al. Proinflammatory cytokines stimulate the expression of nerve growth factor by human intervertebral disc cells. *Spine* 2007 ; 32 : 635-42.
- 8- De Rosa R, Garcia RR, Braschi C, Capsoni S, Maffei L, Berardi N, Cattaneo A. Intranasal administration of nerve growth factor (NGF) rescues recognition memory deficits in ADn1 anti-NGF transgenic mice. *PNAS* 2005 ; 102 : 3811-6.
- 9- Sena CB, Salgado CG, Tavares CM, Da Cruz CA, Xavier MB, Do Nascimento JL. Cyclosporine A treatment of leprosy patients with chronic neuritis is associated with pain control and reduction in antibodies against nerve growth factor. *Lepr Rev* 2006 ; 77 : 121-9.
- 10- Lambiase A, Rama P, Bonini S, et al. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *NEJM* 1998 ; 338 : 1174-80.
- 11- Emanuele E, Politi P, Bianchi M, et al. Raised plasma nerve growth factor levels associated with early-stage romantic love. *Psychoneuroendocrinology* 2006 ; 31 : 288-94.
- 12- Hefti F, Rosenthal A, Walicke PA, Wyatt S, et al. Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. *Trends Pharmacol Sci* 2006 ; 27 : 85-91.

Polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies nouveaux anti-TNF α : certolizumab péglol et golimumab

SANDRINE GUIS, CAROLINE CHARPIN - Service de Rhumatologie, Hôpital de la Conception, Marseille

Le certolizumab

Le certolizumab péglol (Cimzia®) est un fragment Fab' pegylé d'un anticorps monoclonal anti-TNF α humanisé qui neutralise le TNF α soluble et membranaire et est capable d'inhiber la libération de la cytokine IL-1 β par les monocytes sans induire l'apoptose des lymphocytes circulants⁽¹⁾. Le rajout du polyéthylène glycol au fragment Fab' augmente la demi-vie du produit. Il a reçu l'approbation de la FDA et de l'agence européenne du médicament dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère de l'adulte, en association au méthotrexate (MTX), en cas de réponse inadéquate aux DMARDs. La posologie recommandée est de 200 mg par voie sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines, après une induction de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 pour l'Europe.

■ Efficacité dans la PR

Trois études de phase III randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, évaluent l'efficacité du certolizumab pegylé dans la PR (**Tableau 1**). L'étude FAST 4WARD⁽²⁾ porte sur 220 patients ayant échappé à au moins 1 DMARDs et traités par certolizumab en monothérapie (400 mg SC toutes les 4 semaines). Elle montre une efficacité à 24 semaines, et ce dès la 1^{ère} semaine.

L'étude RAPID 1⁽³⁾, incluant 982 patients et réalisée sur 24 et 52 semaines en association au MTX, confirme l'efficacité clinique et objective un ralentissement de la progression structurale (0.4 vs 2.8 unités de Sharp, $p < 0.01$). RAPID-2 permet de montrer la même efficacité de la forme liquéfiée par rapport à la forme lyophilisée⁽⁴⁾.

■ Données de tolérance

Les événements indésirables survenus en cours de traitement dans les études de phase III demeurent pour la plupart d'intensité faible à modérée. La fréquence des infections sévères est augmentée (2%-7.3%) par rapport au groupe placebo (0%-2.2%), mais il n'existe pas de différence par rapport aux données des 3 anti-TNF α sur le marché évalués dans le groupe RATIO⁽⁵⁾. Les mêmes précautions d'emploi que pour tout anti-TNF α , notamment quant à la tuberculose, doivent être prises.

Malgré l'absence de différence significative quant à l'incidence des tumeurs, le recensement à 52 semaines de 11 cas de tumeurs incite à la vigilance. Il en est de même pour le dépistage et le suivi des patients à risque d'accident cardio-vasculaire (5 décès de cause cardio-vasculaire versus 1 dans le groupe placebo, tendance non significative). Enfin, les réactions au site d'injection s'avèrent moins fréquentes avec le certolizumab.

Etudes	Critères	Placebo	Certolizumab
Flash4Ward	ACR20	9.3%	45.5%*
	ACR50	3.7%	22.7%*
RAPID-1	ACR20	13.5%	59.2%*
	ACR50	7.5%	37.5%*
RAPID-2	ACR20	8.5%	56.7%*
	ACR50	3.1%	32.1%*

Tableau 1 : Données d'efficacité des études du certolizumab dans la PR. Le certolizumab est utilisé dans les études RAPID 1 et RAPID 2 à la posologie de 200 mg en association à du MTX, dans Fast 4Ward à la dose de 400 mg sans MTX. La durée des études Flash4Ward et RAPID2 est de 24 semaines et de RAPID 1 de 52 semaines. * : $p < 0.001$.

Le golimumab

Le golimumab (Simponi®) est un anticorps monoclonal anti-TNF α humanisé (IgG1 κ). Il se lie avec une haute affinité et spécifiquement aux formes de TNF α soluble et membranaire. Il a reçu l'approbation de la FDA et de l'agence européenne du médicament dans le traitement de la PR active, modérée à sévère de l'adulte, en association au MTX, le rhumatisme psoriasique actif et évolutif et la spondylarthrite ankylosante (SPA) active. La posologie recommandée est de 50 mg par voie SC une fois par mois. Il a reçu l'AMM en cas de réponse inadéquate aux DMARDs

Etudes	Semaines de suivi	Critères	Golimumab	Placebo	p
GO-FORWARD Placebo : n = 133 Golimumab : n = 89	S14	ACR 20	55.1%	33%	*
		DAS28	15.7%	1.5%	*
	S24	HAQ	- 0.38	- 0.13	*
		ACR20	59.6%	27.8%	*
		ACR 50	37.1%	13,5%	*
		ACR 70	20,2%	5,3%	*
GO-BEFORE Placebo : n = 160 Golimumab : n = 159	S24	DAS28	20.2%	6%	*
		ACR20	61.6%	49.4%	0.028
		ACR50	40.3%	29.4%	0.042
		ACR70	23.9%	15.6%	0.064
		DAS28	25.2%	11.3%	*
GO-AFTER Placebo : n = 155 Golimumab : n = 153	S14	ACR20	35%	18%	0.006
		ACR50	18%	5%	*
		DAS28	8%	1%	0.009
	S24	ACR20	34%	17%	*
		ACR50	18%	5%	*
		ACR70	12%	3%	0.004
		DAS28	10%	3%	*

Tableau 2 : Etudes d'efficacité du golimumab dans la PR. Les résultats du groupe golimumab correspondent à la posologie de 50 mg/mois en association avec le MTX. DAS28 est exprimé en % de patients en rémission (DAS28 < 2.7). * p < 0.001.

Semaine de suivi	Critères	Placebo	Golimumab
14 ^{ème} semaine	ASAS 20	21.8%	59.4%*
	ASAS40	15%	45%*
	BASDAI50	15.4%	45.9*
24 ^{ème} semaine	ASAS 20	23.1%	55.8%*
	ASAS 40	15.4%	43.6%*
	BASDAI 50 S24	14.7%	50.8%*

Tableau 3 : Données d'efficacité du golimumab dans la SPA : Etude GO-Raise. Le golimumab est utilisé à la posologie de 50 mg une fois par mois en association avec le MTX. * : p < 0.001.

■ Efficacité dans la PR

Trois études de phase III randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, évaluent l'efficacité du golimumab dans la PR (**Tableau 2**).

L'étude GO-FORWARD⁽⁶⁾ en est l'étude pivot, basée sur le suivi pendant 24 semaines de 444 patients atteints d'une PR active sous MTX. Elle concerne l'efficacité, la tolérance et la posologie (50 mg/mois versus 100 mg/mois avec ou sans MTX). Elle montre l'efficacité du golimumab à la 24^{ème} semaine sur les différents critères cliniques (ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, HAQ), et ce dès la 14^{ème} semaine de traitement. La posologie retenue est de 50 mg/mois. Le but de l'étude GO-BEFORE est d'évaluer l'efficacité du golimumab chez les patients naïfs de MTX⁽⁷⁾. Dans le groupe placebo comme dans le groupe golimumab (50 mg/mois), un ajout de MTX à la posologie de 10 mg/semaine incrémentée à 20 mg/semaine est pratiqué. En l'absence de différence statistiquement significative (pour un p < 0.001) entre les 2 groupes pour les critères ACR20 et ACR50, il existe une différence significative quant à la rémission sur le critère DAS28.

L'étude GO-AFTER⁽⁸⁾ inclut 461 patients

souffrant d'une PR active et ayant déjà reçu au moins une dose d'un autre traitement anti-TNFα. Elle conclut à l'efficacité du traitement par golimumab (50 mg/mois) à la 24^{ème} semaine sur les critères cliniques ACR20 et ACR50, et ce dès la 14^{ème} semaine.

Enfin, un ralentissement des lésions structurales est observé dans l'étude REVEAL portant sur l'efficacité du golimumab dans l'indication rhumatisme psoriasique.

■ Efficacité dans la SPA

L'étude pivot GO-RAISE⁽⁹⁾ cible l'efficacité et la tolérance du golimumab chez 356 patients atteints de SPA active durant 24 semaines (**Tableau 3**). Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo de phase III.

La posologie testée est de 50 mg une fois par mois par voie SC. L'efficacité du golimumab sur les critères cliniques (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, BASDAI, douleur dorsale EVA et qualité de vie) apparaît dès la 14^{ème} semaine de traitement. L'amplitude de la réponse au traitement est statistiquement plus importante en cas de syndrome inflammatoire biologique initial.

■ Données de tolérance

A 24 semaines, les 3 études sus-citées fournissent des données de tolérance similaires. Globalement, il n'existe pas de différence entre les groupes placebo et golimumab (50 mg/mois) pour les effets secondaires (60%-76.6% vs 61%-84.8%) qui restent en grande majorité de sévérité faible à modérée. Cependant, la fréquence des manifestations d'intolérance sévères est augmentée dans le groupe golimumab (1.9%-2.3% vs 1.3-5.6%) sauf dans l'étude SPA GO-Raise. Ces constatations demeurent toutefois comparables aux données fournies dans le Ceron et al.⁽⁵⁾. Les événements indésirables et notamment les infections sont plus sévères dans le groupe golimumab à la posologie de 100 mg/mois (posologie non retenue) et en association avec le MTX.

Le pourcentage de patients ayant eu une réaction au site d'injection est de l'ordre de 2.4%-8%. Le taux d'anticorps anti-golimumab (50 mg/mois) est de 2.1%-4.8%. Il n'existe pas de recrudescence de tumeurs malignes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références en page 33

Les compléments alimentaires dans l'arthrose

PASCAL HILLIQUIN - Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, 91100 Corbeil-Essonnes

L'arthrose est une affection chronique requérant dans la plupart des cas la prise d'un traitement médicamenteux pendant de longues périodes. La plupart des thérapies disponibles ne sont pas dénuées d'effets indésirables et aucune d'entre elles n'a apporté la preuve formelle de sa capacité à limiter la progression des lésions structurales. Ces raisons expliquent le recours croissant aux médecines alternatives et aux compléments alimentaires dont le marché est en plein développement. On estime qu'en France la consommation des compléments alimentaires a augmenté de 50% entre 2004 et 2007. Ces substances ont le plus souvent l'apparence de médicaments et sont achetées en pharmacie dans plus de 60% des cas.

Que sont les compléments alimentaires ?

Les compléments alimentaires se définissent comme des denrées alimentaires, prises en complément d'un régime alimentaire normal, ayant un effet nutritionnel ou physiologique. Ils se différencient des médicaments par 2 points essentiels : leur commercialisation n'est pas soumise à la démonstration préalable de leur efficacité et leur vente est libre, en

dehors de toute prescription médicale. Il existe sur le marché de très nombreuses variétés de compléments alimentaires. Il est important pour le médecin de connaître les grandes catégories de substances disponibles pour conseiller au mieux ses patients attendus, d'autant que ces derniers sont soumis à de multiples sollicitations (presse, médias, internet, publicité). La fabrication et les conditions de mise sur le marché des compléments alimentaires ont été précisées par le décret n° 2006 du 20 mars 2006 réalisant la transposition d'une directive européenne du 10 juin 2002 (n° 2002/46/CE). Les dispositions réglementaires fixent en particulier la liste des nutriments dont l'emploi est autorisé, des critères d'identité et de pureté et les teneurs maximales admissibles. Trois catégories principales d'ingrédients peuvent être employées dans la fabrication des compléments alimentaires :

- les nutriments (vitamines et minéraux),
- les substances à but nutritionnel et physiologique,
- les plantes et les préparations de plantes possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques.

Les doses journalières maximales pouvant être utilisées sont également indiquées. Le décret interdit d'inclure dans la composition des compléments alimentaires des substances ayant des propriétés exclusivement pharmacologiques et des plantes ou préparations

de plantes ayant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique.

La réglementation est en fait permissive dans ce domaine puisqu'elle ne requiert pas, contrairement aux médicaments, la démonstration de l'efficacité des substances utilisées avant leur commercialisation.

Une ambiguïté vient du fait que certaines substances, considérées comme compléments alimentaires dans certains pays, sont des médicaments dans d'autres. C'est en particulier le cas de la chondroïtine sulfate, de la glucosamine et des insaponifiables d'avocat et de soja. Ces produits, considérés comme des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente, ont démontré une action symptomatique dans l'arthrose périphérique. Ils ne seront pas traités dans le présent article.

Les différentes catégories de compléments alimentaires

De très nombreuses substances et préparations sont disponibles sur le marché, la qualité des études réalisées et le niveau de preuve d'efficacité étant très variables selon les produits⁽¹⁻⁵⁾.

■ Vitamines

Les vitamines sont distinguées selon qu'elles possèdent ou non des effets anti-oxydants (**Tableau 1**). Les vitamines ayant des propriétés anti-oxydantes (vitamines C, E, bêta-carotène) pourraient agir en s'opposant aux effets délétères des radicaux libres de l'oxygène.

Vitamines	
Anti-oxydantes :	
vitamines C, E, caroténoïdes	
Non anti-oxydantes :	
vitamines D, B3, B9, B12, K	
Minéraux et oligo-éléments	
Boron, zinc, cuivre, sélénium, manganèse	
Dérivés lipidiques	
Acides gras omega-3 polyinsaturés	
Extraits lipidiques de <i>Perna canaliculus</i>	
Cetyl myristoleate	
Extraits de plantes	
Autres substances	
S-adénosyl-méthionine	
Méthylsulfonylméthane (MSM)	

Tableau 1 : Principales catégories de compléments alimentaires.

Les résultats obtenus avec la **vitamine C** chez l'animal sont contradictoires, l'apport diététique en vitamine C ayant tantôt un effet protecteur⁽⁶⁾, tantôt un effet délétère sur le métabolisme du cartilage⁽⁷⁾. Les résultats issus de la cohorte de Framingham, incluant 640 participants, montrent que les apports les plus élevés en vitamine C sont associés à un moindre risque de progression de la gonarthrose. En revanche, les apports en vitamine n'ont pas d'influence sur l'incidence de la gonarthrose⁽⁸⁾. Un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, versus placebo, en cross-over, a inclus 133 sujets souffrant d'une gonarthrose ou d'une coxarthrose symptomatique. Les sujets ont reçu 1 g d'ascorbate de calcium (898 mg de vitamine C) ou un placebo pendant 14 jours. Le traitement par vitamine s'est

accompagné d'un effet significatif sur la douleur, l'indice de Lequesne et la préférence des patients⁽⁹⁾.

L'utilisation de la **vitamine E** (alpha-tocophérol), outre ses effets anti-oxydants, tire également sa justification du fait que ses apports alimentaires seraient diminués dans l'arthrose⁽¹⁰⁾. Si une action symptomatique de la vitamine E a été suggérée au cours d'un essai d'une durée de 6 semaines, réalisé chez 50 patients⁽¹¹⁾, ces résultats n'ont pas été confirmés au cours d'études réalisées sur de longues périodes⁽¹²⁻¹³⁾. Dans un essai de 2 ans, ayant inclus 136 patients ayant une gonarthrose, la prise de 500 UI/jour de vitamine E n'a pas eu d'effet sur le volume du cartilage évalué par IRM⁽¹³⁾. L'analyse de la cohorte de Framingham suggère un effet bénéfique de la vitamine E, avec en cas d'apports élevés en vitamine E, une diminution du risque de progression de la gonarthrose, mais uniquement chez les hommes⁽⁸⁾.

Les données issues de la cohorte de Framingham ont montré que des taux sériques bas de **vitamine D** étaient associés à la progression radiologique de la gonarthrose et à la coxarthrose incidente^(14, 15).

Les données concernant l'utilisation des **vitamines B3, B9 et B12** dans l'arthrose restent actuellement préliminaires⁽¹⁶⁾.

■ Minéraux et oligo-éléments

De nombreux minéraux (cuivre, zinc, sélénium, manganèse, boron) possèdent des propriétés suggérant leur intérêt potentiel dans l'arthrose. Les résultats concernant leur utilisation sont préliminaires et requièrent d'autres études^(3, 16).

■ Dérivés lipidiques

Les acides gras omega-3 polyinsaturés ont des effets anti-cataboliques sur le cartilage humain. Contrairement aux essais réalisés dans la polyarthrite rhumatoïde, ceux réalisés dans l'arthrose sont négatifs⁽³⁾. Des extraits lipidiques de moules de Nouvelle Zélande, *Perna canaliculus*, ont été testés dans l'arthrose. Quatre essais randomisés ont été réalisés, suggérant un effet symptomatique dans l'arthrose des membres⁽¹⁷⁾.

■ Extraits de plantes

De nombreux extraits de plantes sont proposés dans l'arthrose. Parmi eux, citons *Camilla sinensis* (thé vert), *Harpagophytum procumbens*, *Uncaria tomentosa* (griffe de chat), *Curcuma longa* (turmeric), *Ginger* (Gingembre), *Rosa canina*⁽⁵⁾.

Ont été publiées plusieurs études concernant *Harpagophytum procumbens* dont le principe actif est l'harpagoside. Elles ont montré sa capacité à inhiber la production de métalloprotéases dépendante de l'interleukine-1 dans des chondrocytes en culture. Plusieurs essais ont été réalisés dans l'arthrose. Une étude a comparé pendant 4 mois l'*Harpagophytum* (2.6 g/jour) à la diacerhéine (200 mg/jour) dans la gonarthrose et la coxarthrose, montrant un effet équivalent sur la douleur⁽¹⁸⁾.

■ Autres substances

D'autres substances telles que la S adénosyl-méthionine et le méthylsulfonylméthane (MSM) ont été testées. Le MSM est un métabolite du diméthylsulfoxyde (DMSO). Le MSM est utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et piègeur de radicaux libres. Un essai randomisé⁽¹⁹⁾ de 12 semaines, mené en double aveugle versus placebo chez 50 sujets ayant une gonarthrose, a montré un effet significatif sur la douleur et la

fonction évaluée par le WOMAC du MSM (3 g 2 fois par jour).

Conclusion

Les compléments alimentaires représentent un marché complexe, avec de très nombreuses substances et prépa-

rations disponibles. Les études cliniques sont relativement nombreuses, mais leur niveau de preuves reste globalement très faible. Il faut recommander à nos patients d'avoir une alimentation équilibrée et de nous avertir systématiquement de leur consommation de substances en vente libre proposées dans l'arthrose. Il faut rester vigilant vis-à-vis des doses utilisées et

de la toxicité potentielle des produits proposés. Des études restent nécessaires pour préciser l'intérêt exact des compléments alimentaires dans l'arthrose, et leurs interactions éventuelles avec les traitements utilisés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Häuselmann HJ. Nutripharmaceuticals for osteoarthritis. *Best Practice Research Clin Rheumatol* 2001; 15 : 595-607.
- McAlindon TE, Biggee BA. Nutritional factors and osteoarthritis : recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17 : 647-52.
- Amey LG, Chee WSS. Osteoarthritis and nutrition. *From nutraceuticals to functional foods : a systematic review of the scientific evidence. Arthritis Res Therapy* 2006; 8 : 1-22.
- Frech TM, Clegg DO. The utility of nutraceuticals in the treatment of osteoarthritis. *Current Rheumatol Reports* 2007; 9 : 25-30.
- Vitetta L. Alternative therapies for musculoskeletal conditions. *Best Practice Research Clin Rheumatol* 2008; 22 : 499-522.
- Schwartz ER, Oh WH, Leveille CR. Experimentally induced osteoarthritis in guinea pigs : metabolic responses in articular cartilage to developing pathology. *Arthritis Rheum* 1981; 24 : 1345-55.
- Kraus VB, Huebner JL, Stabler T et coll. Ascorbic acid increases the severity of spontaneous knee osteoarthritis in a guinea pig model. *Arthritis Rheum* 2004; 50 : 1822-31.
- McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y et coll. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis ? *Arthritis Rheum* 1996; 39 : 648-56.
- Jensen NH. Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo-controlled cross-over trial in general practice. *Ugeskr Laeger* 2003; 165 : 2563-6.
- Kowsari B, Finnie SK, Carter RL et coll. Assessment of the diet of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Am Diet Assoc* 1983; 82 : 657-9.
- Blankenhorn G. Clinical effectiveness of Spondylvit (vitamin E) in activated arthroses. A multicenter placebo-controlled double-blind study. *Z Orthop* 1986; 124 : 340-3.
- Brand C, Snaddon J, Bailey M, Cicuttini F. Vitamin E is ineffective for symptomatic relief of knee osteoarthritis : a six month double-blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 : 946-9.
- Wulka AE, Stuckey S, Brand C, Cicuttini FM. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis : a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol* 2002; 29 : 2585-91.
- McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y et coll. Relation of dairy intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1996; 125 : 353-9.
- Lane NE, Gore LR, Cummings SR et coll. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic knee osteoarthritis : a longitudinal study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arthritis Rheum* 1999; 42 : 854-60.
- Wang Y, Prentice LF, Vitetta L, Wulka AE, Cicuttini FM. The effect of nutritional supplements on osteoarthritis. *Alternative Medicine Review* 2004; 9 : 275-96.
- Brien S, Prescott P, Coghlan B, Bashir N, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplement Perna Canaliculus (green-lipped mussel) in the treatment of osteoarthritis. *Quater J Med* 2008; 101 : 167-79.
- Leblan D, Chantre P, Fournié B. *Harpagophytum procumbens* in the treatment of knee and hip osteoarthritis. Four-month results of a prospective, multicenter, double-blind trial versus diacerhein. *Joint Bone Spine* 2000; 67 : 462-7.
- Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee : a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cart* 2006; 14 : 286-94.

RÉFÉRENCES DE LA PAGE 29

Polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies - nouveaux anti-TNF α : certolizumab pégol et golimumab

- Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et coll. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870) : in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 : 1323-32.
- Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven R, et coll. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy : the FAST4ward study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 805-11.
- Keystone E, van der Heijde D, Mason D, et coll. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in rheumatoid arthritis (RAPID 1 trial). *Arthritis Rheum* 2008; 58 : 3319-29.
- Smolen J, Landewé R, Mease P, et coll. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis : the RAPID 2 study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 797-804.
- Ceron D, Ravaud P, Mariette X. The RATIO observatory : French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TNF alpha therapy. *Joint Bone Spine* 2005; 72 : 456-60.
- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et coll. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy : the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 789-96.
- Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et coll. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 : 2272-83.
- Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et coll. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor inhibitors (GO-AFTER study) : a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 18 : 210-21.
- Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et coll. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008; 11 : 3402-34.

Piem : La douleur à-bras-le-corps

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris

En 2001 paraît aux éditions med-line un livre portant le titre « *La douleur à-bras-le-corps* ». Les auteurs sont Patrice Queneau, Gérard Osterman et Pierre Grandmottet. Mais ce qui rend cet ouvrage remarquable en est l'illustration par Piem. Celui qui se déclare comme dessinateur-humaniste plutôt qu'humoriste donne une ironique leçon à toutes celles et ceux qui subissent ou tentent de maîtriser le sujet.

> Patrick Sichère : *Comment êtes-vous venu à collaborer à cet ouvrage ?*

Piem : Ce livre s'est construit à partir d'une rencontre régionale puisque Patrice Queneau est stéphanois comme moi. A la suite d'une conversation, il lui est venu l'idée que mon dessin d'humour collait à ce qu'il souhaitait. Il savait fort bien ce qu'il voulait et mes dessins sont donc le témoignage de ses désirs. Je dois dire par contre que la distribution du livre n'a pas été à la hauteur du projet.

> PS : *Pour illustrer la douleur, beaucoup d'entre nous se servent de vos dessins tant vous avez su exprimer ce sujet. Ce remarquable résultat n'est-il pas aussi le fruit d'expériences personnelles ?*

Piem : Un dessin se retient souvent davantage qu'un discours. La force du dessin est sa sincérité. Sa faiblesse est qu'il peut-être facilement exploité par les démagogues, les menteurs. Voyez la croix gammée par exemple. J'essaye évidemment d'éviter ce piège. Avec la douleur j'ai tenté d'illustrer aussi le manque de courage du français pour assumer la maladie, la douleur justement. Quant à mon expérience

personnelle, je dirai que sur 7 enfants j'en ai perdu 3. Donc je connais quelque peu le sujet. Mais le deuil familial et le rire ont tous deux une valeur formidable !

> PS : *Et vous avez fait paraître aussi "Santé, Mode d'emploi..."*

Piem : Il faut du courage pour assumer sa maladie et le médecin doit être quelqu'un qui se met à l'écoute. Je n'ai pas d'animosité contre les médecins. Mon généraliste est un humaniste qui justement écoute. Ce qui est important c'est la relation sociale.

> PS : *Comment êtes-vous entré dans ce métier ?*

Piem : Sous l'occupation par l'Ecole National des Beaux-arts à Paris. A l'époque vous pouviez vous inscrire sans diplôme, sans examen d'entrée. Et j'ai intégré les ateliers de gravure et de fresque. Donc l'infiniment petit et l'infiniment grand. Mes études ont été quelque peu interrompu par une rafle qui m'a envoyé au Vel d'hiv puis par l'armée au grade de caporal-décorateur, titre dont je suis très fier. A la libération j'ai commencé à écrire des chroniques pour *Témoignage Chrétien*, puis j'ai commencé à dessiner pour *le Figaro* en 1947 jusqu'à mon désaccord avec le PDG en 1981.

> PS : *Mais entre-temps il y eut le cabaret !*

Piem : Quelle école formidable ! Le nez dans le public, j'occupais les premières parties avec mon dessin d'humour. Première partie de Juliette Greco deux fois pendant 1 mois à la *Tête de l'Art*, puis avec Barbara. Epoustouflante Barbara qui passait du rire aux larmes avec la même intensité ! Puis j'ai



continué à l'Olympia avec Liza Minelli, à Bobino avec Georges Brassens puis Jacques Martin. C'est ainsi que ce dernier est venu à me recruter avec Desproges, Bonte et Collaro pour ses émissions de télévision *le Petit Rapporteur* puis *la Lorgnette* dans les années 75, 76 et 77.

> PS : *Aujourd'hui votre enthousiasme milite pour quelles actions ?*

Piem : Il y a peu, j'ai été à la tête de manif pour SOS Gaspillage Argent Publique. Je suis président d'honneur de la Fédération Internationale des Voitures à Pédale. Mais nous avons quelques difficultés à organiser une course au 24 heures du Mans. Je participe à l'organisation du Festival de Musique Classique à la Grande de Meslay en Touraine. Mais surtout je dessine encore et toujours. Pour preuve la sortie récente au Cherche-Midi éditeur d'un ouvrage intitulé « *Cent dessins choisis* ». En fait l'humour est une matière noble à ne pas laisser aux mains des imbéciles. Cela m'est donc égal de disparaître mais j'ai encore des choses à dire. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Quelques références indispensables au cherche midi éditeur :

Dieu et vous - Au revoir et encore merci - Santé mode d'emploi - Les Mordus du Ski - Les Mordus du Foot - Les Mordus du Tennis - Les Mordus de l'Automobile

Arcoxia® (étoricoxib)/MSD

Arcoxia® (étoricoxib) de MSD confère un soulagement de la douleur 24 minutes seulement après l'administration et pendant 24 heures. Le délai d'action d'Arcoxia® est l'un des plus rapides de tous les AINS couramment utilisés.

C'est aujourd'hui l'AINS le plus largement étudié cliniquement (environ 67 études, 45 000 patients, dont 25 000 patients traités par Arcoxia®) et le plus évalué par l'Agence Européenne du médicament. A cela, Arcoxia® allie une expérience pratique quotidienne de plusieurs années dans plus de 70 pays à travers le monde depuis 2001.

Des études très approfondies ont été menées aussi bien sur son efficacité que sa tolérance, notamment sur le plan cardiovasculaire et gastro-intestinal. Elles ont évalué pendant 6 à 12 semaines l'efficacité et la tolérance d'Arcoxia® (30 mg/j ou 60 mg/j) par rapport au placebo ou à un comparateur actif (naproxène 1 000 mg/j, ibuprofène 2 400 mg/j, diclofénac 150 mg/j ou célécoxib 200 mg/j) dans le traitement de l'arthrose.

Dans le programme MEDAL, conduit avec Arcoxia® auprès d'environ 34 000 patients avec arthrose notamment, et portant sur le risque cardiovasculaire, « *il n'est pas apparu d'augmentation du risque d'événement cardiovasculaire thrombotique par rapport au diclofénac (150 mg par jour)* », a indiqué le Pr Jacques Blacher (Cardiologue, Hôtel Dieu Paris). Les arrêts de traitement pour HTA ont été plus fréquents sous Arcoxia®, ainsi que ceux en raison d'œdèmes.

« *Les résultats des essais cliniques sont intéressants, car ils montrent clairement qu'Arcoxia® confère un soulagement de la douleur puissant et efficace, similaire à certains des médicaments anti-inflammatoires les plus couramment utilisés dans le traitement de l'arthrose, tout en proposant une meilleure tolérance digestive concernant les ulcères gastro-duodénaux non compliqués* » a précisé le Pr Stanislas Chaussade (Gastro-entérologue, Cochin Paris).

Indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, Arcoxia® est proposé en deux dosages de 30 mg et 60 mg (un seul comprimé une fois par jour). Il doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient.

D'après une conférence de presse de MSD

Le Programme d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) « Apprivoiser » de Schering Plough Un bien-fondé médecins/patients quantifiable : 2/3 des patients ont modifié leur comportement.

La formation à l'ETP « Apprivoiser » a permis, à ce jour, de former plus de 300 professionnels de santé. Ce programme destiné à l'éducation thérapeutique du patient vivant avec un rhumatisme inflammatoire chronique bénéficie à de très nombreux malades depuis 2004. Les dernières sessions réalisées notamment en régions, dans deux services hospitaliers de référence à Rennes et Grenoble, ont fait la preuve que le programme « Apprivoiser » répondait aux besoins et aux attentes des professionnels de santé et des patients.

Une enquête⁽¹⁾ a été réalisée auprès de 111 patients ayant bénéficié de séances d'ETP « Apprivoiser » dans 8 centres hospitaliers en France afin d'évaluer l'impact de ce programme.

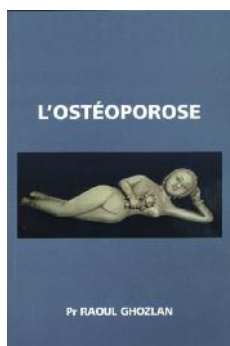
La satisfaction globale était de 88 % avec une nette amélioration de l'équilibre psychologique (67 %), de la vie sociale (65 %) et de la santé physique (64 %). Suite à ce programme, deux tiers des patients ont modifié leurs comportements. Ce programme « Apprivoiser » permettra de former une centaine de soignants supplémentaires en 2010.

(1). Grange L et al. Qualitative analysis of the efficiency of the multicentric program of therapeutic education called « Apprivoiser » for the patients affected by inflammatory rheumatisms : survey among 111 patients. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 358.

*D'après une conférence de presse
de Schering Plough – Groupe MSD*

LU POUR VOUS...

L'ostéoporose - Un livre de Raoul Ghozlan



Très impliqué dans le maintien sur le marché de médicaments d'urgence, de dernière alternative thérapeutique ou d'orphan drugs, **Alkopharma**, a souhaité collaborer avec le **Pr Raoul Ghozlan**, Rhumatologue, Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris, à la réalisation d'un livre consacré à « **L'Ostéoporose** ».

Un dépistage précoce de la maladie à un stade silencieux par l'ostéodensitométrie, la découverte de nouvelles causes d'ostéoporose, une meilleure connaissance des facteurs de risque, le rôle important de l'alimentation, et de l'exercice physique combinés à un grand nombre de progrès thérapeutiques sont des éléments, largement développés dans cet ouvrage, qui doivent permettre aux patients souffrant d'ostéoporose d'envisager l'avenir avec plus d'optimisme et de sérénité.

A travers ce livre, chacun trouvera grand intérêt à découvrir toutes les approches physio-pathologiques et les avancées thérapeutiques qui émaillent la prise en charge de l'ostéoporose.

100 pages denses, toujours référencées, écrites par un clinicien reconnu de ses pairs et au talent pédagogique incontesté.