

RéfleXions

Rhumatologiques

133

novembre
2010
Tome 14

- **Pathologie osseuse**
Avantages et risques
des suppléments calciques
- **Polyarthrite rhumatoïde**
Maintenance des inhibiteurs du TNF
dans la pratique courante
- **Pathologie péri-articulaire**
Conduite à tenir devant
une rupture de la coiffe des rotateurs
douloureuse après réparation
- **Rhumato-staff**
De curieuses douleurs
chez une patiente sous phénobarbital
- **Congrès**
Congrès de l'OARSI, Bruxelles,
23-26 Septembre 2010

Congrès FRIF

Fédération de Rhumatologie
d'Ile de France
Président : Dr P.H. Benamou
4 et 5 février 2011
Automobile Club de France, Paris

Dossier

La sciatique revisitée



Coordination scientifique :
Marc Marty

ISSN : 1279-5690

4
Crédits
FMC
par an

Avant-propos

Réflexions Rhumatologiques toujours en tête !

(CESSIM 2010)

1^{ère} audience chez le rhumatologue libéral

(lecture au numéro moyen)

La dernière enquête de lecture et d'audience CESSIM / Automne 2010, vient de parvenir.

Il s'agit du CESSIM 2010 en différentes « vagues » d'enquête, avec un échantillon national représentatif de 237 rhumatologues interrogés, libéraux (139) et hospitaliers (98).

Cette étude d'audience était effectuée selon les standards de qualité du CESP, le Centre d'Etude des Supports de Publicité, et contrôlée par le CESSIM, dont les adhérents sont répartis en un Collège Annonceurs, un Collège Média et un Collège Agences.

Réflexions Rhumatologiques (RR) améliore encore sensiblement ses résultats !

Qu'on en juge...

13 titres de presse étaient analysés.

Sur les 6 grandes questions posées :

| | | |
|---|----------------|------------------|
| • lecteurs réguliers les 12 derniers mois (fréquence de lecture) | 57,3 % pour RR | 3 ^{ème} |
| • audience (lecture au numéro moyen LNM) dont 60,6% (1 ^{er}) chez les rhumatologues libéraux | 59,7 % | 2 ^{ème} |
| • ratio (LNM/lecture 12 mois) | 0,67 | 1 ^{er} |
| • nombre de reprises en main par édition | 2,18 | 2 ^{ème} |
| • durée moyenne de lecture | 31,4 mn | 2 ^{ème} |
| • attachement au titre | 82,3 % | 2 ^{ème} |

Notre revue est ainsi arrivée **1 fois troisième, 4 fois deuxième, et 1 fois première, sur les 13 titres !!**

Elle a de surcroît la meilleure audience (lecture au numéro moyen) chez le rhumatologue libéral.

Nous sommes par ailleurs, sur ces 6 questions, la seule revue sur 13, à être toujours dans le trio de tête.

Un grand **merci à nos lecteurs**, fidèles depuis plus de 15 ans, ce qui nous autorise (Commission Paritaire) un **tirage de 3 100 exemplaires** qui couvre **TOUS** les rhumatologues français, hospitaliers et libéraux, et près de 1000 internistes, rééducateurs, traumatologues du sport, chirurgiens et imageurs de l'os.

Merci à vous tous, nos 3 dynamiques rédacteurs en chef, nos membres toujours réactifs du Comité de Rédaction et l'ensemble de nos écrivains, qui font de RR une revue de référence en France.

Votre soutien, par votre abonnement, est le meilleur gage d'indépendance et d'éthique.

Abonnez-vous !

Dr Jacques Halimi
Directeur de la publication

Classiquement, la lombosciatique se définit comme un syndrome douloureux lombaire s'accompagnant d'une irradiation douloureuse de type radiculaire sous le genou et correspondant au dermatome L5 ou S1. Stéphane Genevay en souligne les difficultés d'évaluation de la prévalence malgré l'apparente simplicité de sa définition, compte tenu du manque de critère de classification pour la définir dans les études cliniques. Il détaille encore les mécanismes physiopathologiques et justifie la mise en cause du modèle anatomo-clinique de la sciatique en expliquant l'importance des phénomènes inflammatoires et l'intervention des cytokines, au premier rang desquelles se trouve le TNF- α .

La sciatique revisitée

Le niveau de preuve de l'ensemble des traitements conservateurs est faible et peu d'essais thérapeutiques permettent de les évaluer. Des modalités non pharmacologiques et pharmacologiques peuvent être utilisées. Le traitement doit être conservateur durant les 6 à 8 premières semaines d'évolution.

L'intérêt que portent les auteurs à l'importance de l'information à donner aux patients souffrant de lombosciatique figure parmi les points ayant le plus évolué depuis quelques années. Des publications récentes rapportent des complications neurologiques graves (paraplégie) au décours de la pratique d'infiltrations péri- radiculaires, ce qui justifie que le rapport efficacité/risque de cette pratique soit évalué.

Sylvie Rozenberg recense les travaux les plus récents comparant les résultats de la chirurgie et du traitement médical chez les patients pouvant se permettre et acceptant (clause d'ambivalence des essais cliniques) de recevoir l'un ou l'autre traitement. A court terme, la chirurgie apporte une amélioration plus rapide de la douleur. Les résultats à moyen et long terme des 2 choix thérapeutiques s'avèrent ensuite similaires. Le respect des bonnes règles méthodologiques (analyse selon le principe de l'analyse en intention de traitement ou ITT) rend cependant l'interprétation des données difficile. Le principe de l'analyse en ITT signifie que les patients randomisés dans le groupe du traitement conservateur puis opérés restent pour l'analyse statistique dans le groupe traitement conservateur. Mais, comme l'illustrent les exemples suivants, plusieurs analyses sont possibles.

Dans une première option, les données cliniques dans le groupe traitement conservateur obtenues après chirurgie (à 6 mois par exemple) rendue nécessaire par l'état du malade ne sont pas prises en compte, considérant que le patient est sorti d'essai pour inefficacité dans son groupe, et les données après 6 mois (jusqu'à 12 mois par exemple) sont extrapolées par une méthode de gestion manquante appropriée.

Dans une seconde, les mêmes données cliniques sont prises en compte et attribuées au groupe traitement conservateur. Cette analyse sous-estime nettement l'effet du groupe chirurgie.

Enfin, les données cliniques dans le groupe traitement conservateur obtenues après chirurgie sont assignées au groupe chirurgie selon le principe « as treated ».

Ces aspects, bien relevés par l'équipe de James Weinstein qui a coordonné l'étude SPORT, démontrent donc clairement les importants problèmes méthodologiques que soulève l'évaluation des techniques chirurgicales en comparaison aux traitements conservateurs.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

| | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Dominique BARON, Lannion | Othmane MEJJAD, Rouen |
| Jean-Marie BERTHELOT, Nantes | Edouard PERTUISSET, Cergy-Pontoise |
| Patrick CHERIN, Paris | Christian ROUX, Nice |
| Roland CHAPURLAT, Lyon | Jérémy 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 Imprimeur Obernai - 311447
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0112 T 81080
Dépôt légal : 4^{ème} trim. 2010

S O M M A I R E

- 3 Avant-propos : Réflexions Rhumatologiques toujours en tête ! *Jacques Halimi*
4 Editio : La sciatique revisitée *Marc Marty*

DOSSIER

LA SCIATIQUE REVISITÉE

- 7 Sciatique :
définition, épidémiologie, physiopathologie et pronostic — *Stéphane Genevay*
10 Traitement médical *Marc Marty*
16 Traitement chirurgical : quand faut-il opérer ? *Sylvie Rozenberg*

PATHOLOGIE OSSEUSE

- 20 Avantages et risques des suppléments calciques *Mickaël Rousière*

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- 26 Maintenance des inhibiteurs du TNF α dans la pratique courante *Pascal Hilliquin*

PATHOLOGIE PÉRI-ARTICULAIRE

- 28 Conduite à tenir devant une rupture de la coiffe des rotateurs
douloureuse après réparation *Philippe Valenti*

RHUMATO-STAFF

- 32 De curieuses douleurs chez une patiente
sous phénobarbital *A. Meyer, L. Messer, P. Moreau, R-M. Javier*

MISE AU POINT

- 36 L'hyperparathyroïdie secondaire :
plaidoyer pour une meilleure prise en charge *B. Verlhac*

CONGRÈS

- 41 Congrès de l'OARSI, Bruxelles, 23-26 Septembre 2010 *Pascal Hilliquin*

PROFESSIONNEL

- 44 Hospitalisation de jour : quel avenir encore en rhumatologie ? — *Milka Maravic*

THÉRAPEUTIQUE

- 46 Certolizumab pegol : résultats d'études cliniques *Pascal Hilliquin*

23,43,45 RENCONTRES...

27 ABONNEMENT

éléments joints : Carton FRIF

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.

Auto-évaluation

LA SCIATIQUE REVISITÉE

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 la pathogénie de la sciatique par hernie discale, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :
- ☐ A- dans certains modèles animaux, la simple déposition d'un morceau de noyau pulpeux sur une racine nerveuse lombaire reproduit l'équivalent d'un syndrome radiculaire ;
 - ☐ B- l'anneau fibreux possède les mêmes propriétés ;
 - ☐ C- chez l'homme comme chez l'animal, les études in situ révèlent la présence de TNF- α dans le tissu herniaire ;
 - ☐ D- chez l'homme, les analyses du tissu herniaire ne mettent pas en évidence de cellules inflammatoires ;
 - ☐ E- certaines données suggèrent l'efficacité des anti-TNF- α dans le traitement de la sciatique par hernie discale.

- 2** Parmi les propositions suivantes concernant le traitement médical de la sciatique par hernie discale, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :
- ☐ A- quoique ne faisant l'objet d'aucune publication, l'information du malade paraît jouer un rôle important dans la prise en charge des patients souffrant de sciatique par hernie discale ;
 - ☐ B- comme dans la lombalgie aigüe, le repos au lit ou relatif doit être conseillé ;
 - ☐ C- les études à disposition incitent à recommander les traitements physiques ;
 - ☐ D- aucune preuve ne vient soutenir l'utilisation de l'acupuncture et des manipulations vertébrales ;
 - ☐ E- la TENS et la PENS peuvent être proposées.

- 3** Parmi les propositions suivantes concernant le traitement médical de la sciatique par hernie discale, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :
- ☐ A- l'efficacité des AINS est établie par de nombreuses études ;
 - ☐ B- aucune preuve ne supporte l'utilisation des myorelaxants et leur efficacité sur la douleur radiculaire ;
 - ☐ C- les infiltrations épidurales permettent de réduire le pourcentage de malades opérés ;
 - ☐ D- les infiltrations péri-radicales pourraient exposer au risque de complications graves ;
 - ☐ E- aucune étude spécifique n'apporte la preuve de l'efficacité des anti-épileptiques en dépit de leur action bénéfique sur la douleur neuropathique.

- 4** Parmi les propositions suivantes concernant le traitement chirurgical de la sciatique par hernie discale, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :
- ☐ A- les études récentes montrent la difficulté de l'évaluation randomisée du traitement chirurgical de la sciatique par hernie discale ;
 - ☐ B- la chirurgie permet une guérison plus rapide que les traitements conservateurs ;
 - ☐ C- à 1 an, la chirurgie reste plus efficace que les traitements médicaux ;
 - ☐ D- le traitement conservateur peut être prolongé plusieurs mois sans effet nocif pour le patient ;
 - ☐ E- environ 50% des malades souffrant de sciatique par hernie discale deviennent candidats à la chirurgie.

Sciatique : définition, épidémiologie, physiopathologie et pronostic

STÉPHANE GENEVAY

Service de Rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

résumé

La sciatique est un syndrome radiculaire le plus souvent lié à la présence d'une hernie discale. Son épidémiologie exacte est relativement mal connue du fait de l'absence de critère de classification. Une hernie discale ne suffit pas à provoquer un syndrome radiculaire, il faut en plus une inflammation radiculaire. Chez l'animal, une sciatique peut-être provoquée par l'apposition de noyau pulpeux sur la racine ou par l'injection locale de TNF- α , mais le TNF- α n'est probablement pas la seule cytokine impliquée dans ces modèles. La situation chez l'homme diffère sur quelques points, en particulier la fréquente absence de macrophages et l'extrêmement faible expression du TNF- α dans le tissu herniaire. Ce dernier est en revanche retrouvé en concentration augmentée dans la graisse périradiculaire. Un essai randomisé récent indique que 2 injections d'adalimumab dans la phase subaigüe pourraient être bénéfiques, surtout en terme de réduction de recours à la chirurgie.

mots-clés

Sciatique
Syndrome radiculaire
Hernie discale
Épidémiologie
Pathogénie
TNF- α

Définition

Le terme de sciatique est abondamment galvaudé dans le grand public, pour lequel n'importe quelle douleur dans le membre inférieur est volontiers considérée comme une sciatique, mais malheureusement également dans la littérature scientifique, à tel point que certains auteurs ont suggéré son abandon pur et simple pour le remplacer, par exemple, par radiculopathie⁽¹⁾. On s'entendra ici sur le fait que par sciatique l'on sous-entend une radiculopathie impliquant le nerf sciatique (ce qui élimine au moins 80% des lombalgies avec irradiation « non spécifique » dans le membre inférieur, y compris au-dessous du genou), et que l'on se focalisera sur une seule cause de radiculopathie, de loin la plus fréquente, la hernie discale (HD).

Epidémiologie

L'absence de consensus sur des critères diagnostiques ou de classification contribue également à la difficulté d'analyse de la littérature scientifique. Elle explique que dans une revue systématique récente, la prévalence de la sciatique varie de 1.2% à 43% en fonction des définitions retenues (douleur irradiant plus distalement que le genou ou syndrome radiculaire diagnostiqué par un médecin)⁽²⁾.

Les facteurs de risque classiquement évoqués ne sont malheureusement pas étayés par des études prospectives avec un diagnostic confirmé par un médecin. Dans une étude transversale finlandaise sur 4811 personnes, une association entre un syndrome radiculaire et le travail physique n'était retrouvé que chez les hommes⁽³⁾. L'évolution clinique est extrêmement diverse, mais elle paraît plus longue que lors d'une lombalgie commune. Ainsi, chez des patients souffrant de sciatique depuis 6 à 12 semaines, seuls 70% à 77% se sentent guéris 6 mois plus tard et 80% à 85% à 1 an (idem à 2 ans) selon le traitement reçu⁽⁴⁾. Le type de HD pourrait influencer la récupération (meilleure chez les hernies à base large), mais il ne semble pas y avoir d'impact ni de la « compression » radiologique ni de la régression de la HD⁽⁵⁾.

| Clinique | Imagerie | Chirurgie |
|---|--|---|
| Les traitements conservateurs sont efficaces. | Une HD est retrouvée chez 40% de la population asymptomatique. | La compression d'une racine non enflammée ne provoque pas de douleurs. |
| Il existe des syndromes radiculaires sans HD visible. | La taille de la HD et la compression ne corrélient pas avec la clinique. | Un syndrome radiculaire peut persister après discectomie. |
| | | Sur le long terme, la chirurgie n'est pas meilleure que le traitement conservateur. |

Tableau 1 : Arguments contre un rôle purement mécanique de la hernie discale.

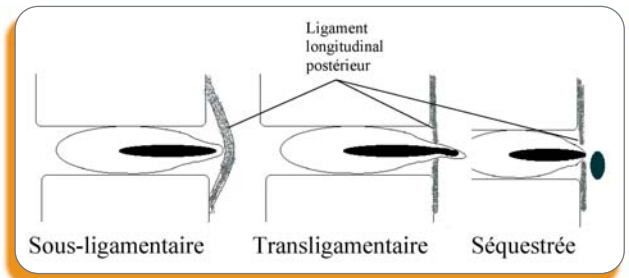


Figure 1 : Types de hernie discale.

Physiopathologie

Pendant de nombreuses décennies, la sciatique a été attribuée à une pathologie de hanche. C'est en 1934 qu'est décrit pour la 1^{ère} fois la présence d'une HD lombaire et l'efficacité du traitement chirurgical ; bien que publiée dans un journal prestigieux, la hernie discale restera méconnue jusque dans les années 1950. A partir de ce moment, la sciatique est perçue comme résultant d'une compression mécanique de la racine nerveuse par une HD, même si quelques voix s'élèvent pour dire leur étonnement face à des évolutions favorables sans traitement chirurgical. A partir des années 1970, l'accumulation des observations cliniques, le développement et la généralisation des techniques d'imagerie vont peu à peu remettre en cause ce dogme (Tableau 1). Néanmoins, ce sont des travaux de recherche fondamentale, issus en bonne partie d'une équipe suédoise dirigée par K. Olmarker, qui vont mettre en lumière le rôle de l'inflammation en général et du TNF- α en particulier⁽⁶⁾.

Modèles animaux

Les modèles les plus proches de la physiopathologie humaine sont ceux qui ont pu reproduire l'équivalent d'un syndrome radiculaire par simple déposition d'un morceau de noyau pulpeux (NP) sur une racine nerveuse lombaire. L'anneau fibreux (AF) n'a pas les mêmes propriétés. Une récupération *ad integrum* est obtenue spontanément au bout de 10 à 15 jours. Dans ces modèles, la molécule clef, présente dans le NP, est le TNF- α et la présence de macrophages semble jouer un rôle déterminant. L'adjonction précoce d'un inhibiteur du TNF- α prévient le développement de la maladie. Ces traitements sont également efficaces pour prévenir le développement d'une radiculopathie obtenue par d'autres modèles telle la constriction légère chronique ou le percement de l'AF par une aiguille.

Cependant rien n'est aussi simple puisqu'une radiculopathie, certes a minima, est également induite par le dépôt de NP chez des souris génétiquement modifiées et n'exprimant pas de TNF- α ⁽⁷⁾.

De nombreuses autres molécules inflammatoires (interleukine-1 ou IL-1, IL-6, IL-8, PGE2, NO) ont été étudiées. Certaines peuvent engendrer des modifications cliniques ou électrophysiologiques, mais aucune ne produit une véritable radiculopathie.

Différences avec l'homme

Les conditions d'apparition chez l'homme sont sensiblement différentes puisque la constitution d'une HD est un phénomène lent qui se développe sur un disque préalablement dégénératif. De plus, bon nombre de HD sont totalement asymptomatiques et sont résorbées sans provoquer de symptômes spécifiques. L'événement déclenchant la symptomatologie radiculaire n'est pas connu. Les analyses de tissu herniaire révèlent une absence de cellules inflammatoires, particulièrement de macrophages, sauf lorsque la hernie a traversé le ligament longitudinal postérieur (Figure 1).

De plus, les études peinent à mettre en évidence la présence de TNF- α dans le tissu herniaire, sauf à utiliser des techniques ultra-sensibles. Des concentrations nettement supérieures ont par contre été décrites dans la graisse épidurale entourant directement la racine nerveuse enflammée⁽⁸⁾.

Etudes cliniques

Suite à la mise à disposition du clinicien de traitements inhibiteurs du TNF- α efficaces et sûrs, quelques études portant sur de petites cohortes de patients ont révélé des résultats spectaculaires.

A l'heure actuelle, 2 autres petites études randomisées, l'une avec l'infliximab et l'autre avec l'étanercept n'ont pas confirmé les attentes. Une 3^{ème} plus importante, en passe d'être publiée, est plus encourageante puisque 2 injections d'adalimumab à 1 semaine d'intervalle chez des patients souffrant d'un syndrome radiculaire résistant au traitement classique ont permis une évolution plus favorable à 6 mois que dans le groupe contrôle avec une différence sur la douleur (de faible amplitude) et sur la fonction, mais surtout une diminution remarquable du nombre de patients opérés⁽⁹⁾. Cette approche reste cependant expérimentale et un suivi à plus long terme est nécessaire avant de tirer des conclusions définitives.

Conclusion

Le syndrome radiculaire par HD résulte de la combinaison d'une HD et d'une inflammation radiculaire. Nous ne savons toujours pas quel est le phénomène initiateur de l'expression

clinique. Le TNF- α est une molécule-clé dans les modèles animaux. Il pourrait également être important chez l'homme et les inhibiteurs du TNF- α sont en cours d'évaluation chez l'homme. ■

►►►► Que retenir

- Le syndrome radiculaire par hernie discale résulte de la combinaison d'une hernie discale et d'une inflammation radiculaire.
- Nous ne savons toujours pas quel est le phénomène initiateur de l'expression clinique.
- Le TNF- α est une molécule-clé dans les modèles animaux et est localement augmenté dans les sciatiques.
- Les inhibiteurs du TNF- α sont en cours d'évaluation chez l'homme. Ils pourraient diminuer le recours à la chirurgie.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Fairbank JC. Sciatic : An archaic term. *BMJ* 2007 ; 335 (7611) : 112.
2. Konstantinou K, Dunn KM. Sciatica : review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine* 2008 ; 33 (22) : 2464-72.
3. Kaila-Kangas L, Leino-Arjas P, Karppinen J, et coll. History of physical work exposures and clinically diagnosed sciatica among working and nonworking Finns aged 30 to 64. *Spine* 2009 ; 34 (9) : 964-9.
4. Peul WC, van den Hout WB, Brand R, et coll. Prolonged conservative care versus early surgery in patients with sciatica caused by lumbar disc herniation : two year results of a randomised controlled trial. *BMJ* 2008 ; 336 (7657) : 1355-8.
5. Jensen TST, Albert HBH, Soerensen JSJ, et coll. Natural course of disc morphology in patients with sciatica : an MRI study using a standardized qualitative classification system. *Spine* 2006 ; 31 (14) : 1605-12.
6. Olmarker K, Larsson K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine* 1998 ; 23 (23) : 2538-44.
7. Yamashita M, Ohtori S, Koshi T, et coll. Tumor necrosis factor-alpha in the nucleus pulposus mediates radicular pain, but not increase of inflammatory peptide, associated with nerve damage in mice. *Spine* 2008 ; 33 (17) : 1836-42.
8. Genevay S, Finckh A, Payer M, et coll. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine* 2008 ; 33 (19) : 2041-6.
9. Genevay S, Viatte S, Finckh A, Zufferey P, Balague F, Gabay C. Adalimumab in the treatment of acute severe sciatica, a randomized double blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum* (in press).

Traitement médical

MARC MARTY

Service de Rhumatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

résumé

La lombosciatique est une maladie fréquente. Cependant le niveau de preuve de l'ensemble des traitements conservateurs est faible et peu d'essais thérapeutiques ont été conduits pour les évaluer. Des modalités non pharmacologiques et pharmacologiques peuvent être utilisées. Il existe un consensus pour dire que le traitement doit être conservateur durant les 6 à 8 premières semaines d'évolution. Une information précoce et adaptée aux patients pourrait jouer un rôle très important en améliorant non seulement leur compréhension de la maladie et aussi probablement la guérison. En l'absence de preuves de l'intérêt du repos au lit ou du repos relatif dans la sciatique, ces 2 modalités ne peuvent pas être recommandées. Aucune preuve ne soutient l'utilisation de l'acupuncture, des manipulations vertébrales, des tractions vertébrales ou des corsets. En cas de sciatique chronique, la stimulation électrique transcutanée peut être proposée, même si cette recommandation ne se fonde que sur une seule étude. Les antalgiques de palier OMS I (comme le paracétamol, les AINS faibles doses) et de palier II (comme le dextro-propoxyphène, la codéine, le tramadol) peuvent être utilisés pour diminuer la douleur aussi longtemps qu'ils sont nécessaires et qu'ils soulagent les patients. L'efficacité des AINS dans la sciatique n'a pas pu être établie, mais ils sont largement utilisés. Aucune preuve ne supporte l'utilisation des myorelaxants pour leur effet sur la douleur radiculaire. Les infiltrations épidurales peuvent être réalisées dans le seul but de diminuer la douleur à court terme en gardant à l'esprit qu'elles n'ont aucun effet à long terme. Les infiltrations péri-radiculaires sont actuellement controversées compte tenu du risque de complications neurologiques graves. En cas de sciatique chronique, les antidépresseurs peuvent entraîner un soulagement de la lombalgie, mais leur effet sur la douleur radiculaire reste controversé. Aucune étude conduite spécifiquement dans l'indication n'apporte une preuve d'efficacité dans la sciatique pour les antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, prégabaline) qui ont par ailleurs démontré leur efficacité dans les douleurs neuropathiques. Une proposition de stratégie thérapeutique est avancée.

Définition de la lombosciatique

Classiquement, la lombosciatique se définit comme un syndrome douloureux lombaire s'accompagnant d'une irradiation douloureuse sous le genou et correspondant au dermatome L5 ou S1. La douleur est de type névralgique et correspond à une atteinte anatomique et/ou fonctionnelle de la racine antérieure L5 et/ou S1. Toutes les irradiations douloureuses provenant du rachis lombaire dans le membre inférieur ne sont pas des sciaticques. Dans certaines circonstances, la sciatique se présente sous forme d'un déficit moteur associé ou non à un syndrome douloureux. Cependant en pratique et en particulier pour les études cliniques, il n'existe pas de critère de classification permettant d'inclure des patients homogènes.

Quel est le niveau de preuve de l'efficacité des traitements conservateurs de la sciatique ?

Il existe un consensus pour dire que le traitement de la sciatique doit être conservateur pour les 6 à 8 premières semaines d'évolution. En l'absence de signes d'alerte évoquant une cause spécifique (infection, tumeur, fractures), il n'est pas utile de pratiquer des examens complémentaires de type radiographie, scanner ou résonance magnétique nucléaire avant la 6^{ème} semaine d'évolution⁽¹⁾. En présence de complications neurologiques (déficit moteur inférieur à 3 sur la cotation MRC - **Tableau 1**-, troubles sphinctériens, syndrome de la queue de cheval) ou de sciatique hyperalgique, des examens complémentaires sont nécessaires et justifient l'avis d'un chirurgien.

La gestion optimale du traitement comprend des modalités non pharmacologiques et pharmacologiques.

mots-clés

Sciatique
Hernie discale
Traitement médical

| | |
|---|---|
| 5 | Force normale |
| 4 | Capacité de lutter contre la pesanteur et contre une résistance |
| 3 | Capacité de lutter contre la pesanteur mais non contre une résistance |
| 2 | Possibilité de mouvement, une fois éliminée la pesanteur |
| 1 | Ébauche de mouvement |
| 0 | Aucun mouvement |

Tableau 1 :
Échelle MRC
(Medical Research
Council of Great Britain)
pour l'évaluation du
déficit musculaire.

■ Modalités non pharmacologiques

▶▶▶▶

Information du patient

Une information adaptée aux malades pourrait jouer un rôle très important dans la prise en charge des patients en améliorant non seulement la compréhension de leur maladie et aussi probablement la guérison⁽²⁾. Cette information devrait concerner les causes de la sciatique, l'absence de nécessité de réaliser des examens complémentaires à la phase aiguë s'il n'y a pas d'urgence chirurgicale ou des signes d'alertes, le pronostic et en particulier la possibilité de guérison sans recours à la chirurgie. Ainsi informés, les patients devraient éviter de faire des mauvaises interprétations de leur état de santé. Cependant l'intérêt de l'information dans la lombosciatique non opérée ne fait encore l'objet d'aucune publication, en dehors d'une étude montrant que le fait de ne pas informer les malades du résultat de l'imagerie améliore la perception de leur état de santé à 6 semaines⁽³⁾.

▶▶▶▶

Le maintien des activités

En l'absence de preuves de l'intérêt du repos au lit ou du repos relatif dans la sciatique⁽⁴⁻⁶⁾, ces 2 modalités ne peuvent pas être recommandées, d'autant que l'effet néfaste du repos dans la lombalgie aiguë a été bien démontré⁽⁶⁾.

▶▶▶▶

Les traitements physiques

Il existe très peu de preuves pour pouvoir recommander l'utilisation des traitements physiques. Dans une revue systématique récente de la littérature des traitements conservateurs de la sciatique⁽⁷⁾, aucun des 4 essais retrouvés dans la littérature n'a montré leur efficacité par rapport à l'absence de traitement ou par rapport à d'autres traitements conservateurs. Après cette publication, un essai randomisé a montré un effet en faveur du traitement physique (pratiques d'exercices + information + conseils), en particulier chez les patients ayant une importante impotence fonctionnelle à l'inclusion⁽⁸⁾.

▶▶▶▶

Acupuncture, manipulation vertébrale, corsets, tractions vertébrales

Aucune preuve ne soutient l'utilisation de l'acupuncture, des manipulations vertébrales ou des corsets⁽⁷⁾, ce qui semble rendre difficile de les recommander. Pour les tractions vertébrales, des preuves contradictoires sont présentes⁽⁹⁾.

▶▶▶▶

La stimulation électrique transcutanée

La stimulation électrique transcutanée appelée TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) est un traitement qui utilise des courants électriques de bas voltage. La stimulation électrique percutanée (PENS) est une technique proche de la stimulation électrique transcutanée, mais dans laquelle les aiguilles sont placées à travers la peau en utilisant des aiguilles un peu identiques à celles de l'acupuncture.

Un essai randomisé en simple aveugle utilisant une technique de cross-over a évalué l'efficacité et la tolérance de ces 2 techniques versus une intervention simulée chez 64 patients souffrant de sciatique⁽¹⁰⁾. La TENS et la PENS étaient significativement plus efficaces sur la douleur radiculaire que l'intervention simulée. La PENS était plus efficace que la TENS pour l'amélioration des activités physiques et la qualité du sommeil. En cas de sciatique chronique, ces techniques peuvent être proposées, même si cette recommandation ne se fonde que sur une seule étude.

■ Modalités pharmacologiques

▶▶▶▶

Les antalgiques

Les antalgiques de palier OMS I (comme le paracétamol, les AINS faibles doses) et de palier II (comme le dextro-propoxyphène, la codéine, le tramadol) peuvent être utilisés pour diminuer la douleur aussi longtemps qu'ils sont nécessaires et efficaces chez les patients. Aucun essai contrôlé de bonne qualité méthodologique n'est cependant disponible.

En cas de douleurs intenses et cas d'échec des autres traitements, les antalgiques de palier III (opioïdes) peuvent être utilisés pour une courte durée. Le patient devra être précisément informé des risques et bénéfices de l'utilisation d'un opioïde. Cette recommandation n'est pas fondée sur les preuves (en raison du manque d'essai clinique dans la sciatique aiguë et du résultat d'une étude négative de mauvaise qualité dans la lombosciatique chronique⁽¹¹⁾), mais sur des raisons éthiques.

▶▶▶▶

Les AINS

Les AINS sont communément utilisés dans la lombosciatique. Leur efficacité n'a pas pu être établie dans la dernière revue

Cochrane⁽¹²⁾. Même comparés au placebo, les effets des AINS n'ont pas pu être prouvés. Cependant en pratique, ils peuvent être raisonnablement prescrits s'ils procurent un soulagement. Leur utilisation à long terme doit être évitée, autant que possible.



Les décontractants musculaires

Aucune preuve ne supporte leur utilisation pour leur effet sur la douleur radiculaire. Leur efficacité a été établie pour la lombalgie en association avec les antalgiques et/ou les AINS⁽¹³⁾.



Les infiltrations rachidiennes

Les infiltrations épidurales de corticoïdes sont largement utilisées en pratique clinique depuis plusieurs années. Treize essais comparatifs avaient été conduits avant la revue conduite par Carette en 1997⁽¹⁴⁾. Les résultats des études étaient contradictoires : 5 études supportaient leur utilisation et 8 non. Aucun effet sur la douleur n'a été observé au delà d'1 mois. Aucun essai ne permet d'affirmer que les infiltrations épidurales permettent d'éviter la chirurgie.

Depuis 1997, 3 nouveaux essais ont été conduits⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Ces études indiquent que les infiltrations épidurales fournissent un soulagement sur la douleur pour une période de 3 à 6 semaines, mais n'ont pas d'effet sur la fonction, la reprise de travail et sur le nombre de patients opérés. Une revue récente confirme cette conclusion⁽⁷⁾. Les infiltrations épidurales peuvent être réalisées dans le seul but de diminuer la douleur en gardant à l'esprit qu'elles n'ont aucun effet à long terme. Aucune donnée ne permet de dire que plus de 3 injections confèrent un effet additionnel et aussi la pratique de plus de 3 injections ne peut pas être recommandée. Les variations des résultats liées à la technique d'injection (voie épidurale par voie inter-laminaire, voie par le 1^{er} trou sacré, voie par le hiatus sacro-coccygien) et à l'utilisation d'un guidage radiologique ont été très peu explorées. Aucune donnée comparative ne permet d'affirmer que les résultats sont meilleurs avec une voie d'abord à l'aide d'un guide radiologique.

Les infiltrations péri-radiculaires (IPR) sont pratiquées sous contrôle radiologique ou sous scanner. Plusieurs essais contrôlés utilisant des schémas d'étude différents ont été conduits⁽¹⁸⁻²³⁾. Trois de ces études montrent des résultats en faveur des IPR. Une étude montre une réduction de recours à la chirurgie⁽¹⁸⁾. Des complications sévères à type de paraplégie ont été rapportées^(24, 25). Les mécanismes de ces accidents médullaires pour des infiltrations lombaires ont été discutés par Gharibo et coll.⁽²⁶⁾. Plusieurs mécanismes sont évoqués : augmentation de la pression locale, atteinte traumatique vasculaire, spasme vasculaire, embols de corticoïdes, modification de l'anatomie après une chirurgie. Les facteurs pouvant apparaître comme favorisant ces complications seraient les antécédents chirurgicaux du rachis lombaire et probablement la voie intra-foraminale de trois quart. Les techniques (voie

intra-foraminale de trois-quarts ou voie extra-foraminale par voie postérieure) n'ont pas été discutées par les auteurs. Ces cas rapportés de complications graves pourraient conduire à la limitation de l'utilisation de cette technique, compte tenu du rapport bénéfice/risque.

Aucune étude ne supporte l'utilisation des infiltrations intra-discoles.



Les antidépresseurs

En cas de sciatique chronique, les antidépresseurs peuvent entraîner un soulagement de la lombalgie⁽²⁷⁾, mais leur effet sur la douleur radiculaire reste controversé⁽²⁸⁻³⁰⁾. Leurs effets indésirables et leurs précautions d'emploi ne doivent pas être ignorés avant toute prescription.



Les antiépileptiques

Dans certains cas, la sciatique peut être considérée comme une douleur neuropathique et les médicaments indiqués dans ce type de douleur pourraient être logiquement utilisés. Mais en 2010, aucune étude conduite spécifiquement dans cette indication et publiée n'apporte une preuve d'efficacité dans la lombosciatique pour les antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, prégabaline).

Certains médicaments ont une AMM avec une indication de type douleurs neuropathiques (périphériques ou centrales) au sens large, sans pour autant avoir été spécifiquement évalués dans chacune des indications. Ceci est conforme aux recommandations européennes de l'EMA pour le développement de ce type de médicaments⁽³¹⁾. En pratique, la difficulté est de savoir à partir de quelle séméiologie clinique précise un clinicien peut considérer qu'une douleur entre bien dans la catégorie des douleurs neuropathiques pour la traiter comme telle (Tableau 2)⁽³²⁾.

La séméiologie des douleurs neuropathiques est riche et complexe. Elle associe des douleurs spontanées et des douleurs provoquées.

Les douleurs spontanées peuvent être :

- continues superficielles (à type de sensation de brûlure ou plus rarement de froid) ou profondes (à type de sensation d'étau, de compression, de crampes) ;
- paroxystiques,
 - soit à type de décharges électriques, brèves (fraction de seconde) et brutales,
 - soit à type de coup de poignard durant quelques secondes.

Les douleurs provoquées peuvent être déclenchées :

- soit par des stimulations non nociceptives : simple frottement (allodynie mécanique dynamique), pression légère (allodynie mécanique statique), froid ou chaud (allodynie thermique),
- soit par des stimulations normalement peu douloureuses qui déclenchent des douleurs anormalement intenses (hyperalgésie).

Tableau 2 : Séméiologie des douleurs neuropathiques.

| Modalités | Niveau de preuves d'efficacité |
|--|---|
| Non pharmacologiques | |
| Information des patients | Pas connu |
| Repos au lit | Pas connu sur la radiculalgie mais niveau de preuve élevée que le maintien des activités est meilleur que le repos au lit |
| Thérapie physique | Faible (si associé à des conseils) |
| Acupuncture, manipulations vertébrales, corsets, tractions vertébrales | Pas connu |
| Stimulation électrique transcutanée | Faible |
| Modalités pharmacologiques | |
| Antalgiques, anti-inflammatoires | Faible ou pas connu |
| Myorelaxants | Pas connu |
| Médicaments pour la douleur neuropathique (antidépresseur, anti-épileptique) | |
| Infiltration épidurale de corticoïdes | Faible (à court terme) |
| Infiltration de corticoïdes par voie transforaminale | Faible (à court terme) |

Tableau 3 : Niveau de preuves des traitements de la sciatique.

> Sciatique aiguë (< 1 mois) :

- 1 Informer le patient sur : les causes de la sciatique, l'absence de nécessité de réaliser des examens complémentaires dans les 6 premières semaines d'évolution, le pronostic et en particulier la possibilité de guérison sans recours à la chirurgie ;
- 2 Conseiller le maintien des activités à adapter en fonction de l'importance de la douleur ;
- 3 Prescrire de façon hiérarchique selon la réponse au traitement :

- 1- antalgiques de palier 1 ;
- 2- AINS ;
- 3- AINS + antalgiques de palier 2 ;
- 4- antalgiques de palier 3.

> Sciatique sub-aiguë (1 à 3 mois d'évolution) :

- 4 Poursuivre ou non les traitements antérieurs ;
- 5 Réaliser 1 à 3 infiltrations épidurales par voie inter-lamaire ;
- 6 Réaliser 1 infiltration péri-radiculaire (après échec des infiltrations épidurales) si certitude du niveau de la racine à infiltrer ;
- 7 Corset.

> Sciatique (plus de 3 mois d'évolution) et si possible après avoir tenu compte d'une possibilité chirurgicale (présence d'un conflit radiculaire concordant avec la séméiologie) :

- 8 Tenir compte des préférences des patients ;
- 9 Prescrire un antidépresseur ;
- 10 Prescrire un antiépileptique (d'autant plus qu'il existe un caractère neuropathique de la douleur).

Le traitement doit être adapté à chaque patient

Tableau 4 : Proposition de stratégie thérapeutique de la sciatique non compliquée et sans signes d'alerte.

Discussion

Cette revue des traitements conservateurs de la sciatique suscite plusieurs commentaires.

- Bien que la sciatique soit une maladie fréquente⁽³³⁾, le niveau de preuve de l'ensemble des traitements conservateurs est faible (Tableau 3) et peu d'essais thérapeutiques ont été conduits pour les évaluer.
- Il n'existe pas de recommandations internationales pour la prise en charge de la lombosciatique. En France, les dernières recommandations officielles sont celles de l'ANAES⁽³⁴⁾.
- L'évaluation des traitements de la lombosciatique est difficile. Les objectifs de nombreux traitements sont certainement trop ambitieux au regard de leur mécanismes d'action. Il ne semble pas raisonnable par exemple de fixer les mêmes objectifs pour les traitements conservateurs que pour un traitement chirurgical. Beaucoup de traitements conservateurs pourraient être considérés comme des traitements symptomatiques et non curatifs et leur évaluation devrait se faire sur des périodes courtes. Des comparaisons de stratégie paraissent constituer une piste à poursuivre.

- Une proposition de stratégie thérapeutique est émise pour le traitement de la lombosciatique non compliquée (Tableau 4). La préférence des patients est à prendre en compte⁽³⁵⁾.

- Les perspectives thérapeutiques se tournent vers l'information des patients et l'utilisation plus adaptée des traitements à une meilleure compréhension de la physiopathologie complexe de la sciatique (composante mécanique, composante biochimique et neuropathique). Parmi ces perspectives, l'utilisation des anti-TNFα par voie générale ou voie péri-radiculaire reste encore à valider. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Marty M. Plaidoyer contre une imagerie précoce des lombosciatiques précoces. *Rev Rhum* 2004; 71 (suppl. 4) : S93-S95.
2. Koes BW, van Tulder MW, Peul WC. Diagnosis and treatment of sciatica. *BMJ* 2007; 334 : 1313-7.
3. Ash LM, Modic MT, Obuchowski NA, et coll. Effects of diagnostic information, Per Se, on patient outcomes in acute radiculopathy and low back pain. *Am J Neuroradiol* 2008; 29 : 1098-103.
4. Vroomen PC, de Krom MC, Wilms JC, et coll. Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. *N Engl J Med* 1999; 340 : 418-23.
5. Hofstee DJ, Gijtenbeek JMM, Hoogland PH, et coll. Weisteinde sciatica trial : A randomized controlled study of bed rest and physiotherapy for acute sciatica. *J Neurosurg Spine* 2002; 96 : 45-9.
6. Hagen KB, Jamtvedt G, Hilde G, et coll. The updated Cochrane review of bed rest for low back pain and sciatica. *Spine* 2005; 30 : 542-6.
7. Luijsterburg PA, Verhagen AP, Ostelo RW, et coll. Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome : a systematic review. *Eur Spine J* 2007; 16 : 881-99.
8. Luijsterburg PA, Verhagen AP, Ostelo RW, et coll. Physical therapy plus general practitioners' care versus general's care alone for sciatica : a randomised clinical trial with a 12-month follow up. *Eur Spine J* 2008; 17 : 509-17.
9. Clarke JA, van Tulder MW, Blomberg SEI, et coll. Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD003010. DOI: 10.1002/14651858.CD003010.pub4.
10. Ghoname EA, White PF, Ahmed HE, et coll. Percutaneous electrical nerve stimulation : an alternative to TENS in the management of sciatica. *Pain* 1999; 83 : 193-9.
11. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; 130 : 66-75.
12. Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW, et coll. Non-steroidal antiinflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD000396. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
13. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et coll. Muscle relaxants for nonspecific low back pain : a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine* 2003; 28 : 1978-92.
14. Carette S, Leclaire R, Marcoux S. Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus. *N Engl J Med* 1997; 336 : 1634-40.
15. Valat JP, Gireaudieu B, Rozenberg S. Epidural corticoid injections for sciatica : a randomized, double blind, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 : 639-43.
16. Arden NK, Price C, Reading I. A multicentre randomized controlled trial of epidural corticosteroid injections for sciatica : the WEST study. *Rheumatology* 2005; 44 : 1399-1406.
17. Wilson-MacDonald J, Burt G, Griffin D, et coll. Epidural steroid injection for nerve root compression. A randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87 : 352-5.
18. Riew KD, Yin Y, Gilula L, et coll. The effect of nerve-root injections on the need for operative treatment of lumbar radicular pain. *J Bone Joint Surg* 2000; 82A : 1589-93.
19. Karppinen J, Malmivaara A, Kurunlahti M, et coll. Periradicular infiltration for sciatica. A randomized controlled trial. *Spine* 2001; 26 : 1059-67.
20. Vad VB, Bhat AL, Lutz GE, et coll. Transforaminal epidural steroid injections in lumbosacral radiculopathy. *Spine* 2002; 27 : 11-6.
21. Ng L, Chaudhary N, Sell P. The efficacy of corticosteroids in periradicular infiltration for chronic radicular pain. A randomized, double-blind, controlled trial. *Spine* 2005; 30 : 857-62.
22. Kolsi I, Delecrin J, Berthelot JM, et al. Efficacy of nerve root versus interspinous injections of glucocorticoids in the treatment of disk-related sciatica. A pilot, prospective, randomized, double-blind study. *Joint Bone Spine* 2000; 67 : 113-8.
23. Thomas E, Cyteval C, Abiad L. Efficacy of transforaminal versus interspinous corticosteroid injection in discal radiculalgia – a prospective, randomised, double-blind study. *Clin Rheumatol* 2003; 22 : 299-304.
24. Wybier M. Transforaminal epidural corticosteroid injections and spinal cord infarction. *J Bone Spine* 2008; 75 : 523-5.
25. Wybier M, Gaudart S, Petrover D, Houdart E, Laredo JD. Paraplegia complicating selective steroid injections of the lumbar spine. Report of five cases and review of the literature. *Eur Radiol* 2010; 1 : 181-9.
26. Gharibo C, Koo C, Chung J, Moroz A. Epidural steroid injections : an update on mechanisms of injury and safety. *Techniques in regional anesthesia and pain management* 2009; 13 : 266-71.
27. Perrot S, Javier RM, Marty M, et coll. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions ? Systematic review of pharmacological and clinical studies. *Rheumatology* 2008; 47 : 1117-23.
28. Atkinson JH, Slater MA, Williams RA, et coll. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain* 1998; 76 : 287-96.
29. Khoromi S, Patsalides A, Parada S, et coll. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005; 6 : 829-36.
30. Khoromi S, Cui L, Nackers L. Morphine, nortriptyline and their combination vs placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; 130 : 66-75.
31. EMEA-Guideline on Clinical Products Intended for the treatment of Neuropathic Pain CHMP/EWP/252/03 Rev. 1.
32. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, et coll. Can pain be more or less neuropathic ? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain* 2006; 122 : 289-94.
33. Konstantinou K, Dunn KM. Sciatica. Review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine* 2008; 33 : 2464-72.
34. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des lombalgies et lombosciatiques communes de moins de trois mois d'évolution. Février 2000. Services des recommandations et références professionnelles. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.
35. Lurie JD, Berven SH, Gibson-Chambers J, et coll. Patient preferences and expectations for care. Determinants in patients with lumbar intervertebral disc herniation. *Spine* 2008; 33 : 2663-8.

Traitement chirurgical : quand faut-il opérer ?

SYLVIE ROZENBERG

Service de Rhumatologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris

résumé

Les indications chirurgicales absolues et urgentes du traitement de la sciatique par hernie discale sont rares. La plupart des indications sont liées à un retard à la guérison. L'analyse des essais randomisés comparant traitement chirurgical et médical montre que le recours à la chirurgie permet une amélioration plus rapide de la douleur. Les résultats à moyen et long terme sont ensuite similaires entre les 2 choix thérapeutiques.

mots-clés

Sciatique
Hernie discale
Chirurgie

Les indications absolues de la chirurgie de la sciatique par hernie discale (HD) sont les troubles vésicaux, la paralysie évolutive et la sciatique hyperalgique, c'est-à-dire rebelle à la morphine. Ces indications sont rares. L'indication usuelle de la chirurgie discale est de permettre un soulagement plus rapide de la douleur et une amélioration de l'incapacité fonctionnelle chez les patients dont la douleur est persistante malgré le traitement médical. Il est très important d'avoir une idée précise de chaque option thérapeutique, dans le but de permettre au patient le meilleur choix informé. Pour répondre à cette question, nous allons revoir les résultats des essais contrôlés randomisés comparant traitement chirurgical et traitement conservateur (*Tableau 1*).

| Auteur (année) | Nombre de patients par groupe | Critères d'inclusion | Ancienneté de la sciatique | Non adhérence | Principaux résultats en ITT |
|------------------|----------------------------------|--|----------------------------|--|---|
| Weber (1983) | Chirurgie = 60 Tt cons = 66 | Sciatique L5 ou S1 avec symptômes persistant après 14 jours de traitement en hospitalisation | 3.5 semaines | Chirurgie : 1 non opéré Tt cons : 17/66 opérés durant la 1 ^{ère} année | 1 an : chirurgie > tt cons sur l'état subjectif du patient 4 ans : idem |
| Osterman (2006) | Chirurgie = 28 Tt cons = 28 | Sciatique 6-12 semaines | 11 semaines | Chirurgie : 0 non opéré Tt cons : 11/28 opérés | 6 semaines : chirurgie > tt cons sur la douleur sciatique, non après |
| Weinstein (2006) | Chirurgie = 232 Tt cons = 236 | Douleur radiculaire > 6 semaines + Lasègue ou déficit neurologique, et HD en IRM ou TDM | 80% depuis moins de 6 mois | Chirurgie : 92/232 non opérés Tt cons : 107/240 opérés | Effet traitement en faveur de la chirurgie à 3 mois, 1 et 2 ans, mais non significative |
| Peul (2007) | Chirurgie = 141 Tt cons = 142 | Sciatique sévère depuis 6-12 semaines + HD Candidats à la chirurgie | 9 semaines | Chirurgie : 16/141 non opérés Tt cons : 55/142 opérés | Soulagement de la douleur plus rapide pour chirurgie. Probabilité de guérison à 1 an : 95% dans chaque groupe. |

Tableau 1 : Résultats des principaux essais randomisés comparant la chirurgie au traitement médical dans la sciatique par hernie discale (ITT : Intention de traiter ; Tt cons : Traitement conservateur).

Weber, 1983

Voici plus de 25 ans, Weber⁽¹⁾ rapportait les résultats d'une étude ayant inclus 280 malades souffrant d'une lombosciatique L5 ou S1 admis consécutivement dans un département de neurologie entre 1970 et 1971, parmi lesquels 126 patients présentant des symptômes persistant après 15 jours d'un traitement conservateur en hospitalisation et randomisés entre la chirurgie ou un nouveau traitement conservateur (6 semaines de rééducation).

Le suivi prévoyait un questionnaire durant les 12 premiers mois puis un nouvel examen aux années 1, 4 et 10. Un seul des malades du groupe chirurgie n'a pas été opéré. Parmi les patients assignés au traitement conservateur, 17 (25%) l'ont été durant la 1ère année, après en moyenne 7.5 mois. A un an, les résultats étaient meilleurs dans le groupe chirurgical que dans le groupe traitement conservateur ($p = 0.001$) dans l'analyse en intention de traiter (ITT) comme dans l'analyse en fonction du traitement reçu. A 4 ans, une tendance favorisait le groupe chirurgie, sans toutefois différence statistiquement significative, et le nombre de rechutes n'était pas différent. A 10 ans, il n'existait pas de différence dans les résultats entre les 2 groupes.

Cette étude suggère de meilleurs résultats du traitement chirurgical à un an, et une différence moins prononcée après 4 ans.

Osterman et coll., 2006

Osterman et coll.⁽²⁾ ont comparé en 2006 dans une étude randomisée l'efficacité du traitement conservateur (instructions de rééducation ; $n = 28$) et de la microdiscectomie ($n = 28$) chez 56 malades atteints d'une sciatique et adressés en consultation de chirurgie orthopédique. Le critère principal d'évaluation était l'intensité de la douleur sciatique, les critères secondaires comportaient la douleur lombaire et l'aptitude au travail sur EVA, la qualité de vie, le score d'incapacité, la dépression, la satisfaction avec le traitement et l'évaluation globale. Les évaluations étaient réalisées à 6 semaines, 3 et 6 mois, 1 et 2 ans.

Onze (40%) patients du groupe contrôle ont été opérés. Dans l'analyse en ITT, à chaque moment de l'évaluation, les paramètres d'efficacité du groupe chirurgical étaient meilleurs, mais les différences entre groupes n'étaient statistiquement significatives que pour l'intensité de la douleur sciatique à 6 semaines et pour la satisfaction au traitement à 6 semaines, 6 mois et 2 ans. L'analyse en fonction du groupe de traitement n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Les patients opérés dont l'intensité de la douleur sciatique était supérieure à la douleur médiane (40 mm) ne différaient

pas dans leur évolution des malades traités médicalement et souffrant d'une douleur sciatique initiale moins élevée.

L'étude SPORT, 2006

Dans l'étude SPORT (Spine Outcome Research Trial), réalisée dans 13 centres du rachis aux Etats-Unis⁽³⁾, les patients étaient randomisés en 2 groupes : chirurgie (discectomie standard) ou traitement médical (soins usuels comportant au moins de la kinésithérapie, des exercices à domicile, des anti-inflammatoires). Le critère principal de mesure était la douleur physique du SF36 et les échelles de fonction physique, l'indice Oswestry (ODI) à 6 semaines, 3 et 6 mois, 1 et 2 ans. Les critères secondaires étaient l'auto-évaluation du patient de son amélioration, le statut professionnel, la satisfaction avec les symptômes et les soins, et un index de douleur sciatique.

Les malades étaient enrôlés soit dans l'étude randomisée, soit dans une cohorte observationnelle concurrente⁽⁴⁾. Nous présenterons seulement les résultats de l'essai randomisé dans lequel ont été inclus 427 patients. Il existait un taux élevé de mauvaise adhérence au groupe de traitement : parmi les 232 patients appartenant au groupe chirurgie, 140 (60%) ont été opérés à 24 mois ; parmi les 240 malades assignés au traitement médical, 107 (47%) ont été opérés dans les 2 ans. Les patients ayant changé du groupe traitement médical vers la chirurgie présentaient des symptômes initiaux plus sévères, une incapacité plus importante et de plus faibles revenus que ceux restés dans le même groupe de traitement.

Dans l'analyse en intention de traiter, l'amélioration était forte dans les 2 groupes thérapeutiques ; pour chaque mesure et à chaque point (3 mois, 1 et 2 ans), l'effet traitement était en faveur de la chirurgie sans toutefois être statistiquement significatif pour le critère principal à aucun de ces moments. L'analyse en fonction du traitement reçu montrait un avantage statistiquement significatif pour le traitement chirurgical à tous les moments de l'évaluation.

Les résultats à 4 ans ont été publiés en 2008⁽⁵⁾. Le groupe non opéré s'est amélioré significativement et cette amélioration a persisté durant la période de 4 ans. L'analyse du critère principal était statistiquement significative dans l'analyse en fonction du traitement reçu mais non dans l'analyse ITT. L'analyse des critères secondaires révélait un gain significatif dans le groupe chirurgie à 4 ans, à l'exception du statut professionnel. Le retour au travail semble être indépendant du traitement reçu et ne suit pas l'amélioration de la douleur, de la fonction ou de la satisfaction au traitement. Le taux de ré-interventions était de 10% à 4 ans. Dans la moitié des cas, il s'agissait de récurrence herniaire au même niveau.

Il est intéressant de noter dans cette étude SPORT⁽⁶⁾ que la douleur lombaire était significativement plus améliorée chez les patients opérés que chez les non opérés.

Peul et coll., 2007

L'étude la plus récente⁽⁷⁾ a évalué l'effet d'une chirurgie précoce chez les patients atteints d'une sciatique sévère évoluant depuis 6 à 12 semaines. Il s'agissait d'un essai multicentrique, randomisé, incluant des patients ayant une HD confirmée en IRM, une sciatique avec signe de Lasègue ou déficit neurologique correspondant, candidats à la chirurgie et randomisés entre chirurgie précoce ou soins usuels. Si la sciatique persistait 6 mois après la randomisation, la microdiscectomie était proposée. En cas de majoration de la douleur sciatique ou de déficit neurologique progressif, la chirurgie était proposée avant 6 mois. Le critère principal de l'étude était le questionnaire d'incapacité de Roland Morris pour la sciatique (RDQ), l'évaluation de la douleur sciatique, une échelle verbale de guérison à 2, 4, 8, 12, 26, 38 et 52 semaines. La guérison était définie comme une disparition complète ou presque des symptômes.

Sur les 283 malades éligibles, 141 ont été assignés au traitement chirurgical (16 ont guéri avant la chirurgie) et 142 au traitement conservateur. Dans ce groupe, 55 (39%) ont été opérés durant la 1^{ère} année (médiane = 14.6 semaines) pour sciatique hyperalgique.

Dans l'analyse ITT, l'incapacité et la douleur lombaire n'étaient pas statistiquement différentes entre les 2 groupes sur 52 semaines. Pour la douleur sciatique, un effet précoce était noté en faveur de la chirurgie, des semaines 2 à 26, mais cet effet était comparable entre les 2 groupes à 1 an. L'effet positif de la chirurgie précoce sur la vitesse de guérison durant les 36 premières semaines ($p < 0.001$) diminuait avec le temps, tant et si bien qu'un taux de guérison similaire d'environ 95% était noté dans les 2 groupes après 52 semaines. Le temps médian jusqu'à la guérison était de 4 semaines pour la chirurgie précoce, 12 semaines pour le traitement conservateur. Les 55 patients ayant une sciatique persistante, randomisés dans le groupe traitement conservateur et finalement opérés d'une part, les malades opérés précocement d'autre part, ont bénéficié d'une amélioration similaire de leur score à 1 an. A 2 ans, l'évolution était comparable entre les groupes et 20% de l'ensemble des patients rapportaient une évaluation

défavorable. Dans la cohorte traitée médicalement, les facteurs initiaux prédisant la chirurgie étaient une forte intensité de douleurs et de limitation fonctionnelle⁽⁸⁾ : les Odds Ratios ajustés étaient de 1.7 (IC95% = 1.1-2.7) par 20 mm de douleur supplémentaire sur l'EVA et 1.8 (IC95% = 1.2-2.9) par 3 points de détérioration du score RDQ. Ces données permettent de quantifier le risque d'avoir une chirurgie retardée et sont à pondérer par les préférences du patient.

Conclusions

A partir de ces essais randomisés contrôlés, nous pouvons conclure que la chirurgie permet une guérison plus rapide pour les patients souffrant d'une sciatique. Les résultats entre traitement chirurgical et traitement médical sont similaires à 1 an et au delà.

A partir de ces études récentes, nous pouvons aussi appréhender la difficulté de faire des essais randomisés pour un traitement chirurgical, en raison du taux élevé de non adhérence à ce groupe.

En pratique, après 6 à 8 semaines d'évolution, si une sciatique est liée à une hernie discale, le patient peut être considéré comme un candidat potentiel à la chirurgie. Un taux de 5% à 10% des malades souffrant de sciatique sont des candidats à la chirurgie⁽⁹⁾. Le traitement conservateur peut être prolongé plusieurs mois sans effet nocif pour le patient.

Quand la chirurgie ne peut pas être réalisée (contre-indication, refus du patient) et que la douleur devient chronique, des techniques minimales invasives peuvent être proposées. Cependant, l'efficacité de ces traitements n'a pas été démontrée.

En conclusion, pour les patients ayant une sciatique persistante et sans déficit neurologique majeur, le choix peut être orienté raisonnablement soit vers la chirurgie, soit vers le traitement médical. La préférence peut être influencée par la sévérité des symptômes, la volonté ou non du patient d'attendre une guérison spontanée et la crainte du risque chirurgical. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Weber H. Lumbar disc herniation. A controlled, prospective study with ten years of observation. *Spine* 1983; 8 : 131-40.
- 2- Österman H, Seitsalo S, Karpinnen J. Effectiveness of microdiscectomy for lumbar disc herniation. *Spine* 2006; 31 : 2409-14.
- 3- Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et coll. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation. The Spine Outcome Research Trial (SPORT) : a randomized trial. *JAMA* 2006; 296 : 2441-50.
- 4- Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et coll. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation. The Spine Outcome Research Trial (SPORT). Observational cohort. *JAMA* 2006; 296 : 2451-9.
- 5- Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et coll. Surgical versus non operative treatment for lumbar disc herniation : four-year results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine* 2008; 33 : 2789-800.
- 6- Pearson AM, Blood EA, Frymoyer JW, et coll. SPORT lumbar intervertebral disk herniation and back pain. Does treatment, location or morphology matter ? *Spine* 2008; 33 : 428-35.
- 7- Peul WC, Van Houvelingen HC, van den Hout WB, et coll. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med* 2007; 356 : 2245-56.
- 8- Peul WC, Brand R, Thomeer RT, Koes BW. Improving prediction of "inevitable" surgery during non-surgical treatment of sciatica. *Pain* 2008; 138 : 571-6.
- 9- Deyo RA. Back surgery. Who needs it ? *NEJM* 2007; 356 : 2239-43.

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

LA SCIATIQUE REVISITÉE

Réponses :

1 : Réponses exactes : A, D et E.

Commentaires : la déposition de noyau pulpeux, et non pas d'anneau fibreux, sur une racine nerveuse lombaire reproduit l'équivalent d'un syndrome radiculaire dans certains modèles animaux. Chez l'homme, les analyses de tissu herniaire ne montrent pas de cellules inflammatoires, particulièrement de macrophages, sauf lorsque la hernie a traversé le ligament longitudinal postérieur, et les études peinent à mettre en évidence dans le tissu herniaire l'expression de TNF- α qui, en revanche, pourrait être présent à des concentrations plus élevées dans la graisse épidurale péri-radriculaire. Après 2 études randomisées négatives mais restreintes, un essai randomisé récent indique que 2 injections d'adalimumab dans la phase subaigüe pourraient être bénéfiques dans le traitement de la sciatique par hernie discale, surtout en terme de réduction de recours à la chirurgie.

2 : Réponses exactes : A, D et E.

Commentaires : l'information adaptée (causes de la sciatique, absence de nécessité de réaliser des examens complémentaires, pronostic et en particulier possibilité de guérison sans recours à la chirurgie) des malades pourrait améliorer la compréhension de leur maladie et probablement favoriser leur guérison ; cependant son intérêt dans la lombosciatique non opérée ne fait encore l'objet d'aucune publication. S'il n'existe aucune donnée permettant de préconiser le repos, les traitements physiques, l'acupuncture et les manipulations vertébrales, la TENS et la PENS peuvent être proposées en cas de sciatique chronique, même si cette recommandation ne repose que sur une seule étude.

3 : Réponses exactes : B, D et E.

Commentaires : l'efficacité des AINS, même comparée au placebo, n'a pas pu être établie dans la dernière revue Cochrane ; en pratique, ils peuvent cependant être raisonnablement prescrits s'ils procurent un soulagement, mais il est préférable d'éviter leur utilisation à long terme. Il n'existe aucune preuve de l'effet bénéfique sur la douleur radiculaire des décontractants musculaires dont l'efficacité a cependant été démontrée dans la lombalgie, en association avec les antalgiques et/ou les AINS. Les infiltrations épidurales apportent un soulagement de la douleur pour une période de 3 à 6 semaines, mais n'ont pas d'effet sur la fonction, la reprise de travail et le nombre de patients opérés. Des complications sévères à type de paraplégie, semble-t-il favorisés par des antécédents de chirurgie rachidienne, ont été rapportées après infiltrations péri-radiculaires ; leurs mécanismes demeurent inconnus mais ils pourraient conduire à la limitation de l'utilisation de cette technique, compte tenu du rapport bénéfice/risque. Aucune étude spécifique à la sciatique par hernie discale ne fournit la preuve de l'intérêt dans cette indication des anti-épileptiques (carbamazépine, gabapentine, prégabaline) dont l'efficacité dans les douleurs neuropathiques est par ailleurs démontrée.

4 : Réponses exactes : A, B et D.

Commentaires : le respect des bonnes règles méthodologiques (analyse selon le principe de l'analyse en intention de traitement ou ITT) rend difficile l'interprétation des données des essais randomisés évaluant le traitement chirurgical de la sciatique par hernie discale ; en effet, le principe de l'analyse en ITT signifie que les patients randomisés dans le groupe du traitement conservateur puis opérés restent pour l'analyse statistique dans le groupe traitement conservateur ; inversement, les taux de malades randomisés dans le groupe chirurgical et finalement non opérés s'avèrent notables dans certaines études ; dès lors, plusieurs analyses sont possibles et ne fournissent pas des résultats homogènes. A court terme, la chirurgie apporte une amélioration plus rapide de la douleur ; néanmoins, les résultats à moyen et long terme des 2 choix thérapeutiques s'avèrent ensuite comparables. Le pourcentage de malades souffrant de sciatique par hernie discale et candidats à la chirurgie ne dépasse pas 5% à 10%.

Avantages et risques des suppléments calciques

MICKAËL ROUSIÈRE - Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris

La prescription systématique de suppléments calciques a longtemps été un dogme dans la prise en charge de l'ostéoporose, notamment avant l'arrivée sur le marché des traitements plus spécifiques. Ces informations n'ont pas échappé aux industriels de l'alimentation pour lesquels la mention « enrichi en calcium » est devenu un argument commercial de vente de leurs produits (lait, yaourts, eaux minérales...). Malgré une abondante littérature médicale sur le sujet, l'intérêt d'une telle habitude de prescription reste sujet à controverse en 2010. L'objectif de cette mise au point est de confronter certaines données récentes concernant les bénéfices osseux attendus et les risques potentiels des suppléments calciques. Ces informations permettront de mieux cerner leurs indications pour la pratique quotidienne.

Existe-t-il un rationnel pour supplémenter les femmes ménopausées en calcium ?

Depuis le début des années 2000, des revues systématiques de la littérature scientifique, sur la base de méta-analyses de travaux répondant à des critères stricts de validité, se sont attachées à étudier l'impact des

suppléments calciques, associés ou non à la vitamine D, sur la densité minérale osseuse (DMO) et l'incidence des fractures ostéoporotiques.

Une récente méta-analyse a revu 15 essais randomisés conduits chez 1806 femmes ménopausées ostéoporotiques. Les résultats ont montré que la supplémentation calcique seule (500 mg à 2 g/j) réduisait significativement la perte osseuse après 2 ans ou plus de traitement : différence de 1.66% (IC95% = 0.92-2.39) au rachis lombaire à 2 ans et de 1.64% (IC95 % = 0.70-2.57) à la hanche⁽¹⁾. L'efficacité densitométrique des suppléments calciques était surtout significative chez les femmes ayant des apports calciques alimentaires spontanés insuffisants et à distance de la ménopause⁽²⁾.

Concernant les données fracturaires, une équipe australienne⁽³⁾ a réalisé une méta-analyse à partir d'un nombre plus important d'essais (29 études contrôlées randomisées ; 63.897 patients ; âge moyen = 67.8 ans), dont 92% de femmes, évaluant l'efficacité osseuse d'un supplément calcique seul (16 essais) ou associé à la vitamine D (13 essais). Les auteurs observent une réduction significative de 12% du risque de fractures (toutes fractures ostéoporotiques confondues) chez des personnes âgées de plus de 50 ans par l'administration de calcium, seul ou en association à la vitamine D. Le nombre de sujets à traiter (NST) est de 63 sur 3.5 ans pour prévenir une fracture.

Ce type de méta-analyse, méthodologiquement irréprochable, ne permet pas de préciser si le bénéfice porte sur la prévention primaire (absence de fracture prévalente) ou secondaire. Ces résultats bruts peuvent paraître modestes, ce qui s'explique par l'hétérogénéité des différentes études. En effet, plusieurs facteurs influencent l'efficacité du traitement et invitent à cibler les sujets les plus à même d'en tirer bénéfice. Ainsi, les analyses en sous-groupes ont permis de montrer une réduction des fractures plus marquée chez les sujets ayant un taux d'observance thérapeutique plus élevé, un âge supérieur à 70 ans (NST à 30), un apport calcique alimentaire inférieur à 700 mg/j, un supplément supérieur à 1200 mg/j de calcium et 800 UI/j de vitamine D ou vivant en institution. L'effet bénéfique du calcium paraît meilleur en association à la vitamine D aux doses recommandées. Ces résultats confirment ceux d'une méta-analyse plus récente⁽⁴⁾ incluant 7 études randomisées et contrôlées pour un total de 68.500 patients. La vitamine D ne réduit le risque de fractures ostéoporotiques (RR = 0.92 ; IC95 % = 0.86-0.99 ; p = 0.025) que chez les patients recevant également un supplément en calcium, et ce quels que soient l'âge, le sexe et les antécédents fracturaires. Le NST est de 213 sur 3 ans pour prévenir une fracture, mais diminue à 111 pour les sujets de plus de 70 ans et à 82 s'il existe une fracture prévalente.

Enfin, une récente méta-analyse⁽⁶⁾ des études ayant spécifiquement inclus des patients vivant en institution (âge moyen = 79 ans) confirme l'intérêt d'une telle association (1200 mg/j de calcium et 800 UI/j de vitamine D) dans la prévention des fractures ostéoporotiques dans cette population.

Les suppléments calciques sont-ils sûrs chez les femmes ménopausées ?

La supplémentation en calcium est-elle sans incidence sur le risque de maladies cardio-vasculaires ? La calcification des vaisseaux ou des valves cardiaques est un facteur de risque de complications cardio-vasculaires. Les patients ayant ce type d'affection se demandent généralement s'ils doivent réduire leur consommation de calcium.

La littérature sur ce sujet est limitée et controversée. Les données initiales semblaient pourtant rassurantes en ce qui concerne l'effet du calcium sur le risque cardio-vasculaire.

Une équipe américaine⁽⁶⁾ a publié les données d'une large cohorte de 36.282 femmes ménopausées issue de la Women's Health Initiative (WHI). Les femmes participant à cet essai randomisé et multicentrique étaient âgées de 50 à 79 ans et recevaient soit 500 mg de calcium associé à 200 UI de vitamine D 2 fois par jour, soit un placebo pendant 7 ans. Les femmes du groupe supplémenté qui avaient à l'inclusion des apports élevés en calcium, de par leur alimentation et d'éventuels suppléments, n'avaient pas davantage de risque de présenter des événements coronariens (HR = 1.04 ; IC95% = 0.92-1.18) ou des accidents vasculaires cérébraux (AVC ; HR = 0.95 ; IC95% = 0.82-1.10). À la lumière de ces données, il apparaissait donc que chez les femmes ménopausées en bon état de santé, une supplémentation en

calcium au long cours est sans danger vis-à-vis du risque de maladie cardio-vasculaire ou d'AVC.

Cependant, une étude récente⁽⁷⁾ a remis en cause la sécurité cardio-vasculaire des suppléments calciques et, après avoir été largement reprise par les médias grand public, a jeté un trouble dans la communauté médicale.

Dans une étude randomisée et contrôlée par placebo, portant sur 1471 femmes ménopausées âgées (âge moyen = 74 ans) en bonne santé, un effet défavorable sur le risque d'infarctus du myocarde (IDM), d'AVC et de mort subite a en revanche été observé chez les femmes ayant pris un supplément de 1 g de calcium par jour par rapport aux femmes ayant pris un placebo.

Un IDM supplémentaire a été noté pour 44 femmes traitées pendant 5 ans par du calcium (Number Needed to Harm ou NNH = 44), et un AVC supplémentaire pour 56 femmes traitées pendant 5 ans (NNH = 56). On notera d'emblée que l'analyse des résultats diffère selon que les événements cardio-vasculaires sont seulement rapportés (par le patient ou sa famille) ou certifiés avec les dossiers des patientes et les registres hospitaliers nationaux. Par comparaison, le nombre de patientes à traiter pour éviter une fracture est de 50. Dès lors, doit-on mettre fin à l'apport supplémentaire en calcium chez les femmes ménopausées ?

Ces données singulières doivent être interprétées avec prudence en raison des limites méthodologiques de l'essai. Tout d'abord, il s'agit de critères secondaires d'évaluation dans une étude dont l'objectif primaire n'était pas d'évaluer les risques cardio-vasculaires, mais l'effet anti-fracturaire de cette supplémentation. Par conséquent, la taille de l'effectif est trop faible pour un critère d'évaluation cardiologique. De plus, certains résultats, notamment ceux à la limite de la signification, ont été mal représentés et ont fait l'objet d'une interprétation abusive au regard de leurs

conséquences. Après validation médicale de ces accidents cardio-vasculaires rapportés par les patients ou leur famille et correction de la sous-notification par la consultation des registres hospitaliers, la différence entre les 2 groupes n'est plus statistiquement significative.

Enfin, durant le suivi, les auteurs n'ont pas pris en compte certains facteurs de confusion pouvant influencer la survenue des événements cardio-vasculaires (tabagisme, utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause, dosage sérique de la vitamine D, consommation d'AINS et d'antalgiques). Cette étude ne permet donc pas de tirer des conclusions définitives et ne modifie finalement en rien la recommandation sur les suppléments en calcium chez les femmes ménopausées. Compte-tenu de la population incluse, ces résultats ne sont pas généralisables à d'autres populations (femmes jeunes, femmes ostéoporotiques ou à haut risque fracturaire et femmes sous traitement anti-ostéoporotique).

De tels résultats délétères ne sont pas retrouvés dans une récente étude observationnelle anglaise⁽⁸⁾ évaluant, en tant que critère principal, le risque de survenue d'un premier IDM ou AVC ainsi que la mortalité chez 9910 femmes âgées de 60 à 89 ans initiant un supplément en calcium et vitamine D. Après 2 années de suivi, il n'existe pas d'augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires ou de mortalité chez ces patientes.

Enfin, une très récente méta-analyse⁽⁹⁾ sur le sujet n'a pas confirmé cet excès de risque cardio-vasculaire avec les suppléments calciques.

Au regard du risque mentionné dans l'étude de Bolland et coll., on peut seulement recommander de ne pas prescrire de fortes doses de suppléments calciques (≥ 1000 mg/j) chez des femmes ménopausées ayant un apport en calcium suffisant par leur alimentation. Par conséquent, le besoin

d'un apport supplémentaire en calcium et la dose appropriée doivent être évalués au cas par cas, en s'aidant largement de l'évaluation des apports alimentaires par le questionnaire de Fardellone.

A quelle population proposer un supplément calcique pour prévenir ou traiter l'ostéoporose ?

Les données les plus convaincantes de l'efficacité anti-fracturaire des suppléments calciques concernent surtout la population des sujets âgés (plus de 65 ans), carencés ou institutionnalisés... et à condition que le traitement soit pris ! Ces résultats sont loin d'être négligeables puisque ce groupe de population, appelé à connaître une croissance rapide du fait de l'évolution démographique, représente la source principale des fractures ostéoporotiques les plus graves et les plus coûteuses. L'intérêt des suppléments calciques est surtout bénéfique dans la prévention de la 1^{ère} fracture ostéoporotique, en prenant garde de respecter les précautions d'emploi et les interactions médicamenteuses (Tableau 1).

L'efficacité d'une telle prescription sera d'autant plus marquée si le statut en vitamine D est correct. En cas d'antécédent fracturaire, de tels suppléments doivent être associés à un traitement spécifique de l'ostéoporose.

Dans toutes les autres situations (enfant, adolescent, sujets de plus de 50 ans non ostéoporotiques, sujets âgés ambulatoires), l'impact réel d'une telle supplémentation reste faible voire nul et en tout état de cause, insuffisant pour avoir un intérêt significatif sur l'incidence des fractures ostéoporotiques. Ce traitement est donc inutile chez des femmes ménopausées en

| | |
|---|---|
| Lévothyroxine | Les prises doivent être séparées de 4 heures. Le calcium réduit l'absorption de la Lévothyroxine par la formation de complexes insolubles. |
| Inhibiteurs de la pompe à protons et anti-H2 | Diminution de l'absorption du carbonate de calcium nécessitant un milieu gastrique acide. Majorer les apports calciques, à prendre au cours du repas ou alterner par du citrate de calcium. |
| Tétracyclines | Le calcium réduit l'absorption des tétracyclines par la formation de complexes insolubles. Les tétracyclines doivent être prises 2 h avant ou 4-6 h après le calcium. |
| Estramustine | Le calcium réduit l'absorption de l'estramustine. L'estramustine doit être prise 2 h avant ou 4-6 h après le calcium. |
| Bisphosphonates oraux | Les bisphosphonates oraux doivent être pris au moins 30 min avant le calcium. Idéalement, le calcium ne doit pas être pris le jour de la prise d'un bisphosphonate oral. |
| Tétraparotide | Le tétraparotide doit être utilisé en association avec du calcium et de la vitamine D. Il est toutefois important de limiter la prise totale quotidienne de calcium à 1500 mg afin de réduire les risques d'hypercalcémie. |
| Antibiotiques quinolones | Le calcium réduit l'absorption des quinolones par la formation de complexes insolubles. Les quinolones doivent être prises 2 h avant ou 4-6 h après le calcium. |
| Digoxine | L'hypercalcémie majore le risque d'épisodes arythmiques fatals sous digoxine. Surveillance de la calcémie. |
| Diurétiques thiazidiques | Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium. Les suppléments calciques augmentent le risque de syndrome des buveurs de lait et d'alcalin. Surveillance de la calcémie et de la PTH. |
| Corticostéroïdes | A partir de 7.5 mg/j, les corticoïdes diminuent l'absorption du calcium et augmentent son excrétion urinaire. Les patients sous corticoïdes au long cours doivent recevoir un supplément en calcium et vitamine D. |
| Anticonvulsifs : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital | Ces anticonvulsifs diminuent l'absorption du calcium. Des hypocalcémies ont été décrites sous traitement au long cours. Les patients sous anticonvulsifs au long cours doivent recevoir un supplément en calcium et vitamine D. |

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses avec les suppléments calciques.

bonne santé, avec des apports calciques proches des valeurs recommandées.

Ces données ne remettent par contre pas en cause l'utilité des apports adéquats en calcium et en vitamine D chez les patients recevant un traitement anti-ostéoporotique. En effet, ce traitement logique a toujours fait partie des protocoles thérapeutiques et ses effets sont indissociables de celui des différents médicaments ayant fait la preuve de leur efficacité. De plus, le statut nutritionnel du calcium est souvent insuffisant chez les femmes ménopausées ostéoporotiques traitées ⁽¹⁰⁾.

Pour ces femmes, la prescription d'un supplément calcique doit être systématique si les apports alimentaires sont inférieurs à 1200 mg/jour.

Par ailleurs, les travaux récents de l'équipe d'Adami et coll. ⁽¹¹⁾ suggèrent que l'absence de cette supplémentation pourrait être un facteur de risque d'échec des traitements anti-résorptifs, notamment des bisphosphonates. Enfin, des données issues d'un registre français de prescriptions ⁽¹²⁾ ont montré que la persistance à 12 mois d'un traitement par bisphosphonate oral était meilleure chez les femmes recevant un supplément en calcium ou vitamine D. Dans le même sens, un supplément vitamino-calcique est logique chez les

patients atteints d'ostéoporose cortisonique dans la mesure où les corticoïdes induisent une diminution de l'absorption digestive du calcium⁽¹³⁾.

Conflits d'intérêts : aucun

▶▶▶▶ A retenir

- L'efficacité des suppléments calciques est surtout démontrée pour la prévention de la première fracture ostéoporotique chez les sujets âgés (plus de 65 ans), carencés ou institutionnalisés. La co-administration de vitamine D renforce l'effet antifracturaire.
- Les suppléments calciques doivent être associés aux traitements anti-ostéoporotiques si les apports alimentaires en calcium sont insuffisants.
- La balance bénéfices/risques des suppléments calciques reste favorable. Il n'existe pas à ce jour de preuve formelle d'une augmentation du risque cardio-vasculaire.

RÉFÉRENCES

- 1- Shea B, Wells G, Cranney A, et coll. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1) : CD004526.
- 2- Shea B, Wells G, Cranney A, et coll. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23 : 552-9.
- 3- Tang BM, 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- DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010 Jan 12; 340 : b5463. doi:10.1136/bmj.b5463.
- 5- Parikh S, Avorn J, Solomon DH. Pharmacological management of osteoporosis in nursing home populations : a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 : 327-34.
- 6- Hsia J, Heiss G, Ren H, et coll. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115 : 846-54.
- 7- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et coll. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation : randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336 : 262-6.
- 8- Shah SM, Carey IM, Harris T, et coll. Calcium supplementation, cardiovascular disease and mortality in older women. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2010; 19 : 59-64.
- 9- Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review : Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; 152 : 315-23.
- 10- Fardellone P, Cotté FE, Roux C, et coll. Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in French women. *Joint Bone Spine* 2010; 77 : 154-8.
- 11- Adams S, Isaia G, Luisetto G, et coll. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment : the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006; 21 : 1565-70.
- 12- Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, et coll. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21 : 145-55.
- 13- Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6 : 82-8.

RENCONTRES . . .

1^{ère} Journée REPER (Abbott)

Les laboratoires Abbott ont organisé le 1^{er} octobre dernier une journée REPER (Rencontre et perspectives en Rhumatologie) de réflexion autour du problème de l'ossification dans la spondylarthrite ankylosante (SA) à laquelle ont participé de nombreux experts (Pr Claudepierre de Créteil, Pr Lories de Louvain, Pr Wendling de Besançon, Pr Pham de Marseille, Pr Roux de Cochin et Pr Goupille de Tours).

La présentation effectuée par le Pr. Philippe Goupille lors de cette 1^{ère} Journée REPER avait pour objectif de faire le point sur l'efficacité structurale des biomédicaments dans la spondylarthrite ; le but de ces thérapeutiques employées au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques étant d'inhiber la progression structurale, source des déformations et du handicap liés à ces pathologies.

Des résultats ont vivement démontré la capacité des bio- médicaments à inhiber la progression structurale au cours de la PR. En revanche les données disponibles avec les trois thérapeutiques actuelles n'ont pas démontré leur capacité à inhiber l'évolution structurale dans la spondylarthrite, évaluée par des scores spécifiquement développés pour cela. Ces résultats ont suscité un certain nombre de réflexions :

- les outils développés pour évaluer cette progression structurale (notamment le mSASSS) sont probablement peu adaptés ;
- la méthodologie des essais n'est pas parfaite car, pour des raisons éthiques, les populations témoins étaient des cohortes historiques de patients atteints de spondylarthrite et traités par AINS, dont les caractéristiques initiales étaient sensiblement différentes ;
- à ce jour, les bio- médicaments n'ont pas démontré leur capacité à inhiber le développement de syndesmophytes, processus plutôt assimilable à un phénomène de cicatrisation qu'à une véritable atteinte structurale, posant ainsi la question de la définition de la progression structurale au cours de la spondylarthrite ;
- enfin, les données en IRM posent la question des relations entre processus inflammatoire et développement de syndesmophytes et permettent d'évoquer un possible processus de découplage inflammation/ossification.

Concernant les facteurs prédictifs de réponse aux traitements, les données sont rares mais assez cohérentes.

Les principaux facteurs de réponse aux bio- médicaments semblent être : un âge jeune, une courte durée d'évolution de la maladie, une activité de la maladie (BASDAI) élevée, un retentissement fonctionnel (BASFI faible), un taux de CRP élevé. Au-delà de l'intérêt de prédire la réponse au niveau individuel, ces éléments doivent faire réfléchir aux meilleures stratégies d'utilisation de ces médicaments au cours de la spondylarthrite et, notamment, de l'intérêt de les utiliser à un stade très précoce de la maladie.

D'après un communiqué de presse de Abbott



ACLASTA® 5 mg. Solution pour perfusion (acide zolédronique). Boîte de 1 flacon 100 ml de solution contenant 5 mg d'acide zolédronique. **DONNEES CLINIQUES. Indications thérapeutiques.** Traitement de : • l'ostéoporose post-ménopausique ; • l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré. Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale : • chez les femmes ménopausées ; • chez les hommes à risque élevé de fractures. **Traitement de la maladie de Paget chez les adultes. Posologie et mode d'administration.** Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, de l'ostéoporose masculine et le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale, la dose recommandée est une perfusion IV de 5 mg d'Aclasta, 1 fois/an. Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, recommander d'administrer Aclasta 2 semaines ou plus après l'intervention sur la fracture. Pour la maladie de Paget, prescription par des médecins expérimentés dans le traitement de cette pathologie. La dose recommandée est une unique perfusion IV de 5 mg. Pas de donnée quant à un traitement répété. Traitement répété par Aclasta peut être envisagé chez les patients qui ont rechuté, en fonction de l'élévation des phosphatases alcalines sériques, chez les patients qui n'ont pas obtenu une normalisation des phosphatases alcalines sériques, ou chez les patients ayant des symptômes, tels que dictés par la pratique médicale. Pour plus d'informations sur la perfusion d'Aclasta cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation du Résumé des Caractéristiques du Produit. Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta. Important pour les patients âgés et les patients qui reçoivent un traitement diurétique. Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta. Dans le cas de la maladie de Paget, il est fortement conseillé d'administrer une supplémentation adaptée en calcium correspondant en calcium-élément à au moins 500 mg 2 fois/ jour, pendant les 10 jours suivant l'administration d'Aclasta. Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, recommander d'administrer une dose de charge de 50 000 à 125 000 UI de vitamine D par VO ou IM, avant la 1^{re} perfusion d'Aclasta. L'incidence des effets indésirables survenant dans les 3 1^{ers} jours suivant l'administration d'Aclasta peut être diminuée avec du paracétamol ou de l'ibuprofène après l'administration d'Aclasta. Ne pas utiliser Aclasta chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 35 ml/min. Pas d'ajustement posologique chez les insuffisants hépatiques. Pas d'ajustement posologique chez les patients âgés (≥ 65 ans). La sécurité et l'efficacité d'Aclasta n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. **Contre-indications.** — Hypersensibilité à la substance active, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients. — Patients ayant une hypocalcémie (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). — Grossesse ou allaitement (cf. Grossesse et allaitement). **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi.** Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'Aclasta, chez les patients ayant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques comme un âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques ou en cas de déshydratation survenant après l'administration d'Aclasta. Les précautions décrites dans le **Résumé des Caractéristiques du Produit complet** doivent être prises en compte afin de minimiser le risque d'effets indésirables rénaux. Une hypocalcémie préexistante doit être traitée par des apports appropriés de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par Aclasta. Les autres troubles du métabolisme des minéraux doivent également être traités de manière efficace. Un remodelage osseux élevé est l'une des caractéristiques de la maladie de Paget. En raison du délai d'action rapide de l'acide zolédronique sur le remodelage osseux, une hypocalcémie transitoire, parfois symptomatique, peut se produire à une valeur maximale dans les 10 1^{ers} jours suivant l'administration d'Aclasta. Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta. Des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et parfois invalidantes ont été rarement rapportées chez les patients traités par des bisphosphonates, y compris Aclasta. Aclasta contient la même substance active qu'un médicament utilisé en oncologie, Zometa. Un patient traité par Zometa ne doit pas être traité par Aclasta. Ostéonécrose de la mâchoire principalement rapportée chez des patients atteints d'un cancer et traités notamment par des bisphosphonates. La plupart de ces patients recevaient aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. La majorité des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires telles que l'extraction dentaire. Plusieurs présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite. Faire un examen dentaire avec soins dentaires préventifs avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez des patients présentant des facteurs de risque associés. Au cours du traitement, éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive. Pour les patients qui développent une ostéonécrose au cours du traitement, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction.** Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec l'acide zolédronique. L'acide zolédronique est éliminé par excrétion rénale. Prudence en cas d'administration concomitante d'Aclasta et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale. **Fécondité, grossesse et allaitement.** Contre-indiqué chez la femme enceinte ou qui allaite. Non recommandé chez les femmes en âge de procréer. Pas d'effet sur la fertilité des humains. **Effets indésirables.** L'incidence individuelle des symptômes après la première administration était : fièvre (17,1 %), myalgie (7,8 %), syndrome pseudo-grippal (6,7 %), arthralgie (4,8 %) et céphalée (5,1 %). L'incidence de ces symptômes a diminué nettement avec les doses successives. Le pourcentage de patients présentant des symptômes après l'injection était respectivement de 19,5 %, 10,4 %, 10,7 % après la première, deuxième et troisième perfusion, dans une étude de plus petite taille où le traitement symptomatique décrit ci-dessous avait été utilisé. Les effets indésirables très fréquents TF (≥ 1/10), fréquents F (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents PF (≥ 1/1 000, < 1/100) et rares R (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et indéterminés sont présentés ci-dessous.

Infections et infestations : PF : Grippe, rhinopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** PF : Anémie. **Affections du système immunitaire :** *Fréquence indéterminée* : Réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de bronchoconstriction, urticaire et angioedème et de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** F : Hypocalcémie*. PF : Anorexie, diminution de l'appétit. **Affections psychiatriques :** PF : Insomnie. **Affections du système nerveux :** F : Céphalées, vertiges. PF : Léthargie, paresthésies, somnolence, tremblements, syncope, dysgueusie. **Affections oculaires :** F : Hyperémie oculaire. PF : Conjonctivite, douleur oculaire. R : Uvéite, épisclérite, iritis. *Fréquence indéterminée* : Sclérite et inflammation oculaire. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** PF : Vertiges. **Affections cardiaques :** F : Fibrillation auriculaire. PF : Palpitations. **Affections vasculaires :** PF : Hypertension, bouffées vasomotrices. *Fréquence indéterminée* : Hypotension (chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** PF : Toux, dyspnée. **Affections gastro-intestinales :** F : Nausées, vomissements, diarrhées. PF : Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse buccale, œsophagite, douleur dentaire, gastrite*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** PF : Eruption cutanée, hyperhidrose, prurit, érythème. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** F : Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, douleurs rachidiennes, douleurs au niveau des extrémités. PF : Cervicalgies, raideur musculo-squelettique, gonflement articulaire, spasmes musculaires, douleurs de l'épaule, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs musculo-squelettiques, raideur articulaire, arthrite, faiblesse musculaire. *Fréquence indéterminée* : Ostéonécroses de la mâchoire. **Affections du rein et des voies urinaires :** PF : Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie. *Fréquence indéterminée* : Altération de la fonction rénale. Des cas d'altération de la fonction rénale nécessitant une dialyse et de rares cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques tels que la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, d'un traitement diurétique ou en cas de déshydratation survenant après la perfusion. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** TF : Fièvre. F : Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, réaction au site de perfusion. PF : Œdème périphérique, soif, réaction inflammatoire aiguë, douleur thoracique d'origine non-cardiaque. *Fréquence indéterminée* : Déshydratation secondaire à des symptômes post-administration tels que fièvre, vomissements et diarrhées. **Investigations :** F : Augmentation de la protéine C réactive. PF : Hypocalcémie. [* Observé chez des patients prenant un traitement corticoïde concomitant. * Fréquent en cas de maladie de Paget uniquement. Pour l'hypocalcémie voir ci-dessous. ** Basé sur des données après commercialisation. Ces données sont issues d'une population de taille incertaine et peuvent prêter à confusion. Il n'est pas possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation avec l'exposition au médicament.] **Effets de classe.** Risque d'une détérioration de la fonction rénale et dans de rares cas insuffisance rénale aiguë. Une insuffisance rénale a été observée après l'administration si altération rénale préexistante ou des facteurs de risque supplémentaires. Au cours des études cliniques dans l'ostéoporose aucun cas d'hypocalcémie symptomatique n'a été observé. Au cours d'études menées chez des patients atteints de la maladie de Paget, une hypocalcémie symptomatique et résolutive a été observée chez environ 1 % des patients. Au cours d'une vaste étude, des réactions locales au site de perfusion ont été observées après l'administration d'acide zolédronique. Des cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été peu fréquemment rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par bisphosphonates, dont l'acide zolédronique. La majorité des cas concerne des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires. L'ostéonécrose de la mâchoire présente de multiples facteurs de risque bien documentés incluant le diagnostic d'un cancer, les traitements associés et des affections associées. Il est prudent d'éviter une chirurgie dentaire dont la guérison pourrait être retardée. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques.** Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des pathologies osseuses, bisphosphonate, code ATC : M05 BA 08. **DONNEES PHARMACEUTIQUES. Liste I.** Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. EU/1/05/308/001 (2005, révisée 12.05.2010) ; CIP 365 871-1 : 1 flacon (plastique) de 100 ml (0,05 mg/ml) — boîte de 1 flacon. Prix : 410,04 euros. Remb. Séc. soc. à 65 % dans : — Le traitement de la maladie de Paget. — Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures notamment chez les patientes ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré : - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, - en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < -3) ou ayant un T-score ≤ -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). — Le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré. — Le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Agréé Coll. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** Novartis Europharm Limited - Royaume-Uni. **REPRESENTANT LOCAL.** Novartis Pharma S.A.S - 2 et 4, rue Lionel Terray - 92500 Rueil-Malmaison. Tél. 01 55 47 60 00. Information et Communication Médicales : Tél. 01 55 47 60 00. icm. phfr@novartis.com - FMI 0068-12.

"Pour une information complète, consulter le texte intégral du résumé des caractéristiques du produit, soit sur le site internet de l'Afssaps si disponible, soit sur demande auprès du laboratoire."

Traitement de **LA MALADIE DE PAGET** chez les adultes.

Traitement de l'**OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE** et de l'**OSTÉOPOROSE MASCULINE**, chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.

Traitement de l'**OSTÉOPOROSE ASSOCIÉE A UNE CORTICOTHÉRAPIE** au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures.


Aclasta[®]
acide zolédronique à 5 mg
solution pour perfusion

Traitement **annuel**
de 1^{re} intention^{1*} des patients
ostéoporotiques



Le seul **bisphosphonate en 1 injection annuelle pour 1 an d'efficacité**

1. Avis de la Commission de Transparence.

*Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment d'autres bisphosphonates par voie injectable ou orale.

Maintenance des inhibiteurs du $\text{TNF}\alpha$ dans la pratique courante

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

Les registres permettent de recueillir, dans des conditions réelles d'utilisation, les données de tolérance, d'efficacité et le taux de maintenance des traitements. Contrairement aux essais thérapeutiques, l'inclusion n'est pas soumise à des critères stricts, et les périodes prolongées d'observation permettent au mieux d'évaluer le maintien des thérapeutiques. Nous rapportons les données issues de trois registres concernant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par l'adalimumab, l'éta-nercept ou l'infliximab.

Le registre danois DANBIO a inclus, à partir d'octobre 2000, les patients ayant une PR en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel, et recevant un anti-TNF comme 1^{er} traitement biologique ⁽¹⁾.

Les données au 31 décembre 2007 concernent 2326 patients inclus, dont 29% traités par adalimumab (n=675), 22% par éta-nercept (n=517) et 49% par infliximab (n=1134). Le suivi a été effectué jusqu'à avril 2009 ou l'arrêt du traitement ; le suivi médian est de 20 mois pour l'adalimumab, 21 mois pour l'éta-nercept et 16 mois pour l'infliximab. Les patients arrêtant le traitement dans les 6 premiers mois (n=449) n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. La proportion de répondeurs ACR 70 était de 19% à 6 mois, 25% des patients étaient en rémission selon le DAS 28 et 41% avaient une bonne réponse EULAR.

À 6 mois, la proportion de répondeurs ACR 70 était de 19% pour l'adalimumab, 17% pour l'éta-nercept et 11% pour l'infliximab, celle de patients en rémission selon le DAS 28 étant respectivement de 26, 21 et 17%. Un âge plus élevé, la corticothérapie orale et un plus mauvais statut fonctionnel à l'inclusion étaient associés à une moins bonne réponse au traitement.

Après ajustement pour le sexe, l'âge, l'ancienneté de la PR, la présence de facteur rhumatoïde, le DAS 28, la prise de méthotrexate (MTX) ou de corticoïde, le nombre de traitements de fond préalables, le score HAQ à l'inclusion et le centre d'inclusion, la probabilité de réponse ACR 70 à 6 mois est de 2,05 (IC 95% : 1,52-2,76) pour l'adalimumab et 1,78 pour l'éta-nercept (1,28-2,50), en prenant comme comparateur l'infliximab.

La différence n'était pas significative en comparant l'adalimumab à l'éta-nercept (OR=1,15 ; 0,82-1,60). Le taux de survie non ajusté à 48 mois était de 52% (IC 95% : 46-57%) pour l'adalimumab, 56% (51-62%) pour l'éta-nercept et 41% (37-44%) pour l'infliximab. La probabilité d'arrêt du traitement à 48 mois était de 1,98 pour l'infliximab vs éta-nercept (1,63-2,40), 1,35 pour l'infliximab vs adalimumab (1,15-1,58) et 1,47 pour l'adalimumab vs éta-nercept (1,20-1,80).

Les données de ce registre montrent le meilleur taux de réponse clinique pour l'adalimumab et le meilleur taux de

maintien thérapeutique pour l'éta-nercept.

Le registre LORHEN a permis d'inclure, dans 4 centres d'Italie du nord à partir de 1999, tous les patients ayant une PR active, en échec d'une association de traitements de fond conventionnels dont le MTX, et débutant un anti-TNF ⁽²⁾. L'analyse prend en compte 1064 patients pour 1114 inclus, dont 519 (48,8%) traités par infliximab, 303 (28,5%) par adalimumab et 242 (22,7%) par éta-nercept.

L'évaluation a été faite 6, 12, 24 et 36 mois après l'inclusion. Les résultats montrent un taux de survie global de 78,8% à 12 mois, 65,2% à 24 mois et 52,9% à 36 mois. Le nombre d'arrêts de traitement était de 405 (38,1%) dont 180 (16,9%) pour inefficacité, 194 (18,2%) pour intolérance et 31 (2,9%) pour une autre raison. Parmi les arrêts de traitement, 219 (54,1%) sont survenus dans les 12 premiers mois dont 110 pour intolérance, 89 pour inefficacité et 20 pour un autre motif. Un âge plus élevé, une dose quotidienne de corticoïde > 5 mg et une vitesse de sédimentation (VS) élevée étaient associés à un risque accru d'arrêt de traitement pour intolérance ; l'utilisation préalable d'au moins 4 traitements de fond conventionnels et une VS élevée étaient prédictifs d'un risque accru d'arrêt du traitement pour inefficacité. La présence de comorbidités, une valeur plus élevée du DAS 28 et la prise conco-

Conduite à tenir devant une rupture de la coiffe des rotateurs douloureuse après réparation

PHILIPPE VALENTI - Clinique Jouvénat, Institut de la main, 75016 Paris

La survenue d'une douleur dans la région de l'épaule dans les suites d'une réparation de la coiffe des rotateurs doit être analysée en fonction de son délai de survenue.

Ces douleurs peuvent schématiquement survenir au cours de 3 périodes : la 1^{ère} durant la phase de cicatrisation tendineuse après la réparation chirurgicale (inférieure à 6 mois), la 2^{ème} à distance de cette réparation tendineuse, aux alentours d'1 an, et enfin la 3^{ème}, plus à distance (2 à 3 ans de la réparation tendineuse) après une phase de satisfaction de la part du patient.

Le bilan étiologique comportera un examen clinique complet, qui permettra d'orienter les examens radiographiques et biologiques afin de proposer un traitement adapté.

Nous envisagerons ainsi les différentes causes pouvant expliquer la survenue

d'une douleur au cours de ces 3 périodes faisant suite à la réparation de la coiffe des rotateurs.

Phase de cicatrisation tendineuse

■ Infection post-opératoire

Une douleur associée à une inflammation cutanée locale et parfois une fièvre survenant durant les 6 premières semaines post-opératoires doit faire évoquer une infection sous-cutanée voire articulaire, certes moins fréquente depuis la chirurgie arthroscopique (< 1%). Un écoulement doit y faire penser et imposer la réalisation de prélèvements bactériologiques avant la prescription de toute antibiothérapie. Le patient sera rapidement revu en consultation avec son bilan biologique infectieux (NFS, VS, CRP) et une échographie à la recherche d'une collection sous-acromiale ou intra-articulaire. Au moindre doute, une reprise chirurgicale par lavage arthroscopique avec nombreux prélèvements sera effectuée pour éradiquer une infection due le plus souvent à un *Propioni Bacterium Acnes* ou un *Staphylocoque Epidermidis*. Si l'infection articulaire est confirmée, une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme sera prescrite pendant 6 semaines.

L'infection est parfois beaucoup plus torpide et peut se résumer à une douleur locale, des pics thermiques intermittents et une importante fatigue sans écoulement ni rougeur locale : la prescription d'un bilan biologique et d'une échographie complétée d'une ponction permettra d'orienter le diagnostic. Toute antibiothérapie à l'aveugle sera proscrite.

■ Lâchage de suture

Un lâchage de la suture ayant servi à réaliser la réparation de la coiffe des rotateurs est possible après une chute ou un mouvement de rééducation inadapté. Le patient a ressenti une douleur aiguë et conserve une douleur sous-acromiale irradiant à la face externe du bras à la 1^{ère} consultation post-opératoire. La mobilité passive est alors limitée. Une échographie demandée au moindre doute permet de mettre en évidence un épanchement sous-acromial et un lâchage éventuel de la réparation chirurgicale. Les artéfacts post-opératoires peuvent justifier la réalisation d'un arthro-scanner, ce d'autant qu'une ré-intervention est évoquée.

Dans ces cas extrêmement rares, l'arthro-scanner permet de préciser les critères de réparabilité : en effet, si le muscle présente une infiltration graisseuse supérieure à 2, si le tendon est rétracté au niveau de la glène et ce d'autant que le patient aura plus de 70 ans, une nouvelle réparation sera vouée à l'échec.



Figure 1 : Vue per-opératoire d'un lâchage de suture du point en U au ras du cartilage céphalique au décours d'une réparation arthroscopique selon la technique en double rangée. Une nouvelle réparation est possible.

■ Capsulite rétractile

La survenue d'une capsulite rétractile liée à une absence de rééducation ou à une rééducation inadaptée crée une douleur et une raideur de l'épaule. Le patient présente des rotations interne et externe asymétriques avec une ascension du moignon de l'épaule lors de toute tentative d'élévation active antérieure. La mobilité du membre supérieur est due à une bascule scapulo-thoracique sans aucun mouvement dans l'articulation gléno-humérale.

La capsulite doit être rapidement diagnostiquée lors de la 1^{ère} consultation post-opératoire (entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine) afin d'orienter le patient vers une rééducation plus adaptée. Le malade sera prévenu que la rééducation sera plus longue, effectuée au besoin dans un centre de rééducation, et que la récupération demandera 6 à 12 mois.

■ Douleur acromiale

Très fréquemment, le patient décrit une douleur au niveau de la pointe antéro-externe de l'acromion, à l'origine de l'insertion du deltoïde moyen, en particulier après une acromioplastie « génèreuse ». Le repos et l'arrêt transitoire de la rééducation, associés au glaçage local et à la prescription d'anti-inflammatoires locaux, entraînent le plus souvent la disparition progressive de la douleur en 2 à 3 mois.

■ Atteinte bicipitale

Très souvent, les malades allèguent une douleur sur le trajet du long biceps au niveau de la coulisse bicipitale, en particulier après ténodèse. De fait, après ténodèse intra-osseuse dans la coulisse bicipitale, une tension trop importante sur le long biceps peut entraîner cette douleur post-opératoire.

A l'opposé, la survenue d'un lâchage de la ténodèse qui a pu être réalisée, à la coiffe réparée ou au grand pectoral, crée une douleur à la partie inférieure du bras et une déformation se traduisant

par le classique signe de Popeye. Ce lâchage est douloureux lors de sa survenue, mais la douleur disparaît en 3 à 4 semaines sans aucune altération fonctionnelle du membre supérieur. Une ré-intervention sera envisagée sur le long biceps dans un intérêt uniquement esthétique, si le patient le souhaite.

Après une ténotomie du long biceps réalisée durant la réparation de la coiffe des rotateurs, certains patients rapportent des douleurs à type de crampe à la face interne du bras qui s'estompent spontanément en quelques semaines.

■ Atteinte du nerf sus-scapulaire

Des douleurs postérieures au niveau des fosses sous- et sus-épineuses peuvent apparaître après la réparation d'une rupture massive rétractée à la glène : cette douleur est liée à un étirement du nerf sus-scapulaire secondaire à cette réparation sous tension. Un électromyogramme permet d'authentifier ce bloc de conduction et incite, quand il est positif, à proposer une neurolyse du nerf sus-scapulaire par arthroscopie. Cependant cette compression reste relativement exceptionnelle.

■ Pseudarthrose de l'acromion et douleurs péri-acromiales

Certaines techniques à ciel ouvert pouvaient entraîner des douleurs cicatricielles ou liées à une pseudarthrose de l'acromion : dans les techniques d'avancement des sus- et sous-épineux, une ostéotomie de l'acromion était nécessaire pour exposer le sus-épineux, l'avancer et ainsi combler une rupture massive de la coiffe des rotateurs. L'ostéotomie de l'acromion était ostéosynthésée en fin d'intervention par 2 vis, pouvant parfois laisser évoluer une pseudarthrose douloureuse et nécessitant alors une ré-intervention. De plus, les grandes voies d'abord,

désinsérant à la fois le trapèze et le deltoïde, et passant par l'articulation acromio-claviculaire (GLA : grande libération antérieure), pouvaient laisser des séquelles cicatricielles douloureuses au niveau de ces régions acromio-claviculaire et pré-acromiale de l'épaule.

■ Autres étiologies

Des douleurs de la région postérieure de l'épaule peuvent être rapportées à un trouble dynamique de l'omoplate. En effet, très souvent en post-opératoire, la douleur locale crée une contracture du trapèze ou des muscles para-spinaux entraînant un décollement de l'omoplate statique ou dynamique lors de la descente du bras. Il faudra bien sûr éliminer une paralysie du grand dentelé avant d'envisager un traitement physiothérapique.

Un examen clinique complet de la région de l'épaule, mais aussi du rachis cervical, est toujours nécessaire en post-opératoire, car une douleur de l'épaule peut représenter la projection de douleurs d'origine rachidienne.

Enfin un bloc inter-scalénique peut exceptionnellement entraîner dans les suites post-opératoires immédiates des paresthésies locales transitoires des régions trapézienne et sous-claviculaire.

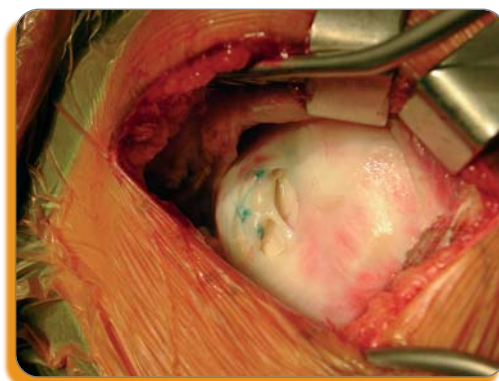


Figure 2 : Vue per-opératoire d'une rupture itérative de petite taille avec berges tendineuses blanchâtres et ischémiques.

Seconde période : aux alentours d'un an

■ Rupture itérative

La survenue d'une douleur chez un patient ayant bénéficié d'une réparation de la coiffe des rotateurs et présenté un excellent résultat post-opératoire, doit faire évoquer avant tout une rupture itérative.

En effet, la fréquence de survenue d'une rupture itérative après une réparation de la coiffe des rotateurs varie entre 25% et 35% en fonction des auteurs ⁽¹⁻³⁾, et peut atteindre parfois 90% dans les ruptures initialement massives. Une corrélation est établie entre le pourcentage de rupture itérative et l'âge, la taille de la rupture (massive rétractée à la glène) et l'existence d'une atrophie ou d'une infiltration graisseuse (> 2 selon Goutallier-Bernageau) musculaires ^(4, 5). Le mécanisme est lié à un lâchage de la suture du côté tendineux ⁽⁶⁾. Elle peut se traduire par une douleur aiguë associée à un claquement, une perte de mobilité active ou de force. Elle peut à l'inverse se constituer de façon insidieuse, la douleur initiale disparaissant progressivement mais laissant persister une perte de force.

Une échographie de dépistage peut aussi retrouver cette rupture itérative. Mais le diagnostic lésionnel sera fait au mieux par une arthrographie couplée à un scanner ou une IRM. Cette rupture itérative est souvent de petite taille par rapport à la lésion initiale et beaucoup mieux tolérée. Le 1^{er} traitement mis en œuvre sera la rééducation dans un but antalgique.

Si les douleurs persistent malgré un traitement médical bien mené pendant 3 à 6 mois, le traitement chirurgical sera discuté en fonction de l'âge du patient, la taille de la rupture itérative, le degré d'atrophie musculaire et de dégénérescence graisseuse, et la mobilité active de l'épaule : une nouvelle réparation avec réinsertion transosseuse ou suture tendino-tendineuse ⁽⁷⁾

sera proposée si la rupture n'est pas rétractée à la glène et si le muscle reste fonctionnel. Pour les malades jeunes, présentant une rupture irréparable du sus- et du sous-épineux avec un défaut d'élévation active et de rotation externe, un transfert du grand dorsal permet de restaurer à la fois une mobilité active complète de l'épaule et une indolence mais sans espoir de récupération de force ⁽⁸⁾. Dans les ruptures rétractées à la glène du sous-scapulaire, chez des patients restant douloureux malgré la rééducation, un transfert du grand pectoral est proposé. Le simple débridement arthroscopique avec ténotomie du biceps, synovectomie en conservant le ligament acromio-coracoïdien et l'acromion, peut être envisagée chez le sujet plus âgé restant douloureux malgré 3 à 6 mois de rééducation. Par contre, si l'épaule est pseudo-paralytique avec une élévation active inférieure à 60° à 80°, une prothèse totale inversée peut être indiquée si le deltoïde a une bonne trophicité ⁽⁹⁾.

■ Ténosynovite du long biceps

Si le long biceps a été respecté lors de l'intervention initiale de réparation de la coiffe des rotateurs, il peut devenir douloureux en raison de l'apparition d'une ténosynovite secondaire aux adhérences développées au contact de la zone de réparation tendineuse. Un aspect en sablier du long biceps avec un défaut de glissement dans la coulisse bicipitale peut expliquer à la fois un défaut d'élévation active complète et les douleurs. Une ténotomie ou une ténodèse sous arthroscopie sera alors proposée.

■ Cicatrisation tendineuse partielle

La reprise d'activités manuelles, en particulier de mouvements du membre supérieur au dessus de 90°, de façon répétée et intensive, en raison d'un résultat tout à fait satisfaisant après une

réparation de la coiffe des rotateurs, peut laisser apparaître au bout d'1 an des douleurs sous-acromiales externes. Cette symptomatologie est à rapporter à une cicatrisation tendineuse partielle, avec des tendons sus- et sous-épineux très fins s'insérant sur le trochiter. Il se crée un conflit sous-acromial secondaire, avec une bursite sous-acromiale, responsable des douleurs. Le diagnostic est affirmé par l'arthrographie couplée au scanner ou à l'IRM. Le traitement est avant tout médical et il faut prodiguer au malade des recommandations de non utilisation du membre supérieur de façon répétée au dessus de 90°.

■ Nouvelle rupture de la coiffe des rotateurs

Une nouvelle rupture de la coiffe des rotateurs peut survenir à la jonction musculo-tendineuse ou en arrière de la rupture initiale, en raison d'un clivage infra-tendineux méconnu. Cette nouvelle rupture est très souvent liée à une hyper-utilisation du membre supérieur au dessus de l'horizontale, en raison de l'indolence post-opératoire. Echographie, arthro-scanner ou arthro-IRM permettent de faire le diagnostic de cette nouvelle rupture et le traitement peut être une réparation chirurgicale si le muscle infra-épineux a une bonne trophicité et peu d'infiltration graisseuse.

■ Arthropathie acromio-claviculaire

Une arthropathie acromio-claviculaire, initialement méconnue en l'absence de douleur lors de la réparation initiale, peut au fil des années devenir douloureuse. Le diagnostic clinique est assuré par la douleur à l'appui de l'articulation acromio-claviculaire et à l'adduction forcée du bras. Une infiltration intra-articulaire sous contrôle scopique permet à la fois de confirmer le diagnostic et d'obtenir un soulagement transitoire. Deux à trois infiltrations peuvent suffire au traitement



Figure 3 : Aspect à l'arthro-IRM d'une rupture itérative de la coiffe des rotateurs.

définitif de cette arthropathie douloureuse.

En cas de résistance à 6 mois de traitement médical, nous pouvons proposer une résection acromio-claviculaire sous arthroscopie.

Apparaissant à distance d'une réparation de la coiffe des rotateurs (après 2 à 3 ans)

■ Rupture itérative

Une douleur aiguë après une chute ou un exercice de force doit faire évoquer une **rupture itérative** de la coiffe des rotateurs. Si cette douleur persiste malgré le repos au terme de quelques semaines, un bilan complémentaire est souhaitable : une échographie peut révéler cette nouvelle rupture et justifier un arthro-scanner si le patient est jeune pour un éventuel traitement chirurgical.

■ Omarthrose

L'apparition progressive de douleurs de l'épaule, avec conservation d'une excellente mobilité, en élévation comme en rotation, doit faire suspecter à distance d'une réparation de la coiffe des rotateurs, la survenue d'une dégradation cartilagineuse avec apparition d'une omarthrose excentrée progressive.

Les radiographies standard permettent d'évoquer le diagnostic, devant un espace sous-acromial pincé (inférieur à 6-8 mm) sur le cliché de face en rotation neutre, une rupture du cintre omo-huméral, une dégradation postéro-supérieure de la glène, et éventuellement des irrégularités du cartilage de la tête humérale. Cette dégradation cartilagineuse se rencontre lors de rupture itérative de la coiffe des rotateurs ou lors de l'extension de la rupture initiale avec atrophie musculaire et dégénérescence graisseuse avancée. Si la mobilité en élévation active reste supérieure à 120° avec création d'une néo-articulation gléno-humérale et acromio-humérale, une prothèse humérale simple peut être indiquée pour soulager les douleurs tout en conservant une excellente mobilité. Par contre, si le patient a une mobilité active limitée, inférieure à 80°, avec une tendance à la subluxation supérieure et antérieure de la tête humérale sous la peau, l'indication ultime est une prothèse totale inversée pour à la fois le soulager et lui permettre de récupérer une élévation active aux alentours de 130°⁽⁹⁾.

Conclusion

La survenue d'une douleur après une réparation de la coiffe des rotateurs doit nous inciter à réaliser un examen clinique complet de la région de l'épaule, mais aussi du rachis cervical et de tout le membre supérieur. L'interrogatoire recherchera une notion de chute, de douleur aiguë avec claquement après un effort pouvant évoquer une rupture itérative. Cet examen clinique permettra de guider les examens complémentaires et en particulier des radiographies standard de l'épaule et une échographie de « débrouillage ». L'arthro-scanner ou l'arthro-IRM seront prescrits en vue d'une indication chirurgicale après mise au repos et prescription de rééducation à visée antalgique et anti-inflammatoire.

Les causes les plus fréquentes à évoquer sont une rupture itérative de la coiffe des rotateurs, une lésion du long biceps, une atteinte acromio-claviculaire, une cicatrisation partielle entraînant des douleurs à l'effort, une compression du nerf supra-scapulaire. Une nouvelle réparation est le plus souvent le garant d'une indolence avec une mobilité complète mais peu de force. Une ténotomie du biceps, un débridement sous-acromial, une résection acromio-claviculaire sous arthroscopie sont des compléments thérapeutiques utiles en cas d'échec du traitement médical. La prothèse inversée est l'intervention ultime dans les ruptures irréparables avec une épaule pseudo-paralytique apportant une indolence et une épaule fonctionnelle et surtout la conservation d'une autonomie pour les patients âgés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Gazielly DF, Gleyze P, Montagnon C, Bruyère G, Prallet B. Functional and anatomical results after surgical treatment of ruptures of the rotator cuff. 2 : postoperative functional and anatomical evaluation of ruptures of the rotator cuff. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1995 ; 81(1) : 17-26.
- 2- Boileau P, Brassart N, Watkinson DJ, Carles M, Hatzidakis AM, Krihnan SG. Arthroscopic repair of full-thickness tears of the supraspinatus: does the tendon really heal? *J Bone Joint Surg Am* 2005 ; 87(6) : 1229-40.
- 3- Mellado JM, Calmet J, Olona M, Ballabriga J, Camins A, Perez del Palomar L, Giné J. MR assessment of the repaired rotator cuff: prevalence, size, location and clinical relevance of tendon rerupture. *Eur Radiol* 2006 ; 16(10) : 2186-96.
- 4- Goutallier D, Postel JM, Bernageau J, Lavau L, Voisin MC. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clin Orthop Relat Res* 1994 ; 304 : 78-83.
- 5- Goutallier D, Postel JM, Gleyze P, Leguilloux P, Van Driessche S. Influence of cuff muscle fatty degeneration on anatomic and functional outcomes after simple suture of full-thickness tears. *J Shoulder Elbow Surg* 2003 ; 12(6) : 550-4.
- 6- Cummins CA, Murrell GA. Mode of failure for rotator cuff repair with suture anchors identified at revision surgery. *J Shoulder Elbow Surg* 2003 ; 12(2) : 128-33.
- 7- Lo IK, Burkhart SS. Arthroscopic revision of failed rotator cuff repairs : technique and results. *Arthroscopy* 2004 ; 20(3) : 250-67.
- 8- Gerber C, Maquieira G, Espinosa N. Latissimus dorsi transfer for the treatment of irreparable rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am* 2006 ; 88(1) : 113-20.
- 9- Wall B, Nové-Josserand L, O'Connor DP, Edwards TB, Walch G. Reverse total shoulder arthroplasty: a review of results according to etiology. *J Bone Joint Surg Am* 2007 ; 89(7) : 1476-85.

De curieuses douleurs chez une patiente sous phénobarbital

ALAIN MEYER ⁽¹⁾, LAURENT MESSER ⁽²⁾, PAUL MOREAU ⁽²⁾, ROSE-MARIE JAVIER ⁽¹⁾

1 : Rhumatologie, CHU Strasbourg ; 2 : Rhumatologie, CHG Colmar

L'épilepsie est une maladie chronique invalidante dont les anti-convulsivants ont révolutionné la prise en charge et l'impact sur la qualité de vie. On estime aujourd'hui qu'environ 1% de la population suit un traitement anti-épileptique (TAE). Cependant, les TAE pris au long cours peuvent avoir des effets secondaires osseux sévères, en particulier lorsque les réserves en vitamine D sont précaires.

Les TAE ont en effet été associés à une diminution de la densité osseuse et un risque fracturaire multiplié par plus de 2 ⁽¹⁻³⁾. Les ostéomalacies avérées secondaires aux traitements anti-épileptiques inducteurs enzymatiques sont en revanche plus rares, mais ce diagnostic doit rester présent à l'esprit du clinicien devant des douleurs osseuses diffuses, en particulier lorsqu'il existe une accumulation de facteurs de risque de carence en vitamine D.

Observation

Une patiente de 87 ans vivant en institution, traitée par phénobarbital depuis 20 ans pour une épilepsie, nous est adressée en raison de douleurs de hanche bilatérales évoluant depuis plusieurs mois, d'installation progressive, sans facteur déclenchant et d'horaire mécanique.

A l'examen clinique, les douleurs inguinales sont reproduites par la mobilisation des hanches, sans raideur. En l'absence d'autres douleurs osseuses, s'y associe une faiblesse musculaire des membres inférieurs empêchant la marche, sans modification des réflexes ostéo-tendineux, présents et symétriques, sans signes pyramidaux. L'interrogatoire ne retrouve ni trouble du transit ni douleur abdominale. L'état général est conservé.

La radiographie du bassin (*Figures 1 et 2*) montre un aspect déminéralisé et floconneux de l'os, une déformation des 2 fémurs en coxa-vara et une fissure osseuse au col fémoral droit pouvant correspondre à une strie de Looser-Milkman. Les radiographies des genoux objectivent une importante gonarthrose fémoro-tibiale interne et externe.

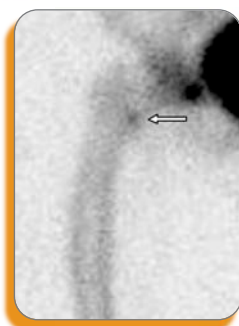
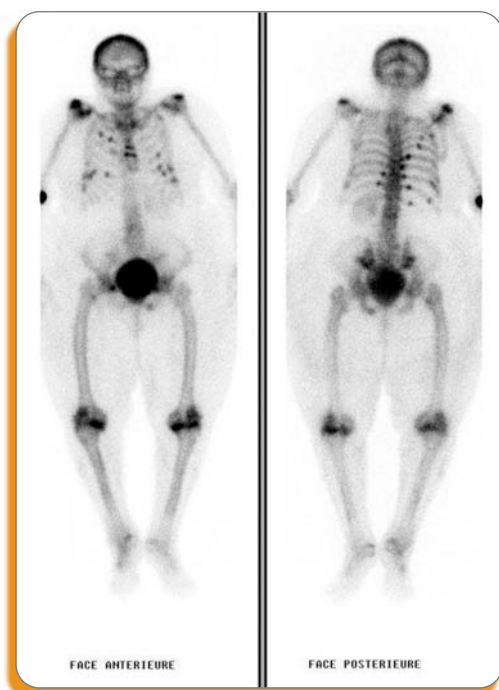
La scintigraphie osseuse (*Figures 3 et 4*) met en évidence de multiples hyperfixations en regard du gril costal, une hyperfixation en projection de la strie de Looser-Milkman et des 2 interlignes fémoro-tibiaux.

Le bilan biologique permet de relever une hypocalcémie (2.13 mmol/l), une hypophosphorémie (0.71 mmol/l), une carence en 25OH-vitamine D3 (4.3 µmol/l), une hyperparathyroïdie secondaire (PTHi : 261 ng/l), et une augmentation des CTX sériques (2.48 ng/ml ; nle < 0.573) et de la



Figures 1 et 2 : Radiographie du bassin de face : aspect déminéralisé et floconneux de l'os, déformation des 2 fémurs en coxa vara, calcification des axes vasculaires en rapport avec l'hyperparathyroïdie secondaire, fissure osseuse au niveau de la partie inféro-médiale du col fémoral droit pouvant correspondre à une strie de Looser-Milkman (flèche).

phosphatase alcaline osseuse (156.3 µg/L ; nle = 2.2-14.5). En revanche, il n'existe aucune anomalie de la fonction rénale, de la numération et de la formule sanguine, de la ferritinémie, des taux sériques de vitamine B12 et de folates.



Figures 3 et 4 : Scintigraphie osseuse, temps osseux : multiples hyperfixations bilatérales en regard du grill costal évoquant des fractures costales, hyperfixation en projection des 2 interlignes fémoro-tibiaux, hyperfixation en projection du col fémoral droit qui correspond à la strie de Looser-Milkman observée sur la radiographie du bassin (flèche).

La recherche d'anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase demeure négative. La barbitémie est en zone thérapeutique.

Chez cette femme âgée institutionnalisée, nous avons conclu à une ostéomalacie liée à une insuffisance en vitamine D d'origine mixte, par carence d'exposition solaire et par accélération iatrogène de son catabolisme.

La patiente a bénéficié d'une forte supplémentation en vitamine D3 (2 000 UI/jour pendant 12 mois). Une consultation d'épileptologie a été programmée afin d'envisager un arrêt du traitement par phénobarbital.

Discussion

Un impact osseux des TAE a été rapporté de longue date, marqué par une majoration du risque d'ostéomalacie mais également de diminution de la densité minérale osseuse (DMO) responsable de fractures de type ostéoporotique. Les premiers travaux ont fait état de perturbations du métabolisme calcique et d'ostéomalacie ou de rachitisme radiologique⁽⁴⁻¹¹⁾. Plus récemment, la méta-analyse de Vestergaard⁽¹⁾ regroupant 12 études transversales a montré que les TAE au long cours sont associés à une diminution statistiquement significative de la DMO au rachis (Z-score = - 0.38) et au fémur (Z-score = - 0.56). De façon concordante, dans la cohorte prospective de 9704 patientes de plus de 65 ans de l'étude SOF⁽²⁾, les TAE sont associés à une diminution annuelle de la DMO au col fémoral de 1.16% contre 0.70% chez les témoins. Le risque relatif de fracture chez les patients suivant un TAE est de 2.2 dans la méta-analyse de Vestergaard⁽¹⁾ et de 2.64 dans celle de Espallagues⁽³⁾.

Les TAEs pour lesquels un impact osseux est aujourd'hui le plus clairement démontré sont la phénytoïne, le phénobarbital et le valproate.

Les effets secondaires osseux des TAE plus récents comme la carbamazépine, la lamotrigine, le topiramate, le zonisamide et le levetiracetam sont encore incertains, des études dans de plus larges populations sont nécessaires à une meilleure connaissance de leur retentissement sur l'os⁽¹²⁾.

Les mécanismes de cette fragilisation osseuse par les TAE sont multiples et les ostéopathies mixtes associant ostéomalacie et ostéoporose seraient fréquentes⁽¹³⁾.

Les premiers mécanismes décrits ont été l'interférence des TAE avec le métabolisme phosphocalcique favorisant l'apparition d'une ostéomalacie :

> les TAE inducteurs enzymatiques (phénytoïne et phénobarbital) interfèrent avec le métabolisme de la vitamine D en accélérant son catabolisme hépatique par activation du cytochrome P450^(14, 15) ;

> la phénytoïne et les barbituriques inhibent directement l'absorption intestinale du calcium⁽¹⁶⁾.

Cependant, d'autres travaux ont souligné le caractère original des ostéopathies induites par les TAE dont les mécanismes débordent aujourd'hui le cadre de l'ostéomalacie carentielle. Un retentissement osseux des TAE indépendant du taux sérique de vitamine D a été rapporté pour des médicaments non inducteurs enzymatiques comme le valproate⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Une activité augmentée des ostéoclastes a été mise en évidence chez 31 patients suivant un TAE au long cours⁽²¹⁾. De façon concordante, la phénytoïne inhibe in vitro la réponse ostéoblastique au calcitriol et à la PTH⁽²²⁾.

Les facteurs extérieurs à la fragilisation osseuse sont également à considérer. Les chutes engendrées par les crises d'épilepsie et/ou les effets secondaires des TAE sont aussi une cause de l'augmentation du risque fracturaire dans cette population. Ceci est illustré par le fait que le risque relatif de fracture est supérieur au risque attendu pour la perte osseuse⁽¹⁹⁾.

Dans notre cas, la patiente présente une véritable ostéomalacie carentielle avec un tableau biologique et radiographique classique indiquant la gravité de l'accumulation des facteurs de risques de l'insuffisance en vitamine D. La prévention de l'ostéopathie médicamenteuse induite par les TAE est indispensable. Il n'existe actuellement aucun consensus en la matière. Cependant les auteurs s'accordent sur le fait que celle-ci repose au minimum sur la correction des facteurs de risque fracturaire.

Certains recommandent l'évaluation de la DMO par la densitométrie biphoto-

nique chez l'adulte traité au long cours par un TAE inducteur enzymatique ou par valproate^(12, 23), argumentant que la densitométrie osseuse est le meilleur indicateur du risque fracturaire. L'évaluation systématique de la réserve vitaminique D et la correction d'une carence avec une supplémentation systématique en vitamine D lors de tout TAE sont recommandées par plusieurs auteurs^(23, 24). Dans une étude prospective menée dans une population de patients suivant un traitement anti-épileptique inducteur enzymatique, une posologie de 2400 UI/jour de vitamine D3 pendant 12 mois permet de normaliser le taux plasmatique de 25OH-vitamine D3 chez 78% des patients. Drezner⁽²⁵⁾ recommande une dose de 2000 UI/jour de vitamine D3 à l'initiation de tout traitement, une posologie de 2000 à 4000 UI/jour en cas de fragilité osseuse et une dose de 5000-15000 UI/jour s'il existe une ostéomalacie avérée. Une étude prospective récente⁽²⁶⁾ a montré un gain de DMO à un an chez des patients suivant un TAE au long cours traités par de fortes doses de vitamine D3 (4000 UI/jour chez l'adulte et 2000 UI/jour chez l'enfant). En revanche, il n'existe aujourd'hui aucune preuve d'efficacité anti-fracturaire des traitements anti-ostéoporotiques dans cette population.

Malgré l'ancienneté des premières publications concernant la nécessité de la prévention de l'ostéopathie fragilisante induite par les traitements anti-épileptiques⁽²⁷⁾, l'évaluation du risque d'ostéopathie fragilisante sous TAE au long cours est loin d'être généralisée (54% des pédiatres et 57% des neurologues en 2001)⁽²⁷⁾. De plus, un traitement prophylactique par calcium et vitamine D n'est prescrit que par 9% des pédiatres et 7% des neurologues⁽²⁸⁾. Un important travail de sensibilisation est donc nécessaire à la généralisation de la prévention de l'ostéopathie induite par les TAE.

Conclusion

L'ostéopathie fragilisante induite par les TAE est une maladie osseuse originale dont les mécanismes sont encore partiellement compris mais débordent aujourd'hui le cadre de l'ostéomalacie par accélération du catabolisme de la vitamine D.

Néanmoins, cette observation caricaturale nous rappelle le rôle clé de la vitamine D dans la prévention de ces ostéopathies. La normalisation du taux plasmatique de vitamine D des patients sous TAE au long cours doit faire partie des mesures associées à ces traitements. Cette mesure est la seule actuellement à avoir fait la preuve de son efficacité.

Le contrôle des autres facteurs de risque fracturaire doit être systématique, en particulier la prévention des chutes qui sont une source importante de fractures dans cette population.

Les derniers travaux montrent que ces mesures simples sont encore trop souvent inappliquées. La généralisation de la prévention des ostéopathies induites par les TAE est aujourd'hui un défi pour le rhumatologue. ■

RÉFÉRENCES

- 1- Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112 : 277-86.
- 2- Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women : a prospective study. *Neurology* 2004; 62 : 2051-7.
- 3- Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Río L, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements : a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12 : 811-22.
- 4- Dent CE, Richens A, Rowe DJF, Stamp TCB. Osteomalacia with long term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970; 4 : 69-72.
- 5- Borgsted AD, Bryson MF, Young LW, Forbes GB. Long-term administration of antiepileptic drugs and development of rickets. *J Pediatr* 1972; 81 : 9-15.
- 6- Sotiemi EA, Hakkarainen HK, Puranen JA, Lahti RO. Radiologic bone change and hypocalcemia and with anti convulsant therapy in epilepsy. *Ann Intern Med* 1972; 77 : 389-94.
- 7- Tolman KG, Jubiz W, Sannela JJ, Madsen JA, Belsey RE, Goldsmith RS, Freston JW. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatrics* 1975; 56 : 45-55.
- 8- Lemaire V, Miravet L, Bordier Ph, Ryckewaert A. L'ostéomalacie induite par les anti-convulsants. Une observation avec étude du métabolisme de la vitamine D. *Nouv Presse Méd* 1975; 4 : 3121-4.
- 9- Ribot C, Geraud G, Castinhol M, Dero M, Geraud J, Boulard C. Ostéomalacie des anti-convulsants. *Ann Endocrinol (Paris)* 1976; 37 : 483-4.
- 10- Devogelaer JP, Biolley D de, Meersseman F, Withofs H, Depresseux G, Nagant de Deuxchaines C. Bilan métabolique d'une population d'épileptiques institutionnalisés. *Ann Endocrinol (Paris)* 1979; 37.
- 11- O'Hare JA, Duggan B, O'Discoll D, Callaghan N. Biochemical evidence of osteomalacia with carbamazepine therapy. *Acta Neurol Scand* 1980; 62 : 282-6.
- 12- Pack A. Bone health in people with epilepsy : is it impaired and what are the risk factors ? *Seizure* 2008; 17 (2) : 181-6.
- 13- Bartl R. Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132 : 1475-9.
- 14- Hahn TJ, Birge SJ, Scharp CR, Avioli LV. Phenobarbital induced alterations in vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 1972; 51 : 741-8.
- 15- Tomita S, Ohnishi J, Nakano M, Ichikawa Y. The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems. *Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39 : 479-85.
- 16- Koch HU, Kraft D, Von Herrath D, Schaefer K. Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia* 1972; 13 : 829-34.
- 17- Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GJ, Brodie MJ. Bone density and antiepileptic drugs : a case-controlled study. *Seizure* 1999; 8 : 339-42.
- 18- Karaaslan Y, Haznedaroglu S, Ozturk M. Osteomalacia associated with carbamazepine/valproate. *Ann Pharmacother* 2000; 34 : 264-5.
- 19- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45 : 1330-7.
- 20- Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TS, Ensrud ER, Barrett-Connor E, Orwoll ES. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men a prospective study. *Neurology* 2008; 71 : 723-30.
- 21- Johnell O, Nilsson BE, Walloe A, Wiklund PE. Bone morphology in epileptics. *Calcif Tissue Int* 1979; 28 : 93-7.
- 22- Vernillo AT, Rifkin BR, Hauschka PV. Phenytoin affects osteocalcin secretion from osteoblastic rat osteosarcoma 17/2.8 cells in culture. *Bone* 1990; 11 (5) : 309-12.
- 23- Heller HJ, Sakhaee K. Anticonvulsant-induced bone disease : a plea for monitoring and treatment. *Arch Neurol* 2001; 58 : 1352-3.
- 24- Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, Makovey J, Erbas B, Sambrook P, Berkovic SF, Wark JD. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology* 2005; 65 : 1358-65.
- 25- Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav* 2004; 5 (Suppl 2) : S41-7.
- 26- Mikati MA, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Rahi AC, Fuleihan Gel-H. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants : impact on bone. *Neurology* 2006; 67 : 2005-14.
- 27- Christiansen C, Kristensen M, Rodbro P. Latent osteomalacia in epileptic patients on anticonvulsants. *Br Med J* 1972; 3 : 738-9.
- 28- Valmadril C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 2001; 58 : 1369-74.

Conflits d'intérêts : aucun



Allons de l'avant



cimzia® certolizumab pegol

Le seul anti-TNF α pégylé indiqué
dans la polyarthrite rhumatoïde

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.



Seringue développée en partenariat avec **OXO** **GOODGRIPS**


cimzia®
certolizumab pegol

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Cimzia 200 mg solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml. Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), exprimé dans *Escherichia coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG). Excipients*. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable en seringue préremplie. Solution claire à opalescente, incolore à jaune. Le pH de la solution est d'environ 4,7. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Cimzia, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le méthotrexate, est inadéquate. Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. Il a été montré que Cimzia ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. **Posologie et mode d'administration*.** **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis ou infections opportunistes (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA, classes III/IV) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*.** **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*.** **Fécondité, grossesse et allaitement*.** **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*.** **Effets indésirables*.** **Surdosage*.** **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES*.** **DONNEES PHARMACEUTIQUES*.** **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** UCB Pharma S.A., Allée de la recherche 60, B 1070 Bruxelles (Belgique). **REPRESENTANT LOCAL :** UCB Pharma S.A., Défense Ouest, 420 rue d'Estienne d'Orves – 92705 Colombes Cedex. Tél. : 01 47 29 44 35. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Boîte de 2 seringues préremplies + 2 tampons alcoolisés : EU/1/09/544/001 - CIP 34009 397 320 0 8. Prix : 852,52 €. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION :** 01/10/2009. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique. Remb. Séc. Soc. 65 %. Agréé Coll. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 08/2010. *Pour une information complète, consultez le RCP disponible sur demande auprès d'UCB Pharma S.A. au 01 47 29 45 55.

L'hyperparathyroïdie secondaire : plaidoyer pour une meilleure prise en charge

BERNARD VERLHAC

Pôle Vieillesse Réadaptation Accompagnement Hôpital Paul Brousse (Pr Jean Taillandier), 94 Villejuif

L'hyperparathyroïdie secondaire (hPTHs) est fréquente chez le sujet âgé, liée à une hyperproduction compensatrice d'hormone parathyroïdienne (PTH), survenant lors de pathologies affectant le métabolisme calcique et menant à une hypocalcémie. Néanmoins elle existe également chez les sujets d'âge moyen, en particulier chez la femme en post-ménopause, et est trop souvent négligée alors que son traitement est important.

Les pathologies en cause sont le plus souvent l'insuffisance rénale, l'hypovitaminose D, pouvant parfois conduire à l'ostéomalacie, la malabsorption.

Chez le sujet âgé, se cumulent un déficit en calcium et en vitamine D et une insuffisance rénale qui est fréquente, ce qui entraîne une augmentation de la PTH circulante ⁽¹⁾.

Cette hPTHs stimule le remodelage osseux, ce qui à long terme diminue la densité minérale osseuse (DMO), en particulier au niveau de l'os cortical ⁽²⁾. En général, selon les caractéristiques de la population étudiée, la prévalence de l'hPTHs chez les sujets âgés varie de 10% à 50% ⁽³⁻⁸⁾.

Dans quelques cas d'hPTHs non traitée, l'hyperplasie secondaire des parathyroïdes peut « s'autonomiser » par constitution d'un adénome ayant une fonction autonome, ce qu'on nomme hyperparathyroïdisme tertiaire. Cette hyperparathyroïdisme tertiaire

autonome fonctionne dans les faits comme un nouvel hyperparathyroïdisme primaire, ce qui est suggéré par l'imagerie qui montre la coexistence des 2 types d'anomalies : lésions d'ostéodystrophie rénale (secondaire) et tumeurs brunes (primaire) ⁽⁹⁾.

Le diagnostic

Le diagnostic positif est essentiellement biologique

A un stade précoce, la calcémie est basse et la PTH peu élevée, mais le plus souvent la PTH est élevée et la calcémie est normale. Dans ce cas se pose la question du diagnostic entre une hyperparathyroïdie primitive (hPTHp) normocalcémique et une hPTHs ⁽²⁾. La distinction est importante puisqu'une hPTHs répond à une cause identifiable et, en règle, est médicalement curable, alors que le seul traitement disponible de l'hPTHp est chirurgical.

La reconnaissance de l'hPTHp normocalcémique repose sur l'absence de cause d'hPTHs et surtout sur les résultats du test de charge calcique par voie orale, tel qu'il a été décrit par Broadus. Lors de ce test, les patients atteints d'hPTHp deviennent hypercalcémiques du fait d'une hyperabsorption intestinale du calcium et

d'une inhibition insuffisante de la sécrétion de PTH ⁽²⁾.

Le dosage biologique de PTHi est source de polémique

Le dosage biologique de PTHi a même fait l'objet d'une session « de controverse » au congrès de la Société Française de Rhumatologie à Paris en 2007 ⁽¹⁰⁾. En effet, si les dosages de la calcémie, de l'albuminémie et même du taux sérique de vitamine D sont pratiqués quasi-systématiquement, en particulier lors du bilan d'une ostéoporose voire d'une ostéopénie, le dosage de PTH est rarement demandé d'emblée. Il faut en effet, comme l'écrit JC Souberbielle ⁽²⁾ « trouver la juste mesure entre l'efficacité et le coût (prescrire un minimum d'examen tout en détectant un maximum d'anomalies) ».

Il est souvent proposé de demander ce dosage de PTHi « dans un second temps ». Quand le premier bilan a révélé une calcémie élevée alors que la vitamine D3 est basse, le dosage de PTHi va de soit...mais on l'a vu ce n'est pas toujours le cas dans l'hPTHs, voire même primaire. **Aussi il faut penser à demander ce dosage devant une hypovitaminose D avec calcémie normale voire normale basse. Pour éviter de redemander un dosage sanguin de PTHi immédiatement**

après les résultats du premier bilan, on peut le faire après supplémentation en vitamine D, lors du contrôle de son efficacité. En effet, cette attitude est plus facile à expliquer au malade qu'on a commencé à traiter, d'autant que prescrire de la vitamine D à des patients dont la calcémie est normale haute n'induit pas d'augmentation supplémentaire de la calcémie, comme on aurait plus le craindre, et réduit bien la PTHi⁽¹¹⁾.

Les étiologies

La carence en vitamine D

La carence en vitamine D et l'hPTHs sont des situations fréquentes chez les personnes âgées en perte d'autonomie, institutionnalisées ou non, indépendamment de la latitude et du lieu de résidence⁽³⁻⁶⁾.

L'insuffisance en vitamine D est donc définie actuellement par des concentrations de 25(OH)-vitamine D3 inférieures à 30 ng/ml (75 nmol/l), seuil correspondant au risque d'hPTHs⁽¹²⁾. Il est à noter que bien que la 1,25(OH)₂-vitamine D3 (calcitriol) soit « l'hormone active », la détermination de son taux sanguin est délicate et relativement peu utilisée en clinique courante. La 25(OH)-vitamine D (formes D2 ou D3 confondues), forme inactive de réserve de la vitamine D, a un taux sanguin environ 1000 fois plus élevé que la 1,25(OH)₂-vitamine D circulante et constitue plus de 95% de la 25(OH)-vitamine D sérique. La détermination du taux sérique de la 25(OH)-vitamine D3 (+ D2 chez les personnes suppléées avec cette vitamine) permet donc d'établir le statut en vitamine D d'un patient⁽¹³⁾.

On sait que près de 50% des patients âgés admis aux urgences hospitalières avec ou sans fracture de l'extrémité supérieure du fémur présentent une hypovitaminose D et une hPTHs⁽⁶⁾. Cette

association est liée au fait qu'une carence sévère en vitamine D conduit à une augmentation de la PTH et du remodelage osseux qui est habituellement associé à la perte osseuse⁽¹⁴⁾. Il est ainsi admis que les hPTHs peuvent jouer un rôle important dans la pathogénie de la perte osseuse liée à l'âge⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

L'insuffisance rénale chronique

Il existe selon la gravité de l'atteinte un déficit de la 1-hydroxylation de la 25(OH)-vitamine D3 et donc une diminution de la 1,25(OH)₂-vitamine D. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est un véritable problème de santé publique. Dans une enquête nationale⁽²⁰⁾, ses prévalences brute et standardisée étaient de 30 882 patients domiciliés en France (18 047 hommes et 12 835 femmes) dialysés pour IRCT, soit une prévalence brute de 513.1 patients par million d'habitants (IC95 % = 507.4-518.8). Dans les DOM, la prévalence était le double de celle observée en métropole (respectivement 1 035.7, IC95% = 986.9-1084.5 et 498.2 patients par million d'habitants, IC95 % = 492.5-503.9). Les causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale étaient les néphropathies liées au diabète et à l'hypertension artérielle, responsables à elles 2 de 51 nouveaux cas par million d'habitants et par an.

Mais bien avant ce stade d'IRCT, l'hPTHs est un phénomène à prendre en compte, dès l'insuffisance rénale dite modérée avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 59 ml/min/1.73m² et surtout en cas d'insuffisance rénale sévère (15 ≤ DFG ≤ 29 ml/min/1.73m²). Le traitement par un alpha supplée le déficit de la 1-hydroxylation.

Les autres étiologies

D'autres maladies peuvent être en cause : hypothyroïdie, hypercalciurie rénale, malabsorption intestinale

(maladie cœliaque), dénutrition protéique et calcique⁽²⁾, maladie artérielle périphérique où l'hypovitaminose D, après l'hPTHs et l'ostéomalacie, peut contribuer aux douleurs osseuses et musculaires et donc aggraver les symptômes cliniques de la claudication⁽²¹⁾.

Enfin certains médicaments peuvent être impliqués⁽²²⁾ : anti-convulsifs, diurétiques de l'anse et ... bisphosphonates. C'est dire pour ces derniers l'importance de faire le diagnostic avant de débiter le traitement !

Conséquences et prise en charge

Il existe un rapport entre le risque de chutes, l'hypovitaminose D, l'hPTHs et la baisse de la clairance de la créatinine chez le sujet âgé.

> Vitamine D, hyperparathyroïdie et risque de chute.

Sur 12 études rapportées par G. BERRUT⁽²³⁾, comparant de manière randomisée l'action de la vitamine D soit à un placebo soit au calcium seul, 7 montrent une réduction du risque de chute de 40% à 60%. Parmi les facteurs influençant les résultats sont notés les facteurs génétiques pour le récepteur à la vitamine D, la prise de risque par l'amélioration de la fonction musculaire, mais aussi la diminution de la myopathie liée à l'excès de la PTH. Cette dernière est associée de manière indépendante au risque de chute dans une autre publication⁽²⁴⁾.

> Une clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 65ml/min est associée à une augmentation significative du risque de chutes

En effet, au-dessous du seuil de 65 ml/min, le taux sérique de calcitriol baisse de manière significative.

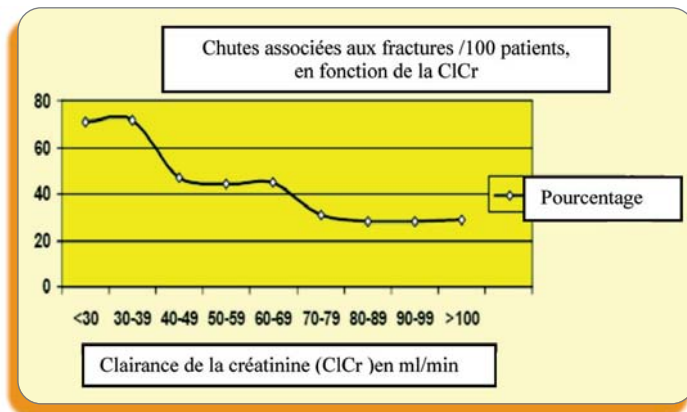


Figure 1

L'augmentation du risque de chutes semble être due à cette diminution et à son effet néfaste sur la force musculaire et l'équilibre.

Dans une étude présentée à l'ECCEO 2008⁽²⁵⁾, il a été observé une augmentation par paliers et non exponentielle du risque du nombre de chutes et de fractures associées à une décroissance de la ClCr. Une ClCr inférieure à 70 ml/min était significativement associée à une augmentation de 45.3% des fractures liées aux chutes, pourcentage qui atteignait 71.6% pour une ClCr de moins de 40 ml/min (**Figure 1**)

Ces résultats ainsi que celui d'autres études sont en faveur des hypothèses suivantes :

le 1^{er} palier d'augmentation des fractures associées aux chutes est liée à la diminution de ClCr au dessous de 70 ml/min entraînant une diminution de la concentration sérique du calcitriol, le second à la hausse bien connue de la PTHi sérique lorsque la ClCr ne dépasse pas 40 ml/min.

> L'hPTHs est un facteur de risque de mortalité après fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

Dans une étude de Fischer et coll.⁽²⁶⁾ de 287 sujets d'âge moyen de près de 82 ans, la prévalence de 35.5 % d'hPTHs est associée de manière significative à la mortalité péri-opératoire, à des suites plus longues et à un changement de lieu

de vie (institutionnalisation nécessaire). Il est toutefois à noter que si, dans cette étude, cette majoration de la morbidité n'était pas liée à l'hypovitaminose D, cette dernière était définie par un seuil de 20 ng/ml.

> L'hPTHs est à corriger avant d'envisager tout traitement de l'ostéoporose

Lors de l'utilisation d'un inhibiteur de la résorption, il est conseillé d'assurer la supplémentation en vitamine D (cholécalciférol : 400-800 UI/jour) et en calcium chez toutes les femmes atteintes d'ostéoporose, mais aucun référentiel ne recommande de faire un dosage sérique de PTH aux femmes à faible DMO⁽²⁷⁻³⁰⁾. Par ailleurs, certaines lignes directrices recommandent de vérifier la 25-hydroxyvitamine D tandis que d'autres estiment suffisantes les données pour ne faire aucune recommandation pour les essais thérapeutiques chez les femmes ostéoporotiques⁽³¹⁻³⁵⁾

Étant donné la prévalence élevée de l'hPTHs chez les femmes âgées, il est important de savoir si le taux sérique de la PTH peut affecter la réponse DMO au traitement inhibiteur de la résorption. Certains des essais randomisés contrôlés visant à évaluer l'efficacité des agents anti-résorptifs chez les femmes atteintes d'ostéoporose excluent l'hPTHs, mais d'autres ne mentionnent pas le taux de PTHi⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Ainsi la persistance de l'hPTHs réduit la réponse à l'alendronate (ALN) de la DMO chez les femmes âgées ostéoporotiques⁽³⁵⁾. Dans l'étude de Barone⁽³⁵⁾ publiée en 2007 (120 femmes de 60 ans et plus), après 1 an d'ALN, la DMO lombaire, du col fémoral et de la hanche totale a augmenté de manière significative par rapport au départ ($p < 0.001$). Néanmoins le gain était significativement plus important chez les patientes recevant l'ALN et la 1,25(OH)2-vitamine D3 que dans le groupe ALN seul (moyenne et SD = $6.8 \pm 4.6\%$ vs $3.7 \pm 3.2\%$, $p < 0.001$). Les taux sériques de PTH n'ont pas changé à 1 an dans le groupe biphosphonate seul ($-3.7 \pm 27.1\%$; $p = 0.13$) mais ont sensiblement diminué dans le groupe ALN + 1,25(OH)2-vitamine D3 ($-32.1 \pm 22.1\%$; $p < 0.001$). À 12 mois, les sujets ayant normalisé la PTHi indépendamment de la prise du traitement avaient une plus grande augmentation de la DMO lombaire que ceux ayant une hPTHs persistante ($6.5 \pm 4.6\%$ versus $3.7 \pm 3.4\%$; $p < 0.001$). Les changements de DMO lombaire ont montré une corrélation négative significative avec la PTHi à 1 an (coefficient de corrélation = -0.399 ; $p > 0.001$) et une corrélation positive avec les changements de PTH (valeur de base - valeur à 1 an; $r = 0.295$; $p = 0.005$).

Déjà en 1996, Kosteret et coll.⁽³⁶⁾ avaient déjà soulevé ce problème avec l'etidronate. Les paramètres densitométriques et biochimiques (dont les marqueurs osseux) ont été mesurés avant et après 1 an de traitement par etidronate cyclique. L'amplitude du gain de DMO lombaire et du col fémoral s'est avérée significativement plus conséquente en l'absence ($n = 30$) qu'en présence ($n = 28$) d'un déficit vitaminique D. Il en était de même pour l'élévation de l'ostéocalcine et de la PTH sériques après la thérapie intermittente par etidronate, non modifiées dans le 1^{er} groupe, significativement augmentées dans le second.

Plus récemment, Adami et coll.⁽³⁷⁾ ont montré que tous les principaux traitements anti-résorptifs posaient le même problème de moindre efficacité sans l'apport systématique de vitamine D. L'étude a porté sur 1515 patientes ayant une ostéoporose post-ménopausique prenant un traitement anti-résorptif (alendronate, risédronate, raloxifène) avec une compliance supérieure à 75% et d'une durée de 13 mois. Chez celles qui étaient déficientes en vitamine D (n = 514), le gain de DMO a été de 3 à 5 fois moindre et le risque de fracture multiplié par 1.5 par rapport aux non déficientes en vitamine D (n = 1001).



Protocole de recharge

Actuellement le protocole de recharge en vitamine D le plus souvent recommandé visant à remonter la concentration sérique de 25(OH)-vitamine D au-dessus du seuil de 30 ng/ml (75 nmol/L) - sensé éviter l'hPTHs- se déroule en 2 étapes⁽²²⁾ :

> Étape 1 :

- Si la concentration sérique de 25(OH)-vitamine D est inférieure à 10 ng/mL, prescrire 1 ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 2 mois (soit 4 ampoules au total).

- Si la concentration sérique de 25(OH)-vitamine D est comprise entre 10 et 20 ng/ml, prescrire 1 ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 1.5 mois (soit 3 ampoules au total).

- Si la concentration sérique de 25(OH)-vitamine D est supérieure à 20 ng/mL sans dépasser 30 ng/mL, prescrire 1 ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 1 mois (soit 2 ampoules au total).

> Étape 2

L'étape 1 ayant été effectuée et contrôlée par un bilan sanguin effectué 1 semaine environ après la dernière prise orale de vitamine D, montrant le pic maximal sérique obtenu de 25(OH)-vitamine D 3 + D2, il faut maintenir une concentration sérique de 25(OH)-vitamine D au dessus de 30 ng/ml.

Il faut privilégier l'observance et l'on sait que la prise journalière de calcium-vitamine D est souvent mauvaise au long cours, l'association bisphosphonates-vitamine D est plus performante (mais on sait malheureusement que là encore l'observance à 1 an peut baisser). En fonction des préférences des patients, on peut prescrire des doses « espacées » de vitamine D3 (100 000 UI de vitamine D3) tous les 1, 2 ou 3 mois par exemple selon les dosages obtenus et si les associations sus-décrites se

rèvelent insuffisantes lors des bilans sanguins de contrôle d'efficacité. Ce contrôle sera effectué la veille de la date prévue pour la prise suivante de vitamine D, représentant alors le taux sérique minimal obtenu de 25(OH)-vitamine D3 (+ D2).

Conclusion

L'hPTHs est fréquente, mais peut passer inaperçue si l'on ne se donne pas les moyens de la diagnostiquer.

Elle aggrave l'ostéoporose au niveau osseux lui-même mais également par le risque augmenté de chutes et donc de fractures. De plus, elle constitue un facteur de risque de mortalité après fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

Par ailleurs, elle peut même entraîner une hyperparathyroïdie tertiaire autonome qui pose le même problème que la forme primaire.

En outre, divers auteurs ont démontré que les traitements antirésorbeurs, les plus utilisés dans l'ostéoporose, sont moins efficaces en cas de persistance de cette hyperparathyroïdie par hypovitaminose D, qui devient en sus difficile à établir après le début de ce type de traitements du fait de l'induction d'une

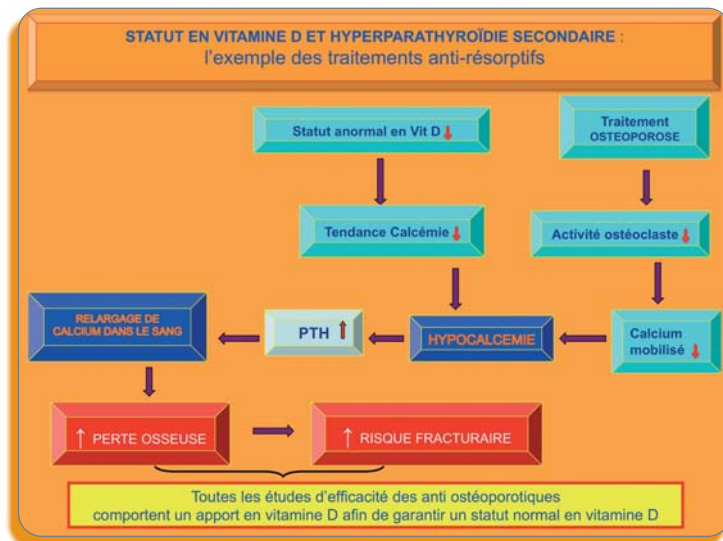


Figure 2 : J-C Souberbielle : le déficit en vitamine D est à l'origine d'une réduction de l'absorption intestinale du calcium de sorte que, pour une même quantité de calcium ingérée, la fraction d'absorption est réduite en cas de déficit vitaminique. Il existe donc dans ce cas, une tendance à l'hypocalcémie. Parallèlement, l'action des traitements anti-résorptifs est de bloquer l'activité ostéoclastique. Or, en détruisant l'os ancien, les ostéoclastes libèrent dans la circulation sanguine du calcium et du phosphore. Si leur activité se trouve réduite par le traitement médicamenteux, la quantité de calcium remobilisée diminue. D'ailleurs, on le constate au décours du traitement car, lorsqu'on donne un bisphosphonate, on observe quasi instantanément une discrète élévation de la PTH. Ainsi, le déficit en vitamine D et l'action du traitement anti-résorptif participent tout deux à accroître l'hypocalcémie qui a pour conséquence une élévation secondaire de la PTH. Cette hyperparathyroïdie secondaire augmente la perte osseuse, en particulier au niveau de l'os cortical, et donc le risque de fracture, notamment de fractures périphériques du sujet âgé.

Au total, on prescrit un traitement efficace pour diminuer le risque fracturaire, mais on réduit nettement son efficacité en favorisant une hyperparathyroïdie secondaire par aggravation de la tendance hypocalcémique.

augmentation de la PTH réactionnelle à leur effet anti-ostéoclastique.

Il faut donc avant tout traitement de l'ostéoporose doser la 25(OH)-vitamine D3 (+ D2 si le patient est susceptible d'avoir déjà été suppléé en vitamine D2), traiter en fonction du déficit, vérifier l'efficacité du traitement en contrôlant également au moindre doute le taux de PTHi dans ce second temps. Puis il faut

entretenir le taux de vitamine D, soit par un traitement associé à la vitamine D et/ou par des apports réguliers de vitamine D tous les 1, 2 ou 3 mois selon les individus et les résultats des contrôles ultérieurs. En cas d'hyperparathyroïdie persistante, il faut essayer de la réduire en augmentant les doses de vitamine D, pour obtenir un taux sérique au-delà du seuil de 30 ng/ml

(75 nmol/l), le risque d'hypercalcémie étant largement au dessus de la « limite » de 100 µg/ml, plutôt à partir de 150 voire 250 µg/ml⁽³⁸⁾. En cas de résistance à la vitamine D, il faudra rechercher une forme primaire voire tertiaire et poser l'indication d'un bilan d'imagerie en vue d'une éventuelle intervention chirurgicale. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Benhamou CL, Tourliere D, Gauvain JB, Picaper G, Audran M, Jallet P. Calcitropic hormones in elderly people with and without hip fracture. *Osteoporosis Int* 1995 ; 5 : 103-7.
- 2- Souberbielle JC, Cormier C. Exploration biologique des ostéoporoses. *Journal de la Société de Biologie* 2008 ; 202 (4) : 275-80.
- 3- Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, et coll. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 4125-30.
- 4- Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, et coll. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *EPIDOS study group. J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1129-33.
- 5- Lips P, Duong T, Oleksik A, et coll. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis : Baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 1212-21.
- 6- Giusti A, Barone A, Razzano M, et coll. High prevalence of secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D in hospitalized elderly with and without hip fracture. *J Endocrinol Invest* 2006 ; 29 : 809-13.
- 7- Von Muhlen DG, Greenale GA, Garland CF, et coll. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women. *The Rancho Bernardo Study. Osteoporosis Int* 2005 ; 16 : 1721-6.
- 8- Sigurdsson G, Franzson L, Steingrimsdottir L, et coll. The association between parathyroid hormone, vitamin D and bone mineral density in 70-year-old Icelandic women. *Osteoporosis Int* 2000 ; 11 : 1031-5.
- 9- Kahn JL, Bourjat P. Imagerie des atteintes faciales de l'hyperparathyroïdisme. *J Radiol* 2005 ; 86 : 99-102.
- 10- Bled B, Maugars Y. Faut-il doser la vitamine D et la parathormone ? Congrès SFR Paris La Défense (05-12-2007).
- 11- Grey A, Lucas J, Horne A, et coll. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 2122-6.
- 12- Dawson-Hughes B, Heaney R, Holick M, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005 ; 16 : 713-6.
- 13- Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, et coll. Actualités sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut en vitamine D. *Ann Endocrinol* 2008 ; 69 : 501-10.
- 14- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly : Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Rev* 2001 ; 22 : 477-501.
- 15- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et coll. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992 ; 237 : 1637-42.
- 16- Ledger GA, Burritt MF, Kao PC, et coll. Role of parathyroid hormone in mediating nocturnal and age-related increases in bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 3304-10.
- 17- Meunier PJ, Chapuy MC, Arlot ME, et coll. Can we stop bone loss and prevent hip fractures in the elderly ? *Osteoporosis Int* 1994 ; 4(Suppl 1) : S71-S76.
- 18- Pluijm SMF, Visser M, Smit JH, et coll. Determinants of bone mineral density in older men and women : Body composition as mediator. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 2142-51.
- 19- Meier C, Woitge HW, Witte K, et coll. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss : A randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 1221-30.
- 20- Macron-Noguès F, Vernay M, Ekong E, et coll. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France en 2003 : l'enquête nationale Sros-IRCT BEH 2005 ; 37-38 : 182-4.
- 21- Fahrleitner-Pammer A, Obernosterer A, et coll. Hypovitaminosis D, impaired bone turnover and low bone mass are common in patients with peripheral arterial disease. *Osteoporosis Int* 2005 ; 16(3) : 319-24.
- 22- Souberbielle JC. Examens biologiques dans l'hyperparathyroïdie primaire. *Réalités en Rhumatologie* 2008 ; 8 : 6-10.
- 23- Berrut G. Effet de la vitamine D sur la survenue de chutes chez la personne âgée : une revue de la littérature. *Ann Gerontol* 2008 ; 1(1) : 27-37.
- 24- Stein MS, Wark JD, Scherer SC, et coll. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 1999 ; 47 : 1195-201.
- 25- Verlhac B. Rhumatologie à l'ECCEO 2008, Istanbul 09-12 avril. *Réflexions Rhumatologiques* 2008 ; 110 : 269-70.
- 26- Fischer A, Goh S, Sriksalanukul W, Davis M. Elevated serum PTH level is independently associated with poor outcomes in older patients with hip fracture and vitamin D inadequacy. *Calcif Tissue Int* 2009 ; 85 : 301-9.
- 27- Brown JP, Josse RG for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada : 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J* 2002 ; 167(Suppl 10) : S1-S34.
- 28- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et coll. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Osteoporosis Int* 1997 ; 7 : 390-406.
- 29- Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et coll. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2001 ; 7 : 293-312.
- 30- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. *Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA* 2001 ; 285 : 785-95.
- 31- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et coll. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999 ; 282 : 637-45.
- 32- Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, et coll. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporosis Int* 1993 ; 3(Suppl 3) : S29-S39.
- 33- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et coll. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : A randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999 ; 282 : 1344-52.
- 34- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et coll. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis : A randomised double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 141-51.
- 35- Barone A, Giusti A, Pioli G, et coll. Secondary Hyperparathyroidism Due to Hypovitaminosis D Affects Bone Mineral Density Response to Alendronate in Elderly Women with Osteoporosis : A Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Ger* 2007 ; 55 : 752-7.
- 36- Koster JC, Hackeng WHL, Mulder H. Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol* 1996 ; 51 : 145-7.
- 37- Adams S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, Minisola S, Rossini M. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009 ; 20(2) : 239-44.
- 38- Benhamou CL. Vitamine D et fragilité osseuse. *La Lettre du Rhumatologue* 2010 ; 364 : 28.

Congrès de l'OARSI, Bruxelles, 23-26 Septembre 2010

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

■ Prévalence de la gonarthrose et de la coxarthrose symptomatiques en France

Cette enquête a été menée à l'aide d'un questionnaire par téléphone en France à partir d'avril 2007, permettant de recenser 9621 sujets susceptibles d'être atteints d'une gonarthrose ou d'une coxarthrose, parmi lesquels 3707 ont participé à la phase de confirmation du diagnostic, comportant un examen clinique et des radiographies (Guillemin F. et al., 348).

Mille dix sujets ayant une arthrose symptomatique ont finalement été recensés, touchant la hanche 317 fois et le genou 746 fois. La prévalence augmente avec l'âge et est plus fréquente chez les femmes après 50 ans. Elle s'établit pour la tranche 40-49 ans : genoux : 2,1% chez les hommes, 1,1% chez les femmes ; hanches : 1% chez les hommes, 0,8% chez les femmes ; pour la tranche 50-59 ans : genoux : 4,7% chez les hommes, 5,3% chez les femmes ; hanches : 1,6% chez les hommes, 2,2% chez les femmes ; pour la tranche 60-69 ans : genoux : 6,8% chez les hommes, 9% chez les femmes ; hanches : 3,2% chez les hommes, 4,2% chez les femmes ; pour la tranche 70-75 ans : genoux : 10,1% chez les hommes, 13,3% chez les femmes ; hanches : 3,9% chez les hommes, 5,1% chez les femmes.

■ Les enseignements de l'étude MOST

Il s'agit d'une étude observationnelle mise en place par le NIH, incluant des sujets ayant ou à risque de développer une gonarthrose.

Une analyse par IRM a été réalisée dans le but de déterminer d'éventuelles associations entre la présence de lésions du cartilage, la progression de la perte de cartilage et les lésions de la moëlle osseuse dans les mêmes compartiments du genou (Crema MD. et al., 009). Ces lésions osseuses, d'allure œdémateuse, traduisent une souffrance osseuse plutôt considérée comme une conséquence de l'atteinte du cartilage.

Des radiographies et une IRM ont été réalisées à 30 mois d'intervalle, concernant 640 genoux (1/patient). Pour le compartiment fémorotibial interne, les lésions cartilagineuses à l'inclusion, la survenue de lésions et leur progression étaient significativement associées à l'apparition de nouvelles lésions médullaires osseuses, avec un risque relatif évalué respectivement à 3,5 (IC 95% : 2,6 – 4,6), 7,1 (4,8 – 10,5) et 7,0 (4,7 – 10,4). Les mêmes résultats ont été obtenus pour le compartiment fémorotibial externe, le risque relatif étant respectivement de 3,4 (2,2 – 5,3), 4,3 (2,3 – 8,3) et 8,9 (4,8 – 16,4).

La vitamine K a été dosée à l'inclusion dans la cohorte MOST (Misra D. et al., 046). Le déficit en vitamine K pourrait en effet intervenir dans la survenue

d'anomalies chondrocytaires et de calcifications du cartilage. Des études transversales préalables ont suggéré une association entre une déficience en vitamine K et la présence d'une arthrose des mains.

Parmi les 1180 participants évalués, un déficit en vitamine K a été détecté dans 9,2% des cas à l'inclusion et l'incidence de la gonarthrose pendant le suivi de 30 mois s'établit à 21%. Le déficit initial en vitamine K était associé à un risque accru d'apparition d'une gonarthrose (risque relatif : RR = 1,43 ; IC 95% : 0,98 – 2,09) et d'anomalies du cartilage (RR = 2,82 ; 1,26 – 6,30).

■ Phénotype digital et gonarthrose

Une étude islandaise, incluant 2975 femmes et 2195 hommes, âgés en moyenne de 76 ans, a permis de réaliser des photographies et des radiographies des mains, afin d'établir le phénotype digital (Sigurjonsdottir K. et al., 046). Le type 3, défini par un annulaire plus long que l'index, était prédominant dans les deux sexes, sa prévalence étant surestimée par les radiographies (64 versus 50%).

Ce phénotype était associé à l'âge, et inversement associé à la taille et au ratio de la longueur des métacarpiens 2/4. L'analyse statistique a montré une association significative entre ce phénotype et la probabilité d'être opéré pour mise en place d'une prothèse du

genou pour gonarthrose (RR = 1,65 ; 1,24 – 2,2), l'association n'étant pas significative pour la hanche.

■ La leptine : une molécule pro-inflammatoire impliquée dans l'arthrose

La leptine est une adipokine liée à la réaction inflammatoire et susceptible d'expliquer les liens entre arthrose et obésité. La leptine et différentes métalloprotéases ont été dosées dans le liquide synovial de 100 sujets ayant une gonarthrose ; des fragments de cartilage ont été obtenus à partir de pièces opératoires pour évaluer les capacités de la leptine à stimuler la production de différents médiateurs.

Dans le liquide synovial, les taux de leptine étaient significativement corrélés à ceux d'IL-6, de MMP-1 et MMP-3. L'étude du cartilage en culture a montré que la leptine stimulait la production d'IL-6, de MMP-1, MMP-3, MMP-13, ainsi que celle de monoxyde d'azote (NO^o), de la NO synthase inducible, de prostaglandine E2, de cyclo-oxygénase 2 et d'IL-8 (Koskinen A. et al. 011).

■ La graisse sous-rotulienne a-t-elle un rôle dans l'arthrose ?

Le tissu adipeux est capable de produire des substances inflammatoires, en particulier dans l'arthrose. La graisse sous-rotulienne (Hoffa) est en situation intra-articulaire, au voisinage du cartilage et de la membrane synoviale. Du tissu graisseux sous-rotulien et sous-cutané de la cuisse a été prélevé chez 47 arthrosiques afin de caractériser les populations cellulaires et la production de médiateurs de l'inflammation.

Les cellules étaient présentes en plus grand nombre dans le tissu adipeux sous-rotulien ; il s'agissait essentiellement de macrophages, de lymphocytes T, de mastocytes et de lymphocytes B.

Des concentrations plus élevées d'IL-6, de TNF α et d'adiponectine ont été mises en évidence à partir du tissu sous-rotulien, la production de TNF étant d'ailleurs corrélée à l'indice de masse corporelle (Klein-Wieringa IR. et al., 013).

D'autres expériences ont été menées à partir du tissu graisseux de Hoffa obtenu lors d'une intervention chirurgicale chez 29 sujets ayant une gonarthrose évoluée. Elles révèlent que ce tissu a plutôt des effets anaboliques par rapport à du cartilage sain, avec une moindre production de MMP-1, de NO^o et un relargage moindre de glycosaminoglycanes (Bastiaansen-Jenniskens YM. et al. 028).

Une revue exhaustive de la littérature à propos de la graisse du tissu de Hoffa et de son implication potentielle dans l'arthrose a été rapportée (Clockaerts S. et al., 054). Le tissu de Hoffa est en effet à l'origine de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, d'adipokines, de facteurs de croissance et de métalloprotéases susceptibles d'intervenir sur le tissu synovial et le cartilage. La présence de fibres nerveuses nociceptives, sécrétant la substance P, pourrait rendre compte de l'implication de ce tissu dans la genèse des douleurs arthrosiques.

Des différences morphologiques sont suggérées dans la gonarthrose, selon qu'il existe ou non un antécédent traumatique. Une étude IRM a été réalisée chez 891 sujets ayant une gonarthrose, pouvant être considérée dans 309 cas comme consécutive à un traumatisme (Frobell RB. et al., 022). La gonarthrose post-traumatique serait caractérisée par une zone d'os sous-chondral fémoral plus étendue et par une épaisseur du cartilage plus importante au voisinage des insertions du ligament croisé antérieur.

■ Les structures intra-articulaires en cause dans l'arthrose

Une étude a été effectuée à partir de pièces autopsiques pour déterminer le degré de vascularisation et d'innervation des ménisques, en fonction de l'importance de la chondropathie fémorotibiale associée (Ashraf S. et al., 027). Le tiers interne des ménisques est à l'état normal avasculaire et fibrocartilagineux alors que la partie externe est vascularisée et de structure plus fibreuse. Des anticorps dirigés contre l'alpha-actine et le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) ont été utilisés. Le degré de vascularisation et d'innervation est plus important en cas de score de chondropathie élevé, la densité vasculaire étant plus importante dans la partie externe des ménisques.

Du cartilage articulaire et des ménisques d'origine ovine ont été mis en culture pour comparer leurs capacités de protéolyse et de production de métalloprotéases (Fuller ES. et al., 032). La libération de glycosaminoglycanes était plus élevée dans les deux zones méniscales, interne et externe, que dans le cartilage, la libération de collagène étant plus importante pour la partie méniscale externe, en particulier sous l'influence du TNF α et de l'IL-1. La production de métalloprotéases était plus élevée pour la zone méniscale externe que pour le cartilage, suggérant le rôle des ménisques pour la production d'enzymes protéolytiques dans l'arthrose.

Il est établi qu'une rupture post-traumatique du ligament croisé antérieur accroît le risque ultérieur de développer une gonarthrose. Le rôle d'altérations ligamentaires survenant avec l'âge n'est pas connu dans la genèse de l'arthrose. Une étude autopsique a été conduite sur 95 genoux (Otsuki S. et al., 029). Le ligament croisé normal pour 47 genoux, anormal pour 36 et rompu pour 12 genoux. Une corrélation a été mise en évidence entre les altérations du

ligament croisé antérieur et la dégénérescence du cartilage, pour le compartiment fémorotibial interne. Les auteurs suggèrent que les altérations du ligament croisé antérieur survenant avec l'âge pourraient être un facteur favorisant la gonarthrose.

■ Intérêt des statines dans l'arthrose

La cohorte de Rotterdam est constituée de 2974 sujets, âgés d'au moins 55 ans à l'inclusion. Des radiographies des hanches et des genoux ont été réalisées initialement et après un délai moyen de 6,3 ans, et analysées par le score de Kellgren et Lawrence. La consommation de statines a été définie par la prise d'au moins 50% de la dose recommandée pendant au moins 100 jours. Une arthrose, définie par un score de Kellgren et Lawrence d'au moins 2, était présente à l'inclusion dans 546 genoux et 323 hanches, et lors du suivi dans 696 genoux et 521 hanches ; 13,2% des sujets étaient traités par une statine. Pour les utilisateurs de statine, le risque relatif d'apparition d'une gonarthrose a été calculé à 0,40 (0,20 – 0,80, $p = 0,01$), et le risque de progression d'une gonarthrose à 0,47 (0,25 – 0,87 ; $p = 0,02$). L'utilisation de statine n'était pas corrélée au risque d'apparition ou de progression de la coxarthrose.

■ Quelle est la survie des prothèses de hanche ?

L'analyse a concerné une base de données nord-américaine, incluant 58.521 sujets âgés d'au moins 65 ans et ayant eu une prothèse totale de hanche dans la période 1995-1996 (Katz JN. et al., 076). La survie à 14 ans des prothèses a été calculée. Le risque de reprise de prothèse à 14 ans chez les sujets âgés de 65 à 75 ans a été calculé à 14% (hommes : 16% ; femmes : 13%), ce risque étant de 9% chez les plus de 75 ans (hommes : 11% ; femmes : 8%), les différences observées en fonction de l'âge et du sexe étant statistiquement significatives ($p < 0,001$). Pour les deux groupes d'âge, et plus particulièrement pour les plus de 75 ans, le risque de décès était supérieur à celui de réintervention.

Des résultats préliminaires dans un modèle d'arthrose spontanée chez l'animal, suggèrent un effet bénéfique d'un inhibiteur de la cathepsine K sur la dégradation du cartilage et sur les voies de la nociception (McDougall JJ. et al., 037).

Dans un modèle d'arthrose du rat par section du ligament croisé antérieur, trois inhibiteurs de MMP-13 ont été testés (Black RA. et al., 038). Les résultats suggèrent une diminution des douleurs provoquées par des mouvements répétées de flexion-extension des articulations.

■ Le naproxénolone : un anti-inflammatoire donneur de NO^o

L'efficacité de cette molécule a été démontrée comme identique à celle du naproxène dans la coxarthrose et la gonarthrose, avec un retentissement sur la pression artérielle comparable à un placebo. Un essai randomisé, en double aveugle, de 53 semaines a été conduit auprès de 1020 patients atteints de gonarthrose, randomisés pour recevoir le naproxénolone (375 ou 750 mg x 2/jour), le naproxène 500 mg x 2/jour ou un placebo (Hochberg M. et al., 330). Des radiographies des genoux en charge, incidence postéro-antérieure et en position semi-fléchée, ont été réalisées à l'inclusion et après 52 semaines. La lecture a été faite par un radiologue, à l'aide d'une méthode informatisée à partir des images numérisées, en aveugle de la séquence des clichés. Seuls 391 sujets ont terminé l'étude. Aucune différence de progression de la hauteur de l'interligne n'a été mise en évidence entre les groupes naproxénolone et naproxène. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Osteoarthritis & Cartilage 2010; 18 (Suppl. 2), Octobre.

RENCONTRES...



Voltaire® (diclofénac) 35 ans d'expérience et plus d'un milliard de patients traités

Novartis célèbre cette année les 35 ans de Voltaire® (diclofénac), une référence parmi les AINS, recommandée et plébiscitée par les MG, les spécialistes et les pharmaciens. Le succès de Voltaire® s'explique par son efficacité significative et sa tolérance dans le traitement de nombreuses affections. Le diclofénac a également été utilisé comme comparateur dans plusieurs études cliniques : 140 études ont été publiées durant la période 1998-2008. Depuis son lancement, Voltaire® a connu un développement exemplaire, avec des améliorations galéniques, dont la dernière en date chez Novartis Pharma, Voltaire® LP 75 mg. Ses différents dosages et formes galéniques permettent d'apporter une réponse thérapeutique ciblée à chaque patient. Sa disponibilité dans 120 pays a ainsi permis à plus d'un milliard de patients de bénéficier de Voltaire® depuis son premier lancement.

D'après un communiqué de presse de Novartis

Hospitalisation de jour : quel avenir encore en rhumatologie ?

MILKA MARAVIC - Hôpital Léopold Bellan, Département d'information médicale,
Hôpital Lariboisière, Rhumatologie, Paris

L'hospitalisation de jour offre une alternative intéressante entre la consultation et l'hospitalisation complète en termes de prise en charge du patient. Si sa formule est intéressante dans l'optimisation à la fois du temps patient et médical, ses conditions d'utilisation d'un point de vue purement réglementaire soulèvent des problématiques notamment lors des contrôles organisés par l'assurance maladie. L'objectif de l'article est de rappeler le contenu des textes réglementaires et de souligner les problématiques auxquelles nous pouvons être confrontés.

Une circulaire ministérielle d'août 2006 avec sa mise à jour en juin 2010 a posé les principes de la prise en charge de moins d'une journée. **L'objectif annoncé est de ne pas facturer une hospitalisation si la prise en charge peut se faire habituellement en ville ou en externe dans un établissement de santé.** Toute la problématique est dans l'appréciation de ce qui se fait habituellement et qui fait référence comme le texte l'indique « *à la pratique communément admise par les professionnels de santé comme étant compatible avec un niveau de sécurité et de confort satisfaisant pour le patient* ». L'activité d'hospitalisation de jour est soumise à autorisation et doit répondre réglementairement à trois conditions, car ces dernières feront l'objet d'un contrôle :

> **Admission dans une structure d'hospitalisation individualisée** (moyens en locaux, en matériel et personnel et notamment équipement adaptés pour répondre aux risques potentiels des actes réalisés) ;

> **Environnement respectant les conditions de fonctionnement relatives à la pratique de l'anesthésie ou pour ce qui concerne la rhumatologie prise en charge par une équipe paramédicale et médicale dont la coordination est assurée par un médecin ;**

> **Utilisation d'un lit ou d'une place pour une durée nécessaire à la réalisation de l'acte ou justifiée par l'état de santé du patient.**

En rhumatologie, nous seront peu confrontés à la réalisation d'actes nécessitant une anesthésie locorégionale ou générale ne posant pas de problème quant à leur réalisation dans le cadre d'une hospitalisation de jour, sauf si l'acte réalisé bénéficie d'un forfait sécurité environnement qui sera facturé en plus de l'acte codé et facturé avec la classification commune des actes médicaux au titre de l'activité externe. Les trois conditions précédemment décrites ne posent pas en elles-mêmes de problème particulier.

Ce qui va surtout nous intéresser ce sont les prises en charge médicales. Parmi elles, on distingue plusieurs situations.

Les bilans diagnostiques ou thérapeutiques

Une hospitalisation de jour ne peut être facturée que si la prise en charge comporte :

> **Plusieurs examens hors biologie réalisés par des professionnels de santé médicaux et paramédicaux différents sur des plateaux techniques hospitaliers ;**

> **Une synthèse** diagnostique ou thérapeutique réalisée par un médecin. Tous ces critères sont importants et doivent impérativement être tous présents. Tous les actes réalisés devront être codés avec la classification commune des actes médicaux qui comme son nom l'indique ne peut décrire que des actes médicaux... Les actes peuvent inclure un acte non pris en charge par l'assurance maladie dans la mesure où ceux qui sont pris en charge par l'assurance maladie justifient cette hospitalisation de jour.

Il est important de bien tracer l'information relative à cette prise en charge dans le dossier patient. Il n'est pas inutile de rappeler la définition réglementaire du **plateau technique** comme étant « *l'ensemble des installations, appareils et dispositifs médicaux concourant au diagnostic et au traitement des maladies* ».

Les surveillances médicales prolongées

Une hospitalisation peut se justifier après la réalisation d'un acte diagnostique ou thérapeutique dans la mesure où il requiert une surveillance médicale prolongée, en référence à la durée moyenne de l'acte réalisé chez un patient habituel. Cette surveillance est justifiée par le terrain à risque du patient. La traçabilité de ce terrain et de la surveillance prescrite et réalisée est plus que recommandée dans le dossier patient.

Les séances au sens du Programme de médicalisation du système d'information

Ces séances concernent les chimiothérapies qu'elles soient anticancéreuses ou non et d'autant plus si les médicaments concernés sont inscrits à la réserve hospitalière (cas des biothérapies en rhumatologie), mais également les transfusions, les séances

de dialyse, de radiothérapie ou d'oxygénéothérapie. Tout traitement disponible en officine de ville ne justifie pas d'une hospitalisation de jour, de même que tout traitement utilisé hors autorisation de mise sur le marché.

Qu'en est-il des consultations multidisciplinaires et des séances d'éducation thérapeutique ? Elles ne relèvent pas de l'hospitalisation de jour car elles peuvent être financées au titre des missions d'intérêt général. De plus, les séances d'éducation thérapeutique ne peuvent donner lieu à une facturation d'un séjour hospitalier lorsque l'hospitalisation est motivée pour cette seule prise en charge.

d'actes peuvent être réalisés en externe, la gestion du temps hospitalier dédiée à l'activité de consultation est loin d'être aisée. Les choses sont d'autant plus difficiles que nous ne disposons pas en France de financement particulier pour les consultations médicales considérées comme « difficiles » ni d'alternative entre la consultation simple et l'hospitalisation de jour. Le temps est venu de lancer une réflexion sur l'avenir et le contenu de l'hospitalisation en jour en rhumatologie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

POUR EN SAVOIR PLUS :

- Journal officiel du 3 juin 2003 – Avis et communication – Avis divers – Commission générale de terminologie et de néologie.
- Circulaire N°DHOS/F1/MTAA/2006/376 du 31 août 2006 relative aux conditions de facturation d'un GHS pour les prises en charge hospitalières en zone de surveillance de très courte durée ainsi que pour les prises en charge de moins d'une journée.
- Circulaire N°DHOS/E2/F/MT2A/2008/236 du 16 juillet 2008 relative au financement de la mission d'intérêt général (MIG) « actions de prévention et d'éducation thérapeutique relatives aux maladies chroniques » et portant sur la mise en place d'un suivi de l'activité d'éducation thérapeutique dans les établissements de santé.
- Instruction N°DGOS/R/2010/201 du 15 juin 2010 relative aux conditions de facturation d'un groupe homogène de séjour (GHS) pour les prises en charge hospitalières de moins d'une journée ainsi que pour les prises en charge dans une unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD).

Conclusion

Il semble nécessaire à l'époque où les contrôles de l'assurance maladie se multiplient de bien cadrer en rhumatologie ce qui devrait relever d'une hospitalisation de jour tout en respectant les contraintes de la circulaire. Ce sont surtout les prises en charge médicale du type bilan diagnostique ou thérapeutique qui sont les plus sujettes à discussion. Si beaucoup

RENCONTRES...



Flector Tissugel^{EP} 1%, partenaire privilégié du monde du sport

Recommandé par les professionnels de santé, Flector Tissugel^{EP} 1% est le premier AINS local disponible en France sous la forme de compresses adhésives.

Il est préconisé pour soulager les douleurs :

- d'origine tendino-ligamentaire
- en traumatologie bénigne (entorses et contusions)
- également en cas de poussées douloureuses de l'arthrose du genou (gonarthrose)

L'efficacité de Flector Tissugel^{EP} 1%, sa bonne tolérance, son caractère simple et pratique ainsi qu'un coût abordable (13,90 € la boîte de 5 compresses) en font un produit particulièrement apprécié par les professionnels de santé et aussi par les patients.

Il est devenu le partenaire médical de référence du monde du sport, régulièrement confronté aux blessures micro traumatiques.

Les Laboratoires Génévrier sont en effet le fournisseur officiel de la Fédération Française d'Athlétisme (FFA), 3^{ème} fédération en France en termes de licenciés.

Flector Tissugel^{EP} 1% est également partenaire des Etoiles du Sport, (Etoiles du Sport 2010 du 12 au 17 décembre 2010 à La Plagne).

D'après un communiqué de presse de Génévrier

Certolizumab pegol : résultats d'études cliniques

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

Le certolizumab pegol (CZP), commercialisé en France depuis quelques semaines, est le 4^{ème} inhibiteur du TNF α mis à disposition pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Nous rapportons ici les résultats des principaux essais réalisés dans la PR avec le CZP.

RAPID 1 (n = 982) et **RAPID 2** (n = 619) sont deux essais de phase III, contrôlés versus placebo, multicentriques, en double aveugle, destinés à évaluer l'efficacité et la tolérance de deux doses de CZP en association au méthotrexate (MTX), chez des patients ayant une PR active malgré un traitement d'au moins 6 mois par MTX (1,2).

Dans ces deux essais, les patients ont été randomisés selon un rapport 2:2:1 pour recevoir le CZP 400 mg, le CZP 200 mg ou un placebo toutes les deux semaines en sous-cutané, en association au MTX, pour une durée de 52 semaines (RAPID1) ou 24 semaines (RAPID2) ; le CZP était administré dans tous les cas à la dose de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4. Le critère principal d'évaluation était dans les deux essais la réponse ACR 20 à la semaine 24, et pour RAPID 1, la variation du score total de Sharp modifié à la semaine 52.

La proportion de répondeurs ACR 20 pour RAPID 1 s'est établie à la semaine 24 à 58,8% et 60,8% pour les groupes CZP 200 et 400 mg, comparativement à

13,6% sous placebo ; pour RAPID 2, ces proportions sont respectivement de 57,3 %, 57,6 % et 8,7 %. L'amélioration clinique a été observée dès la fin de la 1^{ère} semaine de traitement, augmentant jusqu'à la semaine 12 pour se stabiliser jusqu'à la fin des études. La progression radiologique était significativement moins marquée sous CZP 200 ou 400 mg versus placebo pour RAPID 1 à 52 semaines et RAPID 2 à 24 semaines. Une amélioration significative de la fonction a été mise en évidence dans les groupes CZP, la diminution moyenne de l'indice HAQ à la semaine 24 étant de 0,50 dans les deux groupes CZP et 0,14 sous placebo. Les données de tolérance ne font pas apparaître d'événements inattendus ; 5 cas de tuberculose ont été rapportés dans RAPID 2.

L'étude RAPID 1 a fait l'objet d'une analyse plus détaillée de l'évolution de la qualité de vie sous l'effet du traitement (3). L'amélioration des composantes physique et mentale du questionnaire SF-36 est manifeste à 12 semaines et se maintient voire progresse jusqu'à la semaine 52, les résultats obtenus étant identiques pour les deux doses de CZP utilisées. Les scores de vitalité et de santé mentale sous CZP se sont révélés proches de ceux de la population générale. Une amélioration de la fatigue a été observée parallè-

| Statut professionnel | RAPID 1 | RAPID 2 |
|----------------------------|---------|---------|
| Employés à l'inclusion | 41,6 | 39,8 |
| Non employés à l'inclusion | 58,4 | 60,2 |
| - Travail à domicile | 14,4 | 7,3 |
| - Retraité | 20 | 28,1 |
| - Incapacité liée à la PR | 21,1 | 24 |
| - Etudiant | 0,4 | 0,2 |
| - Autre | 2,4 | 0,7 |

Résultats exprimés en pourcentages.

Tableau 1 : Statut professionnel des patients inclus dans RAPID 1 et RAPID 2

lement à celle de l'activité de la PR sous CZP, apparente dès la fin de la 1^{ère} semaine.

Les études RAPID 1 et RAPID 2 ont fait l'objet d'une analyse complémentaire du retentissement de la PR et des effets d'un traitement par CZP sur les activités professionnelles (absentéisme et présentéisme), domestiques, sociales, familiales et de loisir (4). Le statut professionnel des patients est rapporté dans le **Tableau 1**. Les résultats montrent une amélioration des différents paramètres recensés sous l'effet du CZP, les gains obtenus progressant jusqu'au terme des deux études (**Tableau 2**). Les résultats sont identiques pour les doses de CZP, 200 ou 400 mg.

FAST4WARD est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, d'une durée de 24 semaines, au cours duquel 220 patients ayant une PR en échec d'au moins un traitement de fond conven-

| | Inclusion RAPID 1 et RAPID 2 | Semaine 4 RAPID 1 Groupe CZP 200 mg | Semaine 4 RAPID 1 Groupe placebo |
|--|---------------------------------|---|--|
| Jours de travail perdus (n/mois) | 2,8-4,6 | 1,5 | 2,5 |
| Jours de travail avec productivité < 50 % | 6,2-9,2 | 4,3 | 6,5 |
| Gain cumulé sur 1 an de jours entiers de travail vs placebo | | 41,95 | |
| Gain cumulé sur 1 an de jours avec productivité > 50 % vs placebo | | 29,43 | |
| Jours de travail domestique perdus (n/mois) | 6,8-8,8 | 6,9 | 7,6 |
| Jours avec productivité du travail domestique < 50 % | 10,2-11,2 | 8,1 | 9,8 |
| Nécessité d'une aide extérieure | 4,5-6,2 | 3,5 | 4,1 |
| Gain cumulé sur 1 an de jours entiers de travail domestique vs placebo | | 52,10 | |
| Gain cumulé sur 1 an de jours avec productivité > 50 % vs placebo (travail domestique) | | 36,61 | |
| Jours d'activités sociales, familiales, ou de loisir perdus (n/mois) | 4,7-6,8 | 4,3 | 5,2 |
| Gain cumulé sur 1 an de jours d'activités sociales, familiales, ou de loisir | | 26,80 | |

n : nombre moyen

Tableau 2 : Retentissement de la PR et effets du CZP sur les activités professionnelles, domestiques, sociales, familiales et de loisir au cours de l'étude RAPID 1

tionnel ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le CZP 400 mg/4semaines en sous-cutané (n = 111) ou un placebo (n = 109)⁽⁵⁾. Les résultats à 24 semaines indiquent une proportion de réponse ACR 20 de 45,5 % sous CZP vs 9,3 % sous placebo (p<0,001), de réponse ACR 50 de 22,7 %

vs 3,7 % (p<0,001). La réponse clinique est apparente dès la fin de la 1^{ère} semaine et persiste jusqu'au terme de l'essai.

Les résultats de ces essais démontrent l'efficacité du certolizumab pegol chez des patients ayant une PR active malgré un traitement de fond conventionnel, à

la fois sur le plan clinique et structural. Une analyse globale des effets du traitement fait apparaître des bénéfices concernant l'ensemble des composantes permettant d'évaluer la qualité de vie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Keystone E., van der Heijde D., Mason D., Landewé R., van Vollenhoven R., Combe B. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319-29.
- 2- Smolen J., Landewé RB., Mease P., Brzezicki J., Mason D., Luijckens K. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.
- 3- Strand V., Mease P., Burmester GR., Nikai E., Coteur G., van Vollenhoven R. et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Research Ther* 2009.
- 4- Kavanaugh A., Smolen J., Emery P., Purcaru O., Keystone E., Richard L. et al. Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2009;61:1592-600.
- 5- Fleischmann R., Vencovsky J., van Vollenhoven RF., Borenstein D., Box J., Coteur G. et al. 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* 2008.

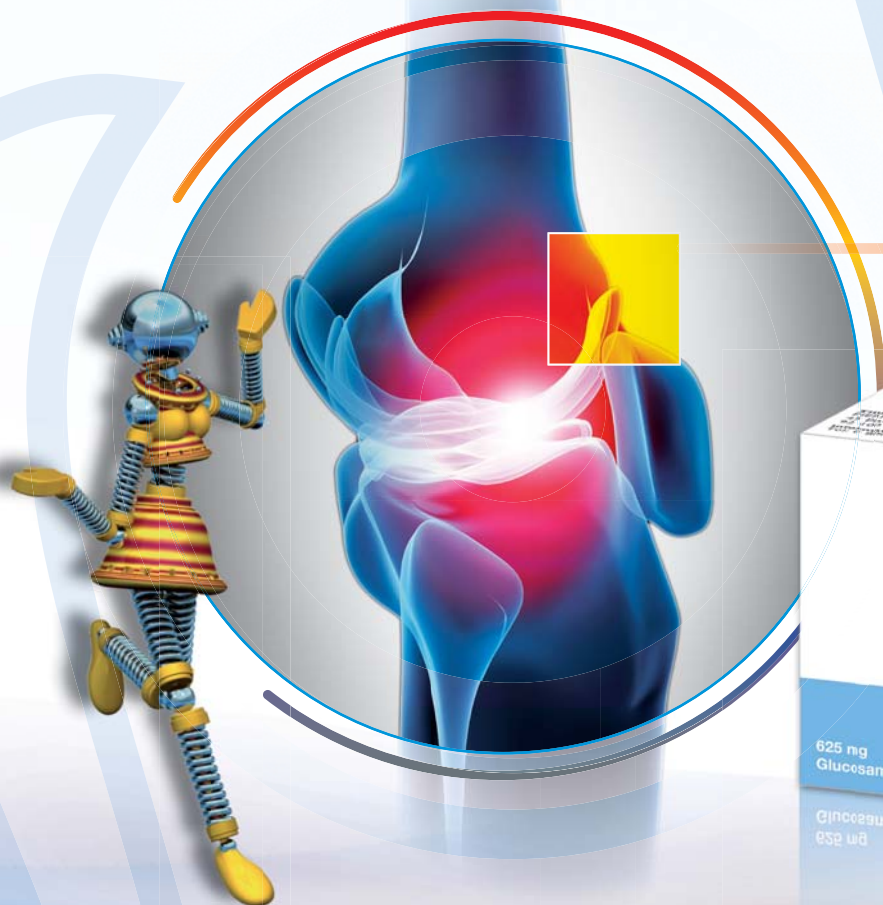
NOUVEAU

Structoflex®

GLUCOSAMINE 625 mg sous forme de chlorhydrate de glucosamine 750 mg

Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou

Seule glucosamine
remboursée présentée
sous forme de **gélule**



SOULAGE POUR FAVORISER LE MOUVEMENT

DENOMINATION : STRUCTOFLEX 625 mg, gélule. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Glucosamine 625 mg sous forme de chlorhydrate de glucosamine 750 mg pour une gélule. **Excipients :** Stéarate de magnésium. **Composition de l'enveloppe de la gélule :** Gélatine, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélule opaque de couleur marron. **DONNEES CLINIQUES. Indications thérapeutiques :** Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou. **Posologie et mode d'administration :** 2 gélules (1250 mg de glucosamine) une fois par jour pour le soulagement des symptômes. La glucosamine n'est pas indiquée pour le traitement des symptômes douloureux aigus. Le soulagement des symptômes (en particulier de la douleur) peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines de traitement, voire plus longtemps dans certains cas. En l'absence de tout soulagement au bout de 2 ou 3 mois, la poursuite du traitement à la glucosamine doit être reconsidérée. Les gélules doivent être avalées avec suffisamment d'eau. Les gélules peuvent être prises indifféremment pendant ou en dehors des repas. Informations supplémentaires sur les populations spéciales : **Enfants et adolescents :** STRUCTOFLEX 625 mg, gélule ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en-dessous de 18 ans en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité. **Personnes âgées :** Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées, mais d'après l'expérience clinique, aucun ajustement de la dose n'est requis lors du traitement de patients âgés en bonne santé. **Insuffisance rénale et/ou hépatique :** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, aucune recommandation posologique ne peut être formulée car aucune étude n'a été réalisée dans cette population de patients. **Contre-indications :** Hypersensibilité connue à la glucosamine ou à l'un des excipients. STRUCTOFLEX 625 mg, gélule ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques aux crustacés car la substance active est extraite de ceux-ci. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. *Grossesse et allaitement. *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. *Effets indésirables. *Surdosage. *Propriétés pharmacodynamiques. *Propriétés pharmacocinétiques. Données de sécurité préclinique. DONNEES PHARMACEUTIQUES : Précautions particulières de conservation. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. *Incompatibilités. *Durée de conservation. *Nature et contenu de l'emballage extérieur. *Précautions particulières d'élimination et de manipulation. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : PIERRE FABRE MEDICAMENT, 45 place Abel Gance, 92100 Boulogne. **Information produit** Tél : 0800 95 05 64. **Pharmacovigilance** Tél : 01 49 10 96 18. **PRESENTATION(S) ET NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** 34009 346 919 2 8 : 60 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium), 34009 576 690 7 2 : 180 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / RENOUVELLEMENT :** Avril 2010. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** septembre 2010. **DOSIMETRIE :** Sans objet. **INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES :** Sans objet. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. Liste II. Prix : 13,04 €, CTJ : 0,43 €. Remboursement Sécurité Sociale à 15%. Agréé collectivités. [Réf. 100902]**

* Pour une information détaillée, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr



Pierre Fabre
Santé

mon partenaire santé