

# RéfleXions

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

126

février  
2010  
Tome 14

**Polyarthrite rhumatoïde**

Polyarthrite rhumatoïde.  
Génétique et pathogénie

**Os et Controverse**

Calcium et ostéoporose  
Confrontation

**Immunologie**

La seringue « réciproque »

**Podologie**

Quand et comment opérer  
les névromes plantaires  
de Morton ?

## Dossier

### Obésité et rhumatologie



Coordination scientifique :  
Véra Lemaire

ISSN : 1279-5690



## Obésité et rhumatologie

**L**e rhumatologue est souvent confronté au problème de l'obésité. Sa fréquence suit une courbe ascendante, notamment dans les pays développés. Elle est reconnue comme une pathologie grave, entraînant de multiples complications et responsable d'une diminution de l'espérance de vie.

L'obésité concerne le rhumatologue dans 2 champs de compétences : l'os où elle est corrélée à la densité minérale osseuse, l'arthrose où elle a un rôle aggravant.

Ce sont les 2 chapitres qui seront traité successivement dans la revue. Les études récentes se sont intéressées au mécanisme qui lie l'obésité à ces 2 pathologies et qui passe en particulier par la leptine, ce qui ouvre des perspectives thérapeutiques.

Un rappel seulement pour la goutte, l'obésité étant un facteur d'hyperuricémie et les goutteux ont souvent un excès pondéral.

## Bulletin d'abonnement

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

▶ Déductible de vos frais professionnels

Médecin

Institution

Interne/Étudiant (joindre un justificatif)

Etranger (Dom-Tom inclus)

☐ 1 an : 50 €

☐ 2 ans : 80 €

☐ 1 an : 70 €

☐ 2 ans : 120 €

☐ 1 an : 30 €

☐ 2 ans : 55 €

☐ 1 an : 63 €

☐ 2 ans : 100 €



RéfleXions Rhumatologiques

Créditez votre FMC :  
**Abonnez-vous**

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

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

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

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

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

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

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
E-mail : la@jbhsante.fr  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT  
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1279-5690  
Commission paritaire : 0112 T 81080  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trim. 2010

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

Adhérent au CESSIM

# S O M M A I R E

**3** Editio : Obésité et rhumatologie ————— *Véra Lemaire*

## DOSSIER

### OBÉSITÉ ET RHUMATOLOGIE

**7** Tissu adipeux et arthrose  
rôle physiopathologique des adipokines ————— *Éric Toussiot*

**13** Obésité et arthrose ————— *Pascal Richette*

**16** Obésité et ostéoporose ————— *Mickaël Rousière*

### POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

**23** Polyarthrite rhumatoïde. Génétique et pathogénie ——— *Jean-Marie Berthelot*

### IMMUNOLOGIE

**30** La seringue « réciproque » ————— *Jean-Marie Berthelot*

### OS ET CONTROVERSE

**34** Calcium et ostéoporose - Confrontation ——— *Patrice Fardellone, Claude Ribot*

### PODOLOGIE

**40** Quand et comment opérer les névromes plantaires  
de Morton ? ————— *Jean-Louis Uchan, Didier Mainard, Bernard Daum*

**20,31,38** RENCONTRES

**3** ABONNEMENT

# Auto-évaluation

## OBÉSITÉ ET RHUMATOLOGIE

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 11

### 1 La leptine :

- ☐ A. est corrélée à la masse grasse ;
- ☐ B. son taux circulant est plus élevé chez l'homme que chez la femme ;
- ☐ C. stimule l'appétit ;
- ☐ D. chez le sujet arthrosique, son taux dans le liquide synovial est plus élevé que dans le sérum.

### 2 La relation masse grasse et arthrose :

- ☐ A. concerne plus la coxarthrose que la gonarthrose ;
- ☐ B. s'observe dans toutes les localisations arthrosiques ;
- ☐ C. implique qu'il faut d'avantage perdre de masse grasse que de masse maigre dans un programme de réduction pondérale chez un sujet atteint d'une gonarthrose ;
- ☐ D. fait intervenir les adipokines et notamment la leptine.

### 3 A propos de la gonarthrose :

- ☐ A. la surcharge pondérale ne modifie pas le risque de développer une gonarthrose ;
- ☐ B. la surcharge pondérale constitue un facteur de progression structurale ;
- ☐ C. en revanche, le surpoids n'entraîne pas une plus grande incidence de complications après mise en place d'un implant mécanique ;
- ☐ D. la perte de poids s'accompagne d'une nette diminution de l'intensité des douleurs.

### 4 Au plan pathogénique :

- ☐ A. la fonction génétique commune entre arthrose et obésité rend compte de leur lien ;
- ☐ B. l'équipement moléculaire du chondrocyte permet au stress mécanique de moduler la production de protéines matricielles ;

- ☐ C. les facteurs mécaniques expliquent l'augmentation de la prévalence de l'arthrose quelle qu'en soit la localisation ;
- ☐ D. la leptine d'origine adipocytaire exerce une action anabolique directe sur le cartilage.

### 5 L'obésité :

- ☐ A. réduit l'espoir de vie ;
- ☐ B. est définie comme un indice de masse corporelle égal ou supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> ;
- ☐ C. constitue un facteur de risque d'ostéoporose lié à la masse maigre ;
- ☐ D. complique la mesure de la densité minérale osseuse ;
- ☐ E. est liée à la densité minérale osseuse via des facteurs purement mécaniques.

### 6 Au plan physiologique :

- ☐ A. les adipocytes médullaires humains convertissent les androgènes en estrogènes ;
- ☐ B. la leptine diminue la formation osseuse par l'inhibition directe de la fonction ostéoblastique ;
- ☐ C. l'effet inhibiteur de la leptine sur la formation ostéoblastique via l'hypothalamus implique le système  $\beta$ -adrénergique ;
- ☐ D. l'insulino-résistance liée à l'augmentation de la masse grasse entraîne une hyperproduction d'hormones pancréatiques qui exercent une action pro-ostéoblastique ;
- ☐ E. PPAR $\gamma$ 2 favorise l'adipogénèse aux dépens de l'ostéoblastogénèse, ce qui rend compte de l'effet osseux de la rosiglitazone.

# Tissu adipeux et arthrose rôle physiopathologique des adipokines

ÉRIC TOUSSIROT

*Pôle PACTE (Pathologies Aigues et Chroniques, Transplantation, Éducation), Service de Rhumatologie, CHU Hôpital Minjoz, Besançon ;*

*CIC-Biothérapies 506, CHU Hôpital St Jacques, Besançon ;*

*Equipe d'Accueil 3186 « Agents Pathogènes et Inflammation », Université de Franche-Comté, Besançon*

## résumé

Les adipokines sont des molécules produites spécifiquement par le tissu adipeux. Il existe une relation prouvée entre l'obésité, la gonarthrose, mais également la coxarthrose et l'arthrose des doigts. Cette relation s'explique par des facteurs mécaniques, mais également des facteurs systémiques qui pourraient impliquer les adipokines. Les adipokines leptine, adiponectine, résistine et visfatine ont été mises en évidence au niveau du liquide synovial ou du cartilage de patients atteints d'arthrose. Il existe une relation entre taux circulants d'adiponectine et le caractère érosif de l'arthrose, entre le taux de leptine articulaire et la sévérité radiologique de l'arthrose, entre le handicap fonctionnel dans la gonarthrose et la leptine circulante. Divers modèles expérimentaux suggèrent un rôle catabolique des adipokines, par l'intermédiaire de la production de NO, de métalloprotéases, d'aggrécinases ADAMTS, ou de l'inhibition de la synthèse des protéoglycanes. Ces différentes données indiquent donc que les adipokines jouent un rôle potentiel dans les lésions arthrosiques.

## mots-clés

Arthrose  
Adipokines  
Leptine  
Adiponectine

Il existe une relation épidémiologique prouvée entre la surcharge pondérale et certaines localisations de la maladie arthrosique : c'est le cas de la gonarthrose et, à un moindre degré, de la coxarthrose (cf article de Pascal Richette de ce dossier). Cette relation gonarthrose-obésité est suggérée par des données issues d'études transversales et longitudinales<sup>(1,2)</sup>.

Le lien physiopathologique entre ces 2 paramètres s'explique par des facteurs mécaniques qui, bien qu'évidents pour l'arthrose du genou et également applicables à l'arthrose de hanche, ne peuvent rendre compte de l'association avec d'autres localisations arthrosiques comme celle des mains. En effet, certaines études ont démontré une relation entre cette localisation arthrosique et la surcharge pondérale<sup>(3)</sup>. D'autre part, l'amélioration clinique observée après perte de poids au cours de la gonarthrose résulte plus de la perte de masse graisseuse que la perte globale de poids (masse maigre et adipeuse)<sup>(4)</sup>. Sur la base de ces constatations, certains auteurs ont donc suggéré que le tissu adipeux interviendrait dans la physiopathologie de l'arthrose par l'intermédiaire de protéines qu'il produit spécifiquement. Ces molécules ou adipokines ont fait l'objet de travaux récents dans l'arthrose pour déterminer leur contribution dans cette pathologie.

L'objet de cet article est donc de passer en revue les preuves scientifiques reliant les adipokines à l'arthrose en essayant de répondre aux questions suivantes : Quelles sont les adipokines qui jouent un rôle dans la physiopathologie de l'arthrose ? Les adipokines interviennent-elles dans le déclenchement et/ou la progression de la maladie arthrosique ? Sont-elles associées à la sévérité de la maladie et/ou son retentissement fonctionnel ? Peuvent-elles être considérées comme un marqueur biologique de l'arthrose ? Pourront-elles faire l'objet d'un ciblage thérapeutique dans un avenir proche ?

## Adipokines : généralités

Le tissu adipeux a été longtemps considéré comme un tissu inerte de stockage énergétique. Il s'agit cependant d'un organe actif, jouant un rôle dans de nombreux processus comme la régulation de l'appétit, la dépense énergétique, la reproduction, la sensibilité à l'insuline, certaines fonctions endocrines, le métabolisme osseux mais aussi la régulation de la réponse immunitaire et/ou inflammatoire<sup>(5, 6)</sup>. Les principales adipokines produites par le tissu adipeux sont la leptine, l'adiponectine, la visfatine et la résistine.

### La leptine

Codée par le gène LEP (ou gène *ob*), la leptine est principalement produite par le tissu adipeux. Son taux circulant est proportionnel à la masse adipeuse ou l'indice de masse corporel (IMC). Il est plus élevé chez la femme du fait d'une adiposité plus importante. La leptine joue un rôle principal dans la régulation de l'appétit : les animaux présentant le gène *ob* (ou le gène pour le récepteur à la leptine) muté sont obèses. Un taux élevé en leptine est à l'origine d'un signal dirigé vers l'hypothalamus freinant l'appétit.

À côté de ses fonctions physiologiques, la leptine influence la réaction inflammatoire et jouerait un rôle pro-inflammatoire, bien que des données un peu contradictoires aient été publiées sur cette question<sup>(6, 7)</sup>.

### L'adiponectine

L'adiponectine est organisée en trimères, oligomères et polymères d'une chaîne polypeptidique de 244 acides aminés. Sa synthèse est stimulée par l'insuline et le facteur IGF-I. Chez l'obèse, le taux d'adiponectine est abaissé, contrastant avec des taux élevés en leptine. La concentration en adiponectine est d'ailleurs négativement corrélée avec la masse grasse chez l'homme et la femme. Son rôle principal est la régulation de la sensibilité à l'insuline, comme l'illustre la diminution des taux d'adiponectine chez les diabétiques de type II. L'adiponectine est associée au développement du syndrome métabolique et du processus d'athérosclérose : chez les coronariens, l'adiponectine est basse, tout comme chez les hypertendus et dyslipidémiques.

Elle possède par ailleurs des propriétés anti-inflammatoires et des effets favorables sur l'endothélium vasculaire, induisant une protection vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires<sup>(6, 8)</sup>.

### La résistine

La résistine fait partie de la famille des protéines riches en cystéine, ou « *resistin-like molecules* » (RELM), impliquées dans la réponse inflammatoire. Elle est essentiellement produite par les macrophages et à un moindre degré par les adipocytes,

mais également par les chondrocytes. Elle contribue au phénomène d'insulino-résistance, notamment en cas de sepsis ou dans les pathologies inflammatoires. Les taux circulants de résistine sont élevés chez le sujet obèse.

La résistine joue un rôle pro-inflammatoire en stimulant la production de cytokines comme le TNF $\alpha$  ou l'IL-1 et de différentes chémokines<sup>(6, 9)</sup>.

### La visfatine

La visfatine est sécrétée par les adipocytes et sa concentration circulante augmente avec la quantité de masse grasse. Elle est capable de se lier au récepteur à l'insuline, mais de façon différente de l'insuline elle-même dont elle mime les effets. Également produite par le foie, le muscle et la moelle osseuse, elle exerce des effets pléiotropiques et participe à la régulation de la réponse inflammatoire<sup>(6)</sup>.

## Implication des adipokines dans l'arthrose

### La leptine

Les données dont nous disposons sur la leptine dans la pathologie arthrosique résultent d'études du liquide articulaire ou de modèles expérimentaux et montrent la présence de la leptine au niveau du liquide synovial et du cartilage.

D'après les premiers résultats issus de l'étude de Dumont et coll.<sup>(10)</sup>, la leptine est présente dans le liquide synovial de patients atteints de gonarthrose et en attente d'une chirurgie de remplacement prothétique. Sa concentration est corrélée avec l'IMC. Elle est exprimée au niveau du cartilage et dans les ostéophytes alors que, dans le cartilage normal, peu de chondrocytes ne la produisent. De plus, son expression augmente avec le stade de dégradation cartilagineuse, mais est également parallèle à celle de facteurs de croissance comme le TGF $\beta$  et l'IGF-I. Chez l'animal, l'injection intra-articulaire de leptine stimule les fonctions anaboliques des chondrocytes et induit la synthèse des protéoglycanes, de TGF $\beta$  et d'IGF-I, mais aussi de la leptine elle-même. La même équipe a dosé les taux circulants et dans le liquide synovial de la leptine (mais aussi de l'adiponectine et de la résistine) chez des sujets atteints de gonarthrose<sup>(11)</sup>. Le taux de leptine dans le sérum est plus bas que dans le liquide articulaire. Les cultures de différents composants tissulaires de l'articulation permettent de mettre en évidence que la synoviale et la graisse sous-rutulienne constituent les principales sources de leptine.

Si les données précédentes s'inscrivent en faveur d'un rôle potentiellement anabolique de la leptine pour le cartilage, les résultats de Otero et coll.<sup>(12, 13)</sup> suggèrent en revanche plutôt l'inverse : sur des cultures de chondrocytes humains et de cellules chondrogéniques embryonnaires de souris, la costi-



mulation par la leptine et l'IFN $\alpha$  ou par l'IL-1 et la leptine induit l'expression de l'oxyde nitrique synthétase (NOS) de type II et la production de NO.

Une équipe coréenne<sup>(14)</sup> a mesuré les taux synoviaux de leptine chez 42 malades souffrant de gonarthrose et analysé leur relation avec la sévérité radiologique. Les taux de leptine s'avèrent plus élevés d'une part chez les sujets arthrosiques que chez 10 sujets témoins ayant subi une arthroscopie mais ne présentant pas d'altération cartilagineuse, d'autre part chez les patients appartenant au stade IV radiologique de Kellgren-Lawrence.

L'injection intra-articulaire de leptine chez le rat induit l'expression (ARNm) et la production (de la protéine) des métalloprotéases MMP-2 et MMP-9, de la cathepsine D, du collagène de type II, réduit la synthèse de FGF $\beta$  et augmente l'expression génique des aggrecanases ADAMTS-4 et -5<sup>(15)</sup>.

Chez des sujets atteints de gonarthrose ou de coxarthrose, Simopoulou et coll.<sup>(16)</sup> ont analysé l'expression de la leptine et de son récepteur au niveau du cartilage, comparé cette expression entre les atteintes avancées et minimales et dosé la leptine circulante et dans le liquide synovial. Le taux de leptine est corrélé avec l'IMC et plus élevé dans le liquide synovial que dans le sérum. L'expression cartilagineuse de la leptine et de son récepteur est plus importante dans les formes évoluées que dans les atteintes débutantes. Sur les cultures chondrocytaires, la leptine induit l'expression de MMP-9 et -13, et d'IL-1 $\beta$ .

Des données très récentes<sup>(17)</sup> viennent confirmer le rôle direct de la leptine dans l'arthrose : des souris génétiquement invalidées pour le gène codant pour la leptine (souris *ob/ob*) ou pour son récepteur (souris *db/db*) présentent une obésité et une adiposité 10 fois plus importante que les animaux témoins, mais ne développent pas d'arthrose des genoux. L'invalidation génétique ne modifie pas les taux de cytokines pro-inflammatoires. Ces résultats indiquent qu'en l'absence de leptine la masse adipeuse n'est pas associée au développement d'une pathologie cartilagineuse et que cette adipokine est directement impliquée dans ce processus.

## ■ L'adiponectine

En cas d'arthrose digitale, les taux circulants d'adiponectine sont plus élevés en présence qu'en l'absence d'érosions<sup>(18)</sup>. Pour Chen et coll.<sup>(19)</sup>, l'adiponectine exerce sur le cartilage un effet protecteur. En effet, sur une culture de chondrocytes, elle a pour effets une régulation positive de l'inhibiteur des métalloprotéases TIMP-2 et une contre-régulation de MMP-13 induite par l'IL-1.

Après avoir observé une expression du récepteur de l'adiponectine au niveau du cartilage, et l'induction de l'activité NOS2 et la production d'IL-6, de MMP-3 et MMP-9 sur des lignées chondrocytaires ou des cultures de chondrocytes humains, Lago et coll.<sup>(20)</sup> ont à l'inverse conclu à un rôle catabolique.

Rappelons par ailleurs que l'adiponectine a été mise en évidence au niveau du liquide synovial à de plus faibles concentrations que dans le sérum<sup>(11, 19)</sup> et à des taux plus bas au cours de l'arthrose que de la polyarthrite rhumatoïde<sup>(21)</sup>.

## ■ La visfatine

Nous ne disposons pour la visfatine que de données expérimentales. Gosset et coll.<sup>(22)</sup> ont démontré que les chondrocytes humains issus de sujets arthrosiques produisent de la visfatine sous l'influence de l'IL-1 $\beta$ . En présence de chondrocytes (humains ou murins), la visfatine induit la production de prostaglandine E2, l'expression et la production de MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4 et -5 et réduit la synthèse de protéoglycanes.

## ■ La résistine

La résistine a été mise en évidence dans le liquide synovial de sujets atteints de gonarthrose, à des taux plus faibles que dans le sérum<sup>(11)</sup> et que dans le liquide synovial de malades souffrant de polyarthrite rhumatoïde<sup>(21)</sup>. Les taux intra-articulaires de résistine s'élèvent après un traumatisme articulaire.

Lee et coll. ont montré que cette adipokine est exprimée par les synoviocytes macrophagiques chez des patients arthrosiques et que, sur des cultures cartilagineuses de souris, le traitement par résistine induit une perte en protéoglycanes et la production de cytokines pro-inflammatoires et de PGE2<sup>(23)</sup>. L'ensemble de ces données concernant les liaisons unissant adipokines et arthrose sont résumées dans les **tableaux 1 et 2**

## ■ Commentaires

Ces différentes adipokines sont donc mises en évidence au niveau du liquide synovial, voire au sein des différents composants de l'articulation elle-même (cartilage et notamment chondrocytes pour la leptine, l'adiponectine et la visfatine, synoviale ou synoviocyte pour la leptine et la résistine). Les taux circulants en adipokines sont le plus souvent différents de ce qui est observé au niveau du liquide synovial, ce qui suggère que les mesures sur le sérum ne reflètent pas forcément ce qui se passe au niveau de la cavité articulaire.

Nous disposons de peu de résultats sur les relations entre les taux (circulants ou intra-articulaires) des adipokines et l'expression clinique de la pathologie arthrosique. Il est toutefois possible de relever une association entre taux élevés d'une part d'adiponectine circulante et arthrose érosive des doigts chez les femmes<sup>(18)</sup>, d'autre part de leptine intra-articulaire et sévérité radiologique de la gonarthrose<sup>(14)</sup>. L'expression tissulaire cartilagineuse en leptine corrèle avec la sévérité de l'atteinte histologique<sup>(10)</sup>. Nous avons par ailleurs observé une relation entre la leptine circulante et le retentissement

Auteur	Leptine	Adiponectine	Resistine	Visfatine
Dumond H (10)	Présence dans LS et cartilage			
Presle N (11)	Sérum et LS (↑ LS vs sérum)	Sérum et LS (↑ sérum vs LS)	Sérum et LS (↑ sérum vs LS)	
Otero M (12,13)	induction NOS II et production NO par leptine + IFN $\gamma$ ou IL-1 sur culture chondrocytes			
Ku JH (14)	LS (↑ OA vs Témoins)			
Bao JP (15)	Induction MMP, cathepsine-D, ADAMTS			
Simopoulou T (16)	Sérum et LS (↑ LS vs sérum) Induction IL-1, MMP par leptine sur culture chondrocytes			
Filkova M (18)		sérum (↑ formes érosives)		

Tableau 1

Mise en évidence des adipokines et/ou de leurs récepteurs dans le liquide synovial ou au niveau du cartilage (OA : arthrose ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; MMP : métalloprotéase).

Auteur	Leptine	Adiponectine	Resistine	Visfatine
Chen TH (19)		Sérum et LS (↓ LS vs sérum) Expression récepteurs adiponectine dans cartilage Induction TIMP and MMP-13 par adiponectine		
Lago R (20)		Expression récepteurs adiponectine dans cartilage Induction NOS2, MMP et IL-6 par adiponectine		
Schaffler A (21)		LS (↓ taux dans LS OA vs LS PR)	LS (↓ taux dans LS OA vs LS PR)	
Gosset M (22)				Production visfatine par chondrocytes Induction PGE2, ADAMTS, MMP-3 et MMP13 par visfatine

Tableau 2

fonctionnel (apprécié par le score de Lequesne) chez des sujets atteints de gonarthrose<sup>(24)</sup>.

Dans la majorité des modèles étudiés (chez l'homme ou l'animal), les adipokines jouent un rôle délétère sur le métabolisme cartilagineux en induisant la production de MMP, de PGE2, d'aggrécases ou de cytokines pro-inflammatoires. Certaines données sur la leptine suggèrent cependant que cette adipokine pourrait être bénéfique en favorisant les mécanismes de synthèse des composants de la matrice extracellulaire<sup>(10)</sup>. Il en est de même pour l'adiponectine<sup>(19)</sup>, mais la plupart des travaux sont cependant en faveur d'un rôle catabolique sur le cartilage des adipokines leptine, adiponectine, visfatine et résistine<sup>(12, 13, 15, 20, 22)</sup>.

## Conclusion

Pour répondre aux questions posées en introduction, les adipokines jouent indéniablement un rôle physiopathologique dans l'arthrose. Le modèle animal génétiquement invalidé pour la leptine suggère que le tissu adipeux sans certaines adipokines (cad la leptine) ne peut induire d'arthrose et prouve que la leptine est directement en cause dans le déclenchement des altérations cartilagineuses<sup>(17)</sup>.

Les liens unissant sévérité radiologique (et histologique) de l'arthrose et taux synovial de leptine suggèrent également une influence sur la progression de la maladie<sup>(10, 14)</sup>.

Les relations entre handicap fonctionnel et taux de leptine circulante dans la gonarthrose, et entre arthrose érosive des doigts et adiponectine circulante indiquent que ces adipokines pourraient constituer des marqueurs biologiques de l'arthrose<sup>(18, 24)</sup>.

Enfin, s'il est encore prématuré de parler de ciblage thérapeutique portant sur les adipokines dans l'arthrose, les données scientifiques disponibles ici passées en revue donnent le rationnel pour l'envisager. Il faudrait cependant déterminer quelle(s) est (sont) l'(es) adipokine(s) « majeure(s) » à cibler et si ce ciblage doit être envisagé à un niveau systémique (administration générale) ou locale (intra-articulaire). A cet égard, les données restent exceptionnelles. La tentative de ciblage de la visfatine dans un modèle animal d'arthrite permet de réduire l'inflammation locale, mais nous ne disposons pas de résultats sur l'effet protecteur vis-à-vis du cartilage<sup>(25)</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun



## RÉFÉRENCES

- 1- Stümer S, Günther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm osteoarthritis study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 307-13.
- 2- Reijman M, Pols HAP, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 158-62.
- 3- Cicuttini FM, Baker JR, Spector TM. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996; 23: 1221-6.
- 4- Toda Y, Toda T, Takemura S, Wada T, Morimoto T, Ogawa R. Changes in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. *J Rheumatol* 1998; 25: 2181-6.
- 5- Toussiot E. Relations entre tissu adipeux et pathologies articulaires. *Réflexions Rhumatologiques* 2007; 11 (n° 102): 38-42.
- 6- Toussiot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1095-100.
- 7- Palmer G, Gabay C. A role for leptin in rheumatic disease? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 913-5.
- 8- Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Science* 2006; 110: 267-78.
- 9- Beltowski J. Adiponectin and resistin- new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003; 9: 55- 61.
- 10- Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3118-29.
- 11- Presle N, Pottier P, Dumond H, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cart* 2006; 14: 690-5.
- 12- Otero M, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Synergistic induction of nitric oxide synthase type II: in vitro effect of leptin and interferon in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 404-9.
- 13- Otero M, Lago R, Lago F, Gomez Reino JJ, Gualillo O. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R581-91.
- 14- Ku JH, Lee CK, Joo BS, et al. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1431-5.
- 15- Bao JP, Chen WP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Leptin play a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep* 2009; Oct 30 [Epub ahead of print]
- 16- Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cart* 2007; 15: 872-83.
- 17- Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Guilad F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2935-44.
- 18- Filkova M, Liskova M, Hulejova H, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared non erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 295-6.
- 19- Chen TH, Chen L, Hsieh MS, Chang CP, Chou DT, Tsai SH. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Bioch Biophys Acta* 2006; 1762: 711-8.
- 20- Lago R, Gomez BS, Otero M, et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and proinflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cart* 2008; 16: 1101-9.
- 21- Schäffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Adipocytokines in synovial fluids. *JAMA* 2003; 290: 1709-10.
- 22- Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, et al. Crucial role of visfatin/preB cell colony enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes. Possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1399-409.
- 23- Lee JH, Ort T, Ma K, et al. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vivo. *Osteoarthritis Cart* 2009; 17: 613-20.
- 24- Toussiot E, Nguyen NU, Wendling D, Dumoulin G. Tissu adipeux, adipokines et ghréline dans la gonarthrose. *Rev Rhum* 2009; 76: 988.
- 25- Busso N, Karabana M, Nobile M, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD. *PLoS One* 2008; 3: e2267.

## Auto-évaluation

### Réponses au test de lecture

## OBÉSITÉ ET RHUMATOLOGIE

### Réponses :

- 1 : **A et D. Commentaires :** Le taux circulant de leptine est plus élevé chez la femme que chez l'homme, du fait d'une adiposité plus importante dans le sexe féminin. Via l'hypothalamus, la leptine freine l'appétit, comme le montre le modèle des souris invalidées pour le gène de la leptine (souris ob/ob) ou de son récepteur (souris db/db). La leptine est corrélée à la masse grasse et l'invalidation de son gène n'entraîne pas de développement d'une gonarthrose malgré l'obésité. La différence entre taux sériques et artériels s'inscrit en faveur d'un rôle pathogène de la leptine dans la gonarthrose et souligne que les premiers ne reflètent pas forcément les seconds.
- 2 : **C et D. Commentaires :** Le bénéfice clinique résulte avant tout de la perte de masse adipeuse et non pas de la perte globale de poids (masse maigre et adipeuse). La souris obèse rendue déficiente en leptine ne développe pas d'arthrose du genou, ce qui implique cette adipokine dans la pathogénie de cette arthropathie et conduit en thérapeutique humaine à une attitude pratique évidente.
- 3 : **B. Commentaires :** La surcharge pondérale majore le risque de développer une gonarthrose, en particulier une gonarthrose bilatérale et chez la femme ménopausée. Le surpoids contribue à la survenue de complications post-opératoires. Le régime et l'amaigrissement n'exercent qu'un effet modeste sur les douleurs, comparable toutefois au bénéfice apporté par le paracétamol.
- 4 : **B. Commentaires :** L'arthrose et l'obésité ne possèdent aucun fond génétique commun. Les facteurs mécaniques ne semblent pas pouvoir expliquer l'augmentation de la prévalence de l'arthrose digitale chez les obèses. L'action anabolique ou catabolique de la leptine sur le cartilage demeure encore équivoque.
- 5 : **A, B et D. Commentaires :** La définition de l'obésité correspond au critère de l'OMS. Malgré quelques discordances, la plupart des études confèrent à la masse grasse un effet bénéfique sur la densité minérale osseuse. Chez les patients obèses, la mesure de la densité minérale osseuse est sujette à de fréquentes erreurs liées aux difficultés de positionnement du sujet sur la table d'examen et aux artefacts techniques. L'association positive entre obésité et densité minérale osseuse résulte au moins en partie de facteurs mécaniques et systémiques.
- 6 : **A, C, D et E. Commentaires :** La conversion des androgènes en estrogènes par les adipocytes résulte de l'activité de l'aromatase. L'effet périphérique direct de la leptine augmente la formation osseuse. Certaines hormones d'origine pancréatique (insuline, amyline, prépeptine...) exercent une action anabolique osseuse. La rosiglitazone, agoniste de PPARγ2, augmente la sensibilité à l'insuline, augmente l'adiposité médullaire et diminue la formation osseuse.

# Obésité et arthrose

PASCAL RICHETTE

Centre Viggo Petersen, Hôpital Lariboisière, Paris

## résumé

En terme de gonarthrose, la surcharge pondérale en augmente le risque d'apparition, en constitue un facteur de risque de progression clinique et structurale et de complications après mise en place d'une prothèse. Les liens unissant surpoids et coxarthrose semblent moins marqués et l'obésité ne paraît pas favoriser la progression d'une arthrose coxo-fémorale constituée. La pathogénie de ces relations impliquent des contraintes mécaniques, par excès ou modulation du métabolisme des cellules cartilagineuses, et des facteurs systémiques, en cours de démembrement, pour lesquels l'essentiel des connaissances actuelles concerne les adipokines, en particulier la leptine. L'efficacité de la réduction pondérale sur les douleurs et le handicap semble modeste chez les patients obèses et atteints de gonarthrose.

## mots-clés

Arthrose  
Obésité  
Adipokines  
Leptine

## Gonarthrose et coxarthrose

### ■ Gonarthrose

Il est maintenant bien démontré qu'une surcharge pondérale augmente significativement le risque de développer ultérieurement une gonarthrose, en particulier bilatérale. Cet effet est plus marqué chez la femme, à la ménopause<sup>(1,2)</sup>. Ainsi<sup>(3)</sup>, le risque de gonarthrose est majoré de 15% pour chaque augmentation d'une unité d'indice de masse corporelle (IMC).

Une surcharge pondérale chez un malade atteint d'une gonarthrose constitue un facteur de progression clinique<sup>(4)</sup> et structurale de cette maladie, en particulier lorsqu'une désaxation des membres inférieurs est présente<sup>(5)</sup>.

Enfin, la comparaison à une population de poids normal montre que les patients prothésés (prothèse unicompartimentaire ou totale) ayant une surcharge pondérale présentent significativement plus de complications de leur implant prothétique<sup>(6,7)</sup>.

### ■ Coxarthrose

Quoique établis, les liens qui unissent obésité et coxarthrose apparaissent beaucoup moins marqués que dans la gonarthrose<sup>(8,9)</sup>. En revanche, l'obésité ne semble pas favoriser la progression d'une coxarthrose établie<sup>(8)</sup>.

## Pathogénie

L'arthrose des membres inférieurs et l'obésité ne partagent aucun fond génétique commun<sup>(10)</sup>. Les mécanismes par lesquels un surpoids est susceptible d'induire chez certains individus des lésions matricielles cartilagineuses commencent à être mieux compris<sup>(11)</sup>.

### ■ Les contraintes mécaniques

> **Une 1<sup>ère</sup> hypothèse**, qualifiable de macrotraumatique, correspond à une succession de lésions tissulaires chondrales et sous-chondrales aboutissant, chez le patient obèse, à une destruction progressive du cartilage secondaire aux contraintes articulaires excessives.

> **Un 2<sup>ème</sup> mécanisme**, plus récemment décrit, implique une modulation du métabolisme des cellules cartilagineuses par les contraintes mécaniques. Il résulte

en particulier de l'identification de différents mécanorécepteurs à la surface de la membrane plasmique des chondrocytes : canaux ioniques transmembranaires sensibles à l'étirement, certaines intégrines et récepteur CD44 à l'acide hyaluronique<sup>(12, 13)</sup>. Véritables palpeurs de pression extérieure, ces récepteurs informent en permanence les chondrocytes sur les contraintes appliquées à leur matrice environnante. En réponse, les chondrocytes peuvent transformer ce signal mécanique en un signal biochimique *via* l'activation de voies de transduction intracellulaires qui, *in fine*, augmentent ou répriment la transcription de gènes d'intérêt<sup>(14)</sup>. Par exemple, suivant un stress mécanique chondrocytaire intense, le facteur de transcription Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) est stabilisé et induit l'expression du Vascular Growth Factor (VEGF) qui à son tour stimule la production des protéases matricielles (MMPs) 1, 3, et 13<sup>(15)</sup>, concourant à la destruction de la matrice extracellulaire. S'y ajoutent d'autres facteurs transcriptionnels mécanosensibles, NF- $\kappa$ B, AP-1 ou CITED, qui contrôlent en partie l'expression de gènes codant pour certains médiateurs de l'inflammation<sup>(16, 17)</sup>. Le chondrocyte possède donc l'ensemble des éléments moléculaires permettant au stress mécanique de moduler qualitativement et quantitativement la production de protéines matricielles. Il est cependant important de noter que les effets moléculaires d'une contrainte mécanique dépendent du type de stress appliqué, de son intensité et de sa fréquence<sup>(12, 14)</sup>.

## ■ Les facteurs systémiques

Cependant, cette conception mécanique ne peut pas expliquer l'augmentation de la prévalence de l'arthrose digitale observée chez les patients obèses<sup>(18-20)</sup>. C'est la raison pour laquelle certains auteurs émettent l'hypothèse du rôle de facteurs systémiques dans la genèse de ces lésions arthrosiques<sup>(21, 22)</sup>. Quelques études mettent en effet en évidence une association significative entre hypercholestérolémie et arthrose généralisée<sup>(23-25)</sup>, association cependant non retrouvée par d'autres<sup>(26, 27)</sup>.

Les adipocytokines, et en particulier la leptine, constituent les facteurs systémiques pouvant faire le lien entre obésité et arthrose les plus étudiés. Différentes publications objectivent la présence de leptine, de résistine et d'adiponectine dans le liquide synovial d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde. Les taux synoviaux de résistine et d'adiponectine sont corrélés aux paramètres systémiques de l'inflammation<sup>(28)</sup>. Du fait de son faible poids moléculaire, la leptine diffuse probablement passivement au travers de la membrane synoviale. Corrélés à l'IMC, ses taux synoviaux varient vraisemblablement selon les taux plasmatiques<sup>(29, 30)</sup>. Elle est exprimée et synthétisée, de même que son récepteur, par les chondrocytes articulaires<sup>(29, 31)</sup>.

Cependant, les données *in vitro* concernant ses effets sur le métabolisme chondrocytaire peuvent paraître équivoques. Ottero et al. observent un effet « pro-inflammatoire » de la leptine, capable de potentialiser les effets de l'interféron- $\gamma$  et de l'IL-1 $\beta$  sur l'induction de l'iNOS (induced Nitric Oxide Synthetase) chondrocytaire<sup>(32-34)</sup>. A l'opposé, d'autres auteurs concluent à un effet anabolique de la leptine : augmentation des synthèses de protéines matricielles et des synthèses chondrocytaires de facteurs de croissance (TGF $\beta$  et IGF1)<sup>(29, 31)</sup>. La connaissance plus complète des effets de la leptine sur le cartilage nécessitent donc la réalisation d'autres études, en particulier *in vivo* chez l'homme.

Des données plus récentes montrent que la visfatine, une autre adipokine, est produite par les chondrocytes arthrosiques et peut exercer un rôle délétère sur le cartilage<sup>(35)</sup>.

## Conséquences fonctionnelles et structurales

Quelques études évaluent les conséquences fonctionnelle et structurale de la perte de poids au cours de la gonarthrose ou de la coxarthrose.

Nous disposons à cet égard de 2 travaux randomisés et contrôlés<sup>(36, 37)</sup>. L'étude ADAPT (Arthritis Diet and Activity Promotion Trial) compare dans une population d'obèses ( $n = 316$ , IMC moyen = 34 kg/m<sup>2</sup>) atteints d'une gonarthrose légère à modérée, un régime combiné ou non à des exercices physiques et l'absence de prise en charge. A 18 mois, la perte de poids s'élève à environ 5% du poids initial dans le groupe traité. En fin d'étude, l'association régime-exercices ne s'avère significativement efficace que sur le 1<sup>er</sup> critère d'évaluation (diminution de 24% du WOMAC fonction). En revanche, le régime seul n'améliore ni la douleur ni la fonction.

La 2<sup>ème</sup> étude inclut 80 patients (IMC moyen = 35 kg/m<sup>2</sup>) et teste, versus alimentation normale (1200 Kcal), l'effet sur les symptômes d'une gonarthrose de l'association régime à basse calorie (800 Kcal) et conseils hebdomadaires. La perte de poids atteint 11% dans le groupe testé mais ne dépasse pas 4% dans le groupe de malades recevant une alimentation normale. A huit semaines, le WOMAC global est significativement amélioré (-28%) dans le groupe régime par comparaison au groupe témoin. Cependant, il n'existe pas de variation significative de la douleur entre les 2 groupes.

Comme déjà rapporté dans une étude ouverte antérieure<sup>(38)</sup>, cette amélioration est plus corrélée à la perte de la masse grasse qu'à la perte de poids globale.

Une méta-analyse plus récente regroupe les essais ayant évalué l'efficacité antalgique de la réduction pondérale chez les patients obèses et ayant une gonarthrose<sup>(39)</sup>. Chez 417 individus et après une réduction pondérale moyenne de 6.1 kilos, l'ampleur de l'effet (effect size) est respectivement de

0.2 (IC95% = 0-0.39 ; p = 0.05) sur la douleur et de 0.23 (IC95% = 0.04-0.42) pour le handicap, ce qui correspond à un effet modeste mais finalement assez proche de celui obtenu avec le paracétamol. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Sharma L, Kapoor D, Issa S. Epidemiology of osteoarthritis : an update. *Curr Opin Rheumatol* 2006 ; 18 (2) : 147-56.
- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis : new insights. Part 1 : the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 (8) : 635-46.
- Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988 ; 128 (1) : 179-89.
- Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med* 2003 ; 25 (4) : 290-5.
- Felson DT, Goggins J, Niu J, Zhang Y, Hunter DJ. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 (12) : 3904-9.
- Berend KR, Lombardi AV Jr, Mallory TH, Adams JB, Groseth KL. Early failure of minimally invasive unicompartmental knee arthroplasty is associated with obesity. *Clin Orthop Relat Res* 2005 ; 440 : 60-6.
- Foran JR, Mont MA, Etienne G, Jones LC, Hungerford DS. The outcome of total knee arthroplasty in obese patients. *J Bone Joint Surg Am* 2004 ; 86-A (8) : 1609-15.
- Hochberg MC. Risk factors for the development and progression of hip osteoarthritis. *J Rheumatol* 2005 ; 32 (6) : 1135-6.
- Lieverse AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhaagen AP, van Baar ME, Verhaar JA, Koes BW. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip : a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2002 ; 41 (10) : 1155-62.
- Manek NJ, Hart D, Spector TD, MacGregor AJ. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint : an examination of genetic and environmental influences. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (4) : 1024-9.
- Rannou F, Richette P. Obesity and knee osteoarthritis. *Ann Readapt Med Phys* 2007 ; 50 (8) : 667-8.
- Wong M, Carter DR. Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology : a research perspective. *Bone* 2003 ; 33 (1) : 1-13.
- Mobasheri A, Carter SD, Martin-Vasallo P, Shakibaei M. Integrins and stretch activated ion channels ; putative components of functional cell surface mechanoreceptors in articular chondrocytes. *Cell Biol Int* 2002 ; 26 (1) : 1-18.
- Rannou F, Poiraudou S, Revel M. Cartilage : from biomechanics to physical therapy. *Ann Readapt Med Phys* 2001 ; 44 (5) : 259-67.
- Pufe T, Lemke A, Kurz B, et al. Mechanical overload induces VEGF in cartilage discs via hypoxia-inducible factor. *Am J Pathol* 2004 ; 164 (1) : 185-92.
- Yokota H, Goldring MB, Sun HB. CITED2-mediated regulation of MMP-1 and MMP-13 in human chondrocytes under flow shear. *J Biol Chem* 2003 ; 278 (47) : 47275-80.
- Agarwal S, Deschner J, Long P, et al. Role of NF-kappaB transcription factors in antiinflammatory and proinflammatory actions of mechanical signals. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 (11) : 3541-8.
- Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Hazes JM, Pols HA. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis ? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 (7) : 916-20.
- Haara MM, Heliovaara M, Kroger H, et al. Osteoarthritis in the carpometacarpal joint of the thumb. Prevalence and associations with disability and mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2004 ; 86-A (7) : 1452-7.
- Sayer AA, Poole J, Cox V, et al. Weight from birth to 53 years : a longitudinal study of the influence on clinical hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (4) : 1030-3.
- Sowers M. Epidemiology of risk factors for osteoarthritis : systemic factors. *Curr Opin Rheumatol* 2001 ; 13 (5) : 447-51.
- Aspden RM, Scheven BA, Hutchison JD. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet* 2001 ; 357 (9262) : 1118-20.
- Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease ? *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 (11) : 1539-41.
- Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population : the Chingford Study. *J Rheumatol* 1993 ; 20 (2) : 331-5.
- Sturmer T, Sun Y, Sauerland S, et al. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. *J Rheumatol* 1998 ; 25 (9) : 1827-32.
- Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW, Jr., Reichle R, Plato CC, Tobin JD. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee : data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol* 1995 ; 22 (3) : 488-93.
- Davis MA, Neuhaus JM, Ettinger WH, Mueller WH. Body fat distribution and osteoarthritis. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132 (4) : 701-7.
- Schaffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003 ; 290 (13) : 1709-10.
- Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (11) : 3118-29.
- Loeser RF. Systemic and local regulation of articular cartilage metabolism : where does leptin fit in the puzzle ? *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (11) : 3009-12.
- Figenschau Y, Knutsen G, Shahzady S, Johansen O, Sveinbjornsson B. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 287 (1) : 190-7.
- Otero M, Gomez Reino JJ, Gualillo O. Synergistic induction of nitric oxide synthase type II : in vitro effect of leptin and interferon-gamma in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (2) : 404-9.
- Otero M, Lago R, Lago F, Reino JJ, Gualillo O. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes : synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res Ther* 2005 ; 7 (3) : R581-91.
- Otero M, Lago R, Lago F, et al. Leptin, from fat to inflammation : old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005 ; 579 (2) : 295-301.
- Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes : possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (5) : 1399-409.
- Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis : the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 (5) : 1501-10.
- Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss : the treatment of choice for knee osteoarthritis ? A randomized trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2005 ; 13 (1) : 20-7.
- Toda Y, Toda T, Takemura S, Wada T, Morimoto T, Ogawa R. Change in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. *J Rheumatol* 1998 ; 25 (11) : 2181-6.
- Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis : a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 (4) : 433-9.



# Obésité et ostéoporose

MICKAËL ROUSIÈRE

Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine (APHP), Paris

## résumé

Les liens entre l'obésité et l'ostéoporose sont restés longtemps méconnus. Les études récentes ont cependant montré que ces 2 problèmes majeurs de santé publique semblent mutuellement exclusifs. Le poids du corps, et plus particulièrement la masse grasse, est l'un des paramètres cliniques le mieux corrélé à la densité minérale osseuse. Les mécanismes physiopathologiques contrôlant cette étroite relation entre le poids, le tissu adipeux et le tissu osseux sont de mieux en mieux connus, notamment grâce aux modèles animaux (en particulier les modèles murins génétiquement modifiés). Deux théories, l'une biomécanique et l'autre métabolique, ont été proposées pour expliquer cette relation entre ostéoporose et obésité. En particulier, la leptine apparaît comme l'un des médiateurs des effets protecteurs de la masse grasse exercés sur le squelette. Elle semble exercer des effets complexes sur le métabolisme osseux par le biais d'un équilibre entre des effets centraux inhibiteurs et périphériques stimulateurs de la fonction ostéoblastique. Gageons que les récentes découvertes expliquant les liens entre ces diverses pathologies ouvriront prochainement de nouvelles voies thérapeutiques pour les patients.

## mots-clés

Ostéoporose  
Obésité  
Adipokines  
Leptine

Ces dernières décennies, la prévalence de 2 problèmes majeurs de santé publique a explosé : l'ostéoporose et l'obésité. L'obésité n'est pas qu'une disgrâce esthétique. Elle est devenue la 1<sup>ère</sup> maladie non infectieuse de l'Histoire. C'est une véritable épidémie qui frappe aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement. Il s'agit d'une pathologie grave dans la mesure où elle entraîne de multiples complications médicales, une diminution de l'espérance de vie et un coût important pour la société. Bien que classiquement exclusif (le poids du corps est l'un des paramètres cliniques le mieux corrélé à la densité minérale osseuse), ces 2 pathologies partagent plusieurs caractéristiques communes et représentent un véritable défi dans leur prise en charge pour les cliniciens : ces 2 entités ont une détermination d'origine génétique soumise à diverses influences environnementales ; ces affections débutent tôt dans la vie même si l'expression phénotypique complète peut se manifester plus tardivement ; elles sont caractérisées par une morbidité et une mortalité significatives ; enfin, elles dérivent d'anomalies touchant la même cellule progénitrice commune<sup>(1)</sup>.

## Définition de l'obésité

Jadis définie intuitivement par la discordance évidente entre le poids et la taille, l'évaluation actuelle de l'obésité repose sur l'analyse de 2 paramètres qui jouent un rôle indépendant vis-à-vis des complications de la maladie : l'excès de masse grasse et la répartition du tissu adipeux.

## Excès de masse grasse

Les critères de l'OMS définissent l'obésité et la surcharge pondérale comme un excès de masse grasse se traduisant par une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC), rapport du poids sur la taille au carré (exprimé en kg/m<sup>2</sup>). La surcharge pondérale est ainsi définie par un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup> et l'obésité par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup><sup>(2)</sup>.

L'utilisation de l'IMC pour définir l'obésité a néanmoins des limites, car elle ne tient pas compte de la composition corporelle qui peut être différente pour un même IMC, notamment en fonction de l'âge, du sexe et de l'activité physique. De plus, cet indice est « artificiellement » diminué chez les gens de grande taille pour lesquels les seuils de cette classification ne sont probablement pas adaptés.

## Répartition du tissu adipeux : le mètre couturière plus utile que la balance !

Dans les études récentes, l'IMC n'apparaît pas comme un facteur de risque indépendant de certaines complications, et notamment du risque cardio-vasculaire. De nombreux auteurs recommandent d'utiliser d'autres paramètres morphométriques pour définir l'obésité, au moins en terme de dangerosité cardio-vasculaire.

Ainsi, le tour de taille (qui évalue l'obésité centrale ou viscérale) et le rapport taille/hanche seraient les meilleurs indices car ils sont les mieux corrélés aux facteurs de risque cardio-vasculaire, ainsi qu'aux complications métaboliques et vasculaires de l'obésité. La valeur seuil pour laquelle la comorbidité augmente est voisine de 100 cms dans les études nord-américaines et européennes <sup>(3)</sup>.

## Interactions tissus osseux et adipeux : études cliniques

Le poids du corps est le paramètre clinique le mieux corrélé à la DMO et l'obésité protège de l'ostéoporose, alors qu'un amaigrissement significatif ou l'anorexie mentale engendrent une perte osseuse sévère ou un moindre gain en période de croissance <sup>(4)</sup>.

Ainsi, l'obésité est associée à l'existence d'effets protecteurs exercés sur le squelette, qui pourraient résulter, au moins en partie, de l'augmentation de masse grasse <sup>(4)</sup>.

De fait, certains auteurs ont mis en évidence une relation significative et positive entre masse grasse et densité minérale osseuse (DMO) chez la femme, et l'IMC est apparu associé à une vitesse de perte osseuse plus lente après la ménopause <sup>(4)</sup>. Chez la personne âgée, il a même été montré qu'une diminution d'1 déviation standard de la masse grasse s'accompagnait d'une augmentation de 30% du risque de fracture de hanche sur 2 ans <sup>(5)</sup>.

De même, dans une récente méta-analyse multicentrique de 12 études longitudinales de cohorte regroupant près de 60 000 patients, a été observée une réduction de 17% du risque de fracture de hanche (après ajustement à la DMO) pour un IMC à 30 kg/m<sup>2</sup> comparé à un IMC à 25 kg/m<sup>2</sup> <sup>(6)</sup>. La même méta-analyse a conclu qu'un IMC élevé avait un effet protecteur dans les 2 sexes sur les fractures ostéoporotiques, y compris de la hanche, avec pour ces dernières un effet partiellement indépendant de la DMO.

Un effet similaire a été objectivé dans une étude européenne dans laquelle la prévalence des fractures vertébrales radiographiques était inversement corrélée à l'IMC moyen de la population <sup>(7)</sup>.

Cependant, la relation poids corporel-DMO est plus complexe. Il existe ainsi des controverses pour savoir quel compartiment corporel (masse grasse ou masse maigre) est le facteur le plus déterminant pour l'effet du poids sur la DMO <sup>(8)</sup>. La plupart des études montrent un effet bénéfique de la masse grasse sur le tissu osseux. Cependant, d'autres études contradictoires concluent qu'un excès de masse grasse ne protège pas de l'ostéoporose et de ses complications fracturaires <sup>(9)</sup>.

Les divers protocoles d'étude, la taille des populations étudiées et l'existence de facteurs confondants semblent expliquer ces discordances. Par exemple, la mesure de la DMO est sujette à de fréquentes erreurs chez les patients obèses, erreurs liées aux difficultés de positionnement du sujet sur la table d'examen et aux artefacts techniques. En effet, la mesure de la DMO lombaire peut être affectée par l'épaisseur de la graisse abdominale : en cas d'obésité, l'image apparaît "bruitée" du fait de l'augmentation de l'atténuation par les tissus mous <sup>(1)</sup>.

## Interactions tissus osseux et adipeux : mécanismes potentiels

L'ostéoporose semble donc moins fréquente chez les sujets obèses. De nombreuses études expérimentales ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant les relations entre graisse et os. Ces associations positives entre masse osseuse et masse grasse peuvent être au moins partiellement expliquées par une combinaison de facteurs mécaniques et systémiques : contraintes mécaniques exercées sur les sites osseux porteurs, association entre la masse grasse et la sécrétion par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans pancréatiques d'hormones actives sur le métabolisme osseux (insuline, amyline et préptine) et sécrétion par les adipocytes de facteurs influençant le tissu osseux (production d'estrogènes par aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux et adipokine) <sup>(1, 8, 10-11)</sup>.

## Rôle de l'adipocyte sur la physiologie osseuse

Les cellules stromales de la moelle osseuse fournissent un support structural et fonctionnel aux cellules hématopoïétiques. Certaines d'entre elles sont des cellules souches multipotentes susceptibles de se différencier en de multiples lignées différentes : ostéoblastes ou adipocytes, mais aussi chondrocytes, fibroblastes, cellules endothéliales... <sup>(12)</sup>. Différents facteurs de transcription permettent d'engager la différenciation de ces cellules progénitrices communes vers chacune de ces lignées <sup>(12)</sup>.



*In vivo*, ce processus d'intervention de la voie ostéoblastique-adipocytaire est complexe. Les adipocytes ne sont pas inertes ; ces cellules sécrètent des facteurs endocrines et paracrines qui influencent fortement la fonction des cellules voisines et leurs actions à distance. En particulier, les adipocytes médullaires humains possèdent l'enzyme P450, aromatasase convertissant les androgènes circulants en estrone ou en estradiol. Ces cellules constituent donc une source locale d'estrogènes *in vivo*. Les produits de cette conversion réduisent l'ostéoclastogénèse dans le milieu environnant et expliquent partiellement la résistance à la perte osseuse observée lors de la ménopause chez les patientes obèses<sup>(1)</sup>.

D'autres facteurs sécrétés par des adipocytes, appelés adipokines (leptine, adiponectine...), ainsi que les cytokines pro-inflammatoires (TNF, interleukine 6), peuvent également modifier le remodelage osseux. Les effets osseux de ces facteurs sont résumés dans le **tableau 1**.

## Effets osseux de la leptine

La découverte du rôle de la leptine dans le métabolisme osseux est née de 2 faits cliniques caractéristiques de l'ostéoporose : l'obésité protège de l'ostéoporose et l'hypogonadisme entraîne invariablement une perte osseuse. Ces constatations cliniques suggéraient donc une régulation commune du poids, de la masse osseuse et de la fonction gonadique<sup>(13)</sup>.

La leptine est un peptide de 16 kDa, produit du gène *ob* et sécrétée par les adipocytes. Elle est connue pour réguler la satiété et le poids corporel en agissant dans ce cadre comme une hormone sur l'hypothalamus (hormone anorexigène ou anti-obésité). La leptine stimule *in vitro* la différenciation des cellules stromales en ostéoblastes aux dépens du lignage

adipocytaire<sup>(14)</sup>. En revanche, *in vivo*, les souris ob/ob déficientes en leptine sont obèses et ont une masse osseuse plus élevée que les souris non mutées, malgré un hypogonadisme et un hypercortisolisme. Ces résultats laissent suggérer que la leptine inhibe la formation osseuse. De plus, l'administration intracérébro-ventriculaire de leptine diminue la masse osseuse des souris ob/ob qui devient alors identique à celle des souris sauvages<sup>(15)</sup>. Il semble donc que la leptine exerce des effets complexes sur le métabolisme osseux par le biais d'un équilibre entre des effets centraux (inhibiteurs) et périphériques (stimulateurs) de la fonction ostéoblastique.

Enfin, de façon surprenante, la leptine administrée dans le cerveau n'agit pas par voie endocrine mais agit sur le tissu osseux par la voie adrénergique du système nerveux sympathique à travers les récepteurs bêta-adrénergiques des ostéoblastes, démontrant donc la rôle du système nerveux sympathique sur le remodelage osseux<sup>(16, 17)</sup>. D'ailleurs, il a été montré que l'administration de bêta-bloquants augmente la masse osseuse et prévient la perte osseuse liée à l'ovariectomie dans les modèles animaux<sup>(18)</sup>. Cependant, les études évaluant l'effet des bêta-bloquants sur la masse osseuse chez l'homme restent controversées<sup>(19)</sup>.

Enfin, des études plus récentes ont compliqué ce phénomène puisque d'une part, il a été montré que la leptine intervenait également sur la balance RANK-L/OPG et que, d'autre part, le groupe de Gérard Karsenty à Houston a évoqué l'effet de la leptine sur des protéines dites d'horloge (protéines responsables de l'activité circadienne des cellules). Ils ont montré que ces protéines d'horloge, en particulier dans les ostéoblastes, pouvaient moduler l'effet induit par les récepteur bêta-adrénergiques<sup>(20)</sup>. En d'autres termes, les souris KO pour ces protéines d'horloge ont une expression ostéoblastique différente de celles qui ne le sont pas.

### Adipokines

### Effets sur la physiologie osseuse

<b>Leptine</b>	Restaure la croissance osseuse chez les animaux sous restriction calorique. Résultats contradictoires indiquant que la leptine peut stimuler la formation ou la résorption osseuse selon des effets centraux ou périphériques.
<b>Adiponectine</b>	Effet négatif sur la formation osseuse par une stimulation indirecte de l'ostéoclastogénèse via une augmentation de la production de RANK-L et une inhibition de celle d'ostéoprotégérine. Cependant, une suppression des ostéoclastes et une stimulation des ostéoblastes ont aussi été décrites. Chez l'homme, la plupart des études montrent un effet régulateur négatif sur la masse osseuse dans les 2 sexes, en rapport principalement avec une augmentation de la résorption osseuse.
<b>Résistine</b>	Stimule l'ostéoclastogénèse et la prolifération des ostéoblastes. Quelques études montrent un effet délétère sur la DMO au rachis.
<b>Visfatine</b>	Stimule la prolifération et la production de collagène de type I par les ostéoblastes (effet insuline-like). Pas de relation démontrée sur la DMO.
<b>Interleukine 6</b>	Facteur de résorption osseuse. Résultats contradictoires sur la masse osseuse.
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Stimule la résorption osseuse <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> . Stimulation par un effet direct de l'ostéoclastogénèse.

## Rôle des hormones pancréatiques

Les conséquences endocriniennes de l'obésité semblent également intervenir dans cette connexion entre la masse grasse et la DMO. En effet, il est bien connu que l'augmentation de la masse grasse est un facteur d'insulino-résistance, conduisant à une augmentation de la production d'hormones sécrétées par les cellules  $\beta$  pancréatiques (insuline, amyline et prépeptine). Des études expérimentales ont montré que ces hormones exerçaient une action osseuse anabolique en stimulant l'activité ostéoblastique<sup>(11)</sup>.

Une étude clinique semble confirmer cette hypothèse. L'administration pendant 3 mois de rosiglitazone (agent augmentant la sensibilité à l'insuline) diminue le taux sériques des marqueurs de formation osseuse et la DMO à la hanche de 2%<sup>(21)</sup>.

Les molécules de la famille des glitazones semblent aussi agir sur le tissu osseux par la stimulation de certains proliférateurs de peroxisomes.

## Rôle du Peroxisome proliferative activated receptor $\gamma$ 2

Les récepteurs nucléaires activés par les proliférateurs de peroxisomes (PPAR ou peroxisome proliferative activated receptor) appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires d'hormones. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription dont l'activité est modulée par l'interaction avec un ligand spécifique. Il existe 3 types de PPAR,  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , ce dernier étant plus spécifiquement exprimé dans le tissu adipeux. Le PPAR $\gamma$  existe sous 2 formes, nommées PPAR $\gamma$ 1 et PPAR $\gamma$ 2, qui diffèrent par leur extrémité N-terminale. Une étude très récente a permis de démontrer que c'est principalement le PPAR $\gamma$ 2 qui contrôle l'adipogenèse en favorisant la différenciation des cellules stromales en adipocytes plutôt qu'en ostéoblastes<sup>(1)</sup>.

Récemment, Akune et al.<sup>(22)</sup> ont montré dans un modèle murin que la déficience en PPAR $\gamma$ 2 stimule l'ostéogenèse (augmentation *in vitro* de l'ostéoblastogenèse et *in vivo* du volume trabéculaire osseux). De plus, le traitement de souris adulte non diabétiques par la rosiglitazone (agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  utilisé dans le diabète non insulino-dépendant) conduit à une détérioration significative de l'architecture trabéculaire, une diminution de la formation osseuse et une augmentation de l'adiposité médullaire<sup>(23)</sup>.

De même, il existe une augmentation de la moelle osseuse grasseuse chez les souris âgées associée à une augmentation de l'expression de PPAR $\gamma$  et à une diminution de celle de facteurs de différenciation ostéoblastique<sup>(24)</sup>. Au total, chez

les souris, le vieillissement (ou les mécanismes qui accélèrent le vieillissement) aboutissent à une augmentation de l'adiposité médullaire et à une réduction de l'ostéoblastogenèse.

## Redistribution grasseuse

L'équipe de Clifford Rosen a récemment décrit un modèle de souris congéniques (animaux dont le génome ne diffère que par un seul locus du génome d'un des parents) caractérisée par un taux sérique bas d'IGF-1 et ayant une masse osseuse trabéculaire diminuée<sup>(25)</sup>. De façon intéressante, ces souris ont également une infiltration grasseuse de la moelle osseuse et du foie, mais ne sont pas obèses. La formation osseuse est drastiquement réduite, ainsi que le nombre de progéniteurs ostéoblastiques, ce qui suggère un arrêt de la différenciation de la lignée ostéoblastique au profit de la différenciation adipocytaire. La voie PPAR $\gamma$ 2 est aussi activée dans la moelle osseuse de ces souris aboutissant à une augmentation de l'expression de multiples facteurs clés : adiponectine, adiposine, lipoprotéine lipase<sup>(25)</sup>.

Les résultats de ce modèle murin suggèrent donc que la redistribution grasseuse, plutôt que l'adiposité diffuse, serait un meilleur indicateur d'altération de l'ostéoblastogenèse.

## Retentissement osseux de la chirurgie de l'obésité

Le "Roux-en-Y bypass surgery" est proposé outre-atlantique pour le traitement d'obésité morbide (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>). Cette intervention chirurgicale associe une réduction du volume de l'estomac (15-20 ml) et un court circuit gastrique par une anse intestinale montée.

Une récente étude réalisée par une équipe de l'université de Pittsburgh aux Etats-Unis montre qu'une perte osseuse pourrait survenir chez les personnes ayant subi une gastroplastie<sup>(26)</sup>. L'étude a comparé 25 patients opérés en moyenne 11 mois auparavant par laparoscopie avec un bypass gastrique pour obésité morbide à 30 obèses contrôles non opérés. Les sujets étaient appariés pour l'âge, le sexe et le statut ménopausique. Comme attendu, les patients opérés ont plus perdu du poids et plus diminué leur IMC que les contrôles. En revanche, malgré un apport suffisant en calcium et vitamine D, les marqueurs du remodelage osseux (N-télopeptide urinaire et ostéocalcine) étaient plus élevés chez les opérés. Chez 15 patients suivis prospectivement durant 9 mois (perte de poids moyenne = 37  $\pm$  9 kg), la DMO baisse significativement, la diminution atteignant 3.3 % au rachis, 7.8 % à l'extrémité supérieure du fémur (5.5 % au col et 9.3 % au trochanter) et 1.6 % au corps entier.

Dans ce groupe, le N-télopeptide urinaire a augmenté de 174 % à 3 mois et de 319 % à 9 mois.

D'autres études confirment qu'il existe une augmentation de la résorption osseuse et une diminution de la DMO dans l'année qui suit un bypass gastrique pour obésité morbide<sup>(27)</sup>.

Ces effets apparus malgré l'optimisation de l'apport vitamino-calcique sont vraisemblablement en relation avec les conséquences métaboliques bien documentées de cette intervention. Une surveillance à long terme est nécessaire chez ces patients pour connaître leur devenir osseux. Notons cependant pour la DMO qu'il est difficile d'affirmer l'exactitude des mesures densitométriques dans ces conditions d'excès pondéral majeur, où l'intervention est également susceptible de provoquer une hétérogénéité de la composition des parties molles abdominales.

## Conclusions

En dépit des résultats parfois contradictoires des études rapportées dans cette revue, plusieurs conclusions peuvent être tirées. Le poids corporel est l'un des principaux déterminants de la DMO et du risque fracturaire, et il est probable qu'à la fois la masse grasse et la masse maigre contribue à cette relation. La surcharge mécanique seule ne permet pas de fournir une explication satisfaisante, d'où l'hypothèse de l'existence de facteurs métaboliques. Cependant, leur nature et leur implication pathogénique exactes restent encore à préciser. Pour le rhumatologue praticien, le message principal à retenir est qu'il faut éviter de peser trop léger pour optimiser et maintenir la masse osseuse chez les femmes ménopausées. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease : is osteoporosis the obesity of bone ? *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006 ; 2 : 35-43.
- 2- WHO expert committee. Physical status : the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report. Series n° 854. Geneva : WHO, 1995.
- 3- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries : a case-control study. *Lancet* 2005 ; 366 : 1640-9.
- 4- Thomas T, Burguera B. Is leptin the link between fat and bone mass ? *J Bone Miner Res* 2002 ; 17 : 1563-9.
- 5- Schott AM, Cormier C, Hans D, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women : the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 1998 ; 8 : 247-54.
- 6- De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk : a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005 ; 16 : 1330-8.
- 7- Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol* 1997 ; 146 : 287-93.
- 8- Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Frühbeck G. The bone-adipose axis in obesity and weight loss. *Obes Surg* 2008 ; 18 : 1134-43.
- 9- Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, et al. Correlation of obesity and osteoporosis : effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008 ; 23 : 17-29.
- 10- Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002 ; 31 : 547-55.
- 11- Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008 ; 19 : 595-606.
- 12- Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA. The function of adipocytes in the bone marrow stroma : an update. *Bone* 1996 ; 1 : 421-8.
- 13- Cock TA, Auwerx J. Leptin : cutting the fat off the bone. *Lancet* 2003 ; 362 : 1572-4.
- 14- Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999 ; 140 : 1630-8.
- 15- Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay : a central control of bone mass. *Cell* 2000 ; 100 : 197-207.
- 16- Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005 ; 434 : 514-20.
- 17- Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002 ; 111 : 305-17.
- 18- Eleftheriou F, Karsenty G. Régulation de la masse osseuse par la leptine : un contrôle hypothalamique de la formation osseuse. *Pathol Biol (Paris)* 2004 ; 52 : 148-53.
- 19- Levasseur R, Legrand E, Chappard D, Audran M. Central control of bone mass : potential therapeutic implications. *Joint Bone Spine* 2005 ; 72 : 474-6.
- 20- Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell* 2005 ; 122 : 803-15.
- 21- Grey A, Bolland M, Gamble G, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women : a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 1305-10.
- 22- Akune T, Ohba S, Kamekura S, et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 846-55.
- 23- Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004 ; 145 : 401-6.
- 24- Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells : the role of PPAR-gamma 2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell* 2004 ; 3 : 379-89.
- 25- Rosen CJ, Ackert-Bicknell C, Beamer WG, et al. Allelic differences in a quantitative trait locus affecting insulin-like growth factor-I impact skeletal acquisition and body composition. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 255-60.
- 26- Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 1061-5.
- 27- Bell NH. Bone loss and gastric bypass surgery for morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 1059-60.

## RENCONTRES...

### Nouvelle indication pédiatrique d'Orencia®

La **Commission Européenne approuve Orencia®** (abatacept) en association avec le méthotrexate chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérée à sévère (étude AWAKEN).

Orencia® (Bristol-Myers Squibb) est la première d'une nouvelle classe de biothérapie disponible, en association avec le méthotrexate pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active, modérée à sévère chez les enfants de six ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF.

D'après un communiqué de presse de BMS

# Polyarthrite rhumatoïde. Génétique et pathogénie

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

## La révolution génétique fait rage : et maintenant les micro-RNA (mi-RNAs) et l'épigénétique !

Chaque année désormais, sont décelés ou confirmés de nouveaux variants (polymorphismes) de gènes dont la possession favorise la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde (PR). Ces variants codent pour des protéines dont l'effet diffère de celles de la forme plus standard du gène. En résultent des variations surtout *qualitatives* dans le fonctionnement du produit de ces gènes (en particulier des cellules de la réponse immune), ce qui ne suffit pas à induire une pathologie. Il faut en effet que sous l'effet de divers stimuli extérieurs l'expression de ces gènes soit aussi régulée à la hausse. Ce pan *quantitatif* de la génétique est d'analyse plus subtile que celle des variations seulement *qualitatives* des gènes, mais de grands progrès viennent d'être faits à ce sujet, et qui concernent déjà la PR. Pour qu'un gène s'exprime, il faut d'abord que son ADN soit, au sein du noyau, accessible à la machinerie (enzymes, ARNs de transfert...) qui permet d'y transcrire certains tronçons d'ADN (dit ADN codant) en ARN messagers (ARNm). Or, dans chaque chromosome (localisé à la face interne de la membrane nucléaire, à proximité des pores nucléaires), l'ADN est enroulé autour des histones (comme des cheveux autour de bigoudis), et la

manière dont cet enroulement est fait rend plus accessibles à la transcription certains tronçons d'ADN et moins voire pas du tout d'autres tronçons. D'autre part, pour qu'une séquence d'ADN codant pour un ARNm puisse être lue, il faut que la séquence «annonçant» celle-ci en amont de la portion d'ADN à transcrire (sur laquelle vient se fixer la «machine» à transcrire) ne soit pas trop méthylée sur ses résidus cytosines. Si l'ADN codant est masqué par les histones ou trop méthylé, le gène ne sera pas exprimé. Ces variations dans l'accessibilité de l'ADN expliquent la stabilité du phénotype des tissus (par exemple qu'une cellule musculaire reste une cellule musculaire) car, bien que toutes les cellules de l'organisme contiennent un patrimoine génétique complet, elles n'expriment préférentiellement au terme de leur différenciation qu'un pool de gènes plus restreint : ceux les plus «accessibles». La manière dont l'ADN est conformé (enroulement autour des histones, et accessibilité des cadres de lecture) se transmet d'une cellule mère à une cellule fille, lors des divisions cellulaires dans les cellules somatiques.

Les raisons faisant que tel ou tel gène est plus accessible à la transcription pour un type cellulaire donné sont le champ d'étude de l'**épigénétique**. L'épigénétique étudie les processus faisant que cette accessibilité à la transcription est accrue ou diminuée lors de l'embryogenèse, mais aussi lors du remplacement des cellules, lors des

processus tumoraux, ou lors de diverses pathologies, dont les PR. Les mécanismes à l'œuvre sont le plus souvent eux-mêmes génétiques (gènes impliqués dans l'embryogenèse et la différenciation cellulaire par exemple), mais des facteurs exogènes peuvent être impliqués. Des produits chimiques (cancérogènes, etc..) ou des agents infectieux, dont viraux, peuvent par exemple moduler l'accessibilité de certaines portions d'ADN au sein de nos cellules.

L'accessibilité de l'ADN codant à la lecture au sein du noyau n'est toutefois pas le seul moyen de régulation de l'expression sélective de certains gènes seulement pour un type cellulaire ou une cellule donnée. Une fois l'ADN transcrit en ARN-messager, ce dernier doit d'une part gagner le cytoplasme, d'autre part y être «traduit» en protéine. Or cet ARN-messager peut rencontrer divers obstacles s'opposant à cette synthèse finale, dont son «annihilation» par de petits ARNs appelés **micro-RNAs (mi-RNAs)** qui sont des ARN-inverses, c'est-à-dire «anti-sens», capables de s'apparier parfaitement à lui, ceci empêchant sa lecture, et pouvant induire sa dégradation rapide au sein du cytoplasme<sup>(1,2)</sup>. Ces mi-RNAs sont transcrits dans la cellule à partir de segments d'ADN qui avaient par le passé été considérés comme «non-codants», car les séquences nucléotidiques des ARNs correspondants (des mi-RNA) ne peuvent être traduits eux-mêmes en protéines au sein

du cytoplasme (car il s'agit de séquences ARN en «miroir» des ARN-messagers, eux-mêmes illisibles, un peu comme un «mot» à l'envers qui n'a pas de sens).

Depuis leur découverte en 1993, ces mi-RNA font l'objet d'études de plus en plus intéressantes<sup>(1,3)</sup>. En effet, il s'agit d'une part de mécanismes physiologiques de contrôle (et le plus souvent de rétro-contrôle) de l'activité excessive de certains gènes. D'autre part, ces mi-RNA pourraient être utilisés comme procédés thérapeutiques très performants, car ils bloquent de manière à la fois sélective et temporaire l'expression de certains gènes. Les mi-RNA sont d'ailleurs déjà très utilisés dans les modèles animaux pour étudier les conséquences du blocage seulement temporaire de tel ou tel gène, ce que les modèles d'animaux «KO» pour certains gènes ne peuvent permettre de faire<sup>(1)</sup>.

Dans les PR, un excès de production de certains miRNA a été observé par plusieurs auteurs, dont **miR-155** et **miR-146a**, 2 fois plus produits dans les cellules du sang périphérique des PR que chez les contrôles sains<sup>(2)</sup>. Cette sur-production a été aussi notée au sein des synoviocytes des patients<sup>(4)</sup>. Comme miR-146a régule à la baisse la synthèse de 2 facteurs de transcription des voies du TNF (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 : TRAF6) et de l'IL-1 (IL-1 receptor-associated kinase 1 : IRAK-1), responsables à plus de 80% de la production de TNF par les cellules, cet excès de miR-146a (et sans doute d'autres miR comme miR-155) dans le sang ou les tissus des PR traduit une réaction salutaire des cellules pour essayer de contrecarrer l'excès d'inflammation, mais sans y parvenir. De fait, la stimulation de cellules de sujets sains par le TNF induit, en réaction, et en moins d'une heure<sup>(1)</sup>, une production accrue de miR-146a mais surtout de miR-155<sup>(4)</sup>, dont un des rôles est d'inhiber la synthèse excessive de certaines métalloprotéases comme MMP-1 et MMP3 (la stromelysine)<sup>(4)</sup>.

Autrement dit, plus qu'un excès de synthèse de mi-RNAs dans les PR, c'est sans doute plutôt un défaut relatif de synthèse de ces inhibiteurs naturels qui devrait être confirmé dans les études à venir. Pour pouvoir être valablement interprétées, celles-ci devront comparer les niveaux d'expression de ces mi-RNA par type cellulaire, et dans des circonstances (par exemple des niveaux d'inflammation) similaires.

Il a été montré récemment que des virus, dont les virus du groupe herpès (EBV, CMV), celui de l'hépatite C et le VIH synthétisaient également leurs propres mi-RNA. Ces mi-RNAs viraux paraissent en mesure de réguler non seulement la synthèse excessive de certaines protéines virales, mais aussi de perturber la réponse immune de l'hôte humain, en inhibant certains ARNs messagers humains. Nul doute que ce thème de recherche va prendre de l'ampleur dans les années à venir, d'autant que le rôle des micro-RNAs n'est pas que de freiner l'emballement de certains gènes, mais aussi de faire évoluer certains processus cellulaires au fil du temps. Ainsi miR-155, synthétisé par certaines cellules humaines comme les synoviocytes de type fibroblastique des PR sous l'action du TNF, peut d'une part freiner la sécrétion de métalloprotéases, mais infléchir aussi la réponse immune en facilitant la réponse des lymphocytes B, et en particulier des B mémoires<sup>(1)</sup>. Même si ces analyses vont être un peu ardues au début, on peut espérer de ces approches la mise au point d'inhibiteurs encore plus sélectifs de l'inflammation. Les recherches à venir permettront sans doute aussi la mise en évidence de mutations au sein de l'ADN «non codant», aboutissant à la synthèse de mi-RNA moins fonctionnels, c'est-à-dire moins à même de bloquer les processus à l'œuvre dans divers syndromes comme la PR, ceci facilitant l'instauration d'un «cercle vicieux». De telles mutations au sein des tronçons d'ADN initialement considérés comme non-codants (mais dont on sait

maintenant qu'ils codent pour des miRNA) ont déjà été identifiées au sein de certaines cellules cancéreuses<sup>(1)</sup>.

**«La» PR  
n'existerait plus ! et ne  
serait qu'un continuum d'entités  
disparates quant à leur génétique**

Plusieurs auteurs défendent désormais l'idée que les PR avec anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP, mais aussi anticorps de signification proche comme les anti-vimentine citrullinée) ont une pathogénie différente de celle des PR sans anticorps anti-protéines citrullinées<sup>(5)</sup>, que celles-ci aient ou non des facteurs rhumatoïdes (dont les taux baissent beaucoup plus sous anti-TNF-alpha que ceux des anti-CCP)<sup>(6)</sup>. Les PR avec anti-CCP sont en effet associées à la présence de variants des gènes HLA-DR, HLA-DPB1, PTPN22 et C5-TRAF1<sup>(5, 7, 8)</sup>, alors que **les PR sans anti-CCP semblent surtout associées à des polymorphismes d'autres gènes**, dont IRF-5 et STAT-4<sup>(5)</sup>. Comme les mêmes variants génétiques d'IRF-5 et de STAT-4 semblent favoriser aussi la survenue des lupus<sup>(9)</sup> et des maladies de Crohn<sup>(10)</sup>, la nosologie de certaines PR sans anti-CCP pourrait donc être aussi, voire plus, proche des lupus ou des spondylarthrites, que de celle des PR avec anticorps anti-CCP. Iraient bien dans ce sens les données recueillies lors du suivi réalisé par Icen et coll. de 603 PR débutantes sur 15 ans en moyenne : 15% de ces PR avaient alors validé au moins 4 des critères requis pour diagnostiquer un lupus associé à la PR<sup>(11)</sup>. Ceci n'est pas sans incidence pour les études jugeant de l'effet des traitements ou de la morbidité-mortalité associée à «la» PR. En effet, **le risque de mortalité prématurée était deux fois et demi plus élevé dans le sous-groupe des 10% à 15% de «PR» ayant fini par valider les critères des lupus**, les items les plus péjoratifs à ce sujet



étant l'apparition d'une thrombopénie ou d'une protéinurie<sup>(11)</sup>.

En fait, cette vision dichotomique entre PR avec et sans anti-CCP<sup>(5,8)</sup> est elle-même assez simpliste, car on peut aussi noter la présence d'anticorps anti-CCP dans 10% des syndromes de Sjögren<sup>(12)</sup> (soit un tiers des Sjögren avec signes articulaires), voire dans certains lupus. Par ailleurs, des chevauchements existent aussi entre PR et sclérodermies, en particulier chez les 20% de PR développant au fil des années un syndrome de Raynaud secondaire, car la présence de celui-ci est fortement corrélée au développement d'une sclérodactylie<sup>(13)</sup>. Il existe donc sans doute un **continuum entre toutes ces entités**, le profil clinique et biologique des rhumatismes inflammatoires chroniques dépendant de la combinaison de nombreux variants génétiques favorisants, et de l'intervention d'agents d'environnement (virus, bactéries) modulant l'expression de ces gènes<sup>(11)</sup> (cf supra). Le phénotype final résulterait de voies finales assez communes à l'ensemble des patients classés comme «PR» par rapport aux sujets sains ou arthrosiques<sup>(14)</sup>. Toutefois, à l'échelon individuel, chaque polyarthrite activerait un ensemble de gènes sensiblement différents dans ses synoviales<sup>(14)</sup>, en fonction de stimuli exogènes également variables d'une personne à l'autre. Ceci pourrait rendre compte de la difficulté à faire un pronostic précoce à l'échelon individuel, les paramètres cliniques restant à ce sujet encore aussi fiables que les outils biologiques<sup>(15)</sup>. La découverte de nouveaux gènes et la recherche combinée de tous les co-facteurs génétiques favorisants devraient toutefois grandement améliorer la valeur prédictive de ces derniers dans un avenir assez proche. L'idéal serait de pouvoir disposer de «puces» permettant l'étude simultanée d'un grand nombre de gènes, capables de prédire de manière assez fiable quelles thérapies seront les plus appropriées pour un patient donné.

## Bactéries et virus pouvant enclencher ou entretenir la réponse immune excessive

La compréhension de la grande hétérogénéité génétique des PR invite à faire son deuil d'une vision simplissime de la pathogénie des PR faisant jouer à un seul agent infectieux un rôle décisif tant dans son induction que dans son entretien. Il est plus probable que divers stimuli infectieux combinent leurs méfaits au fil du temps, et de manière très variable d'un patient à l'autre, pour induire ou pérenniser les synovites et bursites chroniques de la PR. Le fait qu'une fréquence nettement accrue de génome du **Parvovirus B-19** vienne par exemple d'être encore notée chez 34% de 100 PR versus 6% de 94 contrôles présumés sains<sup>(16)</sup> incite à faire jouer un rôle de co-facteur à ce virus, même s'il n'a été décelé que chez un tiers des patients.

Egalement en faveur de ce scénario, une nouvelle confirmation dans diverses variétés d'arthrites (réactionnelles, mais aussi rhumatoïdes) de la grande fréquence de la **présence d'ADNs microbiens au sein des synoviales** : 68 espèces différentes chez seulement 13 patients avec soit arthrites réactionnelles soit arthrites indifférenciées, et aussi 12 espèces au moins dans 6 synoviales de sujets contrôles avec «seulement» une arthrose<sup>(17)</sup>.

Des différences dans le profil des **flores fécales** ont pareillement été observées entre PR et témoins, avec chez 51 PR une sous-représentation significative de certains germes par rapport à 50 fibromyalgiques : chez les PR, moins de bifidobactéries et de bactéries des espèce *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium rectale*, et *Clostridium coccoïdes*<sup>(18)</sup>.

## L'hétérogénéité génétique et des co-facteurs infectieux présumés rendent compte de la difficulté

à définir ce qu'est une PR, et à optimiser des critères en conséquence, surtout dans les formes débutantes de PR

Les conclusions des travaux de génétique ont donné un coup de vieux certain tant à la conception monolithique de la PR, qu'aux critères dits de classification qui datent désormais de plus de 21 ans, même si ces études de génétique ont dû dialectiquement s'appuyer sur ces critères pour comparer les «PR» aux autres sujets. Ces critères de 1987 ont de nombreux défauts, dont :

- la possibilité de classer les patients selon un mode «liste» ou «format», qui donnent des résultats parfois bien différents<sup>(19)</sup> ;
  - une définition floue de certains items, interprétés de ce fait parfois très différemment selon les auteurs<sup>(19)</sup> ;
  - l'absence de prise en compte des anticorps anti-CCP, qui contraste avec la présence du critère «nodules rhumatoïdes», lequel n'est que très instamment et assez tardivement validé. Ces critères de 1987 n'en sont que plus mal adaptés au contexte des PR débutantes<sup>(20)</sup>, alors que la plupart des études des nouvelles thérapies tendent pourtant à se focaliser sur ce sous-groupe de patients, afin de leur éviter une progression vers des formes plus sévères de la pathologie (concept de «fenêtre d'opportunité» thérapeutique pour enrayer le dérèglement de la réponse immune locale).
- Banal et coll. se sont récemment penchés sur cette problématique en soulignant que **les performances des critères 1987 de la PR étaient nettement moins bonnes dans les polyarthrites débutantes**, avec alors une sensibilité moyenne et une



- 1- Age du patient, à diviser par 50  
→ de 0 à 2
- 2- Sexe : homme = 0 point, femme = 1 point  
→ de 0 à 1
- 3- Atteinte des petites articulations des mains et des pieds = 0.5 point  
→ de 0 à 3.5  
Atteinte symétrique = 0.5 points  
Atteinte des membres supérieurs = 1 point  
Atteinte à la fois des membres supérieurs et inférieurs = 1.5 points
- 4- Intensité (et non durée) de la raideur matinale, évaluée sur une EVA  
→ de 0 à 2  
Supérieure à 26 mm mais inférieure à 90 mm : 1 point  
Supérieure à 90 mm : 2 points
- 5- Nombre d'articulations douloureuses  
→ de 0 à 2  
Au moins 4, mais moins de 11 : 1 point  
11 ou plus : 2 points
- 6- Valeur de la CRP  
→ de 0 à 1.5  
Plus de 5mg/l mais moins de 50mg/l : 0.5 point  
Plus de 50mg/l : 1.5 points
- 7- Présence de facteurs rhumatoïdes : 1 point  
→ de 0 à 1
- 8- Présence d'anticorps anti-CCP : 2 points  
→ de 0 à 2

**Tableau 1 :** score pour prédire si une polyarthrite débutante deviendra une PR (23-24). Le score maximal possible est de 14. La probabilité d'être classé PR au bout d'1 an de suivi est supérieure à 80% si le score est supérieur ou égal à 8. Inversement la probabilité d'être classé PR est inférieure à 90% si le score est inférieur ou égal à 6.

spécificité moyenne de 77 % au mieux<sup>(21)</sup>. L'absence de critères adaptés à ce contexte rend compte de classifications parfois très différentes de mêmes cas de polyarthrites débutantes par différents experts internationaux<sup>(22)</sup>. Ce phénomène souligne l'intérêt qu'il y aurait à valider de nouveaux critères de classification des PR débutantes, malgré la conviction partagée désormais par beaucoup que la PR n'est sans doute qu'un syndrome aux limites floues, et que la tâche est de ce fait rendue encore plus compliquée. Pour ne pas froisser la sensibilité des auteurs américains, des auteurs hollandais, qui avaient déjà tenté de proposer de tels critères construits à partir du suivi de 570 polyarthrites indifférenciées, ont re-formulé leur offre en parlant désormais simplement **d'algorithme de prédiction du développement ultérieur d'une PR chez des patients souffrant de polyarthrites encore inclassées**<sup>(23)</sup>. La validité de cet

algorithme vient d'être confirmée par le suivi à 1 an du devenir de 3 autres populations de polyarthrites débutantes au Royaume-Uni, en Allemagne, et aux Pays-Bas<sup>(24)</sup> (**Tableau 1**). Il ne faut toutefois pas perdre de vue que toute validation de nouveaux critères repose en partie sur un raisonnement circulaire, et que le niveau de sévérité requis pour parler de PR en présence d'une polyarthrite débutante doit très vraisemblablement varier d'un pays à l'autre, voire d'un expert à l'autre, en fonction des habitudes prises<sup>(22)</sup>. Il est par exemple probable que ce seuil soit placé assez bas aux Pays-bas. Ceci pourrait contribuer à expliquer pourquoi dans le suivi de la célèbre étude BEST, de 10% à 20% des patients classés «PR» étaient en rémission et sans traitement au terme de 4 ans de suivi, date à laquelle des érosions n'étaient notées que chez 50 % à 70% des patients selon les bras de traitements initiaux<sup>(25)</sup>. A l'appui de cette impression

les résultats d'une autre étude hollandaise récente rapportant sur un petit échantillon de 21 «PR débutantes» des taux de rémission de 90% à 40 semaines avec comme seul traitement le schéma «COBRA» (méthotrexate + salazopyrine + hydrochloroquine + assauts de cortisone initiaux, relayés par une faible corticothérapie)<sup>(26)</sup>.

## Rupture de tolérance aux résidus citrullinés et autres nouveaux autoantigènes

Les cibles des anticorps les plus spécifiques des PR sont des peptides comportant des résidus citrullinés, c'est-à-dire des fragments de protéines initialement riches en arginine, acide-aminé ayant la propriété de pouvoir être transformé en citrulline, plus basique, en présence de certains enzymes comme PAD2 et PAD4 (peptidyl-dearginases). Diverses protéines citrullinées font partie du club de ces cibles antigéniques reconnues plus spécifiquement par les sérums de PR : **filaggrine citrullinée, fibrinogène citrulliné, vimentine citrullinée, alpha-enolase citrullinée**<sup>(27)</sup>, et **certain peptides citrullinés issus du collagène-II**<sup>(28)</sup>. Si la plupart des patients possédant ces anticorps sont dépistés par les test anti-CCP2, un peu plus de 10% des PR n'ayant pas d'anti-CCP2 ont bien des anti-vimentine citrullinées, qui n'est toutefois pas un meilleur marqueur, car, inversement, un peu plus de 10% des patients avec anti-CCP2 n'ont pas d'anti-corps anti-vimentine citrullinée, si bien qu'il faudrait idéalement réaliser les 2 tests pour augmenter un peu le pourcentage de PR avec anticorps anti-protéines citrullinées<sup>(29)</sup>. Comprendre les mécanismes induisant cette rupture de tolérance (pour la réponse B, et sans doute aussi la réponse T), et la

spécificité de celle-ci pour la PR, serait une grande avancée.

**Auger et coll.** ont identifié 2 nouveaux auto-antigènes qui paraissent également très spécifiques des PR : la molécule BRAF (kinase de la voie MAP-kinase) et **PAD4**<sup>(30)</sup>, qui n'est autre que l'enzyme peptidyl-déarginase induisant la citrullination des protéines porteuses d'une arginine au sein de divers tissus, dont la synoviale. Ceci a été confirmé par 2 autres travaux dans lesquels 40% des PR avaient des anticorps anti-PAD4<sup>(31,32)</sup>, et qui ont aussi conclu à une plus grande sévérité de ce sous-groupe de PR.

Ces observations suggèrent qu'une ou des peptidyl-déarginase(s) doit ou doivent, comme leurs substrats (des protéines riches en arginine), être sans doute présentée(s) de manière anormale aux cellules B et/ou T. L'hypothèse de l'implication de peptidyl-déarginases bactériennes (en particulier celle de *Porphyromonas gingivalis* ou d'autres bactéries de la sphère oro-buccale) a été évoquée depuis plusieurs années<sup>(33)</sup> pour rendre compte de la rupture de tolérance aux résidus citrulinés, qui pourrait cadrer encore mieux avec la rupture de tolérance à PAD4.

**Lundberg et coll.** ont de plus récemment confirmé la fréquence des réactions croisées entre les anticorps anti-énolase citrullinée de *Porphyromonas gingivalis* et les anticorps anti-énolase citrullinée humaine, retrouvés chez la moitié environ des PR avec anticorps anti-CCP<sup>(34)</sup>.

Pour expliquer la très bonne spécificité des anticorps anti-peptides citrulinés pour les PR, il a d'abord été supposé que le processus de citrullination était spécifique des synoviales et/ou des liquides articulaires rhumatoïdes. Ceci n'est pas exact. En effet, il a été confirmé à plusieurs reprises que de nombreuses protéines, dont l'alpha-énolase, pouvaient être citrulinées dans la synoviale ou le liquide articulaire

d'autres pathologies comme les spondylarthrites, du fait sans doute de la présence très banale des enzymes PAD2 et PAD4 dans toutes les synoviales, y compris lors des poussées d'arthrose<sup>(35)</sup>.

La présence de protéines citrulinées a par ailleurs été démontrée dans beaucoup d'autres tissus que la synoviale, dont le cerveau dans le contexte des modèles animaux de scléroses en plaques<sup>(36)</sup>, la rupture de tolérance aux protéines citrulinées s'étendant au fur et à mesure de l'aggravation des pathologies, et expliquant que de nombreuses protéines citrulinées soient finalement reconnues<sup>(36)</sup>.

Enfin, même si des anticorps dirigés contre des fragments de collagène-II citrulinés peuvent être notés dans près de 50% des PR avec anti-CCP<sup>(28)</sup>, les cibles préférentielles des anti-CCP dans les articulations pourraient rester le **fibrinogène citrulliné**<sup>(37)</sup> et la **vimentine citrullinée**<sup>(27)</sup>, c'est-à-dire des cibles non spécifiques des articulations, du fibrinogène citrulliné ayant de plus été retrouvé au sein des complexes immuns circulants de la moitié des PR avec anti-CCP<sup>(37)</sup>. Le fait que le fibrinogène citrulliné ne soit pas reconnu par les anticorps anti-CCP retrouvé à faible taux chez les parents sains de PR<sup>(27)</sup> ne suffit toutefois pas à prouver que ce fibrinogène citrulliné soit forcément la molécule ayant induit la rupture de tolérance, et il n'est pas certain non plus que cette rupture de tolérance soit un phénomène décisif dans la physiopathologie des lésions, car, à la différence du collagène-II citrulliné<sup>(28)</sup>, le fibrinogène citrulliné peut être décelé dans beaucoup d'autres tissus que les synoviales, qui ne sont pourtant pas affectés cliniquement lors des PR.

Il a ensuite été émis l'hypothèse que la rupture de tolérance aux protéines citrulinées, dont le fibrinogène ou le collagène II citrulliné, survenaient électivement dans les synoviales rhumatoïdes du fait de la création au sein de celles-ci de structures équivalentes sur le plan

fonctionnel à des centres germinatifs de ganglion. Ces centres germinatifs sont en effet nécessaires à la maturation de la réponse B de forte affinité (c'est-à-dire à l'apparition d'auto-anticorps d'isotype IgG).

Compte tenu de l'hétérogénéité génétique des PR, et de la dichotomie proposée entre PR avec et sans anti-CCP, il aurait été confortant de retrouver une forte corrélation entre l'aspect histologique des synoviales des premières et des secondes, et plus précisément entre la possession de centres germinatifs et la présence d'anti-CCP (qui sont avant tout des IgG, à la différence des facteurs rhumatoïdes qui sont avant tout des IgM).

En fait, Thurlings et coll. n'ont pu confirmer cette hypothèse, et n'ont remarqué des centres germinatifs que chez 31 % des 103 PR dont les synoviales avaient pourtant été biopsiées de manière dirigée sous arthroscopie<sup>(38)</sup>. Ces patients n'avaient par ailleurs pas de signes cliniques plus sévères, même si leurs VS et CRP étaient un peu plus élevées, et que l'inflammation paraissait plus marquée à l'échelon histologique (expression accrue de TNF)<sup>(38)</sup>. Il est donc possible que la rupture de tolérance à l'encontre des peptides citrulinés ne se fasse pas seulement au sein des synoviales, mais soit aussi initiée ou entretenue dans d'autres tissus que la synoviale, dont peut-être la moelle osseuse sous-chondrale, assez riche en centres germinatifs.

Il est également possible que cette rupture de tolérance traduise aussi un **défaut de contrôle de la part de lymphocytes T régulateurs (voire de clones B régulateurs)** spécifiques des résidus citrulinés. Comme les lymphocytes T régulateurs naturels sont sélectionnés dans la médullaire thymique autour des **corpuscules de Hassall** qui contiennent de grandes quantités de filaggrine citrullinée (et des fragments Fc des immunoglobulines, cibles des facteurs rhumatoïdes), il a été émis l'hypothèse que la sélection

de certains T régulateurs spécifiques de ces cibles antigéniques pourrait être défectueuse depuis l'enfance chez les patients développant ensuite une PR<sup>(40)</sup>. Cette proposition pourrait cadrer avec l'observation faite récemment que l'on trouve des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-CCP chez près de 50% des **enfants affectés d'une trisomie 21**<sup>(41)</sup>. En effet, la maturation du thymus, et en particulier des corpuscules de Hassall, est très défectueuse chez ces enfants. Comme la plupart des trisomiques ne développent pas de PR ultérieurement, ce «modèle naturel» d'apparition de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps anti-CCP suggère que la rupture de tolérance aux résidus citrullinés n'est une raison ni nécessaire ni suffisante à l'induction d'une PR, comme le confirment aussi le fait que certaines PR sans anti-CCP peuvent

détruire autant que les PR avec anti-CCP, et le fait que des taux faibles d'anti-CCP peuvent aussi être observés chez 20% des parents sains de personnes souffrant de PR, ou être présents des années avant le début clinique d'une PR<sup>(27)</sup>. Pourquoi une PR se développe, il faut donc sans doute une série de stimuli (infectieux, dont des bactéries possédant des peptidyl-déarginases capables de citrulliner leurs protéines) pour que la rupture de tolérance se propage à des protéines citrullinées comme la vimentine citrullinée ou le fibrinogène citrulliné, et que des synovites se pérennisent, mais peut-être, voire sans doute, pour d'autres raisons que la seule rupture de tolérance à l'égard de certaines protéines citrullinées de la synoviale, dont peut-être une carence en certains clones T régulateurs naturels assez

spécifiques des articulations, mais insuffisamment sélectionnés durant la gestation et l'enfance dans la médullaire thymique des futurs patients<sup>(40)</sup>.

Une **autre cause de positivité des anti-CCP** (et des FR) doit en tout cas être bien connue des rhumatologues. Kakumanu et coll. ont en effet mis en évidence des taux faibles mais significatifs d'anti-CCP chez 37% des patients d'une série japonaise souffrant de **tuberculose pulmonaire**<sup>(42)</sup> : il ne faut bien sûr pas instituer de traitement par anti-TNF alpha dans ce contexte, en particulier lorsque la tuberculose induit des signes articulaires pouvant en imposer pour une PR débutante (rhumatisme de Poncet). ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références sur demande

## La seringue « réciproque »

JEAN-MARIE BERTHELOT - Service de Rhumatologie, CHU Nantes

La seringue « réciproque » (reciprocal syringe), ou : comment aspirer du liquide articulaire avec une seule main (l'autre tenant, par exemple, une sonde d'échographie) ? Il n'est pas facile, voire impossible, de ponctionner une articulation avec une seule main, et il faut d'ordinaire que l'opérateur tienne d'une de ses mains

la seringue pour maintenir l'aiguille dans le site idéal de ponction, tandis que l'autre tire sur le piston pour aspirer le liquide articulaire.

Une seringue d'un genre nouveau avait déjà été présentée aux congrès de l'ACR 2006 et 2007 <sup>(1-2)</sup>, et a fait l'objet de plusieurs posters au congrès de l'ACR 2008 <sup>(3-10)</sup>, qui pourrait intéresser les rhumatologues, mais aussi d'autres spécialistes, dont les radiologues.

Elle comporte en effet 2 chambres où coulissent 2 pistons (Figure 1), lesquels sont reliés entre eux par un fil en plastique solide (Figure 2). De ce fait, quand on pousse sur l'un des pistons, l'autre monte et vice versa (Figures 3 et 4).

L'un des pistons coulisse dans la chambre « principale », graduée et munie à son extrémité d'une aiguille, et l'autre, dans la chambre « factice », qui est bien sûr ouverte à son extrémité, et ne communique pas avec la chambre principale.

Cette seringue « réciproque » permet donc d'aspirer du liquide en poussant avec le pouce sur le piston controlatéral à la seringue portant l'aiguille. Ceci laisse l'autre main libre pour tenir une sonde d'échographie, pour maintenir l'articulation en position, ou pour repousser le liquide synovial sous l'aiguille. Par ailleurs, le pouce « pousseur » n'a qu'un faible chemin à parcourir pour aller d'un piston à l'autre,

ce qui permet de ne presque pas bouger la seringue, et donc l'aiguille.

Il est en effet possible d'injecter aussi un liquide (par exemple quelques mls d'un dérivé corticoïde, d'un anesthésique ou d'un hyaluronate, préalablement aspirés dans la chambre principale en poussant sur le piston « secondaire ») en poussant sur le piston



Figure 1 : Seringue à 2 chambres dans lesquels coulissent 2 pistons.

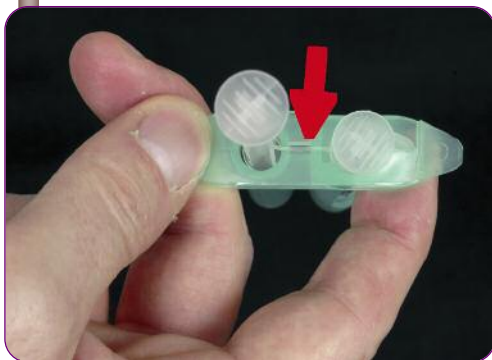
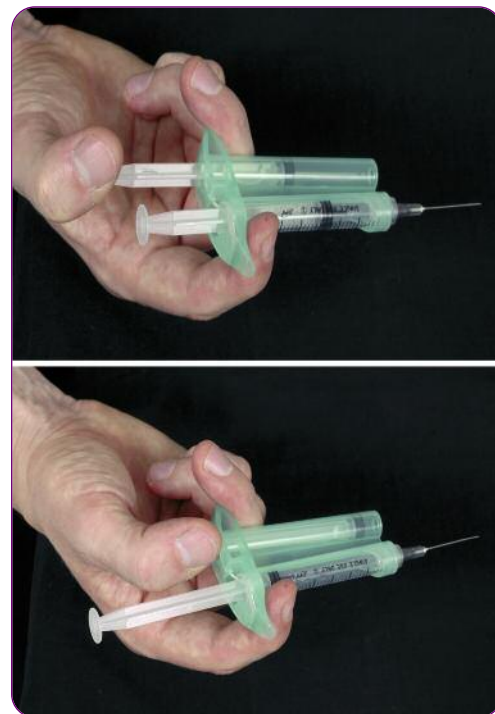
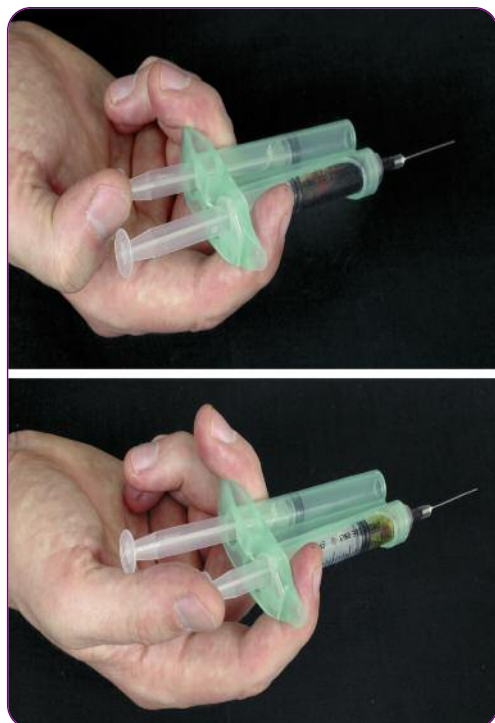


Figure 2 : Un fil en plastique solide relie les 2 pistons.



Figures 3 et 4 : La poussée sur l'un des pistons entraîne la montée de l'autre et vice-versa.



Figures 5 et 6 : Infiltration utilisant la seringue réciproque.

“principal”. Ceci permet, avec une seule main, de vérifier un bon retour de liquide synovial, en poussant sur le piston “secondaire”, puis, une fois le retour de liquide vérifié, de procéder à l’infiltration de corticoïdes en poussant sur le piston “principal” (Figures 5 et 6).

Selon les promoteurs de son usage, et au terme de plusieurs études randomisées mais ouvertes testant ce type de seringues versus d’autres, le recours à ce dispositif, en diminuant la mobilisation de l’aiguille durant le geste<sup>(2)</sup>, procurerait moins de douleurs lors des infiltrations<sup>(4, 8-10)</sup> (par exemple baisse de 60% lors des infiltrations des genoux)<sup>(6-7)</sup>. De surcroît, ce type de seringue permettrait plus facilement d’injecter un anesthésique puis d’effectuer une arthrocentèse sans avoir à repiquer le patient<sup>(3)</sup>.

Elle permettrait aussi un plus grand nombre d’injections intra-articulaires, et donc une meilleure efficacité des

gestes infiltratifs<sup>(7)</sup>. Enfin ce type de seringue diminuerait de 40% la probabilité d’un retour sanguin lors de l’aspiration précédant une injection<sup>(5)</sup>, et peut-être en conséquence la fréquence (heureusement déjà très faible) des syndromes d’intolérances précoces aux injections, comme les rares mais impressionnants syndromes de Tachon<sup>(11)</sup>.

Ce matériel a reçu l’approbation de la FDA en 2005, et est commercialisé aux USA par la firme AVANCA (Avanca Medical Devices Inc, 600 Central Avenue SE, Suite 232, Albuquerque, NM 87102, USA. Numéro vert aux USA: (1) 877.782.2622.

Il est en attente d’une validation par les autorités européennes de santé (marquage CEE), et son prix n’a pas encore été communiqué. ■

Conflits d’intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Nunez SE, Draeger HT, Sibbitt Jr WL, et al. Intra-articular hyaluronate and corticosteroid injection therapy with the reciprocating procedure device. ACR 2006, Abstract 1659.
- 2- Michael Jr AA, Johnson CR, Park KS, et al. Does syringe size matter in physician-performed procedures, including arthrocentesis? ACR 2007, Abstract 1672.
- 3- Johnson CR, Park KS, Moorjani GR, Michael AA, Sibbitt Jr WL, Bankhurst AD. Should local anesthesia be used with arthrocentesis and joint procedures? ACR 2008, Abstract 345.
- 4- Michael AA, Johnson CR, Park KS, Moorjani GR, Sibbitt WL, Bankhurst AD. Does syringe size matter in physician-performed procedures, including arthrocentesis. ACR 2008, Abstract 1672.
- 5- Moorjani GR, Park KS, Michael AA, Johnson CR, Sibbitt Jr WL, Bankhurst AD. Does pain during physician-performed syringe and needle procedures indicate trauma to patient tissues? ACR 2008, Abstract 736.
- 6- Michael AA, Peisajovich A, Moorjani GR, Park KS, Sibbitt Jr WL, Bankhurst AD. A randomized controlled trial of anatomic approach and syringe device for intraarticular injection of the knee. ACR 2008, Abstract 1532.
- 7- Peisajovich A, Michael AA, Sibbitt RR, Band PA, Sibbitt Jr WL, Bankhurst AD. Improving the outcomes of intraarticular procedures : the synergy of direct ultrasound guidance and the reciprocating procedure device. ACR 2008, Abstract 1238.
- 8- Michael AA, Band PA, Peisajovich A, Park KS, Sibbitt Jr WL, Bankhurst AD. Device-based approaches to improve the safety and effectiveness of local injection therapy for osteoarthritis : a randomized controlled trial. ACR 2008, Abstract 862.
- 9- Michael AA, Schellinger E, Moorjani GR, Peisajovich A, Sibbitt Jr WL, Bankhurst AD. Corticosteroid injection of the carpal tunnel using safety technologies : a randomized control trial. ACR 2008, Abstract 1533.
- 10- Peisajovich A, Park KS, Michael AA, Sibbitt Jr WL, Bankhurst AD. A randomized controlled trial of local anesthesia for arthrocentesis and joint injections. ACR 2008, Abstract 1534.
- 11- Berthelot JM, Tortellier L, Guillot P, Prost A, Caumon JP, Glemarec J, Maugars Y, pour la Société de Rhumatologie de l’Ouest (SRO). Tachon’s syndrome (suracute back and/or thoracic pain following local injections of corticosteroids). A report of 318 French cases. Joint Bone Spine 2005 ; 72 : 66-8.

## RENCONTRES . . .

### Nouveauté ENBREL® : le stylo pré-rempli MYCLIC® 50 mg

Le nouveau stylo MYCLIC® 50 mg est indiqué dans le traitement de la **PR**, du **rhumatisme psoriasique**, de la **spondylarthrite ankylosante** et du **psoriasis en plaques de l’adulte ou de l’enfant** de plus de 8 ans. Ce nouveau dispositif vient ainsi compléter la gamme déjà existante, pour l’auto-injection d’ENBREL®, aux côtés des seringues pré-remplies (disponibles en dosages 25 mg et 50 mg). Il est :

- **Simple** : une injection en 4 étapes.
- **Sûr d’utilisation** : une sécurité pour empêcher les déclenchements accidentels et une protection de l’aiguille.
- **Fiable** : 2 clics pour confirmer le début et la fin de l’injection.

D’après un communiqué de presse de Wyeth



# Calcium et ostéoporose

## Confrontation

### La place du calcium dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose

**PATRICE FARDELLONE**  
Service de Rhumatologie,  
CHU Amiens Nord, Amiens

L'intérêt du calcium, qu'il soit d'origine alimentaire ou pharmacologique, dans la prise en charge de la maladie ostéoporotique est toujours débattu malgré une littérature scientifique abondante. Néanmoins, l'intérêt du calcium à différents moments de la vie ou de l'histoire « naturelle » de la maladie ostéoporotique est démontré. Nous allons les aborder successivement.

### Le calcium alimentaire et la prévention primaire de l'ostéoporose : optimisation et maintien du capital osseux

Dans de nombreux pays les autorités de santé ont proposé des apports nutritionnels conseillés (ANC) pour de nombreux aliments, nutriments, vitamines ou oligo-éléments dans une optique de maintien de la bonne santé par l'évitement des troubles liés à une carence ou même à une surcharge. Les ANC en calcium sont des apports de sécurité visant à couvrir les besoins de la quasi-totalité de la population. Il s'agit d'un concept de santé publique plus que clinique, basé sur des notions de probabilités et sur le principe suivant lequel, puisque le besoin n'est pas bien connu au niveau de chaque individu,

l'apport qui doit être conseillé à chacun doit être assez élevé pour que les besoins de tous, notamment des individus les plus exigeants, aient le maximum de chances d'être couverts.

Ces ANC ont été calculés par la méthode de « l'évaluation factorielle » selon plusieurs étapes : définitions et calcul des besoins nets selon les états physiologiques, coefficient d'absorption réelle (CAR) et besoin nutritionnel moyen (BNM).

Les besoins nets selon les états physiologiques répondent aux définitions et calculs suivants :

- **Entretien** = pertes endogènes inévitables
- **Croissance** = formation du capital osseux
- **Gestation** = minéralisation du fœtus
- **Allaitement** = calcium du lait

Le CAR exprime la capacité d'absorption potentielle de l'intestin.

Le BNM est égal au produit : somme des besoins nets x 100/CAR.

La formule finale obtenue s'énonce :  $ANC = BNM + 2 \text{ écarts-types (environ } + 30 \%)$ .

#### ANC en France (ANC 2000, AFSSA- CNERNA)

Populations concernées	Apports conseillés (mg par jour)
Garçons 10-18 ans	1200
Filles 10-18 ans	1200
Hommes avant 65 ans	900
Femmes avant 55 ans	900
Hommes après 65 ans	1200
Femmes après 55 ans	1200
Très âgés en institution	1200

L'optimisation des apports en calcium est particulièrement importante durant la constitution du squelette. C'est ainsi qu'un enrichissement du régime en calcium chez des jeunes filles et des garçons pré-pubères a permis en 1 an une augmentation significative du contenu minéral osseux (CMO)<sup>(1)</sup> et de la densité minérale osseuse (DMO)<sup>(2)</sup>. Ces données ont également été démontrées lors d'études de supplémentation chez des jumeaux pour diminuer les variations liées aux différences de patrimoine génétique. Cet effet n'était encore une fois observé qu'avant la puberté<sup>(3, 4)</sup>.

De façon intéressante, il existe chez les enfants une interaction positive entre la supplémentation calcique et l'activité physique sur le contenu minéral osseux et l'épaisseur corticale<sup>(5)</sup>.

### Calcium et prévention de la Première fracture

Le rôle du calcium dans la prévention des fractures ostéoporotiques, notamment périphériques, a fait depuis longtemps l'objet de nombreux travaux, comme la célèbre et déjà ancienne étude épidémiologique de Matkovic<sup>(6)</sup>, qui avait mis en évidence une incidence annuelle des fractures proximales du fémur plus importante chez les hommes et les femmes dans celle des 2 régions de l'ex-Yougoslavie dans laquelle les apports alimentaires en calcium étaient plus élevés. Par la suite, d'autres nombreuses études<sup>(7)</sup> sont venues corroborer ces observations. Elles retrouvent le plus souvent une relation positive entre les apports alimentaires



de calcium et l'os : augmentation de la masse osseuse ou freination de la perte osseuse suivant les situations physiologiques, diminution du nombre de fractures<sup>(8)</sup>.

Les études d'intervention sont plus convaincantes, car elles permettent d'établir un lien de causalité dans la relation entre l'augmentation des apports en calcium (alimentaire ou médicamenteux) et la perte osseuse ou le risque de fractures. Là encore, les études mettant en évidence un effet positif sont plus nombreuses que celles qui ne montrent aucun lien<sup>(9)</sup>. Cet effet bénéfique vis à vis des fractures périphériques est particulièrement important chez les sujets âgés, à condition que le traitement soit pris.

### ■ Calcium et prévention secondaire des fractures

Le calcium est-il toujours efficace, seul ou associé à la vitamine D, lorsque une 1<sup>ère</sup> fracture s'est déjà produite, signe que l'ostéoporose est sévère ? L'étude RECORD (*Randomised Evaluation of Calcium OR Vitamin D*) apporte une réponse clairement négative à cette question<sup>(9)</sup>. Cette constatation de l'inefficacité du calcium seul est étayée par plusieurs études et méta-analyses. En d'autres termes, en cas d'antécédent fracturaire, le calcium devra être systématiquement associé à un traitement anti-fracturaire spécifique, bisphosphonate ou autre.

### ■ Faut-il systématiquement prescrire du calcium en même temps qu'un traitement anti-ostéoporotique ?

Tous les traitements anti-ostéoporotiques ont été validés lors des études princeps en association avec du calcium et le plus souvent de la vitamine D. Les recommandations de l'AFSSAPS reprennent à leur compte ces notions

(AFSSAPS. Traitements médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Argumentaire court. Actualisation octobre 2004) et énoncent que « Les apports recommandés doivent toujours être assurés lors de l'administration des traitements de l'ostéoporose, au mieux par l'alimentation, à défaut par un apport médicamenteux ». Ces mises en garde sont d'autant plus justifiées que d'une part les patients participant aux études princeps avaient en moyenne des apports alimentaires en calcium insuffisants et que, d'autre part, lorsque une supplémentation calcique est mise en place, ce qui ne représente que la moitié des patients, elle est fréquemment arrêtée dès la 1<sup>ère</sup> année.

Enfin, l'étude ICARO (*Incidence and Characteristics of non-Responders in Osteoporosis*) a montré qu'une des causes de la récurrence fracturaire sous traitement était l'absence de supplémentation calcique associée<sup>(10)</sup>.

### ■ Conclusion

En conclusion, le calcium est un nutriment essentiel pour maintenir un état de bonne santé osseuse alors que le statut nutritionnel du calcium (comme celui de la vitamine D) est souvent insuffisant dans la population générale et ostéoporotique des pays industrialisés. Les études de supplémentation en calcium montrent le plus souvent un effet bénéfique sur l'acquisition et le maintien de la masse osseuse, la réduction de la perte osseuse et la réduction de l'incidence des fractures. Ce bénéfice est plus net quand calcium et vitamine D sont associés. Les femmes sont peu motivées pour augmenter leurs apports alimentaires en calcium, même après diagnostic d'ostéoporose ou fracture, avec de plus une mauvaise adhésion à une supplémentation pharmacologique de calcium à long terme. Malgré tous les effets positifs à mettre au compte du calcium, le combat est loin d'être gagné d'avance. ■

Conflits d'intérêts :

Consultant pour Candia, Procter, Aventis, Amgen, Roche, GSK, Amgen, Novartis ;  
Orateur occasionnel pour : Procter, Aventis, Amgen, Roche, GSK, Amgen, Novartis.

### ▶▶▶▶ A retenir

L'insuffisance d'apports alimentaires en calcium est fréquente.

La persistance d'un traitement par le calcium pharmaceutique est mauvaise. La prescription de calcium pharmaceutique doit être systématique chez la femme ménopausée prenant un traitement anti-ostéoporotique si les apports quotidiens en calcium sont inférieurs à 1200 mg/j.

L'efficacité du calcium est optimale quand le statut en vitamine D est correct (25OHD  $\geq$  30ng/ml).

### RÉFÉRENCES

- 1- New S., Bonjour JP, Eds. *Nutritional aspects of bone health*. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry 2003 : 111-27.
- 2- Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, Rizzoli R. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 1287-94.
- 3- Johnston CC Jr, Miller JZ, Zlemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 82-7.
- 4- Zlemenda CW, Peacock M, Hui S, Zhou L, Johnston CC. Reduced rates of skeletal remodeling are associated with increased bone mineral density during the development of peak skeletal mass. *J Bone Miner Res* 1997 ; 12 : 676-82.
- 5- Specker B, Binkley T. Randomized trial of physical activity and calcium supplementation on bone mineral content in 3- to 5-year-old children. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 885-92.
- 6- Matkovi V, Kostial K, Simonovi I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BE. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979 ; 32 : 540-9.
- 7- Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture : 14-year prospective population study. *Lancet* 1988 ; 2 : 1046-9.
- 8- Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich AJ. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *Am Coll Nutr* 2001 ; 20 : 239-46.
- 9- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA ; RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 1621-8.
- 10- Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, Agnusdei D, Iori N, Nuti R ; ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment : the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : 1565-70.

## Faut-il systématiquement prescrire du calcium en même temps qu'un traitement anti-ostéoporotique ? NON

CLAUDE RIBOT

Centre de Ménopause et Maladies Osseuses Métaboliques, Hôpital Paule de Viguier, Toulouse

L'association de sels de calcium à un traitement anti-ostéoporotique est une pratique médicale courante. Cette association doit-elle être systématique ? Si nous voulons nous en tenir strictement à cette question et considérer, a priori, que les patients qui vont être traités ne sont pas carencés en vitamine D, il est clair que cette association est une pratique qui repose plus sur l'habitude que sur des preuves indéniables de son utilité. Certes, l'adjonction de calcium obéit à une apparente logique, puisque le traitement de l'ostéoporose concerne une pathologie définie par une fragilité osseuse et intéresse surtout une population féminine entretenue dans le mythe d'apports nutritionnels en calcium insuffisants. « Manger plus de calcium pour avoir des os plus solides » est un message simple, facile à promouvoir dans le grand public, et du reste largement diffusé. Cependant, si effectivement, un apport nutritionnel en calcium correct est nécessaire à une bonne santé osseuse, un surplus n'est ni forcément utile ni forcément souhaitable. Et des données épidémiologiques récentes ont par exemple attiré l'attention sur la relation entre l'utilisation de suppléments calciques (associés ou non à la vitamine D) chez des femmes ménopausées de âgées de 52 à 62 ans et l'augmentation de la mortalité cardio-vasculaire<sup>(1)</sup>.

### Trois éléments essentiels

La question des suppléments calciques, c'est-à-dire de l'utilisation de sels de calcium par voie orale, ne saurait être envisagée sans différents rappels concernant 3 éléments essentiels : l'absorption intestinale du calcium, les apports nutritionnels conseillés (ANC) en calcium et la définition d'un apport « adéquat » en calcium.

»»»»

#### L'absorption intestinale du calcium

**L'absorption intestinale du calcium résulte d'un processus actif, vitamine D-dépendant, quantitativement limité, portant au mieux sur environ 30% de la quantité apportée, saturable, et d'un processus de diffusion passive, surtout au niveau colique.**

L'importance relative de ces 2 processus reste discutée<sup>(2)</sup>. Cependant, après un apport calcique, la quantité de calcium absorbé au niveau intestinal est relativement faible et n'augmente pas au prorata de la quantité apportée. Ainsi, Sheik et coll.<sup>(3)</sup> avaient montré que chez l'adulte jeune, en cas d'augmentation de l'apport calcique de 502 à 1071 mg/j, l'absorption totale n'augmente que de 165 à 329 mg/j. En cas d'apport insuffisant (en pratique inférieur à 300 ou 400 mg/j), chez le sujet normal, une régulation hormonale fine intervient pour accroître, via une augmentation de la synthèse de la 1.25 dihydroxy-vitamine D3, la capacité d'absorption intestinale et rétablir l'homéostasie calcique. Ce processus peut être pris en défaut, dans différents états pathologiques et chez le sujet âgé du fait du vieillissement de la muqueuse intestinale, de la diminution de ses capacités fonctionnelles d'absorption et de l'insuffisance latente en vitamine D. Dans ces situations, une augmentation des apports, alimentaires ou médicamenteux, est légitime. En revanche, chez le sujet normal ayant un apport nutritionnel correct, c'est-à-dire

en pratique consommant normalement des produits laitiers, l'addition de sels de calcium ne modifiera pas de façon significative la quantité de calcium absorbé et donc disponible pour l'organisme.

»»»»

#### Les apports nutritionnels conseillés en calcium

**Les ANC en calcium sont par définition surévalués.** Le concept d'ANC répond à un objectif de santé publique, celui de couvrir les besoins de 97.5% de la population quel que soit son état de santé. Ces ANC, souvent établis de façon empirique, se situent donc par principe 20% à 25% (2 écart-types) au-dessus d'une ration moyenne, elle-même assez grossièrement estimée d'après des enquêtes alimentaires. Il est évident que la comparaison des apports alimentaires moyens en calcium d'un individu à ces ANC théoriques ne peut qu'entretenir cette idée fausse d'apports insuffisants et de la nécessité de suppléments systématiques.

»»»»

#### La définition d'un apport « adéquat » en calcium

**Enfin, il n'existe pas de consensus sur la définition d'un apport « adéquat » en calcium.** Les ANC en calcium sont assez diversement appréciés selon les populations. Si aux USA, un apport calcique entre 1000 et 1500 mg/j est recommandé chez l'adulte en fonction de l'âge et du statut gonadique, au Royaume-Uni, une dose de 700 mg/j est considérée comme suffisante pour tous, et le seuil minimum a été fixé à 400 mg/j. Un rapport de l'OMS estimait en 2003<sup>(4)</sup> le besoin minimum des populations entre 400 à 500 mg/j. Dans une étude récente, basée sur des études métaboliques, Hunt et coll.<sup>(5)</sup> ont établi, chez l'adulte sain, que la balance calcique était équilibrée avec un apport moyen de calcium de 9.4 mg/kg/j.

Dans ces conditions, quel avantage (ou quel inconvénient) un apport systématique de calcium pourrait apporter à un traitement de l'ostéoporose, au plan de son efficacité, de sa tolérance et de son observance ?

### ■ Efficacité

Le calcium est un agent anti-ostéoclastique faible et il a pu être montré que l'administration nocturne (23h) de 1000 mg/j de citrate de calcium pendant 14 jours chez des femmes jeunes pourrait diminuer légèrement l'excrétion urinaire de marqueurs de la résorption, alors qu'une administration diurne serait sans effet<sup>(6)</sup>. Cependant l'administration de calcium seul, chez des femmes récemment ménopausées, ne peut prévenir la perte osseuse vertébrale comme l'avaient montré Dawson-Hughes et coll.<sup>(7)</sup> dans un essai contrôlé. Dans cette étude, la perte osseuse, en cas de supplément calcique, était simplement moins rapide que chez les femmes qui avaient un apport alimentaire moyen inférieur à 400 mg/j et qui étaient ménopausées depuis plus de 6 ans. Par ailleurs, plusieurs méta-analyses récentes et des essais randomisés de grande taille<sup>(8,9)</sup> ont bien montré que l'administration de calcium seul (sans vitamine D) n'avait pas d'effet significatif sur l'incidence des fractures ostéoporotiques, sauf peut-être chez le sujet âgé institutionnalisé<sup>(9)</sup>.

Pour autant, peut-on dire que le calcium aura un effet additif sur la freination de la résorption osseuse des médicaments anti-ostéoclastiques ? En fait, ce concept d'effet additif potentiel repose sur de rares études déjà anciennes sur le THS, dans lesquelles il avait été montré que, chez des femmes récemment ménopausées recevant des suppléments calciques, une dose plus faible d'estrogène conjugué équin (soit 0.325 mg de Premarin®) avait le même effet sur la résorption osseuse que la dose classique de 0.625 mg<sup>(10)</sup>.

Pour les médicaments anti-ostéoclastiques actuels tels les SERMS et surtout les bisphosphonates, nous ne disposons en fait d'aucune donnée validée permettant de répondre à cette question, puisque l'efficacité de ces médicaments tant sur la perte osseuse que sur l'incidence des fractures a été évaluée dans le cadre d'essais randomisés dans lesquels les 2 groupes (traité et placebo) recevaient le même supplément vitamino-calcique. Il apparaît cependant peu probable, surtout pour les bisphosphonates, que l'effet déjà puissant de ces molécules sur la résorption osseuse puisse être significativement majoré par du calcium. Avec les traitements dits « anaboliques » et dans la mesure où le calcium n'a pas d'effet anabolique osseux démontré, un apport supplémentaire systématique dans le cadre d'un traitement par hormone parathyroïdienne ou ranélate de strontium est probablement plus susceptible d'entraîner des effets secondaires (cf infra) que d'améliorer l'efficacité du traitement.

### ■ Tolérance et effets secondaires ?

Effectivement, une addition systématique de calcium (et de vitamine D) était recommandée avec les premiers bisphosphonates utilisés dans le traitement de l'ostéoporose, comme l'etidronate, du fait du risque d'ostéomalacie. Et il n'est du reste pas impossible que le grand succès connu pendant des années par ce schéma thérapeutique séquentiel (2 semaines d'etidronate, 2 mois ½ de calcium) ait contribué à perpétuer cette habitude de prescription systématique. Avec les molécules actuelles, un tel risque n'existe plus, rendant en principe inutile cette addition. Cependant, la puissance de l'effet anti-résorptif de certains bisphosphonates de dernière génération, surtout lorsqu'ils sont administrés par voie IV et à fortes doses, expose potentiellement en effet à des accidents d'hypocalcémie, parfois d'allure dramatique comme des troubles

du rythme cardiaque ou des crises convulsives. Il est donc impératif, avant un tel traitement, de s'assurer de l'équilibre phosphocalcique et d'un statut nutritionnel correct en calcium et vitamine D. Chez le sujet âgé, plus exposé à l'hypocalcémie et aux apports nutritionnels en calcium souvent faibles, un apport systématique en calcium et vitamine D peut être conseillé avec un tel traitement.

Par contre, avec les médicaments « anaboliques », un supplément calcique peut être inutile ou parfois même favoriser des effets secondaires. Trop d'apport calcique peut favoriser les risques d'hypercalciurie, de lithiase urinaire, voire d'hypercalcémie au cours d'un traitement par hormone parathyroïdienne. Si nécessaire, un ajustement des apports nutritionnels en calcium sera privilégié à l'administration de sels de calcium par voie orale. Avec le ranélate de strontium qui rentre en compétition avec le calcium au plan de l'absorption intestinale et de la fixation sur le cristal d'hydroxyapatite, l'addition de calcium est non seulement inutile mais non recommandée.

### ■ Observance ?

Une addition systématique de calcium, dont la tolérance intestinale est parfois médiocre, est-elle de nature à renforcer l'observance, qui est de façon notoire faible, à un traitement ostéoporotique ? Certes, dans un travail récent, Fardellone et coll.<sup>(11)</sup> ont montré que l'observance à court terme d'un traitement par bisphosphonate serait meilleure chez les femmes ayant eu une ostéodensitométrie ou recevant un supplément en calcium ou en vitamine D. Ces résultats, extrapolés à partir d'un registre national de prescriptions, traduisent probablement une plus grande motivation de ces femmes vis-à-vis de leur pathologie.

Cependant, dans la pratique quotidienne, il n'est pas rare de voir des

femmes attribuer leurs troubles gastriques ou intestinaux, en fait liés au calcium, à la prise du bisphosphonate et arrêter à tort le traitement actif. Et pour l'instant nous ne disposons d'aucune étude de durée suffisante permettant d'évaluer l'effet d'un apport systématique en calcium sur un traitement ostéoporotique dont on sait

que l'adhérence à long terme est cruciale pour l'efficacité anti-fracturaire.

### Conclusion

En conclusion, l'addition de calcium à un traitement anti-ostéoporotique ne doit pas être systématique dans le cadre du traitement de l'ostéoporose post-

ménopausique. Cet apport, qui ne saurait se concevoir sans un apport concomitant en vitamine D, est plus légitime dans l'ostéoporose sénile et/ou en cas de risque iatrogène d'hypocalcémie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Pentti K, Tuppura MT, Honkanen R, et coll. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women : The Kuppjo Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009 ; 63 : 73-8.
- 2- McCormick CC. Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *J Nutr* 2002 ; 132 : 3428-30.
- 3- Sheik MS, Ramirez A, Emmett M, et coll. Role of vitamin D-dependant and vitamin D-independent mechanisms in absorption of food calcium. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 126-32.
- 4- World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. Report of a scientific group. Technical Report Series 2003 : 921.
- 5- Hunt CD, Johnson LK. Calcium requirements : new estimations for men and women by cross-sectional statistical analysis of calcium balance data from metabolic studies. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 86 : 1054-63.
- 6- Blumshon A, Kerrington K, Hannon RA, et coll. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 730-5.
- 7- Dawson-Huggins B, Dallal GE, Krail EA, et coll. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 878-83.
- 8- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et coll. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people. (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD). *Lancet* 2005 ; 365 : 1621-8.
- 9- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et coll. Use of 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 ; 25 : 657-66.
- 10- Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 40-5.
- 11- Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, et coll. Adherence to monthly and weekly bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009 ; mai 21 Epub ahead of print.

## RENCONTRES . . .

### Pratiques Rhumatologiques 2010

Cette émission télévisée proposée par **les Laboratoires Servier** et diffusée simultanément sur 35 sites en France le mardi 26 janvier au soir a rassemblé près de 700 rhumatologues.

Ce programme a permis de partager différents points de vue sur les avancées les plus récentes en rhumatologie et leur impact sur les pratiques.

Un binôme d'experts rhumatologues, un libéral et un hospitalo-universitaire ont proposé en images autour de 4 thématiques majeures leur vision de ce qui est, ou va influencer les pratiques rhumatologiques en 2010, relayées après en débats régionaux :

- Th. Schaefferbeke (Bordeaux) et B. Demblans-Dechans (Toulouse) pour les rhumatismes inflammatoires,
- C.L. Benhamou (Orléans) et P. Khalifa (Paris), pour l'ostéoporose,
- Ph. Orsel (Paris) et L. Chapuis, pour les pratiques professionnelles,
- X. Chevalier (Créteil) et B. Moura (Paris), pour l'arthrose.

• Des questions clés **sur la PR** ont été abordées dans les reportages par M. Dougados (Paris) et B. Combe (Montpellier), comme l'autogestion du DAS par le patient, l'intérêt de la détection et du traitement précoces des PR sévères ou que faire devant une rémission. A. Cantagrel (Toulouse) a également abordé la définition de la rémission dans la PR et discuté de ses implications thérapeutiques comme par exemple l'allègement des traitements de fonds, des biothérapies.

• **Dans l'ostéoporose**, il a été rappelé que l'objectif du traitement de l'ostéoporose reste le même en 2010 qu'en 2006, lors de la publication des dernières recommandations de l'AFSSAPS : prévenir les fractures chez les femmes qui sont les plus à risque. Tout le problème reste d'identifier ces femmes à risque. Cette identification se heurte aux limites de l'ostéodensitométrie a souligné Th. Thomas (St Etienne), un outil indispensable mais insuffisant devant la nécessité de prendre en compte aujourd'hui tous les paramètres de la résistance osseuse et donc la qualité osseuse dans l'évaluation du risque de fractures ostéoporotiques. L'étude de la microarchitecture osseuse repose actuellement sur des nouvelles techniques de plus en plus précises dans leur résolution, comme l'ont développé C.L. Benhamou, L. Vico (St Etienne) et K. Briot (Paris). Ce sont la micro-tomographie à rayons X, la technique HR-pQCT (appareil Scanco) ou encore la technique HSA (Hip Structural Analysis). Les experts interrogés ont souligné que l'épaisseur corticale est le paramètre primordial pour apprécier et améliorer la résistance osseuse, paramètre augmenté par un traitement par ranélate de strontium (Protelos®).

• Autre sujet de poids dans cette émission : **le DPC**. La mise en place de la formation médicale continue dans le cadre d'un dispositif légal et obligatoire a fait depuis de très nombreuses années l'objet de tentatives de réforme qui n'ont jusqu'à ce jour que partiellement abouti. Le DPC, pour Développement Professionnel Continu, est le dernier espoir des médecins qui, représentés par leur collège de spécialités, vont se trouver au cœur de ce nouveau dispositif.

Ils ont tous exprimé leur volonté et leur espoir de réussite de ce projet qui se doit d'être un système simple, au plus proche des pratiques des rhumatologues.

• Le dernier sujet et non des moindres, **l'arthrose**, a suscité beaucoup d'échanges concernant les utilisations en pratique de l'IRM et de l'échographie. D. Lœuille (Nancy) a commenté certaines images d'IRM qui montrent l'interaction entre synovite, os sous-chondral et cartilage dans l'arthrose. Th. Conrozier (Lyon) a fait le point sur la validation de la viscosupplémentation pour les différentes articulations et sur la mono-injection d'acide hyaluronique. Concernant l'avenir du traitement, une meilleure compréhension de la physiopathologie des mécanismes qui aboutissent à la dégradation du cartilage permet désormais de cibler les grands acteurs responsables de la maladie avec des médicaments. L'os sous-chondral semble être de plus en plus important dans ces mécanismes. L'arthrose pourrait se définir à l'avenir comme une ostéoarthrite, terme déjà utilisé par les anglosaxons comme l'a souligné X. Chevallier (Créteil). Pour P. Richette, de grands essais thérapeutiques internationaux sont en cours dans l'arthrose dont celui du ranélate de strontium (Protelos®) comme structuromodulateur ou ceux de biothérapies comme le tanézumab dans la douleur.

D'après un communiqué de Presse de Servier



# Quand et comment opérer les névromes plantaires de Morton ?

JEAN-LOUIS UCHAN <sup>(1)</sup>, DIDIER MAINARD <sup>(2)</sup>, BERNARD DAUM <sup>(3)</sup>

1 : Chirurgie Orthopédique et Rhumatologie, Clinique Chirurgicale Dautancourt, Paris 17

2 : Service de Chirurgie Orthopédique, Hôpital Central, CHU Nancy

3 : Rhumatologue, Hôpital Brabois, CHU Nancy

## Introduction et définition



Figure 1 : Névrome de Morton du 3ème espace.

Le névrome plantaire a été décrit en 1886 par Thomas George Morton. La métatarsalgie de Morton est un syndrome canalaire intéressant le nerf interosseux « sensitif » localisé le plus souvent dans le 3<sup>ème</sup> espace inter-métatarsien (Figures 1 et 2).

Le canal métatarsien est délimité par l'aponévrose plantaire profonde, les têtes métatarsiennes latéralement, le ligament transverse inter-métatarsien au dessus et contient la bifurcation du nerf interdigital en nerfs collatéraux des orteils (Figure 2).

Le névrome est lié à un renflement fusiforme du nerf plantaire digital au niveau de sa bifurcation en nerfs collatéraux des orteils à la hauteur du ligament transverse inter-métatarsien (Figure 1 et 2).

Le nerf interdigital provient d'un rameau du nerf plantaire externe et d'un rameau du nerf plantaire interne. Le névrome est une fibrose collagénique périneurale du nerf interdigital d'origine traumatique due à un chaussage trop étroit.

féminin à 80%.

Chez les personnes âgées de plus de 70 ans, le névrome plantaire de Morton occupe la 3<sup>ème</sup> place par ordre de fréquence, après la bursite de l'hallux valgus ou de l'hallux rigidus et la ténosynovite infectieuse du 2<sup>ème</sup> orteil <sup>(5)</sup>.

## Quand opérer les névromes plantaires de Morton ?

L'intervention n'est envisagée que dans les formes hyperalgiques, et dans tous les cas après diagnostic de certitude et en cas d'échec des traitements médicaux.

Le diagnostic de certitude repose sur la clinique, la radiologie, l'EMG, le diagnostic différentiel et doit prendre en compte les cas particuliers.

### Le diagnostic clinique

Le diagnostic clinique repose sur :

- de vives douleurs à type de décharges électriques obligeant à se déchausser ;
- le signe de Lasègue de l'orteil qui est la reproduction de la douleur au 3<sup>ème</sup> espace inter-capito-métatarsien ;
- le signe de J.D. Mulder (décrit dans le Joint Bone Surgery en 1951) ou compression bilatérale du métatarse ;



Figure 2 : Rappel de l'innervation du pied.

## Epidémiologie

La prévalence dans la population française est approximativement de 1%, soit 650 000 malades. L'âge de survenue est de 50 ans environ. Le sex-ratio est



Figure 3 : Echographie montrant une bursite et un névrome de Morton du 3ème espace.

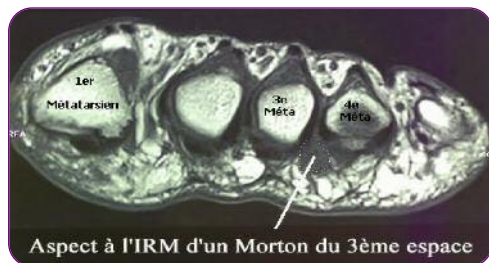


Figure 4 : IRM. Névrome plantaire de Morton du 3ème espace inter-métatarsien en coupe coronale T1.

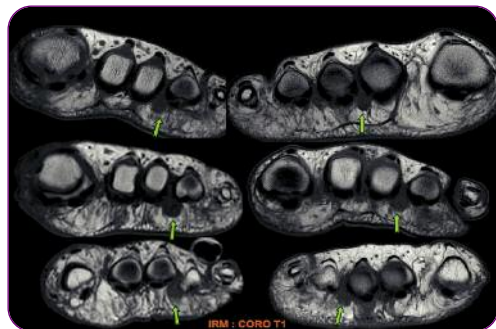


Figure 5 : Névromes de Morton plantaires bilatéraux à l'IRM en coupe coronale T1.

- l'hypoesthésie ou anesthésie en feuillet de livre entre les 3ème et 4ème orteils.

### Le diagnostic radiologique comprend l'échographie ou l'IRM

L'échographie (Figure 3) est indiquée en cas de stimulateur cardiaque, mais est opérateur-dépendant. Elle est toujours annotée pour être correcte.

L'IRM (Figure 4) du pied à la recherche d'un névrome de Morton doit être prescrite sans injection de gadolinium (Recommandation 2005 de la Société Française de Radiologie).

### Le diagnostic électrique

L'EMG des membres inférieurs est intéressant pour le diagnostic, mais aussi pour la recherche d'autres neuropathies associées :

- radiculalgies de type sciatique L5 ou S1 +/- lombalgies ;
- syndrome du canal calcanéen ou du tunnel tarsien intéressant le nerf tibial postérieur mixte ;
- les polyradiculonévrites.

### Le diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se doit d'éliminer :

- les fissures de fatigue des métatarsiens moyens confirmées par la radiologie ;
- un syndrome du 2ème rayon métatarsien secondaire à un hallux valgus ou à une maladie de Freiberg-Köhler avec ses stigmates radiographiques ;
- une bursite ou une anomalie de la plaque plantaire parfois associées et visibles à l'échographie.

### Les cas particuliers

Certains cas sortent de ce schéma habituel : névromes bilatéraux (Figure 5), névromes d'autres espaces ou multiples (Figures 6 et 7).

## Les possibilités thérapeutiques

Le traitement d'un névrome de Morton repose le plus souvent sur les traitements médicaux mais, en cas d'échec, le traitement chirurgical s'impose.

### Traitements médicaux

Différents traitements médicaux peuvent être proposés :

- soit une série de 3 infiltrations (acétate de prednisolone, cortivasol ou bétaméthasone) à 2 à 4 semaines d'intervalle par voie dorsale dans le 3ème espace inter-métatarsien sans échographie ;
- soit des orthèses plantaires (Figure 8) avec au minimum un appui rétro-capital en mousse.



Figure 6 : Névrome de Morton du 2ème espace interdigital au-dessus et bursite inter-métatarso-phalangienne du 2ème espace au dessous.

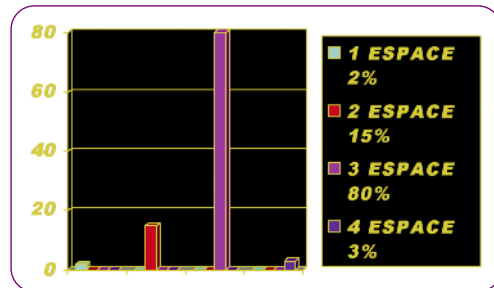


Figure 7 : Répartition anatomique des névromes de Morton dans les espaces inter-métatarsiens pouvant expliquer les Morton multiples au pied.



Figure 8 : Orthèses plantaires.



## Traitement chirurgical

Deux types d'indications sont possibles :

- soit la chirurgie d'emblée si le patient est très algique marchant avec difficultés et parfois des cannes anglaises ;
- soit secondairement après échec des traitements médicaux bien conduits.

Cette chirurgie implique certaines précautions :

- respect des contre-indications quasi-absolues comme l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs de stade 3 exposant au risque de gangrène et le diabète de type 1 ou 2 mal équilibré et responsable d'une atteinte artérielle ;
- arrêt et remplacement par les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) des antithrombotiques en cours (acide acétylsalicylique : 10 jours ; clopidogrel : 7 jours et clopidogrel + acide acétylsalicylique : 12 jours) et arrêt des anticoagulants oraux ;
- surveillance classique des traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques, mais il n'existe aucune recommandation précise ;
- nécessité pour les biothérapies d'une fenêtre thérapeutique : dans le cas des anti-TNF $\alpha$  et des anti-IL1, la durée d'arrêt du traitement avant chirurgie se situe entre 2 et 5 demi-vies (étanercept : 2 semaines ; infliximab et adalimumab : 4 semaines) et dépend de leur demi-vie (étanercept : 3 jours ; infliximab : 30

jours ; adalimumab : 14 jours) ; la reprise du traitement se fait 2 semaines après la cicatrisation. Pour les anticorps anti-CD20 et le CTLA4-Ig, la fenêtre thérapeutique avant la chirurgie se situe à 8 mois pour le rituximab et à 2 mois pour l'abatacept. Il faut noter l'absence de correspondance entre la durée de l'interruption du traitement pré-opératoire et les demi-vies de ces molécules (rituximab : 20 jours ; abatacept : 25 jours).

## Techniques chirurgicales

La technique chirurgicale dépend du choix de l'anesthésie, du type de garrot pneumatique et de technique et des suites chirurgicales.

### Quelles informations donner au patient sur le choix de l'anesthésie et de la pose du garrot pneumatique ?

L'anesthésie générale (Figure 9) est possible avec garrot pneumatique autorisé si :

- contre-indications aux blocs nerveux centraux et périphériques comme les neuropathies démyélinisantes (SEP, Charcot-Marie-Tooth...) et les cardiopathies (rétrécissement aortique, cardiomyopathies...) ;
- état général satisfaisant et choix du patient ;
- thrombo-prophylaxie par HBPM (Lovenox® 0.2 ml : 2 heures avant la pose du garrot pneumatique ou Arixtra® 1.5 et 2.5 mg).

La durée du garrot pneumatique est souvent inférieure à 60 minutes après mise en place de la bande de compression d'Esmarch. Le garrot pneumatique est simple et non double comme pour le membre supérieur. Il est contre-indiqué en cas d'artérite ou de diabète et se localise au 1/3 supérieur de cuisse ou au 1/3 moyen de jambe.

Le garrot au 1/3 supérieur de cuisse nécessite une rachianesthésie, l'utilisation des HBPM après la pose et des opiacés en post-opératoire.

Le garrot au 1/3 moyen de jambe se pose après une anesthésie loco-régionale par blocs nerveux périphériques (plexiques ou tronculaires) de type blocs sciatique + saphène.

### Quelles informations expliquer au patient sur le type de techniques chirurgicales et leurs suites à moyen et long terme ?

Il faut éviter les infections nosocomiales par le lavage chirurgical soigneux des mains pendant 10 minutes et le double gantage. La voie endoscopique est expérimentale<sup>(5)</sup>. Les écarteurs utilisés sont soit manuels (Farabeuf), soit automatiques non articulés (Weitlaner) ou articulés (Beckmann) les plus utilisés.

▶▶▶▶

Il existe 3 voies d'abord :

- **incision plantaire**, longitudinale ou transversale, exposant au risque de cicatrice plantaire secondairement douloureuse ;
- **incision dorsale**, la plus utilisée, longitudinale commissurale si 2 espaces, mais parfois trop haute pour l'artère dorsale du pied ;
- **incision interdigitale** qui permet d'accéder aux espaces interdigital et inter-capito-métatarsien, mais dont les contre-indications sont la syndactylie et la chirurgie de 2 espaces inter-métatarsiens<sup>(5)</sup>.

▶▶▶▶

Les procédures chirurgicales sont de 2 types : la neurolyse et la neurectomie.

La **neurolyse** (Figure 10), ou libération du nerf plantaire digital, est la moins utilisée<sup>(1)</sup>. Elle consiste en une section du ligament transverse inter-métatarsien

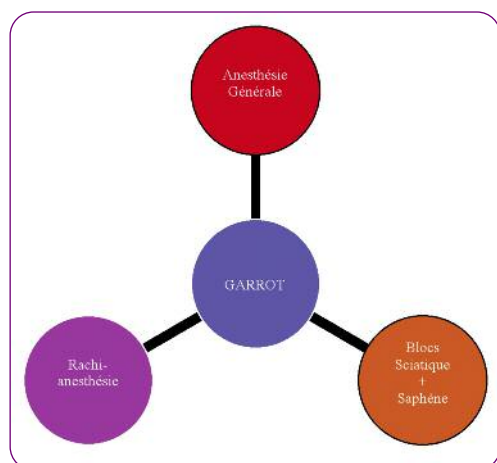


Figure 9 : Différents temps anesthésiques.



Figure 10 : Neurolyse.

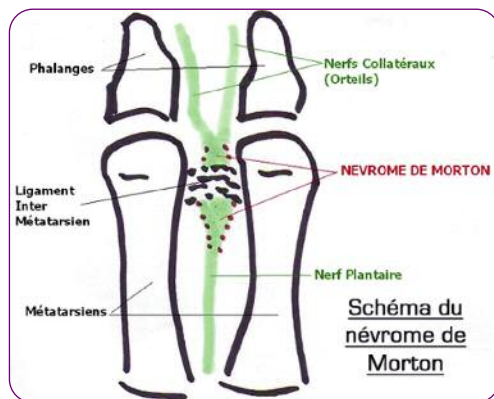


Figure 11 : Schéma de la neurectomie.



Figure 12 : Neurectomie d'un Morton par voie dorsale avec un écarteur de Beckmann.

et la libération de la fibrose péri-neurale du nerf interdigital. Le risque de récurrence douloureuse est élevé.

**La neurectomie (Figures 11 et 12)**, la plus pratiquée, est la neurotomie du nerf plantaire interdigital<sup>(2, 3)</sup>. Elle consiste en une résection de la bifurcation en nerfs collatéraux du nerf interdigital et du segment du tronc commun du nerf interosseux plantaire. Il faut éviter l'enfouissement des rameaux nerveux réséqués qui entraînerait un risque d'hypoesthésie ou de douleurs neuropathiques post-opératoires<sup>(3, 4)</sup>.

L'étude histologique de la pièce opératoire est toujours recommandée.

Les temps terminaux de l'intervention chirurgicale associent :

- une fermeture sous-cutanée par 2 points de vicryl rapide 3/0 ;
- une anesthésie locale per-opératoire ;
- une fermeture cutanée par 5 points de prolène 4/0 ;
- une levée progressive du garrot pour éviter l'hypovolémie du patient.

La période post-opératoire immédiate comprend la thrombo-antibio-prophylaxie, le lever précoce du patient (entre la 12<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heure), la mobilisation rapide et les pansements stériles post-opératoires pour éviter les infections nosocomiales.

Les suites chirurgicales s'avèrent généralement simples avec une courte hospitalisation (1 à 2 jours), une reprise du chaussage au 7<sup>ème</sup> jour, une ablation des fils cutanés au 21<sup>ème</sup> jour et une reprise du travail à la 4<sup>ème</sup> semaine.

la meilleure la neurectomie par voie d'abord dorsale ou interdigitale.

Il est possible d'établir certaines comparaisons entre les chirurgies du névrome de Morton et d'autres pathologies. Ainsi le nombre d'interventions annuelles atteignait 560 000 pour les cataractes en 2006, 245 000 et 80 000 pour les prothèses de hanche et de genou en 2004, 80 000 pour les canaux carpiens en 2000 et 40 000 pour les névromes de Morton en 2005.

L'intervention chirurgicale dure 10 à 60 minutes pour une cataracte, 20 à 60 minutes pour un canal carpien et un névrome de Morton.

Parmi les 200 malades (cohorte personnelle) nous ayant consulté entre 2004 et 2008 pour un névrome plantaire de Morton, 80 % (n = 160) ont été stabilisés par les traitements médicaux, 20 % (n = 40) ont été opérés soit d'emblée (n = 4), soit après échec des traitements médicaux (n = 36). Nous avons toujours pratiqué une neurectomie (100%) après différents types d'anesthésie : bloc nerveux central ou rachianesthésie (n = 20 ; 50%), anesthésie générale (n = 18 ; 45%) ou bloc nerveux périphérique sciatique et saphène (n = 2 ; 5%).

## Conclusion

Le névrome plantaire de Morton siège dans 80% des cas dans le 3<sup>ème</sup> espace inter- métatarsien et relève de la chirurgie après échec des traitements médicaux bien conduits et devant de vives douleurs plantaires. ■

## Discussion

La moins bonne indication est la neurolyse par voie d'abord plantaire et

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Kehr P. Section du ligament inter-métatarsien dans la maladie de Morton. *Journal Orthopédie Traumatologie* 1991 ; 1 : 95-7.
- 2- Jarde O, Trinquier JL, Pleyber A, Meire P, Vives P. Traitement du névrome plantaire de Morton par neurectomie. A propos de 43 observations. *Rev Chir Orthop* 1995 ; 81 : 142-6.
- 3- Esling F. Le névrome de Morton : résultats du traitement chirurgical par neurectomie. A propos de 36 cas revus. *Académie Nationale de Chirurgie* 2002 ; 1 (1) : 13-6.
- 4- Uchan JL, Verlhac B. Indication de la chirurgie du pied du sujet âgé. *Etude rétrospective sur un an. Rev Rhum* 2006 ; 73 : 1083.
- 5- Mainard D. La voie interdigitale : une voie originale pour la résection des névromes de Morton. *Journée SFMCP* Novembre 2008.