

Réflexions

Rhumatologiques

127

mars
2010
Tome 14

Dossier

L'Année Rhumatologique : avancées et perspectives

Coordination scientifique :

Didier Clerc

2009

2010

2011

ISSN : 1279-5690





Jean de la Bruyère, attribué à
Nicolas de Largillière (1656-1746).
Musée national du Château
de Versailles.

Depuis trente années on prête aux rhéteurs, aux déclamateurs, aux énumérateurs... Ils ont toujours, d'une nécessité indispensable et géométrique, trois sujets admirables de vos attentions : ils prouveront une telle chose dans la première partie de leur discours, cette autre dans la seconde partie, et cette autre encore dans la troisième. Ainsi, vous serez convaincu d'une certaine vérité, et c'est leur premier point ; d'une autre vérité, et c'est leur second point ; et puis d'une troisième vérité, et c'est leur troisième point : de sorte que la première réflexion vous instruira d'un des principes les plus fondamentaux de votre religion ; la seconde, d'un autre principe qui ne l'est pas moins ; et la dernière réflexion, d'un troisième et dernier principe le plus important de tous, qui est remis pourtant, faute de loisir, à une autre fois.

La Bruyère, Les Caractères

Plus profanes, les *Réflexions Rhumatologiques* n'échappent pas à la règle et, s'efforçant de digérer et d'éclaircir une littérature de plus en plus abondante, diverse et parfois contradictoire, leurs auteurs risquent fort d'embarrasser les mémoires et d'embrouiller les lecteurs. A ces derniers, je répondrais que la nouveauté leur sert plus que l'habitude et que leur exigence toute cartésienne d'une vérité claire et distincte devrait sans nul doute s'étendre au jugement qu'ils portent sur les prosateurs de la rhumatologie. Ils peuvent encore se livrer à l'exercice de l'éclectisme qui sied le plus à leur utilitarisme et nous laisser l'espace paginé d'un instant compté la joie d'un gai savoir. Gai mais exact. Car je propose plutôt de garder le contrôle par les preuves, d'aller du simple au complexe et de tenter la synthèse scientifique...

La curiosité n'est ni vaine, ni sotte, ni blâmable, dès lors qu'elle s'éloigne des valeurs morales pour aborder les rivages scientifiques. Tout dépend de l'objet et de l'intention. Vilain défaut ou saine prédisposition, mégère ou bonne élève. La curiosité du rare relève de la mode qui par essence passe, quitte à revenir. Les progrès réalisés dans certaines pathologies exceptionnelles, par exemple les syndromes auto-inflammatoires, apportent toutefois leur lot de concepts nouveaux et transversaux. Nous nous efforcerons de présenter les plus prometteurs, tout en renonçant consciemment à l'impossible exhaustivité. Pour le reste, certains esprits intempérants portent plus au savoir beaucoup qu'au savoir bien. Même si le rhumatologue se doit de conserver toutes les dimensions de sa spécificité, la somme de connaissances nouvelles et les progrès de l'accès à l'information nous conduiront à privilégier les seconds, tout en essayant d'aborder l'ensemble des thèmes rhumatologiques, du théorique au pratique, du mécanique à l'inflammatoire, de la faculté au lit du malade, pour plagier une expression pragmatique de la littérature anglo-saxonne. Tel est le prix de la pratique quotidienne de qualité...

Vous pourriez vous dire que cet éditorial épargne mon encre, hésiter à poursuivre et me rétorquer le même La Bruyère : « un clerc mondain ou irrégulier, s'il monte en chaire, est déclamateur ». Peut-être, mais ce serait préjuger des pages suivantes et oublier la qualité de tous les collègues sans lesquels le désormais rituel numéro de l'année de *Réflexions Rhumatologiques* n'aurait pu voir le jour et que je remercie très sincèrement de leur participation. Tournez donc la page...

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Othmane MEJJAD, Rouen
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISSET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	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^{er} 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 Edito ————— *Didier Clerc*

DOSSIER

L'ANNÉE RHUMATOLOGIQUE : AVANCÉES ET PERSPECTIVES

- 6 « DPC », la dernière chance... ? ————— *Philippe Orcel, Patrick Lebrun*
- 8 Immunologie fondamentale :
les lymphocytes T folliculaires 'helpers' ————— *Jean-Marie Berthelot*
- 13 Polyarthrite rhumatoïde ————— *Pascal Hilliquin*
- 16 Spondylarthropathies ————— *Éric Toussiot*
- 24 Maladies systémiques ————— *Véra Lemaire*
- 28 Myélome ————— *Didier Clerc*
- 34 Infections ————— *Edouard Pertuiset*
- 37 Goutte ————— *Didier Clerc*
- 41 Ostéoporose ————— *Bernard Cortet*
- 48 Arthrose : Epidémiologie et thérapeutique ————— *Christian Roux*
- 52 Arthrose : Avancées fondamentales ————— *Jérémie Sellam*
- 57 Quoi de neuf dans les acides hyaluroniques en 2009 ? — *Dominique Baron*
- 60 Pathologie dégénérative du rachis ————— *Marc Marty*
- 63 Fibromyalgie ————— *Pierre Khalifa*
- 67 Douleur ————— *Eric Thomas*
- 69 Rhumatologie et sujet âgé ————— *Bernard Verlhac*
- 73 Traumatologie du sport. Plasma riche en plaquettes — *Hervé de Labareyre*

15,27,62,65,68,78 RENCONTRES...

78 ABONNEMENT

éléments joints : un numéro spécial Roche

« DPC », la dernière chance... ?

PHILIPPE ORCEL - Président du Collège Français des Médecins Rhumatologues

PATRICK LEBRUN - Trésorier adjoint du Collège Français des Médecins Rhumatologues

L'an dernier, dans ces mêmes pages, je décrivais comme « l'Arlésienne » la mise en place du dispositif devant aboutir à l'institutionnalisation d'une démarche qualité des pratiques médicales. Nous attendions alors les conclusions des débats parlementaires sur le texte de la loi HPST : c'est maintenant chose faite, la loi ayant été promulguée en juillet 2009. Mais... la France reste la France : les décrets d'application de la loi concernant le DPC sont toujours en attente. DPC, pour « Développement Professionnel Continu »... Ce terme, inventé par l'IGAS dans son rapport critique de décembre 2009, pourrait être compris par son acronyme comme « Débrouille-toi Pour Continuer » ! Il faut vraiment rester motivé pour continuer d'avancer et de motiver les autres après 15 ans d'atermoiements et d'échecs. Qu'est ce qui a changé depuis l'an dernier et que peut-on attendre et espérer pour les années à venir ?

Inscrit dans la loi HPST

La loi HPST dit, dans son article 59 : « Le développement professionnel continu a pour objectifs l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. Il constitue une

obligation pour les médecins ». Le tableau est brossé, l'obligation clairement énoncée. Le DPC doit associer et fondre dans la même démarche la formation (ex FMC) et l'évaluation (ex EPP), ce que l'on peut facilement entendre et comprendre dans le cadre d'une démarche qualité globale. Les structures fédératives de spécialités, comme le CFMR, déjà mobilisées autour de l'évaluation des pratiques et agréées par la HAS depuis 3 ans sont prêtes à assumer le relais et à contribuer à la mise en place du nouveau dispositif à condition que les règles du jeu soient rapidement clarifiées par les décrets d'application de la loi. C'est là que le bât blesse pour l'instant.

Un dispositif encore flou et complexe

Quatre décrets sont en cours de rédaction, plutôt actuellement en cours de révision après un premier tour de concertation avec les divers acteurs impliqués.

Le premier décret, qui sera issu du Conseil d'Etat, décrit les principes et grandes orientations du DPC, détaillant successivement le contenu de l'obligation, l'organisation générale, le financement, les modalités de validation et les modalités de suivi de l'obligation de DPC.

Les trois autres décrets décrivent les structures qui permettront le fonctionnement du système : Commission

scientifique indépendante (CSI), Conseil national du DPC (CNDPC) et Organisme gestionnaire du DPC (OGDPC). La CSI sera en charge de coordonner le contenu scientifique du DPC. Elle devra proposer des thèmes prioritaires nationaux, identifier les méthodes pour la mise en œuvre des actions de DPC, évaluer les organismes demandant leur enregistrement auprès de l'OGDPC, proposer un cahier des charges pour les actions de DPC et procéder à l'évaluation technique et scientifique des offres de DPC. Elle constitue donc un axe central et majeur de la démarche. Le CNDPC aura pour mission principale d'évaluer la bonne marche du dispositif et de proposer des améliorations de celui-ci. Enfin, l'OGDPC sera l'organisme gestionnaire et financeur du DPC.

L'analyse du CFMR

Par bien des aspects, ces projets de décrets ne lèvent pas, loin de là, toutes les interrogations et inquiétudes. Le CFMR, par l'intermédiaire de la Fédération des Spécialités Médicales, a proposé une analyse critique de ces textes en indiquant des pistes de simplification et d'amélioration.

Ainsi, le projet de décret indique qu'une action de DPC se définit par « un thème et une méthode » mais, pour le CFMR, cela doit être précisé. On pourrait proposer, pour ce qui concerne la méthode, qu'au moins la moitié des

actions soit conforme à l'une des méthodes d'EPP validées par la HAS (ce qui laisse une place pour des actions de FMC classiques) et, pour ce qui concerne les thèmes, qu'au moins la moitié soit en cohérence avec les priorités de santé publique définies par le ministère sur avis de la commission scientifique indépendante qui, elle-même, se référera aux propositions des conseils nationaux de chaque spécialité. Pour les actions conformes à une méthodologie EPP validée, il n'y a pas lieu de les décrire plus avant, sauf tout de même à préciser que les actions qui, par nature, sont appelées à se poursuivre sur plusieurs années (réseaux, registres) seront validantes pour chacune de ces années. Pour les autres actions, il est important d'en définir la durée et les conditions de mise en œuvre. Par ailleurs, il est souhaitable de préciser qu'il appartiendra aux conseils nationaux de spécialités de veiller à la qualité scientifique et pédagogique de ces actions ainsi qu'à l'absence de conflit d'intérêt.

L'idée de « relever les compteurs » tous les ans paraît totalement irréaliste, mais le projet initial d'une période quinquennale eût été démobilisateur pour les nombreux spécialistes qui partiront en retraite dans les 5 ans à venir. On pourrait alors proposer 2 ou 3 ans (par exemple 6 actions sur 2 ans). Enfin, comme toujours malheureusement, le problème du financement est omniprésent : c'est lui qui constitue la trame du décret, lui aussi qui en limite terriblement les ambitions. Aucune autre ressource n'est prévue pour l'organisme gestionnaire, que les fonds de tiroirs de la FMC institutionnalisée telle qu'elle existait. Ces sommes sont spécifiquement allouées à l'organisation d'actions ciblées sur des objectifs prioritaires de santé publique, à raison de 2 actions par praticien et par an. Elles sont notoirement insuffisantes pour atteindre cet objectif. Pour ce qui est de la FMC « classique », rien n'est dit sur son financement qui continuera donc à reposer largement sur l'industrie

pharmaceutique, et il suffira que chacun suive, en complément, 1 seule de ces actions de FMC pour satisfaire à ses obligations. L'audience risque de chuter fortement !

Le projet de décret insiste sur le caractère régional du dispositif, orientation qui entre dans la logique de la création des ARS, donc d'une volonté de régionaliser la gestion du risque. Le décret prévoit que les ARS pourront proposer des actions ciblées sur des objectifs de santé publique mais, comme le décret prévoit aussi qu'elles devront le financer sur leurs fonds propres, cette disposition risque d'être peu utilisée, voire jamais utilisée. Au demeurant, il n'est guère de sujet de rhumatologie susceptible de justifier une action spécifique dans une région, sauf peut-être une action sur les lombalgies ou sur les troubles musculo-squelettiques en raison de l'importance et de la nature du tissu socio-professionnel de telle ou telle région.

On note enfin une ambiguïté sur la dénomination des organismes de DPC. Il ne s'agit pas des actuels organismes agréés par la HAS pour l'EPP, mais de tout organisme prenant en charge l'organisation d'actions de DPC. Dans le contexte actuel, il pourrait donc plutôt s'agir des associations qui, actuellement, organisent des actions de FMC. Ces associations, ainsi que leurs actions de DPC, devront être enregistrées auprès du CNDPC après validation par la CSI du contenu des actions proposées. La structure fédérative de spécialité (pour nous le CFMR) jouera un rôle intermédiaire important dans ce chaînage de validation.

Les professionnels de santé au cœur du dispositif

Il est en effet important de considérer le seul point vraiment fort de ce projet de réforme : les professionnels de santé

devraient être, pour la première fois, au cœur du dispositif. La Fédération des Spécialités Médicales doit avoir une place prépondérante par le poids de sa représentation et par l'importance de sa représentativité au sein de la CSI. A travers la FSM, ce sont toutes les structures fédératives de spécialités – appelées à être dénommées Conseils Nationaux de Spécialités – qui seront présentes à la CSI, avec l'objectif d'influencer le choix des priorités nationales par spécialité.

L'enjeu est important, mais c'est la clé du succès. Le financement doit être sain, transparent, simple, pour permettre la survie des structures qui sont chargées de faire vivre cette démarche qualité. Si cette réforme là échoue, il n'y aura pas d'autre chance, du moins crédible. Un système de contrôle purement administratif de la formation des médecins sera imposé autoritairement, sans aucune adhésion, encore moins d'enthousiasme, bien loin donc de l'objectif qualité que doit sous-tendre toute démarche de formation. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Points forts

Le Développement Professionnel Continu constitue une obligation pour les médecins.

Il vise l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, la prise en compte des priorités de santé publique et la maîtrise médicalisée des dépenses de santé.

Le dispositif est en cours de mise en place. Il apparaît pour l'instant encore flou et complexe.

La réussite dépend de la place des professionnels de santé dans le fonctionnement : les conseils nationaux, représentés par la Fédération des Spécialités Médicales, doivent être au cœur du dispositif pour assurer l'adhésion des médecins.

Immunologie fondamentale : les lymphocytes T folliculaires 'helpers'

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

Pourquoi s'intéresser aux lymphocytes T folliculaires 'helpers' ?

Une réponse immunitaire efficace dépend beaucoup de la spécificité et de l'affinité de la réponse anticorps qui n'est en général obtenue qu'avec l'aide des lymphocytes T.

Même si tous les sous-types de lymphocytes TCD4 (Th1, Th2, Th17, et même certains T régulateurs dans les plaques de Peyer de l'intestin⁽¹⁾) semblent capables de pénétrer un peu dans les centres germinatifs des ganglions, pour y guider la maturation de la réponse B, une sous-population de lymphocytes T récemment identifiée semble jouer le rôle le plus décisif : les lymphocytes T folliculaires 'helpers' ou TFH⁽²⁻⁴⁾. Leur absence est à l'origine des déficits en immunoglobulines les plus fréquents (les 'déficits communs variables').

Ces lymphocytes TFH induisent et entretiennent en effet le pool de lymphocytes B mémoires et de plasmocytes à longue durée de vie. Leur 'ciblage' thérapeutique dans les nombreuses maladies auto-immunes avec auto-anticorps pourrait être une des meilleures solutions à envisager dans les cas insuffisamment améliorés par les drogues ciblant directement les lymphocytes B.

Les TFH : des pachas dans le harem qu'est le centre germinatif

La fonction de ces TFH est en quelque sorte de 'valider' les clones de lymphocytes B les plus affines pour les antigènes. Ceci se passe d'abord dans l'antichambre des centres germinatifs (zone pré-germinale des ganglions) où les antigènes sont présentés à la fois aux T et aux B par des cellules dendritiques, les lymphocytes B devant y être capables, pour pouvoir 'continuer l'aventure', de présenter aux TFH des peptides que ceux-ci reconnaissent fortement.

Si tel est le cas, les B pré-sélectionnés sont alors autorisés à passer dans le 'saint des saints' des ganglions, à savoir le centre germinatif, où ils vont devoir réarranger leurs immunoglobulines de membrane (pour augmenter l'affinité de celles-ci pour l'antigène). Seuls les lymphocytes B ayant réussi un réarrangement de leurs anticorps de membrane dans le sens d'une plus grande affinité vont alors survivre et/ou être habilités à devenir des plasmocytes.

En effet, ces B au sein du centre germinatif ne seront définitivement autorisés à devenir des B mémoires (ou des plasmocytes) que s'ils peuvent d'une part reconnaître avec une forte affinité les antigènes présentés par des cellules dendritiques particulières, propres aux centres germinatifs (les cellules folliculaires dendritiques), et d'autre part présenter à des TFH des peptides que ces derniers puissent aussi reconnaître avec une forte affinité. Les lymphocytes B remplissant ces 2 conditions peuvent devenir des B mémoires ou des plasmocytes à longue durée de vie. Sinon ils ne deviennent au mieux que des plasmocytes à courte durée de vie, ou sont éliminés par apoptose.

Certains des TFH 'sélectionneurs' re-circulent vers d'autres ganglions ou le sang, mais la plupart de ces TFH semblent rester durablement au sein des follicules lymphoïdes. Ces TFH ont donc sans doute un rôle capital dans l'entretien de la mémoire immunitaire B, que celle-ci soit allo-réactive (efficacité à long terme des vaccinations), que peut-être aussi auto-réactive (induction et entretien des maladies auto-immunes avec rupture de tolérance B). En conséquence, la neutralisation ou la destruction de ces cellules TFH pourraient avoir un effet thérapeutique marqué, en particulier dans des maladies comme le lupus ou le syndrome de Sjögren, ou dans certaines polyarthrites rhumatoïdes avec 'signature interféron-alpha'.

Des sécrétion élevées d'interféron-alpha par les cellules dendritiques (telles que celles notées dans les lupus, les syndromes de Sjögren et certaines polyarthrites rhumatoïdes) génèrent en effet des sous-populations de TFH avec un homing très

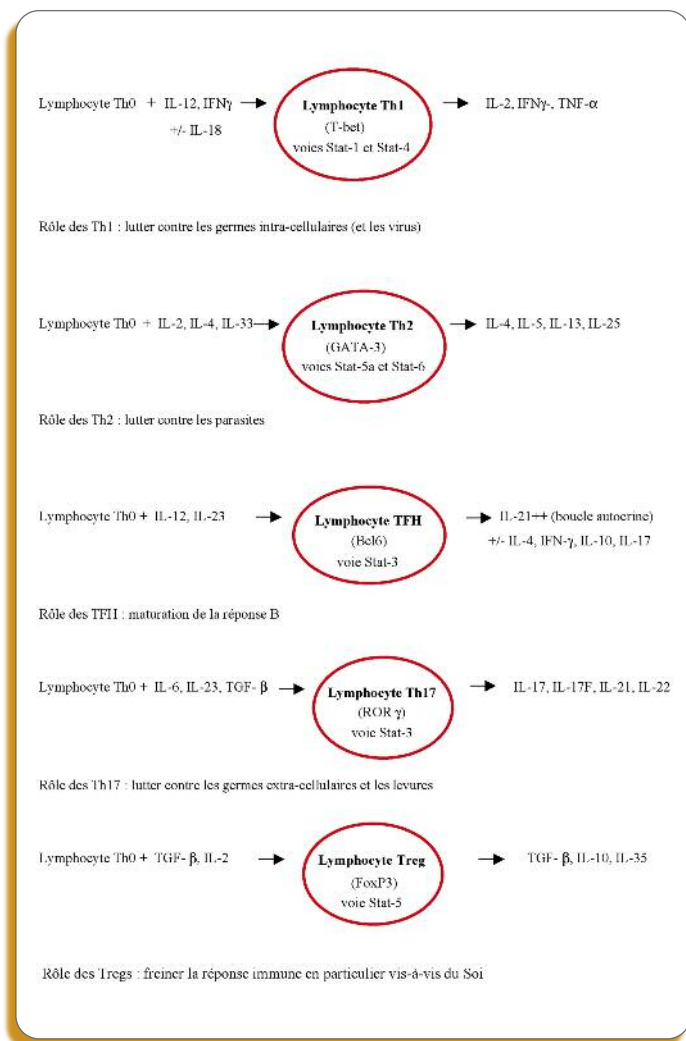


Figure 1 : Différenciation des lymphocytes T naifs (Th0) en différentes sous-populations aux fonctions distinctes (Th1, Th2, Th17, Treg et TFH), cette différenciation dépendant surtout de l'environnement cytokinique lors de la présentation (par une cellule dendritique) des peptides au lymphocyte Th0 : par exemple en présence de fortes concentrations d'IL-2 et d'IL-4 la différenciation se fera surtout vers un phénotype de lymphocyte Th2. En présence de fortes concentrations d'IL-21, les lymphocytes Th0 (mais aussi peut-être des lymphocytes T déjà en voie de différenciation Th1, Th2 ou Th17), stimulés par des cellules dendritiques en présence d'IL-12 et d'IL-23, se différencient en TFH, lymphocytes T capables de migrer dans les centres folliculaires et d'y participer à la sélection des B les plus affines pour l'antigène.

durable dans les centres germinatifs⁽⁵⁾. Les autres circonstances induisant la transformation, chez l'homme, des T naifs (Th0) en TFH semblent être la stimulation des Th0 par des cellules dendritiques exprimant conjointement de l'IL-12 (comme pour les Th1) et de l'IL-23 (comme pour les Th17). La liaison des molécules de co-stimulation CD28 et OX-40 du Th0 aux molécules CD80/86 et OX des dendritiques induit en présence d'IL-12 et d'IL-23 une expression du récepteur à l'IL-21 sur le lymphocyte TFH en devenir, qui se met aussi à

secréter de l'IL-21 selon une boucle autocrine (**Figure 2**)⁽⁴⁾. Cette sécrétion d'IL-21 peut certes aussi faciliter la différenciation des T naifs (Th0) en Th17 (secrétant surtout de l'IL-17), en particulier avec l'aide de l'IL-6 (**Figure 1**). Toutefois le récepteur à l'IL-21 est surtout exprimé sur les futurs TFH, au point qu'il s'agit, avec l'expression de la chémokine CXCR-5, d'un des meilleurs marqueurs phénotypiques et fonctionnels des TFH. De ce fait, la sécrétion d'IL-21 conforte le jeune TFH dans son phénotype, dont une expression très solide de CXCR-5 qui va le retenir durablement au sein du 'gynécée' des lymphocytes B (cf infra et **Figure 2**).

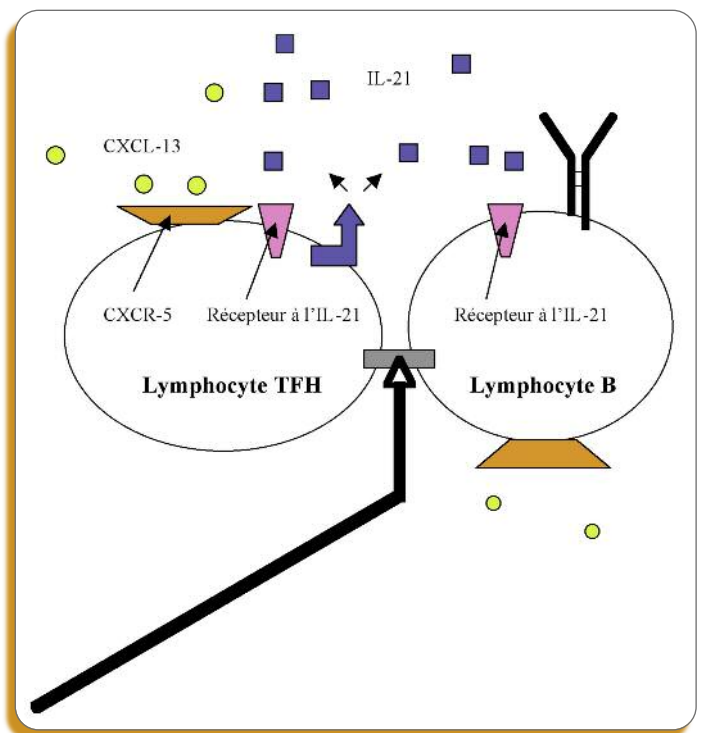


Figure 2 : Un lymphocyte TFH a perdu le récepteur aux chémokines CCR-7 (qui l'avait guidé jusqu'à la zone T des ganglions lymphatiques) mais a acquis le récepteur aux chémokines CXCR-5 (trapèzes oranges), propre aux B, qui va lui permettre d'entrer facilement dans le centre germinatif, en suivant le 'parfum' CXCL-13 (ronds jaunes). Cette expression de CXCR5 est induite et entretenue par la liaison de l'IL-21 (carrés bleus) à son récepteur (trapèzes roses) exprimé à la fois par les TFH et les B des follicules lymphoïdes. Remarque que l'IL-21 est produite en grande quantité par les TFH (flèche bleue) à destination d'eux-mêmes (boucle autocrine) mais aussi des lymphocytes B des follicules, pour les inciter à réarranger leurs immunoglobulines de membrane, afin de sélectionner des clones encore plus affines pour l'antigène. Outre le récepteur T (pour le lymphocyte TFH) et les molécules HLA (pour le B), d'autres 'ponts' viennent renforcer la liaison, dont surtout celui entre ICOS (très exprimé sur les TFH) et ICOS-L :

Sur le lymphocyte TFH		Sur le lymphocyte B
ICOS	↔	ICOS-ligand
CD-40-ligand	↔	CD-40
OX-40	↔	OX-40-ligand

Cette transformation des Th0 en TFH passe par l'activation d'un facteur de transcription appelé Bcl-6⁽⁴⁾, alors que la transformation des Th0 en Th1 se fait sous l'influence du facteur de transcription T-bet, celle de Th0 en Th2 via le facteur de transcription GATA-3, celle de Th0 en Th17 via le facteur RoR-gamma et celle de Th0 en Treg du fait de l'expression de FoxP3 (*Figure 1*). Quand le phénotype des cellules est bien stabilisé, l'activation des cellules se fait par des voies parfois différentes (par exemple Stat-1 et 4 pour les Th1, mais Stat-3 pour les TFH et les Th17) (*Figure 1*).

Le statut de lymphocyte TFH tient surtout au fait que ces lymphocytes T ont la possibilité de pénétrer dans le 'harem' qu'est le follicule lymphoïde, en s'y laissant attirer par le parfum de la chémokine CXCL13. Pour 'sentir' celui-ci, le lymphocyte T doit exprimer le récepteur à la chémokine CXCR-5 (spécifique de la chémokine CXCL13) qui n'est normalement présent qu'à la surface des lymphocytes B (*Figure 2*), mais pas sur celle des lymphocytes T. Les lymphocytes TFH perdent de ce fait peu à peu le récepteur CCR-7 qui 'attire' les lymphocytes T dans les tissus riches en chémokines CCL-19 et CCL-21 (c'est à dire dans les zones d'inflammation dans les tissus, mais aussi dans la partie 'périphérique' - 'zone T' - des ganglions), pour acquérir le récepteur CXCR5, en principe réservé aux B⁽²⁻⁴⁾, ce que les autres T ne feraient que peu ou pas.

Les TFH semblent favoriser la maturation des lymphocytes B au sein du centre germinatif d'une part en synthétisant de l'IL-2, de l'IL-10 et de l'interféron-gamma, mais aussi et surtout en exprimant à leur surface de grandes quantités des molécules ICOS et CD40-L, qui vont se lier respectivement aux molécules ICOS-ligand et CD40 exprimées pour leur part à la surface des B des centres germinatifs⁽⁴⁾ (*Figure 2*).

Conclusions

Les TFH ne sont pas les seuls lymphocytes T régulant ou contrôlant les B : d'une part, un petit nombre de Th1, Th2, Th17, Treg, T gamma-delta et NKT peuvent exprimer transitoirement CXCR-5 et pénétrer dans le centre germinatif, mais avec une moindre capacité à aider et sélectionner les B que les TFH ; d'autre part, les cytokines produites par les Th1 (dont l'interféron-gamma) orientent plutôt les B vers la synthèse d'IgG2, alors qu'à l'inverse les cytokines produites par les Th2 (IL-4) orientent vers la synthèse d'IgG1 et d'IgE. Il n'est pas encore certain que les lymphocytes TFH soient une lignée bien à part, la plasticité des lymphocytes TCD4 pouvant permettre, au moins *in vitro*, de faire évoluer des Th1, Th2 ou Th17 vers un phénotype TFH⁽⁴⁾.

Néanmoins, la reconnaissance des 4 marqueurs fonctionnels que sont le facteur de transcription Bcl-6 (qui pourrait être bloqué par des ARN anti-sens), le récepteur de chémokine CXCR5, les molécules de co-stimulation ICOS et CD40L et le récepteur à l'IL-21 (plus l'IL-21 sécrétée de manière autocrine) sont autant de cibles thérapeutiques pour inhiber les TFH, et donc l'excès de maturation de la réponse anticorps observé dans beaucoup de maladies auto-immunes.

Les applications cliniques en rhumatologie devraient sans doute concerner les maladies avec auto-anticorps résistantes aux thérapeutiques actuelles, dont les lupus et les Sjögren, mais il n'est pas exclu que le ciblage des TFH ait également des effets bénéfiques dans d'autres contextes de maladies rhumatologiques avec auto-anticorps, dont certaines PR.

La dissection des sous-populations de T et la meilleure connaissance des TFH auront en tout cas des conséquences sans doute importantes pour améliorer à l'inverse la réponse vaccinale pour les maladies infectieuses encore orphelines d'un vaccin efficace. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Tsuji M, Komatsu N, Kawamoto S, et coll. Preferential generation of follicular B helper T cells from Foxp3+ T cells in gut Peyer's patches. *Science* 2009 ; 323 : 1488-92.
- 2- King C, Tangye SG, Mackay CR. *Annu Rev Immunol* 2008 ; 26 : 741-66.
- 3- Fazilleau N, Mark L, McHeyzer-Williams LJ, et coll. Follicular helper T cells : Lineage and location. *Immunity* 2009 ; 30 : 324-35.
- 4- Ma CS, Tangye SG. Helping the helpers ! *Immunity* 2009 ; 31 : 12-14.
- 5- Cucak H, Yrlid U, Reizis B, et coll. Type I interferon signaling in dendritic cells stimulates the development of lymph-node-resident T follicular helper cells. *Immunity* 2009 ; 18 : 491-501.

Polyarthrite rhumatoïde

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

Stratégie thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde récente après échec du méthotrexate

L'étude SWEFOT⁽¹⁾, réalisée dans 15 services de rhumatologie suédois, a comparé 2 stratégies thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) récente, évoluant depuis moins d'1 an, chez 487 patients initialement traités par méthotrexate (MTX), à une dose augmentée jusqu'à 20 mg/semaine. Si une faible activité de la PR (DAS 28 \leq 3.2) n'était pas obtenue après 3 à 4 mois de traitement (n = 258), une randomisation était effectuée en 2 groupes : addition de sulphasalazine (2 g/jour) et d'hydroxychloroquine (400 mg/jour) (n = 130) ou d'infliximab (3 mg/kg) selon le schéma habituel (n = 128).

Les résultats à 1 an montrent la supériorité de l'association MTX-infliximab par rapport à l'association des traitements de fond conventionnels, qu'attestent l'obtention d'une réponse EULAR considérée comme bonne dans respectivement 39% et 25% des cas, et une probabilité de réponse EULAR de 1.59 (IC95% = 1.10-2.30) en faveur de l'association MTX- infliximab.

Statut des nouveaux-nés issus d'une mère atteinte de PR

La PR s'améliore au cours de la grossesse dans 50% à deux tiers des cas, habituellement à partir du 2^{ème} trimestre. L'activité de maladie et les thérapeutiques pouvant être utilisées restent donc une préoccupation dans cette situation.

Une étude néerlandaise⁽²⁾ a inclus 152 grossesses uniques chez des femmes atteintes d'une PR. Par rapport à la population générale i- les poids de naissance, brut et ajusté selon l'âge gestationnel et le sexe du nouveau-né étaient globalement identiques, ii- la proportion de césariennes (17%) est apparue plus importante, en particulier en cas d'activité élevée de la PR, iii- la fréquence de l'hypertension artérielle gravidique et de la pré-éclampsie était en revanche comparable. L'analyse multivariée a permis de montrer que seule l'activité de la PR au 3^{ème} trimestre, évaluée par le DAS28-CRP, était significativement associée à un plus faible poids de naissance (p < 0.009). L'utilisation de corticoïdes pendant la grossesse était liée à un poids de naissance moindre (p = 0.002), du fait d'un âge gestationnel plus bas lors de la naissance (38.8 versus 39.9 semaines ; p = 0.001). De même, le taux

de prématurité était plus élevé en cas de corticothérapie pendant la grossesse (p = 0.004).

Polyarthrite rhumatoïde et risque cardio-vasculaire

La PR est considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant. La prévention de ce risque doit être une préoccupation du clinicien dans la mesure où la surmortalité dans la PR est essentiellement liée à des affections cardio-vasculaires. Le tabagisme, reconnu comme le principal facteur d'environnement favorisant la survenue de la PR, est associé à une plus forte activité de la maladie, et diminue l'efficacité des traitements, en particulier des anti-TNF.

Une étude prospective batave⁽³⁾ a comparé les incidences des événements cardio-vasculaires dans la PR (n = 353), dans la population générale (n = 1852) et dans le diabète de type 2 (155 patients issus de la précédente cohorte). L'incidence à 3 ans était de 9% dans la PR et de 4.3% dans la population générale, conférant après ajustement pour l'âge et le sexe un risque relatif (RR) de 1.94 dans la PR (IC95% = 1.24-3.05 ; p = 0.004). Comparativement à

la population non diabétique, le risque cardio-vasculaire est identique dans la PR (RR = 2.16 ; IC95% = 1.28-3.63 ; p = 0.004) et le diabète de type 2 (RR = 2.04 ; IC95% = 1.12-3.67 ; p = 0.019).

Anticorps anti-CCP et risque accru de coronaropathie

Une étude espagnole ⁽⁴⁾ avait pour objectif d'établir chez 937 patients souffrant d'une PR un lien entre la présence d'anticorps anti-CCP et d'une part l'existence de facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels, d'autre part la survenue d'événements cardio-vasculaires.

Les anticorps anti-CCP, détectés (ELISA ; taux > 25 unités/ml) dans 71.7% des cas, n'étaient pas associés aux facteurs de risque traditionnels tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie ou le surpoids. En revanche, la positivité des anti-CCP était liée à un risque accru de coronaropathie (6.5 versus 2.6% ; RR = 2.58 ; IC95% = 1.17-5.65) et de mortalité (11.2% versus 6.8% ; RR = 1.72 ; IC95% = 1.01-2.91). L'analyse multivariée a montré que les coronaropathies étaient corrélées de manière indépendante à la positivité des anti-CCP (RR = 2.8 ; IC95% = 1.19-6.56 ; p = 0.009). Ainsi, les anticorps anti-CCP, déjà considérés comme un marqueur de plus mauvais pronostic de la PR, confèrent de manière indépendante un risque accru d'accident cardiaque ischémique.

Augmentation du risque d'accident cardio-vasculaire avant le début de la PR ?

La prévalence des accidents cardiaques ischémiques (angor, infarctus) a été évaluée avant la survenue du rhumatisme inflammatoire dans 2 cohortes suédoises ⁽⁵⁾ de patients atteints d'une PR récente.

La cohorte EAR (*Early Arthritis Register*) a inclus 8454 patients, chacun d'entre eux étant apparié à 5 sujets contrôles selon l'âge, le sexe, le lieu de résidence et le statut marital. La cohorte EIRA (*Epidemiologic Investigation of Rheumatoid Arthritis*) est une étude cas-témoins comportant 2025 malades et 2760 contrôles. La prévalence des accidents ischémiques cardiaques avant la survenue de la PR était identique à celle observée dans la population générale, ce qui suggère que l'augmentation du risque cardio-vasculaire au cours de la PR n'est pas liée à des facteurs déterminants communs, mais plutôt à la PR elle-même.

Facteurs prédictifs de rémission prolongée dans la PR

L'analyse a été réalisée à partir de 2 cohortes ⁽⁶⁾ ayant inclus des malades souffrant de PR depuis moins de 2 ans et recevant un traitement de fond conventionnel : la cohorte EAC (*Early Arthritis Clinic*) de Leiden (n = 454) et la cohorte britannique ERAS (*Early Rheumatoid Arthritis Study*) (n = 895). Dans les 2 cas, la PR était définie selon les critères ACR 1987 et la rémission par l'absence de synovites pendant au moins 1 an, en l'absence de traitement de fond.

Le taux de rémission était de 15% dans la cohorte de Leiden et de 9.4% dans la cohorte ERAS. Six facteurs étaient associés à la rémission dans les 2 cohortes : début aigu et courte durée d'évolution des symptômes avant l'inclusion, absence de tabagisme, discrétion des lésions structurales initiales, absence de facteur rhumatoïde IgM et de l'épitope partagé. S'y ajoutait dans la cohorte ERAS une faible activité de la PR au début de l'étude. L'analyse multivariée a révélé que la durée des symptômes à l'inclusion et l'absence d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde IgM et anti-CCP2) constituaient des facteurs prédictifs indépendants d'une rémission prolongée.

Risque néoplasique à moyen terme et utilisation des anti-TNF

Cette étude suédoise ⁽⁷⁾ a inclus 6366 patients atteints de PR ayant débuté un anti-TNF entre juin 1999 et juillet 2006 et n'ayant pas d'antécédent néoplasique lors de l'initiation du traitement. Le 1^{er} anti-TNF utilisé était l'infliximab (51%), l'étanercept (34%) ou l'adalimumab (14%). Quatre cohortes ont été exploitées pour comparaison des taux de survenue de néoplasies : patients atteints de PR naïfs de biothérapie (n = 61160), débutant le méthotrexate (n = 5989) ou une association de traitements de fond conventionnels (n = 1838) et population générale suédoise. L'exposition au traitement par anti-TNF représente au total 25693 personnes-années, dont 4310 personnes-années pour un délai de 4 à 6 ans depuis l'instauration du traitement anti-TNF et 1387 personnes-années pour un délai supérieur à 6 ans. Deux cent quarante néoplasies ont été recensées chez les patients ayant reçu

un anti-TNF, conférant un risque relatif de 1.00 (IC95% = 0.86-1.15) par rapport à la population de PR naïves de biothérapie, les résultats étant identiques lorsque la comparaison est effectuée avec les 2 autres cohortes de

PR. Le risque de néoplasie sous anti-TNF n'augmente pas avec le délai depuis l'initiation du traitement, ni avec la durée cumulée de traitement par anti-TNF. Durant la 1^{ère} année de traitement, des différences sont apparues en

fonction de la molécule utilisée, le risque étant diminué sous étanercept et augmenté sous adalimumab. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et coll. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (SweFot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 459-66.
- 2- de Man YA, Hazes JMW, van der Heide H, et coll. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight. Results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3196-206.
- 3- Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, et coll. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 1571-9.
- 4- Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, et coll. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 419-24.
- 5- Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LTH, et coll. No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis. Results from two swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2861-9.
- 6- van der Woude D, Young A, Jayakumar K, et coll. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis. Results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2262-71.
- 7- Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et coll. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapies. Does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3180-9.

RENCONTRES...



**Lancement par Menarini et Ipsen
d'Adenuric® (febuxostat)
contre l'hyperuricémie chronique
chez les patients souffrant de goutte**



Il s'agit de la première alternative thérapeutique pour le traitement de la goutte depuis des décennies ; la France est le premier pays à lancer Adenuric® en Europe.

Adenuric® (febuxostat), pris PO un fois par jour, est un nouvel inhibiteur non purique sélectif de la xanthine oxydase qui a été étudié pour ses effets sur la diminution de l'uricémie chez les patients atteints de goutte.

Adenuric® 80 mg et 120 mg (comprimés) est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique après existence/occurrence d'un dépôt d'urate (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse). Dans son évaluation, la HAS indique que Adenuric® a démontré une supériorité par rapport à l'allopurinol pour réduire et maintenir l'uricémie en dessous de l'objectif thérapeutique de 60 mg/l (360 μ mol/l) tel que défini par les Recommandations de l'EULAR 2006. De plus, Adenuric® peut être prescrit sans ajustement de dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, et pourrait être une option supplémentaire chez les patients intolérants à l'allopurinol. Le traitement par febuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

D'après une conférence de presse de Ipsen & Menarini

**Daiichi Sankyo France :
remise à disposition
d'Hexatrione®**

Fin novembre 2009, Daiichi Sankyo France, informait les professionnels de santé d'une rupture de stock d'Hexatrione® 2 % suspension injectable (intra-articulaire) en officines de ville en raison de problèmes industriels rencontrés sur le site de fabrication.

Ces problèmes ayant été résolus, **Hexatrione®** est à nouveau disponible en officines, et peut donc être prescrit dans les conditions habituelles.

*D'après un communiqué de presse
de Daiichi Sankyo France*

Spondylarthropathies

ÉRIC TOUSSIROT - Service de Rhumatologie et Pôle PACTE (Pathologies Aigues et Chroniques, Transplantation, Éducation),
CHU Hôpital Minjoz, Besançon ; CIC-Biothérapies 506, CHU Hôpital St Jacques, Besançon ;
Équipe d'Accueil 3186 Agents Pathogènes et Inflammation, Université de Franche-Comté

L'année rhumatologique 2009 fut une fois de plus relativement riche dans le domaine des spondylarthropathies (SpA), si l'on en juge les quelques 2300 publications affichées sur *PubMed* en tapant les mots clés « *ankylosing spondylitis - spondylarthropathies - 2009* ». Une sélection est donc obligée et les articles présentés se regroupent dans plusieurs rubriques d'intérêt.

Physiopathologie

■ Génétique

Les données publiées cette année confirment la liaison entre la spondylarthrite ankylosante (SA) et les nouveaux marqueurs de susceptibilité à la maladie identifiés récemment : il s'agit des gènes codant pour ERAP1/ARTS1 (*endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 ou aminopeptidase regulator of TNF receptor shedding*), le récepteur de l'IL-23 ou le complexe de l'IL-1. Ces associations ont été confirmées sur d'autres populations que celles où elles avaient été initialement rapportées (Royaume-Uni, Australie et Etats Unis)^(1,2) et des revues générales reprennent ces données^(3,4). D'autres régions d'intérêt ou gènes sont en cours d'investigation ou ont été identifiés comme potentiellement associés à la SA (variants des gènes KIR, TLR4, ANKH, TNAP ...), mais ces associations avec la SA méritent d'être confirmées.

■ Voies de co-stimulation et SA

Les voies de co-stimulation sont largement impliquées dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'autres maladies auto-immunes. Il n'a pour le moment pas été mis en évidence d'implication directe de l'un des systèmes de co-stimulation ou co-inhibition au cours des réponses immunes dans la SA. Des arguments indirects suggèrent cependant leur intervention potentielle.

Nous avons mis en évidence chez les patients atteints de SpA une élévation de la forme soluble de CTLA-4 comparativement

à des sujets sains. Cette élévation de CTLA-4 soluble corrélait avec l'activité clinique de la maladie. D'autre part, les patients atteints de SpA exprimaient de façon préférentielle la forme « *spliced* » (résultant d'un épissage alternatif) de l'ARNm codant pour la protéine CTLA-4, soit sa forme soluble. Ces données suggèrent une implication de la molécule CTLA-4 (soluble) dans la physiopathologie des SpA⁽⁵⁾. Ces résultats sont à mettre en parallèle avec l'association entre le polymorphisme génétique de CTLA-4 et la SA dans différentes populations^(6,7), l'intervention d'autres molécules de co-stimulation comme CD40 ligand ou PD-1 (*Program Death-1*) dans les réponses immunes de la SA^(8,9). Rappelons également que CTLA-4 est utilisé en tant que traitement biologique de la PR (abatacept) et que ce traitement a été testé en ouvert chez quelques patients atteints de SA sans résultats probants pour l'instant.

■ Physiopathologie du processus d'ossification dans la SA

Les données d'imagerie (IRM) nous ont appris que ce sont les zones actives inflammatoires qui vont secondairement évoluer vers la fusion (pour les sacro-iliaques) ou les ossifications (syndesmophytes pour le rachis). Le processus d'ossification et ses relations avec l'inflammation restent cependant mal compris pour l'instant (cf infra). De nouvelles données ont été publiées, impliquant certaines voies physiologiques osseuses. L'une de ces voies est le système *Dickkopf/Wingless* (DKK/Wnt). La voie de régulation Wnt joue un rôle important dans la physiologie osseuse en favorisant l'activation des ostéoblastes. DKK est un inhibiteur de Wnt. La sclérostine est également une protéine inhibitrice de Wnt (par compétition de fixation à son récepteur). Ces 2 systèmes, DKK et sclérostine, sont donc des régulateurs négatifs de l'activation des ostéoblastes qui peuvent donc faire l'objet d'un ciblage thérapeutique. Des données plutôt contradictoires ont été publiées sur les taux circulants de DKK dans la SA. Un modèle animal de blocage de DKK relance la question de l'implication de cette molécule dans les phénomènes d'ossification de la SA :

chez des souris transgéniques pour le TNF α qui développent une inflammation des sacro-iliaques ont été analysées les conséquences de l'administration d'anti-TNF α et d'anti-DKK. Les anti TNF α permettent de réduire l'inflammation, les érosions et le nombre d'ostéoclastes au sein des sacro-iliaques et évitent l'évolution vers une ankylose. A l'inverse, l'anti-DKK réduit les érosions et le nombre d'ostéoclastes, mais n'entraîne pas de diminution de l'inflammation et n'évite pas la survenue d'une ankylose des sacro-iliaques⁽¹⁰⁾. DKK semble donc impliqué dans la prévention d'une évolution vers la fusion des sacro-iliaques. Appel H et coll. ont d'autre part montré que, dans la SA, la sclérostine n'était pas exprimée au niveau articulaire, que les taux circulants de sclérostine étaient abaissés comparativement à des sujets sains et corrélaient avec la formation de syndesmophytes⁽¹¹⁾. Les protéines inhibitrices de la formation osseuse semblent donc jouer un rôle dans les ossifications de la SA.

Physiopathologie : que retenir ?

De nouveaux marqueurs génétiques ont été identifiés dans la SA (IL-23R, ERPA1/ARTS1, IL-1) ; d'autres marqueurs sont en cours d'identification (KIR ...).

Les voies de co-stimulation (CTLA-4, CD40L, PD-1) jouent certainement un rôle dans la physiopathologie de la SA.

Les protéines inhibitrices de la formation osseuse Dickkopf et sclérostine sont impliquées dans le processus d'ossification de la SA.

Imagerie

■ Progression radiologique des syndesmophytes sous adalimumab

Le suivi radiologique des patients atteints de SA et traités par agent anti-TNF α (infliximab et étanercept) a montré que ces traitements n'avaient pas d'effet sur la progression des syndesmophytes. Ainsi, les agents anti-TNF α , actifs sur l'inflammation, ne permettraient pas de ralentir l'évolution naturelle de la maladie d'un point de vue structural. Ces résultats ont suscité des hypothèses, dont celle du découplage entre l'inflammation et l'ossification.

Ces données de progression radiologique de la SA sous anti-TNF α concernent également l'adalimumab. Les patients ayant reçu l'adalimumab pendant 2 ans dans l'essai ATLAS ont été *poolés* avec ceux d'un essai canadien (n = 307). Les radiographies du rachis (évaluées selon le score mSASSS) à l'inclusion et à 2 ans ont été comparées à celles de la cohorte historique OASIS, soit des patients n'ayant pas reçu d'anti-TNF α (n = 169). Comme déjà constaté avec les autres agents anti-TNF α , la progression du score mSASSS était équivalente chez les patients sous adalimumab et chez ceux de la cohorte historique, ce qui n'est guère surprenant⁽¹²⁾.

Cette dissociation entre inflammation et ossification soulève des questions et parmi les hypothèses avancées pour l'expliquer, figure l'intervention des protéines inhibitrices de la formation osseuse (cf supra). Selon cette hypothèse, les agents anti-TNF α agiraient sur l'inflammation mais entraîneraient parallèlement une inhibition de protéines comme DKK (soit une inhibition d'une protéine inhibitrice de la formation osseuse), avec comme conséquence une situation favorisant la formation osseuse et donc les ossifications. Cette hypothèse est en quelque sorte validée par le modèle animal présenté ci-dessus.

L'hypothèse du « frein TNF α » sur la formation osseuse est surtout développée par l'équipe canadienne de Maksymowych W et coll. qui a montré que les syndesmophytes se développaient préférentiellement à partir de lésions inflammatoires rachidiennes (inflammation d'un coin vertébral en IRM). Les patients ayant participé aux essais thérapeutiques des anti-TNF α dans la SA ont été explorés sur le plan radiologique à l'inclusion et à 2 ans, ainsi que par IRM rachidienne à l'inclusion, 1 et 2 ans. Vingt-neuf patients ont ainsi participé à cette analyse. L'apparition de nouveaux syndesmophytes était plus importante chez les patients ayant une inflammation visible en IRM à l'inclusion par rapport à ceux sans inflammation (20% versus 5%). De plus, les syndesmophytes se développaient surtout chez les patients dont l'inflammation disparaissait sous anti-TNF α . Ainsi, selon ces données, l'inflammation fait le lit des ossifications rachidiennes et les anti-TNF α « guérissent » cette inflammation tout en favorisant l'apparition de syndesmophytes⁽¹³⁾. Des résultats présentés par la même équipe à l'ACR 2009 vont dans le même sens.

■ Nouvelle technique d'imagerie IRM pour l'exploration des SpA

L'IRM corps entier est une nouvelle procédure d'exploration des patients atteints (ou suspects) de SpA pour la mise en évidence de l'ensemble des sites inflammatoires⁽¹⁴⁾. Cette technique d'IRM corps entier a été comparée à l'IRM conventionnelle des sacro-iliaques chez 32 patients atteints de SA et présentant une maladie active. Le score des lésions IRM obtenu par chaque technique a été comparé, donnant des valeurs de corrélation élevées (0.9). De plus, les lésions observées en IRM conventionnelle n'échappaient pas à l'IRM corps entier⁽¹⁵⁾. Les mêmes auteurs ont évalué l'utilité diagnostique de cette technique IRM corps entier chez des patients atteints de SA, des sujets avec lombalgies inflammatoires sans lésions radiologiques des sacro-iliaques et des témoins. L'utilité diagnostique était optimale lorsqu'il était constaté au moins 2 lésions inflammatoires d'un coin vertébral. La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive de ces lésions étaient respectivement de 69%, 94% et 12% dans le groupe SA et 32%, 96% et 8% pour les sujets avec lombalgies inflammatoires⁽¹⁶⁾. La sensibilité est donc relativement faible dans ce groupe de patients qui pose le plus de difficultés diagnostiques.

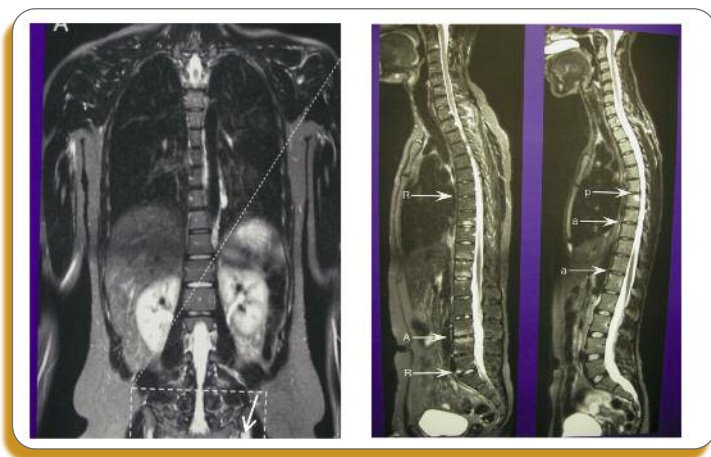


Figure 1 : IRM corps entier permettant l'exploration du rachis, des sacro-iliaques, des hanches, des épaules et de la paroi thoracique antérieure dans l'évaluation des spondylarthropathies : mise en évidence de signaux inflammatoires au niveau du rachis et des sacro-iliaques (flèches).

L'IRM corps entier apparaît donc prometteuse dans l'exploration des sites inflammatoires potentiels chez les patients atteints de SA validée ou chez les sujets au stade pré-radiologique, donnant ainsi une véritable cartographie des zones inflammatoires (**Figure 1**). La sensibilité de la technique reste néanmoins faible.

■ Le PET scan, une technique d'imagerie intéressante dans les SpA ?

Rappelons également un travail Japonais non publié mais présenté à l'ACR 2009 montrant des sites inflammatoires (sacro-iliite, enthésopathie, spondylite) chez des patients suspects de SpA avec une rentabilité supérieure à celle de l'IRM ⁽¹⁷⁾.

■ Définition des lésions inflammatoires des sacro-iliaques en IRM

L'atteinte inflammatoire des sacro-iliaques faisant désormais partie des critères de définition de SA au stade pré-radiologique (cf infra), il est donc important de disposer de critères de définition de ces lésions. Le groupe ASAS (Assessment of SpondyArthritis international Society) et l'OMERACT ont ainsi proposé une définition des lésions requises pour le diagnostic de sacro-iliite : il s'agit d'un œdème osseux, d'une ostéite, d'une synovite, de lésions d'enthésite ou de capsulite. La lésion la plus évocatrice et essentielle pour le diagnostic de spondylarthrite est l'œdème osseux ou l'ostéite (**Tableau 1 ; Figures 2 et 3**). Des lésions d'atteinte structurale telle qu'une condensation, des érosions, des dépôts de graisse (involution graisseuse) et d'ankylose peuvent également être visualisées sur l'IRM, mais la place de ces lésions pour le diagnostic est

jugée insuffisante par les experts de l'ASAS ⁽¹⁸⁾. Une telle définition était nécessaire, fixant ainsi un seuil diagnostique, car des lésions semblables ont été observées chez des sujets sains ⁽¹⁹⁾.

Anomalies IRM requises pour la définition IRM d'une sacro-iliite

- Présence de lésions inflammatoires actives des sacro-iliaques.
- Présence d'un œdème médullaire (séquence STIR) ou d'une ostéite (séquence avec injection de gadolinium) dans des régions anatomiques caractéristiques (région sous-chondrale ou péri-articulaire).
- Présence isolée d'une synovite, capsulite ou enthésite sans œdème ou ostéite associés : jugée insuffisante pour la définition IRM d'une sacro-iliite.
- Lésions structurales de type sclérose, érosions, graisse ou ankylose : lésions inflammatoires anciennes, jugées inactives et non retenues pour la définition IRM d'une sacro-iliite.

Nombre d'anomalies IRM requises pour la définition IRM d'une sacro-iliite

- Une seule lésion sur une coupe IRM : jugée insuffisante.
- Présence requise d'un œdème médullaire sur 2 coupes IRM.
- Si présence de plusieurs lésions d'œdème sur 1 coupe IRM : jugée suffisante pour le diagnostic IRM de sacro-iliite.

Tableau 1 : Définition IRM d'une sacro-iliite selon l'ASAS ⁽¹⁸⁾.



Figure 2 : Sacroiliite en IRM, séquences STIR. Figure gauche : œdème inflammatoire de la sacro-iliaque gauche (flèches). Figure droite, plusieurs œdèmes inflammatoires de la sacro-iliaque droite (flèches) interprétés comme une sacro-iliite active (cf Tableau 1).

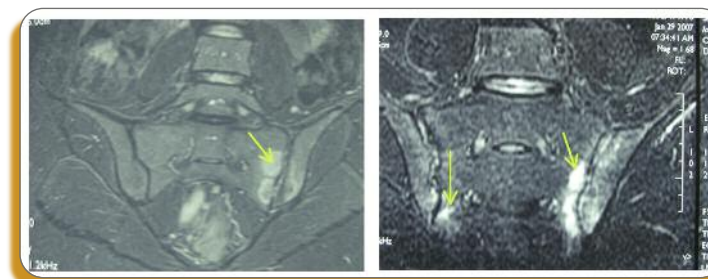


Figure 3 : Large œdème inflammatoire de la sacro-iliaque (gauche pour chaque image) (flèches), hautement suggestif d'une sacro-iliite en IRM (figure gauche : séquence T2 fat sat ; figure droite : séquence STIR) (cf Tableau 1).

Rappelons également que les lésions inflammatoires rachidiennes ont fait l'objet d'une description détaillée par le groupe ASAS. Ces lésions comportent l'inflammation de coins ou angles vertébraux (lésions dites « Romanus magnétique »), des arthrites articulaires postérieures, des arthrites costo-vertébrales, des discites et spondylodiscites, des lésions inflammatoires inter-épineuses et des syndesmophytes⁽²⁰⁾. Le diagnostic différentiel avec des lésions autres qu'inflammatoires est évoqué.

Imagerie des spondylarthrites : que retenir ?

Les 3 anti-TNF α actuellement disponibles ne permettent pas de ralentir la progression radiologique rachidienne.

Les nouveaux syndesmophytes se développent préférentiellement au niveau des angles vertébraux inflammatoires.

L'ASAS propose une définition des lésions inflammatoires des sacro-iliaques requises pour le diagnostic de sacro-iliite en IRM.

L'IRM corps entier permet une évaluation globale des zones inflammatoires chez les patients atteints de spondylarthropathie.

Evaluation

■ Nouveaux critères de diagnostique de SA (axiale et périphérique) selon l'ASAS

Les critères de classification de SA (New York modifiés) et ceux des SpA (Amor et ESSG) ne sont pas dénués de défauts, notamment pour le diagnostic précoce. L'ASAS a proposé de nouveaux critères pour le diagnostic de spondylarthrite axiale (**Tableau 2**) et pour celui des formes périphériques (**Tableau 3**). Ces critères se rapprochent de ceux d'Amor, avec la nuance qu'ils incorporent les données de l'IRM des sacro-iliaques. Ces dernières années, nous avons effectivement vu la place importante qu'occupait l'imagerie IRM pour le diagnostic précoce de spondylarthrite axiale au stade pré-radiologique, et les critères IRM de sacro-iliite étant désormais disponibles (cf supra), il était donc légitime et justifié d'incorporer ces données d'imagerie pour un diagnostic précoce. Dans ces critères, la présence d'une sacro-iliite en IRM est fortement associée au diagnostic de spondylarthrite axiale (odd ratio : 45 ; IC : 5.3-383 ; $p < 0.001$). Ils doivent s'appliquer pour des patients âgés de moins de 45 ans et présentant des lombalgies inflammatoires depuis au moins 3 mois. De plus, ces critères ont une sensibilité et spécificité élevées (**Tableau 4**).

■ Nouveau score d'évaluation dans les SpA : l'ASDAS

Ce nouvel indice (dont il existe 4 versions) est disponible depuis un peu plus d'1 an⁽²⁴⁾. Rappelons qu'il s'apparente au DAS28

Sacro-iliite en imagerie * + au moins 1 signe de SpA

- Lombalgie inflammatoire
- Arthrite
- Enthésite
- Uvéite
- Dactylite
- Psoriasis
- Maladie de Crohn/rectocolite hémorragique
- Réponse positive aux AINS
- Antécédent familial de SpA
- HLA-B27
- CRP élevée

OU

HLA-B27 + au moins 2 signes de SpA

- Lombalgie inflammatoire
- Arthrite
- Enthésite
- Uvéite
- Dactylite
- Psoriasis
- Maladie de Crohn/rectocolite hémorragique
- Réponse positive aux AINS
- Antécédent familial de SpA
- CRP élevée

Tableau 2 : Critères de définition de spondylarthropathie (SpA) axiale selon l'ASAS^(21,22).

* : inflammation active visible à l'IRM, suggérant une sacro-iliite associée à une SpA ou sacro-iliite radiologique selon les critères de New York modifiés.

Au moins 1 signe de SpA

- Uvéite
- Psoriasis
- Maladie inflammatoire du colon ou de l'intestin
- Infection récente
- HLA-B27
- Sacroiliite radiographique ou en IRM **

OU

Au moins 2 autres signes de SpA

- Arthrites
- Enthésite
- Dactylite
- Lombalgies inflammatoires
- Antécédent familial de SpA

Tableau 3 : Critères de définition de spondylarthropathie (SpA)

périphérique selon l'ASAS⁽²³⁾. * : arthrites du type de celles observées dans les SpA, oligoarticulaires, touchant les membres inférieurs et asymétriques.

** : sacro-iliite sur les radiographies selon les critères de New York ou sur l'IRM selon la définition actuelle : sacro-iliite active suggestive d'une atteinte inflammatoire IRM.

Arthrite*, enthésite ou dactylite plus :

Critères	Sensibilité	Spécificité
New York modifiés	80%	81%
Amor	90%	86%
ESSG	87%	87%
SpA axiale ASAS	83%	84%
SpA périphérique ASAS	78%	84%

Tableau 4 : Sensibilité et spécificité des critères de SA (New York modifiés) et de SpA d'Amor, de l'ESSG et de l'ASAS.

de la PR et qu'il prend en compte des éléments objectifs tels que la CRP. Outre cet aspect « de gommer » en partie le caractère purement subjectif du BASDAI, l'ASDAS est bien corrélé au BASDAI, mais plus discriminant et plus sensible au changement. Quatre versions étant disponibles, il faudra que l'ASAS sélectionne la plus performante pour l'utilisation dans la pratique quotidienne.

Evaluation des spondylarthropathies : que retenir ?

De nouveaux critères de diagnostic de spondylarthrite axiale incluant les données de l'IRM des sacro-iliaques ont été élaborés par l'ASAS.

Le score ASDAS d'activité clinique des spondylarthrites sera bientôt disponible pour la pratique courante.

Thérapeutique

■ Golimumab et rhumatisme psoriasique

Un essai randomisé a évalué l'efficacité du golimumab (50 mg, n = 146 ou 100 mg, n = 146) administré par voie SC toutes les 4 semaines comparativement à un placebo (n = 113) pendant 20 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec au moins 3 articulations gonflées et douloureuses. A la semaine 14, les pourcentages de répondeurs ACR20 étaient respectivement de 51%, 45% et 9% dans les groupes golimumab 50 mg, 100 mg et placebo, et de répondeurs PASI 75 de 40%, 58% et 3% dans ces mêmes groupes. Parallèlement, les scores HAQ, de qualité de vie et d'atteinte unguéale étaient significativement améliorés dans les groupes golimumab comparativement au placebo. Le golimumab était par ailleurs bien toléré⁽²⁴⁾. Le golimumab (Simponi®) apparaît donc comme un nouvel anti-TNFα actif sur toutes les facettes d'expression du rhumatisme psoriasique.

■ Abatacept et rhumatisme psoriasique

Un essai contrôlé présenté à l'ACR 2009 a comparé chez 170 patients l'efficacité de l'abatacept (3, 10 ou 30 mg x 2 injections puis 10 mg/kg aux jours 1, 15, 29 puis tous les 28 jours) et d'un placebo sur une période de 6 mois. Le pourcentage de répondeurs ACR20 était plus important dans les groupes abatacept (10 et 30/10 mg/kg : 32.6% et 27.6 %) que dans le groupe placebo (7.3%). De même, l'amélioration du HAQ et des lésions cutanées (lésions cibles et PASI) étaient plus importantes dans les groupes abatacept⁽²⁶⁾. L'abatacept est donc une alternative thérapeutique potentielle dans le rhumatisme psoriasique.

■ Critères de réponses aux anti-TNFα en pratique courante

Des critères prédictifs de réponse aux anti-TNFα ont été identifiés (âge jeune, courte durée d'évolution, BASDAI élevé, BASFI bas, CRP élevée et IRM avec signaux inflammatoires) à partir de l'analyse portant sur les patients ayant participé aux essais randomisés. Le registre anglais des patients sous biothérapies a effectué une analyse portant sur 261 SA sous anti-TNFα. Une analyse multivariée a permis de préciser les critères d'amélioration du BASDAI à ces agents thérapeutiques à 6 mois : élévation de la CRP et BASFI bas. Les paramètres prédictifs d'une amélioration du BASFI étaient le sexe féminin et la co-prescription d'un traitement traditionnel associé à l'anti-TNFα⁽²⁷⁾. Ces résultats confirment et complètent des données précédentes sur les éléments prédictifs de la réponse thérapeutique aux anti-TNFα.

■ Traitement de certains aspects cliniques particuliers

Rappelons également certaines données très récentes issues des congrès EULAR ou ACR 2009 et portant sur des aspects cliniques particuliers au cours de la SA ou des SpA.

▶▶▶▶

Etude HEEL

efficacité de l'éta-nercept sur les talalgies rebelles

Un essai randomisé et contrôlé a montré l'efficacité de l'éta-nercept (50 mg/semaine) sur les talalgies rebelles et réfractaires aux AINS et injections locales chez des patients atteints de SpA. L'enthésopathie était documentée par imagerie (œdème calcanéen sur l'IRM). Vingt-quatre patients ont participé à cet essai (éta-nercept : n = 12, placebo : n = 12). L'amélioration portant sur les paramètres évalués (douleur, évaluation globale selon le patient et WOMAC fonction) était significativement plus importante dans le groupe éta-nercept que dans le groupe placebo, avec une réponse dès la 2ème semaine (douleur, évaluation globale). Ces résultats démontrent donc l'efficacité de l'éta-nercept sur les enthésopathies réfractaires⁽²⁸⁾.

▶▶▶▶

Etude SPINE

efficacité de l'éta-nercept sur le retentissement respiratoire de la SPA

Cette étude s'est intéressée aux effets de l'éta-nercept sur les signes fonctionnels de la maladie, la mobilité rachidienne, mais aussi sur le retentissement respiratoire. Les 82 patients inclus présentaient une SA établie (durée d'évolution = 16 ans, BASMI = 5.7) et plusieurs ponts osseux rachidiens (score mSASSS = 36.5). L'éta-nercept (50 mg/semaine) ou un placebo ont été administrés 1 fois par semaine pendant 12 semaines. Tous les paramètres évalués (BASDAI, BASFI, BASMI, CRP et explorations fonctionnelles respiratoires) s'amélioraient signi-

ficativement sous étanercept comparativement au placebo, y compris les épreuves fonctionnelles respiratoires (capacité vitale). Il s'agit du premier essai mettant en évidence une efficacité d'un anti-TNF α sur les signes de retentissement de la maladie comme l'atteinte fonctionnelle respiratoire⁽²⁹⁾.



Etude ETERS

comparaison de l'exploration des enthésopathies calcanéennes par IRM et échographie

Cette étude s'est intéressée à l'exploration des enthésopathies calcanéennes par IRM et échographie chez des SA avec ou sans talalgie et chez des sujets témoins. Les 72 patients inclus (soit 144 talons) étaient divisés en 3 groupes : patients sans talalgie, patients avec histoire antérieure de talalgie et patients avec talalgie actuelle. Le groupe témoin était constitué de sujets souffrant de lombalgies chroniques (48 talons). Les anomalies IRM retenues comme pathologiques étaient un hypersignal du tendon d'Achille (péri- ou intra- tendineux), une épaisseur du tendon de plus de 5.29 mm, une bursite rétro-calcaneenne, une épaisseur de l'aponévrose plantaire de plus de 4.4 mm et un œdème calcanéen. Les anomalies échographiques consistaient en des anomalies de l'échostructure du tendon d'Achille ou de l'aponévrose plantaire, une épaisseur du tendon d'Achille de plus de 5.29 mm, une épaisseur de l'aponévrose plantaire de plus de 4.4 mm, une bursite rétro-calcaneenne et un signal Doppler anormal. Un œdème calcanéen inférieur était le signe IRM spécifique des sujets avec SA (18% des SA versus 4% des sujets témoins). L'échographie ne montrait pas d'anomalies spécifiques. Cependant, en prenant le groupe de talons symptomatiques, les anomalies étaient plus fréquemment observées comparativement aux talons non symptomatiques (81% vs 51% en IRM et 58% vs 17% en échographie). L'IRM ou l'échographie semblent des méthodes d'exploration utiles pour démembrer la structure anatomique en cause devant une talalgie, mais ne sont pas des techniques utiles pour le diagnostic de spondylarthrite. Des anomalies sont d'autre part constatées dans une population témoin, sans spondylarthrite⁽³⁰⁾.

Traitement des spondylarthropathies : que retenir ?

Le golimumab (Simponi[®]), anticorps anti-TNF α humain administré par voie SC une fois par mois, est efficace sur toutes les manifestations cliniques du rhumatisme psoriasique. L'abatacept a démontré une efficacité dans le rhumatisme psoriasique dans un essai contrôlé. L'étanercept est efficace sur les talalgies rebelles et réfractaires des SpA. L'étanercept améliore les capacités fonctionnelles respiratoires dans les SA avec retentissement pulmonaire.

Risque cardio-vasculaire et SPA

Le risque cardio-vasculaire est une réalité au cours des pathologies rhumatismales inflammatoires. Soixante-quatre patients atteints de SA sans pathologie cardio-vasculaire identifiée jusqu'à présent ont été explorés sur le plan vasculaire (carotide interne) par méthode écho-doppler (épaisseur intima-média, présence de plaques d'athérome). L'épaisseur intima-média était plus importante dans le groupe SA comparativement à des témoins. Il en était de même pour la présence des plaques d'athérome (29% versus 9%). Les paramètres prédictifs de la présence d'une plaque étaient la VS au diagnostic de la maladie et la durée d'évolution. Ces résultats montrent que des patients atteints de SA mais indemnes de pathologie cardio-vasculaire identifiée présentent des anomalies vasculaires et des signes d'athérosclérose avec une prévalence élevée⁽³¹⁾. Ces données permettent de rappeler les recommandations de l'EULAR pour la prise en charge du risque cardio-vasculaire chez les patients atteints de PR et d'autres rhumatismes inflammatoires comme la SA⁽³²⁾. ■

POINTS FORTS

- L'inflammation rachidienne, mise en évidence par l'IRM, fait le lit des ossifications : les nouveaux syndesmophytes se développent préférentiellement au niveau des angles vertébraux inflammatoires.
- L'adalimumab, comme les 2 autres agents anti TNF α , ne permet pas de ralentir la progression des ossifications rachidiennes.
- Pour rendre compte de cette dissociation entre l'inflammation rachidienne et les ossifications, les protéines inhibitrices de la formation osseuse Dickkopf et sclérostine seraient impliquées dans le processus d'ossification de la SA.
- L'ASAS propose une définition des lésions inflammatoires des sacro-iliaques (œdème médullaire ou ostéite) requises pour le diagnostic de sacro-iliite en IRM.
- De nouveaux critères de diagnostic de spondylarthrite axiale incluant les données de l'IRM des sacro-iliaques ont été élaborés par l'ASAS.
- L'abatacept a démontré une efficacité dans le rhumatisme psoriasique dans un essai contrôlé.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Pazár B, Sáfrány E, Gergely P, et coll. Association of ARTS1 Gene Polymorphisms with Ankylosing Spondylitis in the Hungarian Population : The rs27044 Variant Is Associated with HLA-B*2705 Subtype in Hungarian Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2009 Dec 23 : [Epub ahead of print].
- 2- Sharma SM, Choi D, Planck SR, et coll. Insights into the pathogenesis of axial spondyloarthritis based on gene expression profiles. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R168.
- 3- Brown MA. Progress in spondylarthritis. Progress in studies of the genetics of ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : 254. Epub 2009 Oct 29.
- 4- Reveille JD. Recent studies on the genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep* 2009 ; 11 : 340-8.
- 5- Toussiot E, Saas P, Deschamps M, et coll. Increased production of soluble CTLA-4 in patients with spondylarthropathies correlates with disease activity. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R101.
- 6- Lee WY, Chang YH, Lo MK, et coll. Polymorphisms of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 and cytokine genes in Taiwanese patients with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 2009 Dec 18. [Epub ahead of print].
- 7- Azizi E, Massoud A, Amirzargar AA, et coll. Association of CTLA4 Gene Polymorphism in Iranian Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Clin Immunol* 2009 [Epub ahead of print].
- 8- Liu X, Hu LH, Li YR, et coll. Programmed cell death 1 gene polymorphisms is associated with ankylosing spondylitis in Chinese Han population. *Rheumatol Int* 2009. [Epub ahead of print].
- 9- Sari I, Alacacioglu A, Kebapcilar L, et coll. Assessment of soluble cell adhesion molecules and soluble CD40 ligand levels in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2009 Dec 18. [Epub ahead of print].
- 10- Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, et coll. Blockade of Dickkopf-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis* 2009 Mar 26. [Epub ahead of print].
- 11- Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et coll. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3257-62.
- 12- Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et coll. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R127.
- 13- Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T et coll. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis : evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 93-102.
- 14- Mager AK, Althoff CE, Sieper J, et coll. Role of whole-body magnetic resonance imaging in diagnosing early spondyloarthritis. *Eur J Radiol* 2009 ; 71 : 182-8.
- 15- Weber U, Maksymowych WP, Jurik AG, et coll. Validation of whole-body against conventional magnetic resonance imaging for scoring acute inflammatory lesions in the sacroiliac joints of patients with spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 893-9.
- 16- Weber U, Hodler J, Kubik RA, et coll. Sensitivity and specificity of spinal inflammatory lesions assessed by whole-body magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis or recent-onset inflammatory back pain. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 900-8.
- 17- Yamashita H, Kubota K, Takahashi T, et coll. Value of PET/CT in clinical practice in patients with possible spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (Suppl) : S191.
- 18- Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et coll. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis : a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1520-7.
- 19- Weber U, Ostergaard M, Hodler J, et coll. Frequent detection of sacroiliac joint abnormalities on MRI in healthy subjects and patients with non specific back pain. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (Suppl) : S757.
- 20- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et coll. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook : a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 Suppl 2 : ii-44.
- 21- Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et coll. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I) : classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 770-6.
- 22- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et coll. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II) : validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 777-83.
- 23- Rudwaleit M, Van der Heijde DM, Landewé R, et coll. The majority of peripheral spondylarthritis is undifferentiated at the time of diagnosis- Lessons from the ASAS study on new classification criteria for peripheral spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (Suppl) : S671.
- 24- Lukas C, Landewé R, Sieper J, et coll. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Assessment of SpondyloArthritis international Society. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 18-24.
- 25- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et coll. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis : Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 976-86.
- 26- Mease P, Genovese M, Ritchlin C, et coll. Abatacept in psoriatic arthritis. Results of a phase II study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (Suppl) : S472.
- 27- Lord PA, Farragher TM, Lunt M, et coll. On behalf of the BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Dec 23. [Epub ahead of print].
- 28- Dougados M, Combe B, Braun J, et coll. Short term symptomatic efficacy of etanercept in refractory heel entesitis related to spondylarthritis : results of a double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 (Suppl) : 72.
- 29- Dougados M, Braun J, Szanto S, et coll. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis. Results of a randomized double blind placebo-controlled study (SPINE). *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (Suppl) : S194.
- 30- Lavie MC, Gossec L, Lavie F, et coll. Comparative study of MRI and power doppler ultrasonography (US) of the heel in spondylarthritis (SpA) patients with and without heel pain and controls. The ETERS study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (Suppl) : S441.
- 31- Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillo J, et coll. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)* 2009 ; 88 : 358-65.
- 32- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et coll. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 Sep 22. [Epub ahead of print].

Maladies systémiques

VÉRA LEMAIRE - Rhumatologue, Paris

Leucoencéphalopathie multifocale progressive et maladies systémiques

Maladie rare mais fatale, due à une réactivation du virus JC, la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), affection démyélinisante du système nerveux central, survient en général chez les sujets immuno-déprimés. Une étude nord-américaine⁽¹⁾ a recensé 9675 cas de LEMP parmi 300 millions d'hospitalisations qui rendent comptent de 20% des hospitalisations aux Etats-Unis dans les années 1998-2005 : 82% étaient liés à une infection par le VIH, 8.4% à une hémopathie, 2.83% à un cancer solide ; 43 (0.44%) cas étaient associés à une maladie lupique (LED), 24 (0.25%) à une polyarthrite rhumatoïde (PR) et 25 (0.26%) à d'autres maladies systémiques, aucun à une spondylarthropathie ou à une vascularite. Le taux de LEMP s'élevait à 4 pour 100 000 hospitalisations pour le LED, 0.4 pour la PR et 2 pour les autres maladies systémiques contre 0.2 dans la population générale.

Trente-deux des 50 malades atteints de LEMP émaillant l'évolution d'une maladie rhumatismale rapportés dans la littérature jusqu'en Avril 2009 présentaient un LED ; dans les 6 mois ayant précédé l'apparition des signes neurologiques, 16 avaient été traités par des alkylants, 25 par des agents non

alkylants et/ou une corticothérapie à une posologie dépassant 15mg/j, 6 par le rituximab, 3 n'avaient pas reçu de traitement immuno-suppresseur. Aucun patient souffrant d'une autre maladie rhumatismale n'avait été traité par rituximab. Aucune caractéristique de la maladie n'était associée à la survenue de la LEMP. Le lupus semble donc conférer une susceptibilité à cette affection.

Une LEMP doit donc être suspectée devant des signes neurologiques inexpliqués au cours d'une maladie rhumatismale et le virus JC recherché dans le LCR. Elle a été récemment rapportée chez des malades traités par 3 biothérapies : natalizumab dans le traitement de la SEP ou de la maladie de Crohn, efalizumab et rituximab.

Syndrome pseudo-lupique et anti-TNF

Dans une étude rétrospective⁽²⁾ émanant de la Mayo Clinic, 14 patients atteints de syndrome pseudo-lupique attribuable aux anti-TNF ont été identifiés entre Juillet 2000 et Juin 2008, 10 souffrant d'une maladie de Crohn et 4 d'une PR, 13 traités par infliximab et 1 par adalimumab. Le syndrome pseudo-lupique est apparu en moyenne après 16 mois de traitement. Il s'agissait dans 84% des cas de femmes, l'âge moyen

au moment de l'apparition du syndrome pseudo-lupique était de 46 ans. Le tableau clinico-biologique associait de façon diverse arthrites (n = 13), signes cutanés (éruption malaire, lupus discoïde, photosensibilité ; n = 4), sérite (n = 4), anomalies hématologiques (n = 4) et ulcères oraux (n = 1), sans anomalies rénales ou neurologiques. Le bilan immunologique montrait la présence de facteurs anti-nucléaires (FAN) dans tous les cas, d'anticorps anti-ADN double brin chez 10 malades et d'un anti-coagulant lupique chez un autre. Malgré la mise en évidence initiale d'anticorps antinucléaires et anti-ADN, 2 patients atteints de PR ne présentaient aucun autre signe de la série lupique avant traitement dont l'inter-ruption s'est accompagnée de la disparition du syndrome pseudo-lupique. Après l'arrêt du traitement anti-TNF α , tous les malades se sont améliorés en 3 mois. Quatre des 5 patients chez lesquels une autre thérapeutique anti-TNF α (adalimumab : n = 4 ; étanercept : n = 1) a été instituée n'ont pas rechuté.

Si l'induction de FAN par les anticorps monoclonaux anti-TNF α est fréquente (entre 23% et 57% des cas), l'apparition d'un syndrome pseudo-lupique reste rare (entre 0.5% et 1% des cas). Ce dernier était dans cette publication plus souvent caractérisé par des arthrites que par une éruption cutanée. L'évolution s'avère en règle favorable à l'arrêt du traitement et le changement d'anti-TNF α est souvent possible.

Traitement des vascularites associées au VHC par le rituximab

Une étude hexagonale⁽³⁾ a inclus 32 patients (14 hommes et 18 femmes), âgés en moyenne de 59 ans, atteints d'une vascularite associée au virus de l'hépatite C (VHC) et traités par le rituximab (4 perfusions de 375mg/m² à une semaine d'intervalle pour 27 malades ou 2 fois 1g aux jours 1 et 15 pour les 5 autres) soit associé à l'interféron pégylé et à la ribavirine (n = 20 ; résistance préalable au traitement anti-viral ou rechute : n = 11), soit seul (n = 12) du fait d'une inefficacité (n = 6) de la thérapie anti-virale préalable, d'une intolérance (n = 3) ou d'une contre-indication (n = 3) au traitement anti-viral. Huit malades présentaient un lymphome malin non hodgkinien, tous sauf 3 une cryoglobulinémie.

Le traitement associant rituximab, interféron et ribavirine a induit une rémission clinique après 6.8 mois, complète ou partielle chez 80% et 15% des patients, une réponse immunologique complète ou partielle dans 67% et 33% des cas, et une réponse virologique persistante chez 55% des malades. La réponse clinique au rituximab seul a été observée plus rapidement, après 3 mois, complète et partielle dans 58% et 9% des cas ; les taux de réponse immunologique complète et partielle s'élevaient respectivement à 46% et 36%. Une déplétion lymphocytaire B a été obtenue chez 96% des malades et la réapparition des cellules B a été notée après 12 mois. La cryoglobulinémie a disparu chez 59% des patients, diminué de plus de la moitié chez 34%. Après presque 2 ans de surveillance, 22% des malades ont rechuté sur le plan clinique et 34% sur le plan immunologique. Dans tous les cas, ces rechutes étaient associées à une absence de contrôle virologique et, dans 78% des cas, à une réapparition des cellules B. Six patients à nouveau

traités par le rituximab ont tous répondu cliniquement, et présenté pour la moitié d'entre eux une réponse immunologique complète et, pour l'autre moitié, une réponse immunologique partielle. Le rituximab a été bien toléré par 75% des patients. Les effets secondaires recensés comprennent 6 cas de maladie sérique, 2 de neutropénie précoce ou tardive, 1 de zona et 1 d'extravasation du médicament. Cinq malades ont dû interrompre la thérapie anti-virale. Le rituximab apparaît donc comme un traitement efficace des vascularites associées au VHC, même lorsqu'elles sont réfractaires, si possible en association avec la thérapie anti-virale, les rechutes étant toujours associées à l'absence de contrôle virologique.

Morbidité et mortalité du syndrome des anti-phospholipides

La morbidité et la mortalité dans le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) demeure mal connue. Une étude prospective⁽⁴⁾ provenant de 13 pays européens et incluant 1000 patients (femmes : 82% ; âge moyen à l'inclusion : 42 ans) atteints d'un SAPL (primaire : 53% ; associé au lupus : 36%, un syndrome pseudo-lupique : 5%, à d'autres maladies : 5.7%), traités ou non (n = 230) par aspirine (n = 350) ou anti-coagulants oraux (n = 420) et suivis depuis 1999 pendant 5 ans (perdus de vue : n = 151) apporte certains éléments de réponse. L'apparition secondaire d'anticorps anti-ADN natif chez 6 malades souffrant initialement d'un SAPL primaire a conduit au diagnostic final de pseudo-lupus. Le suivi a permis de chiffrer à 200 (20%) le nombre de manifestations liées au SAPL survenues en 5 ans. Dans 166 de ces 200 cas, il s'agissait d'un

évènement thrombotique : accident vasculaire cérébral (AVC : 2.4%), accident ischémique transitoire (2.3%), phlébite (2.1%) ou embolie pulmonaire (EP ; 2.1%). Contrairement aux complications artérielles, les accidents veineux sont devenus moins fréquents après l'inclusion. Au moment de la complication thrombotique, 90 patients recevaient un traitement anti-coagulant oral (INR cible supérieur à 3 : n = 21 ; INR au moment de la complication thrombotique non précisé) et 49 de l'aspirine. Une hémorragie (cutanée : n = 18 ; cérébrale : n = 7 ; gastro-intestinale : n = 4 ; intra-abdominale : n = 2) est survenue chez 7.4% des 420 patients sous anti-coagulants oraux. Parmi les 121 femmes qui n'avaient présenté à l'entrée dans l'étude que des manifestations obstétricales de SAPL, 3 (2.4%) ont vu apparaître (2.4%) une complication thrombotique (phlébite : n = 1 ; AVC : n = 1 ; SAPL dit catastrophique : n = 1) ; 1 seule des 3 était traitée (par aspirine). A noter encore 9 cas de syndrome catastrophique des APL. Soixante-dix-sept (9.4%) des 820 femmes incluses ont eu 1 ou plusieurs grossesses et 82% (63/77) d'entre elles 1 ou plusieurs enfants vivants. Il faut néanmoins déplorer différentes complications fœtales : perte prénatale (17% des grossesses), perte tardive (6.7%), naissance prématurée (35%) et retard de croissance intra-utérine (13.7%). Dans le même laps de temps, 53 (5.3%) patients sont décédés (21 la 1^{ère} année, 12 la 2^{ème}, 10 la 3^{ème}, 5 la 4^{ème} et 5 la 5^{ème}) d'une infection bactérienne (21% des cas), d'un infarctus du myocarde (19%), d'un AVC (13%), d'une hémorragie (11.3%), d'une affection maligne (11.3%), d'un syndrome catastrophique (9.4%) ou d'une EP (9.4%). La probabilité de survie était de 94% à 5 ans, qu'il s'agisse d'un syndrome primaire ou associé au lupus. Aucun facteur prédictif clinique ou immunologique (IgG aCL, IgM aCL ou anticoagulant lupique) de thrombose, de morbidité pendant la grossesse ou de

mortalité n'a été individualisé.

Le traitement anti-coagulant ou antiagrégant ne prévient pas tous les accidents thrombotiques du SAPL, en particulier artériels. L'intérêt de l'adjonction d'autres traitements (antipaludéens de synthèse, dipyridamole...) reste à déterminer.

Traitement des vascularites avec ANCA par le rituximab

Une étude multicentrique rétrospective⁽⁵⁾ menée chez 65 patients suivis dans 4 centres britanniques contribue à l'évaluation de l'intérêt du rituximab dans les vascularites avec ANCA (maladie de Wegener : n = 46 ; vascularite microscopique : n = 10 ; syndrome de Churg et Strauss : n = 5 ; vascularite inclassée : n = 4) réfractaires à 1 ou plusieurs immuno-suppresseurs. Après obtention constante d'une déplétion B, une rémission complète et partielle a été observée chez respectivement 49 (75%) et 15 (23%) des malades ; le seul non répondeur était atteint d'un granulome rétro-orbitaire. La corticothérapie a pu être diminuée de 12.5 à 9 mg/jour de prednisone, le traitement immuno-suppresseur arrêté chez 37 (62%) patients.

Une rechute est survenue chez 57% des malades en rémission, précédée dans la moitié des cas par la réapparition des cellules B et non associée à la positivité ou à l'ascension des ANCA. Le délai avant rechute (m = 11.5 mois) n'était influencé ni par la posologie du rituximab (schéma lymphome : 4 injections de 375mg/m² ; schéma PR : 2 fois 1g), ni par l'arrêt du traitement immuno-suppresseur. Quinze patients qui n'avaient reçu qu'une cure de rituximab n'ont toujours pas rechuté avec un recul de 21 mois. Les IgM ont diminué, les IgG sont restées stables. Vingt-cinq malades ont présenté au total

45 effets secondaires graves dont 16 infections sévères, le plus souvent une pneumopathie, 17 liés à une vascularite active et 2 neutropénies inférieures à 500/mm³, retardées et spontanément curables, et attribuées par les auteurs au rituximab.

Le rituximab est une thérapeutique efficace des vascularites réfractaires à ANCA et les rechutes sont sensibles à des traitements répétés. Ni le taux des cellules B, ni celui des ANCA ne permettent de prédire la rechute ou de guider les retraitements.

Incidence de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la sclérodémie

Une étude observationnelle française s'est donnée pour objectif d'évaluer l'incidence de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans une cohorte multicentrique de 384 patients (femmes : 86.7% ; âge moyen : 53.1 ± 12 ans) atteints d'une sclérodémie (durée moyenne d'évolution : 8.7 ± 7.6 ans) et suivis pendant 41.03 ± 5.66 mois. Le protocole prévoyait lors des consultations initiale et ultérieures l'évaluation de la dyspnée et de la vitesse de régurgitation tricuspide (VRT) à l'échocardiographie Doppler et, en cas de VRT supérieure à 2.8-3 m/s et de dyspnée inexpliquée ou de VRT supérieure à 3 m/s, la pratique d'un cathétérisme cardiaque droit pour confirmer le diagnostic.

Au total, 26 malades ont été explorés par cathétérisme droit : le diagnostic d'HTAP a été porté chez 8 patients, 4 atteints d'une sclérodémie diffuse évoluant depuis moins de 10 ans et 4 d'une sclérodémie localisée évoluant depuis plus de 10 ans, 8 présentaient une HTAP post-capillaire alors qu'au départ étaient exclus les patients ayant une cardiopathie gauche majeure, 2 une

HTAP associée à une fibrose pulmonaire majeure alors que là encore l'existence d'une fibrose constituait un facteur d'exclusion. Ces résultats permettent de chiffrer à 0.61 pour 100 patients-année l'incidence de l'HTAP. Deux malades dont la pression artérielle pulmonaire initiale s'élevait à 20 et 25 mms de Hg ont développé une HTAP. L'incidence de l'HTAP au cours de la sclérodémie est rare, de 0.61 cas pour 100 patients-année. L'HTAP doit être confirmée par le cathétérisme droit car l'hypertension post-capillaire est fréquente.

Syndromes auto-inflammatoires

Le gène NLRP3 code pour une protéine nommée cryopyrine (NALP3) qui intervient dans la régulation de l'interleukine-1β (IL-1β). La dénomination CAPS (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) couvre différents syndromes liés à des mutations de ce gène aboutissant à une hyperproduction d'IL-1β : urticaire familiale au froid, syndrome de Muckle-Wells et syndrome NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease)/CINCA (chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome). La symptomatologie associée de façon variable fièvre, fatigue, myalgies, atteintes cutanées, oculaires, ostéo-articulaires, neuro-méningées et retard psycho-moteur, l'amylose constitue une des complications les plus redoutables. De façon intéressante au plan pathogénique, s'en rapprochent, récemment décrits⁽⁷⁾, les syndromes auto-inflammatoires caractérisés par une délétion ou des mutations inactivatrices de gène de l'IL1RN qui code pour l'antagoniste du récepteur de l'IL-1β et améliorés par l'anakinra. En 2008 (Arthritis Rheum 2008 ; 58 : 2443-52), un groupe nord-américain rapportait l'efficacité à court terme du Riloncept (IL1 Trap, protéine de fusion comprenant

les domaines extra-cellulaires du récepteur à l'IL-1 et de la protéine accessoire liée à la fraction Fc d'une IgG1) chez 47 adultes atteints de CAPS. L'étude multicentrique de l'efficacité et de la tolérance du canakinumab, anticorps monoclonal anti-IL-1 β complètement humanisé, publiée en 2009⁽⁸⁾, s'est déroulée en 3 phases : ouverte de 8 semaines, après injection sous-cutanée (SC) unique de canakinumab (150 mg), puis randomisée comparant canakinumab (150 mg SC toutes les 8 semaines) et placebo pendant 24 semaines sauf rechute chez

les répondeurs de la phase 1, enfin 2 injections SC supplémentaires après la 2^{ème} phase ou rechute. Le taux de rémission complète atteint 97% (43 des 35 malades adultes ou enfants inclus) à la fin de la phase 1, 13 des 16 (81%) patients du groupe placebo de la 2^{ème} période rechutent ($p < .001$) et, au terme des 48 semaines de l'essai, 90% des patients demeurent en rémission. A noter 2 effets secondaires "graves" dans le groupe testé (sepsis urinaire et vertige).

Le problème tient à la possibilité de séquelles malgré le traitement. Une

étude toute récente de 2010⁽⁹⁾, menée chez 10 enfants et adolescents atteints de NOMID/CINCA, suggère l'efficacité à long terme (26-42 mois) de l'anakinra mais souligne la nécessité d'un traitement précoce pour éviter la constitution de lésions irréversibles et la persistance de l'amylose secondaire déjà présente, et de l'ajustement des doses, en particulier chez les sujets les plus jeunes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy. A national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3761-5.
- 2- Wetter DA, Davis MPD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo clinic. *Mayo Clin Proc* 2009 ; 84 : 979-84.
- 3- Terrier B, Saadoun D, Sène D, et coll. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis. A long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2531-40.
- 4- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et coll. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period : a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1428-32.
- 5- Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et coll. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2156-68.
- 6- Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et coll. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1831-9.
- 7- Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et coll. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2426-37.
- 8- Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et coll. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2416-25.
- 9- Neven B, Marvillet I, Terrada C, et coll. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile, neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 257-67.

RENCONTRES . . .

Remboursement d'Aclasta® (acide zolédronique) contre l'ostéoporose cortico-induite

Aclasta® (acide zolédronique) est désormais remboursé (à 65%) dans le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture (JO 07/12/09).

Cette supériorité de l'acide zolédronique 5 mg une fois par an en perfusion *versus* le risédronate 5 mg un cp par jour avait été démontré en juin 2009 dans l'étude Horizon CIOP par l'augmentation à 12 mois de la DMO au rachis lombaire dans le traitement de l'ostéoporose cortico-induite⁽¹⁾.

Aclasta® est également indiqué et remboursé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'ostéoporose masculine, chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, mis aussi dans la maladie de Paget.

1 : Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON) : a multicentre, double-blind, double-dummy randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373.

D'après un communiqué de presse de Novartis

Myélome

DIDIER CLERC - Service de Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre 94275

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée et myélome multiple

Au plan pathogénique, le risque annuel de progression d'une gammapathie monoclonale dite de signification indéterminée (GMSI) vers un myélome multiple (MM) s'élève classiquement à 1%. Pour autant, la proportion de MM qui émaillent l'évolution d'une GMSI demeure inconnue car jamais précisément évaluée. Deux études^(1,2) exploitent les sérums à disposition chez 71 patients (âge moyen au diagnostic = 70 ans, % de sujets de race blanche = 65%, sérums antérieurs datant de 2 à 9.8 ans) issus de la cohorte PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer screening trial, n = 77469) et 30 malades (âge moyen au diagnostic = 48 ans, % de sujets de race noire = 47%, sérums antérieurs datant de 2.2 à 15.3 ans) traités par chimiothérapie haute dose (CHD) et auto-greffe de cellules souches périphériques (AGCSP) et dont les données émanent de L'Agence du Département de la Défense nord-américaine. Une GMSI précède le MM dans 100% des cas à 2 ans, 93.3% à 7 ans et 82 au-delà de 8 ans dans la 1^{ère} publication ; cette proportion s'élève à 90% dans la seconde (3 prélèvements prélabiles négatifs, 1 seul sérum disponible à 9.5 ans, 2 MM à IgD). Le rapport des chaînes légères sériques (RCLs) fournit d'autres données intéres-

santes : il augmente dans l'étude de Rochester⁽¹⁾ de 85.2% à 2 ans, 73.3% à 7 ans et 47.1% au-delà de 8 ans et plus. De façon tout aussi intéressante, dans la seconde publication⁽²⁾, l'élévation initiale du RCLs constitue la seule anomalie initiale dans 6 cas. Selon une étude plus ancienne (ASH Annual Meeting Abstracts 2006 ; 108 : 5060), cette entité nouvelle est présente chez environ 2% des sujets âgés de plus de 50 ans, chiffre proche de l'incidence des GMSI « intactes », et son histoire évolutive naturelle reste à préciser plus avant. A noter cependant qu'une publication de 2005 (Blood 2005 ; 106 : 812-7) confère à l'augmentation du RCLs une valeur pronostique positive indépendante d'évolution vers un MM. Pour en revenir aux 2 articles résumés, l'évolution globale avant le diagnostic de MM permet de distinguer 2 profils : augmentation ou stabilité de l'immunoglobuline (Ig) et du RCLs (avec ou sans majoration de l'Ig monoclonale), ce qui renforce les modalités plurifactorielles classiques de surveillance d'une GMSI. Ces données conceptuelles fondamentales devraient à l'avenir s'enrichir d'études génomiques et protéomiques et de l'étude de l'apport du RCLs dans la surveillance des GMSI et la pathogénie du MM. Pour autant, la grande majorité des GMSI n'évoluent pas vers un MM et le risque correspondant s'avère très hétérogène, ce qui souligne l'intérêt de l'identification de facteurs pronostiques.

A côté du sexe masculin et de l'âge, la race noire, en Afrique comme aux Etats-Unis, constitue un facteur de risque de GMSI, ce qui suggère l'implication de facteurs génétiques. La stabilité du taux de progression (cf supra) d'évolution d'une GMSI vers un MM suscite l'hypothèse d'un modèle génétique multivarié dans lequel la GMSI représente le 1^{er} événement. S'inscrit en faveur de cette vision les résultats d'une autre étude de la Mayo Clinic⁽³⁾ qui conclut à une augmentation du risque relatif (RR), ajusté sur le sexe et l'âge, de GMSI chez 991 (GMSI : n = 247 ; MM : n = 664) apparentés du 1^{er} degré âgés de plus de 40 ans de patients atteints de GMSI (n = 97) ou de MM (n = 232) chiffré, sur la base de la seule électrophorèse sérique (EPS) confirmée par l'immuno-électrophorèse (IEP), à 2.6 (CI95% = 1.9-2.4, p < 0.001) pour la population globale (GMSI + MM), et à respectivement 2 (CI95% = 1.4-2.8) pour la GMSI et à 3.3 (CI95% = 2.1-4.8) pour le MM. L'EP permet la détection d'une GMSI chez 55 (6%) apparentés, l'IEP en ajoute 28 cas supplémentaires, ce qui porte la prévalence globale (qui augmente avec l'âge) à 8.1% (CI95% = 6.3-9.8). Les distributions des différents isotypes d'Ig dans le groupe d'apparentés et la population générale restent comparables, en dépit de la possible concomitance d'un même isotype dans la même famille.

Pathogénie du myélorome

La sécrétion par les cellules myélomateuses (ψ MM) de DKK1, inhibiteur physiologique de la voie canonique d'activation du système Wnt/ β caténine (Réflexions Rhumatologiques 2008 ; 113 : 390-1), ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques, comme le montre à nouveau l'évaluation d'un anticorps (Ac) humain IgG1 neutralisant DKK1 humain et murin⁽⁴⁾. *In vitro*, cet Ac augmente la différenciation des pré-ostéoblastes (pré-OB), neutralise l'effet inhibiteur de cellules d'une lignée myélomateuse sur l'ostéoblastogénèse et la déposition de calcium par les cellules stromales (CS) et diminue la sécrétion ostéoblastique d'IL-6 que majore à l'inverse la co-culture OB- ψ MM. Quoique dépourvu d'effet direct sur la prolifération des ψ MM, il la diminue en présence de CS médullaires. Cet effet indirect résulterait en partie d'une baisse de la sécrétion d'IL-6 par les CS, via une activation de la voie de la β -caténine qui entraînerait une diminution de l'activité NF κ B. Pourrait également en rendre compte une inhibition de l'adhésion entre CS et plasmocytes tumoraux. Les effets exercés par un tel Ac sur les CS et les OB pourraient encore s'avérer exploitables dans l'ostéoporose cortico-induite (y compris le MM), puisque la dexaméthasone (Dex) augmente l'expression ostéoblastique de DKK1. *In vivo*, dans le modèle du MM humain implanté chez la souris SCID (SCIDhu : injection de ψ MM dans un os humain implanté chez la souris SCID), l'Ac anti-DKK1 augmente l'ostéoblastogénèse et la formation osseuse et inhibe la prolifération des cellules malignes (taux sérique de huIL-6R soluble, étude histologique). A noter l'absence d'effet de l'Ac étudié sur les ostéoclastes (OC), tant *in vitro* qu'*in vivo*.

Toutefois les ψ MM pourraient augmenter de façon directe l'activité des OC. Selon des auteurs australiens⁽⁵⁾, les ψ MM sécrètent CXCL212 (ou SDF1) dont l'élévation du taux sérique au cours du MM est corrélée à l'importance de l'ostéolyse (Rx standard, marqueurs de résorption) et dont la liaison *in vitro* à son ligand CXCR4 exprimé par les OC entraîne survie et augmentation de l'activité résorptive. L'effet ostéolytique de l'injection intra-tibiale de ψ MM humaines chez des souris nude est atténué par l'administration systémique d'un inhibiteur de la liaison CXCL12/CXCR4.

Une découverte récente de physiologie osseuse qui reçoit déjà de possibles applications dans le MM : le signal bidirectionnel issu de l'interaction directe entre l'ephrinB2, exprimée par les OC, et son récepteur spécifique EphB4, exprimé par les pré-OB, aboutit à une inhibition de la fonction ostéoclastique et une activation de la différenciation des OB. Sans entrer dans le détail complexe des anomalies de ce système *in vitro* au cours du MM, il est intéressant de relever que, par un mécanisme encore mal compris, l'injection intra-osseuse directe d'EphB4-Fc inhibe la prolifération cellulaire maligne, l'ostéoclastogénèse et l'angiogénèse, et stimule l'ostéoblastogénèse et l'ostéoformation dans le modèle SCIDhu⁽⁶⁾.

Thérapeutique

Au plan thérapeutique, comparée à la seule Dex, l'association de la Dex et des nouvelles thérapeutiques du MM, thalidomide (T), bortezomib (BZB ou V pour Velcade®) et lénalidomide (L), augmente le taux de réponse et la durée de survie sans événement mais expose à une intolérance plus importante. Diverses études récentes questionnent de fait l'intérêt et la posologie optimale

de la Dex, en particulier chez les sujets âgés, et les solutions alternatives, notamment l'association au melphalan (M) de ces nouvelles molécules. D'autre part, ces traitements permettent dorénavant d'obtenir des taux de réponse complète (RC) élevés, ce qui, compte tenu de l'importante valeur pronostique de ce paramètre, amène à en discuter l'impact et la définition (intérêt des techniques moléculaires, de la cytogénétique, de l'histologie médullaire et des explorations morphologiques ?) dans différentes situations⁽⁷⁾.

Thalidomide

Un essai prospectif multicentrique randomisé⁽⁸⁾ compare dans une 1^{ère} phase d'induction, chez 288 patients atteints de MM, d'un âge médian de 72 ans, les associations T (50 à 400 mg/j ; dose moyenne effective = 200 mg/j)-Dex (40 mg/j J1-J4 chaque cycle et J15-J18 1 cycle sur 2 ; n = 145) et M (0.25 mg/kg J1-J4)-prednisone (P : 2 mg/kg/j ; n = 143) pendant 9 cycles de 28 à 42 jours ou 3 cycles après obtention d'une très bonne réponse partielle (TBRP). Une seconde randomisation ventile les malades stables (absence de réponse inférieure à 25 % et de progression) en 2 groupes traités par T-interféron α -2b (IFN α -2b) ou IFN α -2b seul. Durant la phase d'induction, le taux de RC est similaire (2%) dans les 2 groupes. L'association TD entraîne un taux de réponse globale (68% vs 50%, p = 0.002) et de TBRP (24% vs 11%, p = 0.004) plus élevé, et une durée médiane jusqu'à réponse plus courte (6 vs 12 semaines, p < 0.001). En revanche, le délai jusqu'à progression (21.2 vs 29.1 mois, p = 0.2) et la durée de survie sans progression (16.7 vs 20.7 mois, p = 0.1) s'avèrent statistiquement comparables dans les 2 groupes. De plus, la durée de survie globale médiane atteint 49.5 mois sous MP, mais ne dépasse pas 41.5 mois sous TD (p = 0.024). Peu différente avant 75 ans (44.6 vs 57.6 mois, p = 0.14), elle est

nettement moindre sous TD (19.8 vs 41.3 mois, $p = 0.071$) au delà de 75 ans, sans toutefois que la limite de la signification statistique soit atteinte. Le nombre de décès (45% vs 33%, $p = 0.051$; liés au MM : TD : $n = 25$, MP : $n = 14$), en particulier durant la 1^{ère} année (28% vs 16%, $p = 0.014$), est plus conséquent dans le groupe TD. La toxicité liée à l'association TD obère donc, en terme de survie, son efficacité sur la réponse tumorale, en particulier chez les patients âgés.

La comparaison des associations MPT et MP chez des sujets âgés de plus de 65 ans objective des taux de réponse plus élevés, une survie sans événement plus prolongée et, dans 2 des 5 essais à disposition, une durée de survie globale plus longue. Un nouvel essai multicentrique randomisé de l'Intergroupe Français du Myélome⁽⁹⁾ évalue ces 2 modalités thérapeutiques (M : 0.2 mg/kg/j J1-J4, prednisone : 2 mg/kg/j J1-J4 \pm T : 100 mg/j ; 12 cycles de 6 semaines) en 1^{ère} ligne chez 229 malades (MPT : $n = 113$; MP : $n = 116$) âgés de plus de 75 ans (âge médian = 78.5 ans) et souffrant d'un MM. Comme chez les patients moins âgés, l'analyse statistique objective une plus importante efficacité de l'association MPT, tant en termes de RC (7% vs 1%, $p < 0.001$), d'au moins une TBRP (21% vs 7%, $p < 0.001$) ou RP (62% vs 31%, $p < 0.001$), de durée moyenne de survie sans progression (24.1 vs 18.5 mois, $p < 0.001$) que de survie globale (44 vs 29.1 mois, $p = 0.028$), sans différence de durée de survie après progression entre les 2 groupes. Les décès, plus fréquents (MPT = 65.5% ; MP = 51% ; $p = 0.03$) dans le groupe MPT résultent plus souvent de la progression du MM dans le groupe MP. En regard, en l'absence de différence entre les 2 traitements en terme de décès directement iatrogènes ($n = 1$ dans chaque groupe) ou précoces (à 3 mois MPT : $n = 5$; MP : $n = 6$), la toxicité de l'association incluant le T, caractérisée par une significativement

plus importante fréquence de neuropathie périphérique, le plus souvent de grade 1 ou 2, et de neutropénie de grade 3 ou 4 (20% vs 5%, $p < 0.001$), paraît acceptable (arrêts pour intolérance : MPT : $n = 48$; MP : $n = 15$), sans doute du fait des doses de M et de T utilisées, plus faibles que dans la plupart des essais précédents. A noter l'absence d'augmentation d'incidence des thromboses veineuses sous T, alors que le protocole ne fait pas état d'une anticoagulation systématique.

L'intérêt des nouvelles molécules s'étend au problème de la consolidation post-greffe. L'atteste un essai randomisé versus placebo⁽¹⁰⁾ du T (200 mg/j pendant 1 an, sauf intolérance ; dose médiane de 100 mg/j à 1 an = 58% ; prise de 200 mg/j pendant les 12 mois = 31%) mené chez 243 patients (T : $n = 114$; placebo : $n = 129$) atteints d'un MM et traités, après obtention d'au moins une stabilisation par traitement conventionnel d'induction, chimiothérapie haute dose (CHD) et auto-greffe de cellules souches périphériques (AGCSP) puis corticothérapie (prednisone : 50 mg/j 1 jour sur 2) continûment ou jusqu'à progression. Les types de réponse pré-greffe des 2 groupes ne diffèrent pas de façon statistiquement significative. La durée moyenne de survie sans progression atteint 931 jours sous T mais ne dépasse pas 560 jours sous placebo ($p < 0.001$) ; il en est de même pour la survie globale à 3 ans (86% vs 75%, $p = 0.004$). Ces 2 effets s'avèrent indépendants du taux initial de $\beta 2$ -microglobuline et du type de réponse post-greffe, tout se passant comme si le T abolit l'impact favorable d'une RC ou d'une TBRP post-greffe sur la survie sans progression. En revanche, les taux de survie 12 mois après progression demeurent comparables dans les 2 groupes. La toxicité du T, essentiellement neuro-psychique (absence d'augmentation d'incidence des thromboses veineuses en l'absence d'anticoagulation

préventive), rend compte des 34 (30%) cas d'arrêts pour intolérance. A noter toutefois une fréquence notable (T = 11% ; placebo = 8%) d'infections de grade 3 ou 4. Les auteurs concluent à l'intérêt de ce traitement en cas d'absence de RC ou de TBRP après une 1^{ère} auto-greffe et d'impossibilité de réalisation d'une seconde. Qui plus est, le T pourrait rendre bénéfique une seconde auto-greffe en cas d'obtention d'une RC ou d'une TBRP après la 1^{ère}, ce qui n'est pas le cas actuellement.

■ Bortezomib

Différents essais démontrent l'efficacité d'une part du traitement d'induction pré-greffe par VD qui, malgré l'absence de comparaison en « tête à tête », paraît plus efficace que TD en terme de CR et TBRP (Blood 2007 ; 110 : A139) et constitue désormais le traitement de référence, d'autre part de l'association MPV *versus* MP (Réflexions Rhumatologiques 114 : 374-6) chez les malades non éligibles pour la CHD (alternative thérapeutique au même titre que MPT selon le référentiel de la SFH, Février 2010).

Emergent des publications récentes quelques données concernant les modes d'action du BTZ sur la prolifération tumorale et l'os. L'efficacité et la cytotoxicité du BTZ résultent classiquement d'une inhibition de la voie NF κ B. Cette assertion repose, de façon indirecte, sur la diminution *in vivo* de l'expression de différentes cibles de ce facteur de transcription (IL-6...) et de l'expression *in vitro* de l'activité NF κ B dans des cellules préalablement activées par diverses cytokines (TNF α ...). Renversant ce pré-supposé, une étude récemment publiée dans Blood⁽¹¹⁾ montre que la cytotoxicité de ce traitement n'est pas imputable à une baisse de l'activité NF κ B dans les plasmocytes tumoraux et que la co-inhibition d'IKK β pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique.

Le BTZ exerce *in vitro* et *in vivo* une action anabolique osseuse qui n'est pas observée par exemple sous alkylants, même en cas de réponse tumorale favorable⁽¹²⁾. Une étude publiée en Avril 2009⁽¹³⁾ confirme qu'il stimule la minéralisation de la matrice par les cellules ostéoprogénitrices et les cellules mésenchymateuses et attribue cet effet, partagé par d'autres inhibiteurs du protéasome, à la stabilisation et la translocation au noyau de la β -caténine indépendant de toute action sur la voie d'activation canonique Wnt. De cette façon, le BTZ pourrait « contourner » l'inhibition de cette voie et, tout comme les anticorps anti-DKK1 mais par un mode d'action différent (et complémentaire ?), s'opposer à la diminution de l'activité ostéoblastique induite par la sécrétion de DKK1 par les ψ MM.

Au plan thérapeutique, l'effet synergique du BTZ et des alkylants pourrait s'avérer utile avant AGCSP. Le suggèrent les résultats d'une étude de phase 2⁽¹⁴⁾ parue en 2010 et montrant que le conditionnement par BTZ (1 mg/m² X 4) et melphalan (200 mg/m²) permet l'obtention de taux de TBRP (70%) et RC (32%) plus élevés que dans une cohorte historique d'AGCSP (%RC = 11% ; p = 0.001), et ce sans majoration de la toxicité. A l'inverse, quelles que soient les anomalies cytogénétiques, le pourcentage de réponse et l'amélioration du rendement du recueil de cellules souches que permettrait l'association VD pourrait rendre inutile l'addition d'une chimiothérapie avant AGCSP⁽¹⁵⁾.

Donnée pratique d'importance : de faibles doses (400 mg/j) d'acyclovir permettent dans la quasi-totalité des cas de prévenir la réactivation du virus varicelle-zona qui émaille non exceptionnellement les traitements par BTZ⁽¹⁶⁾.

■ Lenalidomide

L'expérience de l'association MP-lenalidomide (L) en 1^{ère} ligne chez les sujets non éligibles pour la greffe demeure limitée. Une 1^{ère} évaluation en 2007 (J Clin Onc 2007 ; 25 : 4459-65) limite les doses tolérées à 0.18 mg/kg pour le melphalan (J1-J4) et à 5 à 10 mg/j (J1-J21, cycles de 28 jours) pour le L. Toutefois les résultats obtenus (CR = 23.8% ; TBRP = 47.6% ; à 1 an : survie sans événement = 92%, survie globale = 100%) justifient la poursuite d'un essai randomisé versus MP. A noter qu'une actualisation partielle récente⁽¹⁷⁾ de l'étude de dose initiale chiffre la survie sans progression médiane à 28.5 mois et la survie globale à 2 ans à 91% pour une durée médiane de suivi de 29.6 mois. Cependant, quoique qualifiée de « gérable », la toxicité hématologique ne paraît pas négligeable (neutropénie de grade 3 ou 4 = 52% ; recours aux facteurs de croissance = 43% ; thrombopénie de grade 3 ou 4 = 24%). A suivre donc...

Les essais MM.09 (Etats-Unis) et MM.010 (Europe) randomisés versus placebo concluent à la supériorité de l'association L (25 mg/j J1-J21 sauf intolérance)-Dex (40 mg/j J1-J4, J9-J12 et J17-J20 pendant 4 cycles puis J1-J4) chez les malades atteints d'un MM en rechute ou réfractaire. L'analyse globale actualisée⁽¹⁸⁾ de ces 2 essais permet de porter à 704 (L-Dex : n = 353 ; Dex-placebo : n = 351) patients, d'un âge médian de 63 ans, l'effectif de la population étudiée et à 48 mois la durée médiane de suivi. La levée d'aveugle, permise par la mise en évidence lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire de la supériorité de l'association L-Dex, permet, soit immédiatement soit après progression, aux malades traités par Dex-placebo de recevoir soit L seul (n = 147), soit L-Dex (n = 20). L'analyse des données recueillies avant la levée d'aveugle confirme les résultats des 2 essais précédents, en termes de CR

(15% vs 2% ; p < 0.001), de TBRP (17.3% vs 2.8% ; p < 0.001), délai médian jusqu'à progression (13.4 vs 4.6 mois ; p < 0.001), durées médianes de réponse (15.8 vs 7 mois ; p < 0.001) et de survie sans progression (11.1 vs 4.6 mois ; p < 0.001). Pour une durée médiane de suivi de 48 mois et en intention de traiter, la durée médiane de survie est significativement plus longue (38 vs 31.6 mois ; p = 0.045) dans le groupe L-Dex, et ce malgré le cross-over Dex-placebo vers L ou L-Dex. En revanche, rendant compte de la nécessité d'au moins 1 réduction de dose chez 38.8% des patients traités par L, la toxicité s'avère plus marquée sous L-Dex sur les critères suivants : au moins 1 effet secondaire de grade 3 ou 4 (83.3% vs 69.7% ; p < 0.0001), neutropénie (35.4% vs 3.4% ; p < 0.05) et thrombopénie (13% vs 6.3% ; p < 0.05) de grade 3 ou 4, anémie (10.8% vs 6% ; p < 0.001) et (en l'absence d'anticoagulation systématique) accidents thrombo-emboliques (15.9% vs 5.4% ; p < 0.05).

La Dex exerce par ailleurs une toxicité propre, au moins aux doses habituelles (40mg par blocs de 4 jours), et une étude (J Clin Oncol 2008 ; 26 : 8504a) comparant, associées au lenalidomide, des doses fortes (40 mg/jour) et faibles (20 mg/jour) de Dex conclut à la meilleure tolérance de ces dernières. Corroborent ces données les résultats d'un essai randomisé ouvert de non infériorité⁽¹⁹⁾ qui compare en 1^{ère} ligne les associations L (25 mg/jour pendant 21 jours ; cycles de 28 jours)-Dex (40 mg/jour J1-J4, J9-J12 et J17-20) et L (mêmes doses)-Dex (40 mg/jour J1, J8, J15 et J22) : la tolérance et la survie à court terme s'avèrent moindres pour les doses de Dex les plus élevées.

■ Autres traitements

Progressivement exclue des protocoles d'induction par les nouvelles drogues,

et bientôt sans doute par leur association, l'adriamycine (A) réapparaît en bout de chaîne dans des traitements combinés de MM en rechute ou réfractaires, tels que les associations A-L-Dex⁽²⁰⁾ et A (pegylée liposomale)-BTZ-T⁽²¹⁾ qui peuvent s'avérer utiles dans des situations difficiles de multi-résistance.

Citons encore, pour honorer la démarche médicale rationnelle, l'efficacité anti-tumorale d'un Ac anti-FGFR3 (fibroblast-growth receptor3) administré par voie intra-péritonéale dans un modèle d'injection sous-cutanée à des souris nude de ψ MM caractérisées par la translocation t(4;14) qui revêt une valeur pronostique péjorative. Cette

dernière aboutit à une surexpression de FGFR3 et l'Ac étudié bloque la liaison de FGF à son ligand, empêche la dimérisation du récepteur natif ou muté dont elle modifie la conformation et exerce une cytotoxicité Ac-dépendante⁽²²⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undertermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma : a prospective study. *Blood* 2009 ; 113 : 5412-7.
- 2- Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl M. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009 ; 113 : 5418-22.
- 3- Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undertermined significance. *Blood* 2009 ; 114 : 785-90.
- 4- Fulcitini M, Tassone P, Hideshima T, et al. Anti-DKK1 mAb (BHQ880) as a potential therapeutic agent for multiple myeloma. *Blood* 2009 ; 114 : 371-9.
- 5- Diamond P, Labrinidis A, Martin SK, et al. Targeted disruption of the CXCL12/CXCR4 axis inhibits osteolysis in a murine model of myeloma-associated bone loss. *J Bone Miner Res* 2009 ; 24 : 1150-61.
- 6- Pennisi A, Ling W, Li X, Khan S, Shaughnessy JD Jr, Barlogie B, Yaccoby S. The ephrinB2/EphB4 axis is dysregulated in osteoprogenitors from myeloma patients and its activation affects myeloma bone disease and tumor growth. *Blood* 2009 Jul 13. [Epub ahead of print]
- 7- Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009 ; 114 : 3139-46.
- 8- Ludwig H, Hajek R, Totova E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009 ; 113 : 3435-42.
- 9- Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1-7.
- 10- Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1788-93.
- 11- Hideshima T, Ikeda H, Chauhan D, et al. Bortezomib induces canonical nuclear factor- κ B activation in multiple myeloma cells. *Blood* 2009 ; 114 : 1046-52.
- 12- Pennisi A, Li X, Ling W, Khan S, Zangari M, Yaccoby S. The proteasome inhibitor, bortezomib suppresses primary myeloma and stimulates bone formation in myelomatous and non myelomatous bones in vivo. *Am J Hematol* 2009 ; 84 : 6-14.
- 13- Qiang YW, Hu B, Chen Y, Zhong Y, Shi B, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. Bortezomib induces osteoblast differentiation via Wnt-independent activation of beta-catenin/TCF signaling. *Blood* 2009 ; 113 : 4319-30.
- 14- Roussel M, Moreau P, Huynh A, et coll. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma : a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). *Blood* 2010 ; 115 : 32-7.
- 15- Corso A, Barbarano L, Mangiacavalli S, et coll. Bortezomib plus dexamethasone can improve stem cell collection and overcome the need for additional chemotherapy before autologous transplant in patients with myeloma. *Leuk Lymphoma* 2010 ; 51 : 236-42.
- 16- Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009 ; 115 : 229-32.
- 17- Palumbo A, Falco P, Falcone A, et al. Melphalan, prednisone and lenalidomide for newly diagnosed myeloma : kinetics of neutropenia and thrombocytopenia and time-to-events results. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 ; 9 : 145-50.
- 18- Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009 July 23 ; [Epub ahead of print]
- 19- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et coll. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma : an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 29-37.
- 20- Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma : a report from the German Myeloma Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood* 2009 ; 113 : 4137-43.
- 21- Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and thalidomide is an effective steroid independent salvage regimen for patients with relapsed or refractory multiple myeloma : results of a phase II trial. *Leuk Lymphoma* 2009 ; 50 : 1096-101.
- 22- Qing J, Du X, Chen Y, et al. Antibody-based targeting of FGFR3 in bladder carcinoma and t(4;14)-positive multiple myeloma in mice. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1216-29.

Infections

EDOUARD PERTUISET - Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise

Maladie de Lyme

■ Identification du génotype des souches de *Borrelia burgdorferi* dans les articulations

Des études du génotype des souches de *Borrelia burgdorferi* responsables de la maladie de Lyme ont été réalisées à partir de la peau, du sang ou du LCR. L'équipe d'Alan Steere a analysé le liquide synovial de 124 arthrites de Lyme, traitées ou non préalablement par antibiotique et survenues de 1975 à 2006 dans la région nord-est des Etats-Unis⁽¹⁾. Le but était d'identifier le génotype des *B. burgdorferi* responsables des arthrites. Deux marqueurs génétiques ont été analysés : génotype de la protéine de surface OspC (16 génotypes dans cette région) ; polymorphisme de la longueur de l'ADN de l'espace intergénique entre les gènes *rss* (codant pour l'ARNr 16S) et *rfl* (codant pour l'ARNr 23S), appelé RST (3 génotypes RST1, RST2 et RST3). OspC et RST ont été identifiés dans 49 prélèvements (40%), ceci étant probablement dû à la quantité faible ou nulle de spirochètes dans le liquide synovial, notamment chez les patients déjà traités par antibiotique. On retrouve dans l'articulation la même répartition des souches de *B. burgdorferi* que dans la peau : OspC type K (RST2) : 43% ; OspC type A (RST1) : 22% ; autres combinaisons : 35%. Les souches RST1 sont associées à une résistance aux antibiotiques et semble donc constituer une souche plus virulente.

■ Maladie de Lyme et réponse Th17

NapA est une protéine activatrice des neutrophiles sécrétée par *B. burgdorferi* et indispensable à sa survie chez la tique. Une équipe italienne a montré que 48% des patients atteints d'une arthrite de Lyme possédaient des anticorps sériques anti-NapA et que les lymphocytes T isolés du liquide synovial des patients sécrétaient *in vitro* de l'IL-17 en présence de NapA⁽²⁾.

De plus, la NapA de *B. burgdorferi* stimule *in vitro* la sécrétion d'IL-23 par les neutrophiles et les monocytes de sujets témoins, et aussi d'IL-6, d'IL-1 β et de TFG- β par ces derniers, ces cytokines stimulant la production d'IL-17. Ces données suggèrent un rôle important de la réponse lymphocytaire Th17 dans l'arthrite de Lyme.

Risque de tuberculose sous anti-TNF α

■ Registre français RATIO

Le registre français RATIO est un registre à la fois déclaratif et utilisant les données de l'AFSSAPS et des centres de pharmacovigilance. Les cas de tuberculose recueillis dans RATIO pour les 3 années 2004-2007 (après la mise en route de l'antibioprophylaxie), quelle que soit l'indication, ont fait l'objet d'une validation clinique et d'une analyse statistique de l'incidence par rapport à la population générale française (2002-

2006) et par rapport à un groupe contrôle dont la sélection a été faite en respectant la proportion de prescription des anti-TNF α pendant la même période⁽³⁾.

Soixante-neuf cas de tuberculose (extra-pulmonaire : 61% ; médiane de survenue : 12 mois) ont été validés et aucun de ces patients n'avait bénéficié d'une antibioprophylaxie. Le ratio standardisé d'incidence (SIR) était de 12.2 (IC95% = 9.7-15.5). Mais il était significativement différent entre les malades ayant été traités par étanercept (SIR = 1.8 ; IC95% = 0.7-4.3) et ceux traités par un anticorps monoclonal anti-TNF α (infliximab et/ou adalimumab ; SIR = 22.1 ; IC95% = 17.3-28.3). De même, dans l'analyse cas-témoins, le risque de survenue d'une tuberculose était 15 fois supérieur sous anticorps monoclonal par rapport au récepteur soluble (OR = 15.4 ; IC95% = 3.4-70.3). Le risque de tuberculose sous anti-TNF α des patients nés dans une zone d'endémie était multiplié par 10.

■ Registre prospectif anglais

Les données du registre prospectif anglais des biothérapies BSRBR⁽⁴⁾ sont concordantes avec les données de RATIO. L'étude a porté sur 10.712 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et traités par anti-TNF α , et sur 3.232 PR traitées par un traitement de fond classique. Quarante cas de tuberculose (extra-pulmonaire : 62%) ont été observés, tous dans la cohorte traitée par anti-TNF α . Après

ajustement, et en prenant l'étaanercept pour comparateur, le risque de tuberculose est multiplié par 3.1 (IC95% = 1.0-9.5) pour l'infliximab et par 4.2 (IC95% = 1.4-12.4) pour l'adalimumab. Ce risque était multiplié par 6 chez les patients d'origine non européenne. Cette étude confirme la différence de risque entre récepteur soluble et anticorps monoclonal, même si l'amplitude de la différence n'est pas la même que dans RATIO. Cette différence ne doit pas faire oublier que les mesures préventives doivent rester les mêmes avec toutes les biothérapies anti-TNF α .

Leuco-encéphalopathie multifocale progressive et rituximab

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie très rare (1 cas pour 200.000), due à la réactivation du virus JC, favorisée par l'infection à VIH, la chimiothérapie et les traitements immunosuppresseurs, tous causes de lymphopénie T. Un nombre inhabituel de LEMP a été

observé lors de traitements avec 2 anticorps monoclonaux modifiant la circulation des lymphocytes T : l'efalizumab (anti-LFA1) et le natalizumab (anti-intégrine α -4).

En novembre 2009, Fleischmann⁽⁵⁾ a rapporté l'observation du 1^{er} cas de LEMP survenu chez une patiente âgée de 51 ans, atteinte de PR et traitée par rituximab (RTX). La particularité de cette observation était que les signes neurologiques étaient apparus 17 mois après la dernière perfusion de RTX et qu'entre temps était survenu un cancer du pharynx traité par radiothérapie, carboplatine et cetuximab (anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR). Dans la discussion, l'auteur rapporte les caractéristiques du 2^{ème} cas : patient âgé de 73 ans, ayant eu une lymphopénie prolongée, des anti-TNF α puis 5 cycles de RTX. En décembre 2009, les rhumatologues ont été informés par courrier de la survenue d'un 3^{ème} cas de LEMP (3 cas pour environ 100.000 PR exposées au RTX) survenue chez une patiente de 73 ans ayant développé une LEMP 4 à 6 mois après un 1^{er} cycle de RTX sans avoir reçu de traitement de fond préalable.

En Mai 2009, avait été publiée une revue générale des cas de LEMP survenus chez des patients VIH négatif traités par RTX de 1997 à 2008⁽⁶⁾ : 52 cas lors d'un lymphome, 2 cas lors d'un lupus systémique, 1 cas lors de la PR, 2 cas lors de cytopénies auto-immunes. La plupart de ces patients avaient reçu de multiples traitements immunodépresseurs pour leur maladie. Le taux de mortalité de la LEMP était de 90%.

Le risque de LEMP sous RTX dans la PR nécessite d'être mieux défini, ainsi que le mécanisme d'action potentiel. Contrairement aux autres situations impliquées en association avec la LEMP, le RTX entraîne une déplétion lymphocytaire B sans effet direct sur les lymphocytes T. Chez un patient décédé de LEMP après un traitement par RTX pour un lymphome, l'examen anatomopathologique du cerveau montrait une absence complète de lymphocytes B dans les espaces périvasculaires cérébraux, contrairement à l'examen anatomopathologique de témoins et de cas de LEMP non associés au RTX⁽⁷⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Jones KL, McHugh GA, Glickstein LJ, et coll. Analysis of *Borrelia burgdorferi* genotypes in patients with Lyme arthritis : high frequency of ribosomal RNA intergenic spacer type 1 strains in antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2174-82.
- 2- Codolo G, Amedei A, Steere AC, et coll. *Borrelia burgdorferi* NapA-driven Th17 cell inflammation in Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3609-17.
- 3- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et coll. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy : the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1884-94.
- 4- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et coll. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2009 Oct 22 [Epub ahead of print]
- 5- Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3225-8.
- 6- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et coll. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients : a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009 ; 113 : 4834-40.
- 7- Martin Mdel P, Cravens PD, Winger R, et coll. Depletion of B lymphocytes from cerebral perivascular spaces by rituximab. *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 1016-20.

Goutte

DIDIER CLERC - Service de Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre 94275

Parmi les arthropathies micro-cristallines, c'est indiscutablement la goutte qui fait actuellement l'objet des publications les plus intéressantes, comme le montre la publication récente de 2 excellentes revues^(1,2).

Pathogénie

La pathogénie de la crise de goutte fait intervenir la reconnaissance des cristaux d'urate par un des complexes intracytoplasmiques nommés inflammasomes dit NALP3 qui aboutit *in fine* à l'activation de la caspase-1 qui induit la sécrétion monocytaire et macrophagique d'interleukine-1 (IL-1). En découlent des applications thérapeutiques que nous reverrons et certaines considérations plus conceptuelles. En effet, cet inflammasome apparaît comme sensible entre autres à différentes « agressions » métaboliques, parmi lesquelles figurent, outre les cristaux d'urate et de pyrophosphate de calcium, l'ATP, l'amyloïde β et le glucose⁽³⁾. L'élévation chronique de l'IL-1 secondaire à l'hyperglycémie jouerait un rôle délétère dans la progression du diabète sucré de type 2. Ce phénomène pourrait constituer l'un des chaînons unissant les anomalies du métabolisme des glucides et de l'acide urique. De sus, les études animales et les essais liminaires menés chez l'homme confèrent aux anti-IL-1 un intérêt thérapeutique dans le diabète^(3,4) comme dans la goutte (cf infra).

Epidémiologie

La prévalence du syndrome métabolique au cours de la goutte atteint environ 60% dans certaines études (in ref 1). Elle est chiffrée à 31% dans une étude coréenne⁽⁵⁾ (n = 83) en utilisant les critères ATP III (Adult Treatment Panel) et à 50.6% après ajustement sur les critères d'obésité WHO Asie-Pacifique, *versus* 5.2% et 10.6% (ATP III) et 9.8% et 13.9% (ajustement WHO) dans 2 cohortes historiques du même pays. La valeur moyenne de l'indice d'insulino-résistance (insulinémie à jeun en $\mu\text{UI/ml}$ x glycémie à jeun en mmol/l / 22.5) atteint 2.63 ± 1.36 chez les goutteux et ne dépasse pas 1.91 ± 1.01 ($p < 0.05$) dans 1 des 2 cohortes précédentes. Il existe une corrélation significative entre l'uraturie des 24 heures d'une part, le tour de taille, l'insulinémie à jeun et l'insulino-résistance d'autre part.

Certaines études observationnelles et interventionnelles suggèrent que l'hyperuricémie constitue en soi, comme le syndrome métabolique au développement duquel elle pourrait participer, un facteur de risque de survenue d'un événement et de mortalité cardiovasculaires. Il en est ainsi de l'augmentation du risque d'infarctus myocardique (IM) chez les hommes atteints de goutte dans 2 cohortes (Multiple risk factor intervention trial, Health Professionals Follow-up study). L'étude canadienne et nord-américaine⁽⁶⁾ de De Vera et coll. vise à évaluer cette incidence dans une

population féminine âgée de plus de 65 ans. Elle repose sur les données longitudinales d'une banque de données (British Columbia Linked Health Database) incorporant 9642 patients atteints de goutte, dont 3890 femmes, et 48210 témoins, dont 19450 femmes, indemnes d'antécédents cardiaques ischémiques. Le recensement sur 7 ans des cas d'IM fournit, après ajustement sur l'âge, les comorbidités et les traitements reçus, un risque relatif (RR) chez les femmes goutteuses chiffré à 1.39 (CI95% = 1.20-1.61) pour l'ensemble des IM et à 1.41 (CI95% = 1.19-1.67) pour les IM non mortels. A noter que ces RR s'avèrent significativement plus élevés que chez les hommes goutteux.

Imagerie

Différentes publications^(7,8) explorent l'intérêt des techniques modernes d'imagerie dans le diagnostic et l'évaluation de l'extension et de la réponse au traitement de la maladie goutteuse. Le scanner peut aider au diagnostic non invasif de nodules sous-cutanés et permet de visualiser les tophi osseux et les érosions qui semblent résulter directement des dépôts uratiques. Une technique scannographique à double énergie pourrait s'avérer utile au diagnostic de goutte et à l'évaluation de la charge uratique corps entier, mais sa fiabilité reste à valider.

En RMN, les tophi présentent un hyposignal T1, le plus souvent mais non de façon constante un hyposignal T2, l'injection de gadolinium entraînant des aspects variables dont un possible rehaussement périphérique. Le plus souvent, la synoviale apparaît en hyposignal T2.

Comme les 2 techniques précédentes mais de moindre coût et plus accessible, l'échographie peut objectiver tophi (qu'il n'est toujours aisé de distinguer de nodules rhumatoïdes) et érosions. Le dépôt d'urate entraîne la constitution d'une bande irrégulière hyperéchogène au-dessus de la couche superficielle du cartilage, ce qui rend compte d'un aspect typique dit en « double contour », différent de l'image observée dans la chondrocalcinose. L'aspect dit « nuageux » ou « en tempête de neige » des épanchements articulaires, lié à l'hétérogénéité échographique des masses uratiques dans le liquide et la membrane synoviaux, constitue un autre signe morphologique évocateur. L'apport de l'effet Doppler (activité *versus* inactivité ? réponse au traitement ?) reste à déterminer plus avant.

Thérapeutique

Traitement de la crise : doses de colchicine ?

L'essai multicentrique randomisé contrôlé en double aveugle *versus* placebo publié on line le 21 Janvier dernier⁽⁹⁾, en fait déjà communiqué à l'ACR 2008, compare 2 doses de colchicine (1.2 mg puis 0.6 mg 1 heure plus tard ; 4.8 mg sur 6 heures) chez 184 patients souffrant d'une crise de goutte depuis moins de 12 heures.

L'analyse en intention de traiter montre une efficacité équivalente des 2 posologies, en terme de pourcentages tant de répondeurs (réduction de la douleur d'au moins 50% à 12 heures ; dose faible : 37.8% ; dose forte : 32.7%

; placebo : 15.5% ; dose faible *vs* placebo : $p = 0.005$; dose forte *vs* placebo : $p = 0.034$) que de malades utilisant le traitement de recours (dose faible : 31.1% ; dose forte : 34.6% ; placebo : 50.0% ; dose faible *vs* placebo : $p = 0.027$; dose forte *vs* placebo : $p = 0.103$). En revanche, la tolérance de la posologie la plus faible s'avère nettement meilleure (dose forte : diarrhée = 76.9%, diarrhée sévère = 19.2%, vomissements : 17.3% ; dose faible : diarrhée = 23.0%, absence de diarrhée sévère et de vomissements). Rappelons les recommandations de l'EULAR : 0.5 mg 3 fois par jour...

Traitement hypouricémiant

L'objectif du traitement est l'obtention d'une uricémie égale ou inférieure à 360 $\mu\text{mol/l}$ (60 mg/l) selon la FDA et même 300 $\mu\text{mol/l}$ (50 mg/l) pour nos collègues britanniques et bataves.

La dose quotidienne d'allopurinol peut atteindre 800 mg mais en pratique nombre de praticiens ne dépassent pas 300 mg/jour, même en l'absence d'altération de la fonction rénale.

Un essai randomisé contrôlé ouvert⁽¹⁰⁾ réalisé en Hollande compare, chez 66 goutteux dont la clairance de la créatinine dépasse 50 ml/mn, dans une 1^{ère} phase les pourcentages de réponse (uricémie < 300 $\mu\text{mol/l}$) sous allopurinol (300 mg/jour ; uricémie moyenne = 540 $\mu\text{mol/l}$) et benzbromarone (100 mg/jour ; uricémie moyenne = 510 $\mu\text{mol/l}$) puis, dans une seconde, les effets d'un doublement de la posologie quotidienne des 2 traitements en l'absence d'atteinte de l'objectif. Les taux de réponse atteignent 26% pour l'allopurinol et 52% pour la benzbromarone dans la 1^{ère} période et 78% pour les 2 thérapeutiques dans la 2^{ème}.

Une étude prospective ouverte⁽¹¹⁾ émanant de la même équipe confronte benzbromarone (200 mg/jour) et probénécide (2 g/jour) chez les 82 (85%) des 96 patients atteints de goutte, dont

la fonction rénale est normale, l'uricémie moyenne s'élève à 530 $\mu\text{mol/l}$ mais non répondeurs (uricémie < 300 $\mu\text{mol/l}$) ou intolérant à l'allopurinol (300 mg/jour pendant 2 mois). Après 2 mois de traitement, la benzbromarone s'avère plus efficace que le probénécide : 92% *versus* 65% ($p = 0.03$) de malades répondeurs.

Ces 2 publications montrent donc l'efficacité relative de l'allopurinol à la posologie de 300 mg/jour et l'efficacité de l'augmentation des doses sans majoration de la toxicité. L'intérêt futur de la benzbromarone et du probénécide est à évaluer à l'aune de l'arrivée du fébuxostat (Adenuric®), tant en terme d'efficacité, de contexte de comorbidité que de coût.

Inhibiteurs de l'IL-1

Compte tenu des connaissances acquises dans la pathogénie de la crise de goutte (cf supra), l'évaluation des inhibiteurs de l'IL-1 dans cette indication devient logique. Nous disposons d'ores et déjà d'un essai ouvert encourageant de l'anakinra (Arthritis Res Ther 2007 ; 9 : R28). Le rilonacept (IL1 Trap) est une protéine de fusion comprenant les domaines extra-cellulaires du récepteur à l'IL-1 et de la protéine accessoire liée à la fraction Fc d'une IgG1.

Son intérêt potentiel est évalué par une étude⁽¹²⁾ non randomisée en simple aveugle menée chez 10 malades souffrant d'une goutte mono- ou polyarticulaire active depuis au moins 4 semaines et comportant 3 phases : placebo de J1 à J7, rilonacept (dose de charge de 360 mg SC puis 160 mg/semaine) de la 2^{ème} à la 8^{ème} semaine, période d'observation post-traitement de la 8^{ème} à la 14^{ème} semaine. L'auto-évaluation de la douleur (EVA) montre une diminution de la 2^{ème} à la 4^{ème} semaine de 5.0 à 2.8 ($p < 0.049$) qui se maintient à la 8^{ème} semaine (1.3 ; $p = 0.049$). Après 6 semaines de traitement, les pourcentages de répondeurs 50% et 75% s'élèvent

respectivement à 60% ($p < 0.001$) et 50% ($p < 0.01$). Le traitement ne modifie pas le nombre d'articulations atteintes mais réduit de façon significative les scores articulaires ajustés sur les symptômes (gonflement, érythème et douleur ; $S2 = 7$; $S8 = 2$; $p < 0.049$) et sur leur intensité ($S2 = 8$; $S8 = 2.5$; $p < 0.049$). La CRP ultra-sensible suit la même cinétique. Il existe globalement une tendance au retour aux valeurs

initiales de ces différents critères à S14. En dehors d'1 sortie de l'essai liée à une réaction au point d'injection, la tolérance peut être qualifiée de bonne.

Si d'autres études contrôlées randomisées de plus grande ampleur (un anticorps monoclonal anti-IL-1 de longue durée d'action, le canakinumab -cf chapitre : maladies systémiques- est également en cours d'évaluation dans cette indication) confirment ces

résultats, restera⁽¹³⁾ à préciser la place de ces traitements coûteux : traitement symptomatique des crises, prévention des crises lors de l'initiation d'un traitement hypouricémiant... D'autres inhibiteurs chimiques de l'inflammasome NLRP3 pourraient encore s'avérer intéressants⁽¹⁴⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. Published on line August 18, 2009.
- 2- Terkeltaub R. Update on gout : new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol* 2010 ; 6 : 30-8.
- 3- Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome : a sensor for metabolic danger ? *Science* 2010 ; 327 : 296-300.
- 4- Mandrup-Poulsen T, Pickersgill L, Donath MY. Blockade of interleukin 1 in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010 ; 6 : 158-66.
- 5- Yoo HG, Lee SI, Chae HJ, Park SJ, Lee YC, Yoo WH. Prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with gouty arthritis. *Rheumatol Int*. Published on line : 20 Décembre 2009.
- 6- De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, Kopec JA, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women : a population-based study. *Ann Rheum Dis*. Published on line : 2 Février 2010.
- 7- Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Urresola A, de Miguel E, Schlesinger N. Imaging of gout : findings and utility. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : 232-40.
- 8- Carter JD, Kedar RP, Anderson SR, et coll. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology* 2009 ; 48 : 1442-6.
- 9- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High-vs low-dosing of oral colchicine for early acute gout flare : twenty-four hour outcome results of the first randomized, placebo-controlled, dose comparison colchicine trial. *Arthritis Rheum*. Published on line : 21 Janvier 2010.
- 10- Reinders MK, Haagsma C, Jansen TLThA, van Roon EN, Delsing J, van de Laar MAFJ, Brouwers JRB. A randomized controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 892-7.
- 11- Reinders MK, van Roon EN, Jansen TLThA, Delsing J, Griep EN, Hoekstra M, van de Laar MAFJ, Brouwers JRB. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout : a randomized controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 51-6.
- 12- Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, et coll. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis : results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1613-7.
- 13- Bardin T. Interleukin-1 blockade : a magic wand for gout ? *Nature Reviews Rheumatology* 2009 ; 5 : 594-5.
- 14- Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Wu J, et coll. The anti-inflammatory compounds parthenolide and Bay11-7082 are direct inhibitors of the inflammasome. *J Biol Chem*. 2010 Jan 21. [Epub ahead of print]

Ostéoporose

BERNARD CORTET - Département Universitaire de Rhumatologie et EA 2603 - Université Lille 2

L'année 2009 a été particulièrement riche dans le domaine de l'ostéoporose en ce qui concerne ses différents aspects.

Physiopathologie

L'équipe du Pr Karsenty a mis en avant à travers différents modèles animaux le rôle potentiel de la sérotonine en tant qu'agent régulateur du métabolisme osseux⁽¹⁾. La sérotonine périphérique représente 95% de la sérotonine de l'organisme. Elle est synthétisée par les cellules entérochromaffines du duodénum à partir du tryptophane sous l'effet d'une enzyme (Tph1). Il existe des liens entre la voie Wnt de signalisation des ostéoblastes et le métabolisme de la sérotonine. Ainsi, Lrp5 qui est un des éléments participant à la mise en jeu de la voie des Wnt inhibe l'activité de Tph1, et par là même la synthèse de la sérotonine. Globalement, la sérotonine périphérique inhibe donc la formation osseuse ostéoblastique. Dans le syndrome ostéoporose-pseudogliome, lequel associe une ostéoporose à une cécité et qui est caractérisé par une mutation inactivatrice de Lrp5, on constate une élévation des taux de sérotonine périphérique. Enfin, quelques données anciennes suggèrent une corrélation négative entre la densité minérale osseuse (DMO) de femmes ménopausées et le taux de sérotonine circulante.

La même équipe a pu étudier en 2009⁽¹⁾ les rapports existant entre la sérotonine intracérébrale, le métabolisme de l'os et la leptine, ce qui permet de faire un lien avec les travaux antérieurs de l'équipe du Pr Karsenty. La sérotonine intracérébrale est quantitativement négligeable (5% de la sérotonine de l'organisme), elle est sous la dépendance d'une enzyme (Tph2) et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. La leptine quant à elle agit sur les récepteurs exprimés par les neurones sérotoninergiques présents dans le tronc cérébral. Ces mêmes neurones se projettent sur l'hypothalamus (notamment au niveau des noyaux VMH et arcuate). Ainsi la sérotonine intracérébrale stimule (à l'inverse de la sérotonine périphérique) la formation osseuse en diminuant le tonus sympathique au niveau du noyau VMH de l'hypothalamus. Elle

Sérotonine et Tissu Osseux

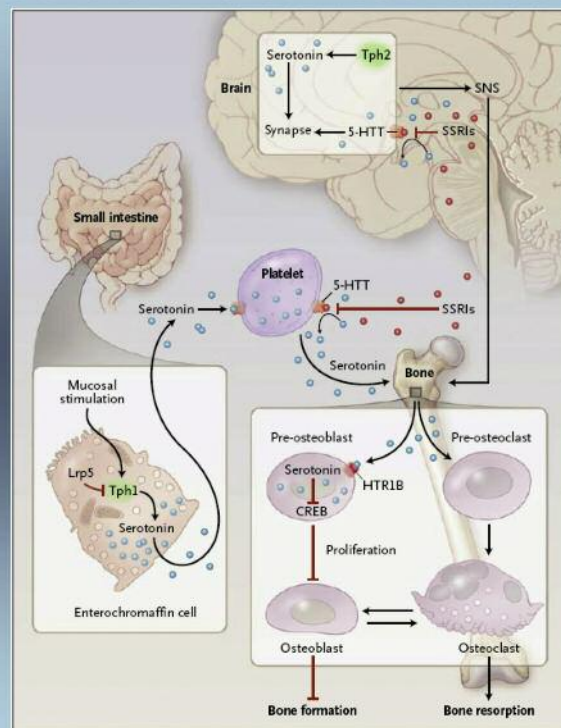


Figure 1 : Relations entre la sérotonine, l'intestin grêle, le tissu cérébral et le tissu osseux.

intervient également au niveau de la régulation de l'appétit qu'elle stimule au niveau du noyau arcuate de l'hypothalamus. Elle diminue la dépense énergétique. En conséquence, son action est opposée à celle de la leptine au niveau central. La figure 1 résume les différents éléments développés ci-dessus.

Il est toujours difficile de savoir dans quelle mesure ces modèles extrêmement brillants d'un point de vue intellectuel s'appliquent à la pratique clinique. Pour ce qui concerne l'ostéoporose post-ménopausique, des travaux complémentaires doivent être effectués afin de répondre à cette question. En revanche,

ces progrès physiopathologiques pourraient bénéficier à la compréhension de la forme très particulière d'ostéoporose rencontrée au cours de l'anorexie mentale.

Epidémiologie

Depuis plusieurs années, différentes équipes se sont intéressées à l'évolution de l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) au fil du temps. L'ensemble des prévisions faisait état d'une augmentation très conséquente du nombre des fractures de l'ESF et ce pour 2 raisons : la 1^{ère} était une tendance dite séculaire à l'augmentation de l'incidence depuis la fin de la dernière guerre mondiale, la seconde, plus évidente, était liée à l'augmentation de la population.

C'est dans ce contexte qu'une étude nord-américaine⁽²⁾ de très grande envergure s'est enquis de l'évolution de l'incidence des FESF sur une période de 20 ans. Au cours de cette période s'étalant de 1986 à 2005, ont été recensées 786 717 FESF. Globalement, l'incidence était un peu plus de 2 fois supérieure chez les femmes que chez les hommes : 957.3/100 000 versus 414.4/100 000. Entre 1986 et 1995 (*Figure 2*), il a été observé une augmentation de l'incidence des FESF dans les 2 sexes (+ 9% chez les femmes et + 16.4% chez les hommes), puis une diminution entre 1995 et 2005 (- 24.5% chez les femmes et - 19.2% chez les hommes). De manière parallèle, entre la 1^{ère} et la 2^{ème} période, la mortalité inhérente aux FESF a diminué de 8.8% chez les femmes et de 20% chez les hommes.

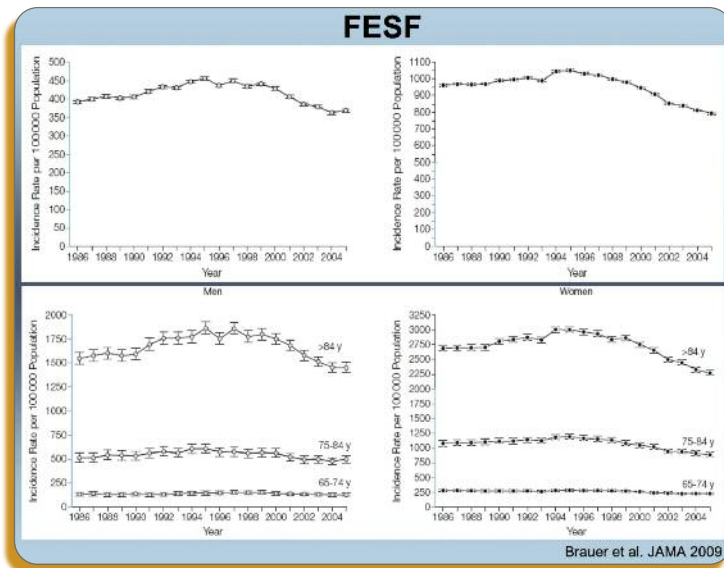


Figure 2 : Evolution du taux des fractures de l'extrémité supérieure du fémur aux Etats-Unis chez les femmes et chez les hommes entre 1986 et 2005.

La concordance de cette étude et d'autres travaux, notamment canadiens, appellent différentes hypothèses. On serait tenté de faire jouer un rôle important à la généralisation de la pratique de la densitométrie osseuse et à l'introduction à partir de 1995 d'un traitement efficace de l'ostéoporose pour prévenir la survenue de fractures notamment de hanche, à savoir l'alendronate. Ce dernier élément n'expliquerait cependant qu'environ 10% de la baisse de l'incidence des FESF pour les auteurs qui mettent en revanche en avant la modification des conditions de vie : meilleure hygiène alimentaire, généralisation de la prescription de calcium et de vitamine D, moindre consommation tabagique et alcoolique.

Vertébroplastie-cyphoplastie

Plusieurs essais ouverts ont clairement fait la preuve de l'intérêt de cette technique dans la prise en charge symptomatique des fractures vertébrales ostéoporotiques. Compte tenu de la méthodologie employée, ces études n'étaient néanmoins pas exemptes de critiques. Deux publications^(3, 4) parues au cours de l'année 2009 apportent des données complémentaires quoique non définitives.

Nous insisterons particulièrement sur la 1^{ère}⁽³⁾ d'entre elles, du fait de sa méthodologie particulièrement rigoureuse. L'inclusion supposait la présence d'1 à 2 fractures vertébrales symptomatiques depuis moins d'1 an. Une IRM a été pratiquée dans tous les cas : n'ont été retenus pour participer à cette étude que les patients chez lesquels étaient constatés un œdème médullaire et/ou un trait de fracture. Une anesthésie locale a été effectuée dans les 2 groupes. Par définition, le ciment n'a pas été injecté chez les malades du groupe placebo ; néanmoins, son odeur a été dissipée dans la pièce afin de maintenir l'aveugle.

Soixante dix huit patients ont été inclus (vertébroplastie : n = 38 ; placebo : n = 40). Aucune différence n'a été constatée dans les 2 groupes en ce qui concerne l'évolution de l'EVA (*Figure 3*). L'évaluation a également porté sur la qualité de vie ; l'analyse des différents paramètres utilisés (Qualeffo, EQ-5D, score Eifel) n'a montré aucune différence lors de l'évaluation principale à 3 mois, mais également au terme de la 1^{ère} semaine et du 1^{er} mois. Globalement, la procédure a été bien tolérée. Lors de l'évaluation finale à 6 mois, il n'a pas été observé plus de fractures vertébrales incidentes dans le groupe traité que dans le groupe placebo (vertébroplastie : n = 3 ; placebo : n = 4). La seconde étude⁽⁴⁾ est arrivée à des conclusions analogues. Les effectifs étaient un peu plus conséquents (n = 131). La rigueur méthodologique était cependant moindre en ce sens qu'il n'a pas été effectué d'étude IRM systématique pour sélectionner les patients.

Table 2. Outcomes at 1 Week and at 1, 3, and 6 Months, According to Intervention Group.*

Outcome Measure	1 Week			1 Month		
	Change in Vertebroplasty Group	Change in Placebo Group	Adjusted Between-Group Mean Difference (95% CI)†	Change in Vertebroplasty Group	Change in Placebo Group	Adjusted Between-Group Mean Difference (95% CI)†
Pain score‡						
Overall	1.5±2.5	2.1±2.8	-0.7 (-1.8 to 0.4)	2.3±2.6	1.7±3.3	0.5 (-0.8 to 1.7)
At rest	0.8±3.0	1.3±3.9	-0.2 (-1.5 to 1.1)	1.4±2.9	1.2±4.0	0.5 (-0.9 to 1.8)
In bed at night	0.9±2.7	0.4±2.8	-0.1 (-1.3 to 1.1)	1.9±2.8	0.5±3.3	0.8 (-0.5 to 2.1)
QUALEFFO total score§	-0.5±7.4	3.6±9.2	-4.0 (-7.8 to -0.2)	2.8±9.3	2.4±12.3	0.9 (-4.2 to 6.0)
AQoL score¶	0.0±0.2	0.0±0.2	0.0 (-0.1 to 0.1)	0.0±0.2	0.1±0.3	0.0 (-0.1 to 0.1)
RDQ score	1.8±5.0	4.0±6.8	-2.1 (-5.2 to 0.9)	4.4±6.6	3.1±6.8	1.7 (-1.8 to 5.2)
EQ-5D score**	0.1±0.3	0.1±0.3	0.0 (-0.1 to 0.2)	0.1±0.3	0.1±0.3	0.0 (-0.1 to 0.1)
Perceived pain --- no. (%)††						
Better	6 (16)	13 (35)	0.5 (0.2 to 1.1)	12 (34)	9 (24)	1.5 (0.7 to 3.0)
No change	26 (70)	23 (62)		21 (60)	20 (53)	
Worse	5 (14)	1 (3)		2 (6)	9 (24)	

Figure 3 : Evolution de la douleur après vraie et « fausse » vertébroplastie (absence de différence significative entre les 2 groupes tant à 1 semaine qu'à 1 mois).

Malgré la qualité méthodologique de ces 2 études, notamment par rapport aux données antérieures, il convient de préciser qu'avant de conclure de manière définitive, il faudrait vraisemblablement focaliser la technique sur des fractures vertébrales plus récentes et très algiques. En utilisant une telle méthodologie, une étude hollandaise (non publiée à ce jour) sur des effectifs assez conséquents (vertébroplastie : n = 200 ; traitement conventionnel : n = 200) est parvenue à la conclusion d'une efficacité supérieure de la vertébroplastie par rapport au traitement conventionnel et ce même après un recul de 1 an.

Au-delà des données d'efficacité qui viennent d'être discutées, la vertébroplastie ne permet pas par essence de restaurer, même de façon partielle, la hauteur vertébrale. D'autre part, cette technique est à l'origine dans plus de 50 % des cas de fuites du ciment en dehors du corps vertébral. La cyphoplastie, développée depuis maintenant plusieurs années pour pallier ces 2 inconvénients, a été récemment évaluée⁽⁵⁾ dans une étude contrôlée chez des sujets présentant 1 à 3 fractures vertébrales dont le caractère récent a été attesté dans tous les cas par la réalisation d'une IRM (présence d'un œdème

médullaire). Trois cents patients ont été inclus (cyphoplastie : n = 149 ; traitement conventionnel : 151). Le critère d'évaluation principal était l'évolution du score physique de l'index de qualité de vie SF-36 à 1 mois. L'objectif a été atteint avec une différence significative entre les deux groupes (*Figure 4*). Le différentiel entre les 2 groupes semble néanmoins s'estomper au fil du temps mais, avec un recul de 6 mois, elle était toujours en faveur de la cyphoplastie.

FRAX

Depuis qu'il est disponible, l'outil FRAX a suscité un certain nombre d'espoirs mais également de désillusions. Une des critiques formulées est qu'il apparaît difficile de définir un seuil d'intervention thérapeutique. Ceci est une réalité, mais il faut cependant préciser qu'il ne pourra jamais exister de seuil absolu puisque la notion d'intervention thérapeutique est dépendante de nombreux facteurs, notamment du niveau socio-économique du pays et par là même du prix qu'est prêt à payer l'assurance-maladie afin d'éviter la survenue de fractures.

C'est dans ce contexte que Borgstrom et coll. ⁽⁶⁾ ont mené au Royaume-Uni une étude de coût/efficacité pour préciser les critères d'introduction d'un traitement par risédronate. La stratégie (traitement versus pas de traitement) a utilisé le modèle de Markov. L'hypothèse de travail était de fixer un prix par Qaly de 30 000 £. Sous cette condition, les auteurs ont établi que le traitement était « coût-efficace » en cas d'antécédent de fracture par fragilité osseuse, en cas de T-score inférieur à -2.5 DS, en présence d'un antécédent parental de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et si le FRAX pour les fractures ostéoporotiques majeures était égal ou supérieur à 13%.

Ostéoporose cortisonique

Notre arsenal thérapeutique dans le cadre de l'ostéoporose cortisonique s'enrichit progressivement au fil du temps, ce dont on ne peut que se réjouir.

Reid et coll. ⁽⁷⁾ ont comparé chez 833 patients l'efficacité de l'acide zolédronique (1 perfusion annuelle de 5 mg ; n = 416) et du risédronate (5 mg/jour ; n = 417). En fonction du délai écoulé depuis le début du traitement par corticoïdes (plus ou moins de 3 mois), on a considéré qu'il s'agissait d'un traitement curatif ou d'un traitement préventif. Le différentiel entre les 2 groupes et en fonction de ce délai était à la faveur de l'acide zolédronique (*Figure 5*). Ainsi, en cas de traitement curatif, le gain densitométrique au rachis lombaire était supérieur de

Cyphoplastie

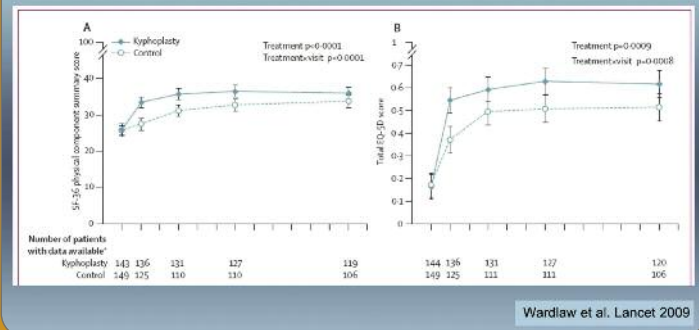


Figure 4 : Evolution de la composante physique du score SF-36 et EQ-5D dans le groupe cyphoplastie (trait bleu plein) et dans le groupe contrôle (trait bleu pointillé).

Ostéoporose cortisonique

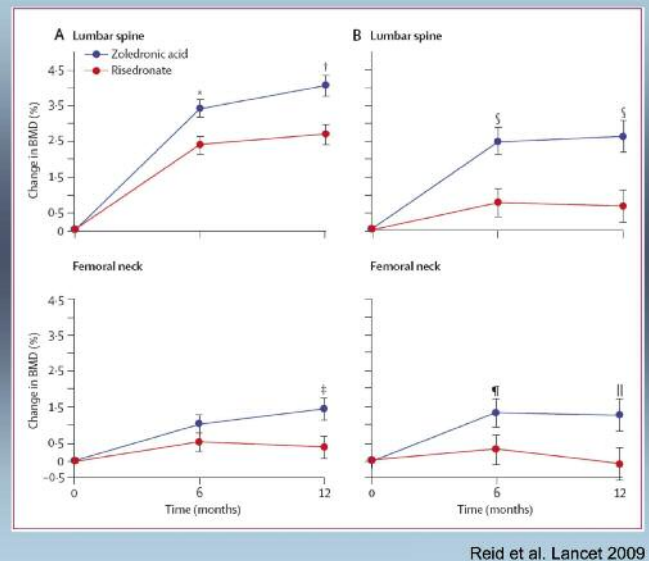


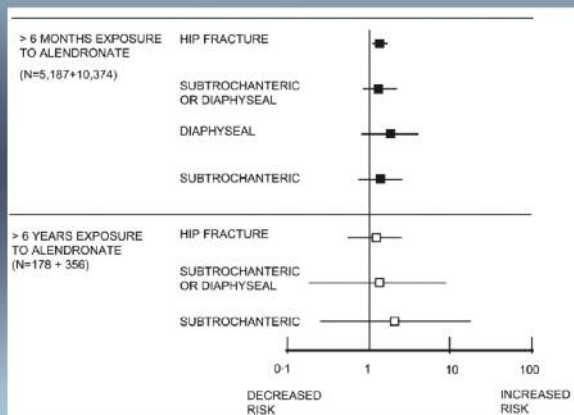
Figure 5 : Evolution de la densité minérale osseuse dans le cadre du traitement (A) et de la prévention (B) de la perte osseuse cortico-induite sous risédronate et alendronate.

1.36% dans le groupe acide zolédronique (IC95 % = 0.67-2.05). Pour ce qui concerne le traitement préventif, cette différence était de 1.96% (IC95 % = 1.04-2.88).

Saag et coll. ⁽⁸⁾ ont, quant à eux, évalué l'effet du téraparatide (versus alendronate) chez des sujets traités par corticoïdes de longue date. Tous les patients avaient à l'inclusion soit un T-score égal ou inférieur à -2, soit un T-score inférieur à -1 et un antécédent de fracture par fragilité osseuse. Les résultats à 3 ans confirment ceux obtenus après 18 mois de traitement. Au-delà de la différence en termes densitométriques, relativement attendus compte tenu du mécanisme d'action différent

Fractures atypiques

∞ Fréquence prise ALN id (= 7 %) pour fr atypiques et FESF (étude transversale)



Abrahamsen et al. JBMR 2009

Figure 6 : Risque de fracture de hanche et de fracture atypique après traitement par alendronate.

Denosumab

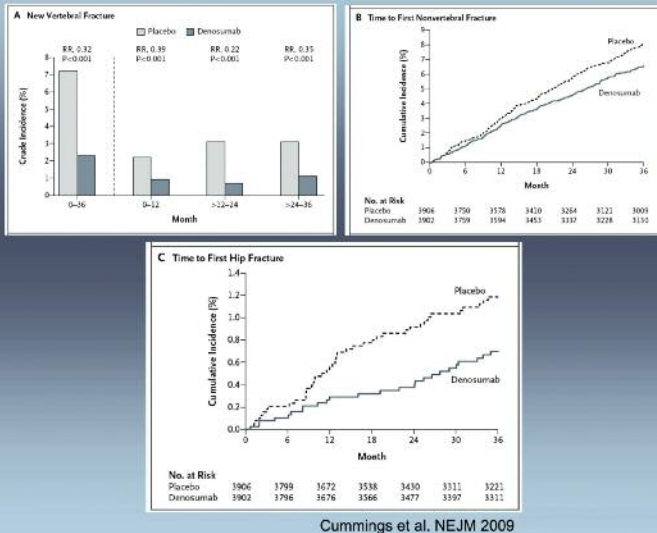


Figure 7 : Effet du denosumab sur la réduction du risque fracturaire (en haut à gauche : fracture vertébrale ; en haut à droite : fracture non vertébrale et fracture de hanche).

des 2 molécules, les auteurs ont confirmé un effet franc en ce qui concerne la survenue de fractures vertébrales, tant celles dépistées de manière systématique par la réalisation d'une radiographie de rachis que les fractures vertébrales sympto-

matiques. Ainsi, leur taux à l'issue de 3 ans de traitement était de 7.7% dans le groupe alendronate et de 1.7% dans le groupe téraparatide ($p = 0.007$) dans la 1^{ère} situation, et de respectivement 2.4% et 0% dans la seconde.

Fractures atypiques sous bisphosphonates

Plusieurs courtes séries de fractures atypiques sous bisphosphonates, et notamment sous alendronate, ont été rapportées. Les conclusions que l'on peut en tirer sont cependant très limitées, dans la mesure où dans ces séries ne comportaient pas de groupe contrôle.

Un registre danois⁽⁹⁾ d'une vaste cohorte de sujets ostéoporotiques a permis de fournir des données comparatives sur d'une part 5 187 sujets traités par alendronate et d'autre part un groupe contrôle constitué de 10 374 sujets non traités mais appariés aux précédents pour le sexe, l'âge et la localisation de la fracture. Comme illustré sur la figure 6, aucune différence n'a été notée entre le taux de fractures de hanche (fractures éminemment ostéoporotiques) et les fractures atypiques (fractures sous-trochantériennes ou dyaphysaires).

Thérapeutique

Denosumab

L'effet du denosumab (60 mg tous les 6 mois en injection en sous-cutanée) a été évalué dans une très vaste étude⁽¹⁰⁾ bien conduite d'un point de vue méthodologique, randomisée en double aveugle et ayant inclus 7 868 femmes atteintes d'une ostéoporose définie par un T-score égal ou inférieur à - 2.5. Seulement 24 % de ces femmes avaient à l'inclusion au moins une fracture de vertèbre. L'analyse statistique à l'issue de 3 ans de traitement a mis en évidence une réduction significative des taux de fractures vertébrales (- 68%), de fractures non vertébrales (- 20%) et de fractures de hanche (- 40%) par rapport au groupe placebo (Figure 7).

Ranélate de strontium

Preuve est faite de l'intérêt du ranélate de strontium (RS) dans la prévention des fractures vertébrales, mais aussi non vertébrales (incluant la fracture de hanche). Comme avec toutes les molécules, une des questions posées est de connaître la durée optimale du traitement anti-ostéoporotique. Jusqu'à présent, il a été démontré à travers l'étude TROPOS une efficacité significative pour prévenir les fractures vertébrales et non vertébrales sur une durée de 5 ans.

Dans une publication plus récente, Reginster et coll. ⁽¹¹⁾ ont étudié les données de tolérance mais aussi d'efficacité sur une période de 8 ans chez 887 femmes ostéoporotiques provenant des études SOTI et TROPOS. A l'issue de ce délai, les auteurs ont mis en évidence une augmentation quasi-linéaire de la DMO tant en lombaire (+ 25 %) qu'au col fémoral (+ 12%). Ils ont surtout constaté que le risque de fractures

vertébrales mais aussi non vertébrales n'était pas différent durant les 3 premières années de traitement que pendant les 3 dernières (années 6, 7 et 8). Ces données suggèrent le maintien de l'efficacité du ranélate de strontium au cours du temps. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, et coll. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009 ; 138 : 976-89.
2. Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009 ; 302 : 1573-9.
3. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 557-68.
4. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et coll. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 569-79.
5. Wardlaw D, Cummings SR, van Meirhaeghe J, et coll. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 1016-24.
6. Borgström F, Ström O, Coelho J, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Kanis JA. The cost-effectiveness of risedronate in the UK for the management of osteoporosis using the FRAX®. *Osteoporos Int* 2010 ; 21 : 495-505.
7. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et coll. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON) : a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 1253-63.
8. Saag K, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et coll. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. Thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3346-55.
9. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate : a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009 ; 24 : 1095-102.
10. Cummings SR, San Martin R, McClung MR, et coll. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 756-65.
11. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, Devogelaer JP. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate : results at 8 years. *Bone* 2009 ; 45 : 1059-64.

Arthrose - Epidémiologie et thérapeutique

CHRISTIAN ROUX - Service de Rhumatologie, CHU l'Archet, 06202 Nice

En terme d'arthrose, l'année 2009 ne déroge pas aux précédentes et a fourni de nombreuses nouvelles données épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Certes non révolutionnaires, certaines avancées, notamment pathogéniques, laissent entrevoir une possible évolution thérapeutique. Toutes ces nouveautés permettent d'accroître encore une fois notre compréhension de cette pathologie qui va devenir dans les années à venir un véritable problème de santé publique.

Epidémiologie

Atteinte méniscale

La connaissance des facteurs de risque (FDR) progresse. S'il est acquis que la méniscectomie est un FDR de développement d'arthrose du genou⁽¹⁾, le rôle de l'atteinte méniscale reste discuté. Une étude cas-contrôle⁽²⁾, réalisée sur la population de l'étude MOST, montre que la dégénérescence méniscale augmente le risque de développer une gonarthrose (OR = 5.7 ; IC95% = 3.4-9.4) à 30 mois et que ce risque pourrait varier en fonction de l'importance de la lésion méniscale, des anomalies anatomiques et de l'importance de la méniscectomie (totale ou partielle). Ces résultats sont d'autant plus intéressants qu'ils viennent compléter les données publiées en 2008 par l'équipe de Felson⁽³⁾ qui portaient sur un échantillon de la population de Framingham et mettaient en évidence

la fréquence importante des lésions méniscales, atteignant 56% chez les sujets âgés de plus de 70 ans. De telles lésions étaient retrouvées dans près de 63% des cas d'arthrose du genou, la plupart du temps douloureuse ou enraidie.

Rupture du ligament croisé antérieur

L'incidence de la gonarthrose après chirurgie pour rupture du ligament croisé antérieur (LCA) est connue pour être élevée, allant jusqu'à 50% à 6 ans pour certains auteurs. Au terme d'une revue des FDR conduisant au développement de cette arthrose après rupture du LCA, Louboutin et coll.⁽⁴⁾ concluent à un moindre risque 20 ans après une reconstruction du LCA chez les sujets opérés (14%-26% si ménisque interne normal, 37% si méniscectomie) par rapport aux non opérés (60%-100%).

Une étude récente⁽⁵⁾ ne met pas en évidence de différence d'évolution à 10 ans selon la technique chirurgicale de traitement de la rupture du LCA et complète le travail précédent en objectivant une fréquence plus élevée de survenue d'arthrose fémoro-tibiale du côté opéré.

Obésité, travaux physiques et traumatismes du genou

Confirmation du rôle de l'obésité, des travaux physiques et des traumatismes du genou dans le développement de la gonarthrose. Les membres d'une équipe finnoise⁽⁶⁾ ont réexaminé à 22 ans

d'intervalle 823 sujets appartenant à une cohorte de 8000 finlandais représentatifs de la population générale et ne présentant pas d'arthrose du genou à l'inclusion. Les FDR de développer une gonarthrose associent surcharge pondérale (OR = 1.7 pour les BMI < 30 et OR = 7.0 pour les BMI > 30) et travail en charge pénible (OR = 18.3).

Tissu synovial et os sous-chondral

Des données récentes, provenant notamment d'études d'imagerie et d'arthroscopie, impliquent le tissu synovial dans la pathogénie de l'arthrose⁽⁷⁾.

Les données recueillies durant cette dernière décennie permettent d'affirmer que l'atteinte de l'os sous-chondral n'est pas une conséquence de l'arthrose mais fait partie intégrante du processus arthrosique. En effet, elle est retrouvée dès les premiers stades de la maladie, tout comme l'existence d'échanges entre cartilage et os sous-chondral et la synthèse par l'os sous-chondral de facteurs qui vont influencer le métabolisme du cartilage. En découle un fort rationnel pour le développement de stratégies thérapeutiques ciblant l'os sous-chondral.

Plusieurs publications récentes enrichissent nos connaissances en cette matière. Les résultats de l'étude MOST⁽⁸⁾ montrent qu'à 30 mois environ 50% des œdèmes osseux détectés à l'inclusion régressent ou disparaissent, mais qu'il existe en revanche une relation importante entre œdème et lésion cartilagineuse (OR = 3.5).

L'œdème sous-chondral semble exposer à une évolution structurale plus sévère. Se trouvent ainsi confirmées les données antérieures mettant en évidence la valeur prédictive positive de l'œdème osseux en terme de destruction cartilagineuse. L'équipe australienne de Ciccuttini⁽⁹⁾ aboutit à des conclusions comparables au terme d'un suivi de 2 ans de 148 femmes indemnes de signe d'arthrose clinique à l'inclusion : la présence initiale d'un œdème osseux est associée à une atteinte cartilagineuse plus sévère.

■ Les métabolites de la vitamine A

Les métabolites de la vitamine A, et plus précisément l'acide rétinoïque tout-trans, paraissent jouer un rôle dans l'arthrose⁽¹⁰⁾. Le suggère l'élévation des taux d'acide rétinoïque dans le liquide synovial, le sérum et le cartilage de patients atteints d'une arthrose tibio-fémorale. L'acide rétinoïque tout-trans semble même augmenter les taux de métalloprotéase-13 (MMP-13) et d'aggrecanases dans des explants de cartilage humain et dans les lignées chondrocytaires. L'acide rétinoïque altérerait encore l'expression de certains gènes (collagènes de type I, II, IX et XI). Les composants de cette voie de l'acide rétinoïque pourraient ainsi s'avérer utiles comme marqueurs de la maladie ou dans le futur devenir de nouvelles cibles thérapeutiques.

■ Récepteurs estrogéniques

Certaines équipes ont mis en exergue le rôle des récepteurs estrogéniques dans l'arthrose digitale. Une étude⁽¹¹⁾ parue en 2009 dans le *Journal of Rheumatology* ne retrouve pas d'association entre la présence d'une arthrose digitale définie par un score de Kellgren-Lawrence égal ou supérieur à 2 au niveau des TMC, IPP ou encore IPD, et le polymorphisme des gènes codant pour les récepteurs α et β des estrogènes dans un échantillon de 539 sujets de la population de Framingham.

■ Tabac, atteinte vasculaire et arthrose

Mauvaise nouvelle pour nos amis fumeurs puisque Davies-Tuck et son équipe⁽¹²⁾ observent à 2 ans, parmi 271 sujets sains à l'inclusion, une perte cartilagineuse du compartiment interne significativement supérieure chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Il est possible que le mécanisme soit lié à une incapacité à la résorption de l'œdème osseux des fumeurs chez lesquels l'œdème osseux détecté à l'inclusion persiste 11.4 fois plus souvent que chez les non fumeurs. Comme pour les rhumatismes inflammatoires, un lien atteinte vasculaire-arthrose commence à être mis en évidence. Une étude⁽¹³⁾ portant sur 148 femmes âgées de 40 à 67 ans montre que la cholestérolémie et la triglycéridémie sont associées à l'apparition d'un œdème osseux à 2 ans. Ce lien demande à être clarifié par de nouvelles études.

Pathogénie

Durant la dernière décennie, aidés par l'imagerie, nous avons effectué une importante avancée dans la compréhension de l'arthrose et montré qu'il s'agit finalement d'une maladie de l'articulation et non pas exclusivement du cartilage, ce qui permet d'entrevoir de futures cibles thérapeutiques. Les quelques lignes consacrées à cette pathogénie complètent l'article entièrement dévolu à ce thème et rédigé par Jérémie Sellam.

■ Sirtuines

Les sirtuines, enzymes modifiant la chromatine et impliquées dans la survie cellulaire, seraient exprimées par les synoviocytes et impliquées dans le développement de l'arthrose. Selon les travaux de Takayama et coll.⁽¹⁴⁾, SIRT1 régule l'apoptose des chondrocytes humains et son expression est plus faible dans le cartilage arthrosique. Au

dernier congrès de l'ACR, l'équipe de Niederer a publié des résultats montrant que l'expression de SIRT1 et SIRT4 est présente à la fois dans les synoviocytes de polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'arthrose mais 4 fois plus élevée dans la première que dans la seconde. Il s'agit probablement d'une nouvelle voie thérapeutique.

■ Interleukine-6

Alors que nous assistons à la mise sur le marché d'un anti-IL-6 dans la PR, des résultats de la « Chingford Study » semblent impliquer cette cytokine pro-inflammatoire dans la pathogénie de l'arthrose : une surcharge pondérale et un taux élevé d'IL-6 circulante y sont en effet associés au développement d'une arthrose radiologique du genou, ce qui semble présager de l'intérêt des anti-IL-6⁽¹⁵⁾.

Ces résultats reçoivent une confirmation avec les données expérimentales obtenues par Sui et coll.⁽¹⁶⁾ sur des modèles bovins et humains (cartilages de chevilles et de genoux). Une lésion méniscale renforce l'effet catabolique du TNF- α et de l'IL-6/IL-6R et entraîne une libération de glycosaminoglycanes qui reflète la dégradation de la matrice cartilagineuse. Cette dernière est majorée lors d'adjonction IL-6, mais semble être réduite par un anti-IL-6. De façon intéressante, ces variations paraissent différentes selon l'articulation ciblée. En conclusion : IL-6, un nouveau marqueur d'arthrose ? une nouvelle voie thérapeutique ? l'avenir le dira.

■ Aggrecanases

Les 2 principales aggrecanases impliquées dans l'arthrose sont ADAMTS-4 et ADAMTS-5. ADAMTS-5, et non ADAMTS-4, prédomine dans les modèles murins. Cependant les études⁽¹⁷⁾ portant sur la dégradation du cartilage humain objectivent le rôle majeur d'ADAMTS-4, régulée par des mécanismes épigénétiques de méthylation de l'ADN.

■ Arthrose et ostéoporose

Depuis plusieurs dizaines d'années, persiste une controverse sur la relation inverse qui existerait entre l'arthrose et l'ostéoporose (OP). Zhang et coll.⁽¹⁸⁾ ont comparé les propriétés structurales du cartilage articulaire calcifié (CAC) et de l'os sous-chondral de 16 têtes fémorales prélevées chez des femmes ménopausées au cours de leur traitement chirurgical par prothèse de hanche pour arthrose primitive (n = 8) ou ostéoporotiques et appariées selon l'âge, au cours de leur hémiarthroplastie de hanche suite à une fracture ostéoporotique du fémur proximal (n = 8). Le CAC et le rapport CAC/CAT (cartilage articulaire total) est plus élevé chez les arthrosiques, la fraction osseuse, l'épaisseur et le nombre de travées plus faibles chez les ostéoporotiques. Les auteurs en concluent que les propriétés structurales de l'os minéralisé sous-chondral confirment la relation inverse qui existe chez les femmes ménopausées entre arthrose et OP.

■ Scoring

Le score de Kellgren et Lawrence est reconnu par tous les auteurs d'études sur l'arthrose digitale comme véritablement peu adapté à cette localisation d'arthrose. Verbruggen et son équipe, connus pour leur implication dans l'arthrose digitale, proposent un nouveau score permettant de détecter une évolution structurale sur une courte période. Le « Ghent University Scoring System » -ou encore GUSS- aurait comme avantage par rapport aux autres outils disponibles (mais cela reste encore à démontrer) d'avoir une meilleure capacité pour détecter la progression structurale au niveau de l'arthrose interphalangienne⁽¹⁹⁾. De nouvelles études semblent cependant nécessaires pour valider le GUSS.

■ Thérapeutique

■ Recommandations

Tout d'abord, saluons la publication dans la Revue du Rhumatisme de la version française des recommandations de l'OARSI sur la gonarthrose et la coxarthrose. Recommandations qui font la part belle aux traitements non pharmacologiques^(20, 21). Les nouvelles recommandations de l'ACR ont quant à elles été présentées lors de l'ACR d'octobre 2009 et ne seront publiées qu'en 2010.

■ Viscosupplémentation

L'année 2009 a connu une nouvelle méta-analyse sur la viscosupplémentation dans la gonarthrose (corticostéroïdes versus acide hyaluronique ou AH). Bannuru et coll.⁽²²⁾ n'y retiennent que 7 études portant sur 606 patients. Il en résulte jusqu'à 4 semaines une supériorité d'efficacité des injections intra-articulaires de corticostéroïdes sur la douleur. A la 4^{ème} semaine, les 2 traitements semblent également efficaces mais, après la 8^{ème} semaine, les injections d'AH affichent une efficacité plus importante.

Et qu'en est-il pour la hanche ? Pascal Richette⁽²³⁾ nous a livré les résultats d'une étude multicentrique française randomisée comparant 1 injection d'AH (Adant®) et 1 injection de placebo chez 85 patients. A 3 mois, il n'est pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes (% de répondeurs : AH = 33.3 % ; placebo = 32.6 %). Faut-il plusieurs injections ?

Une étude pilote italienne⁽²⁴⁾ randomisée en double aveugle fournit à cette question une réponse liminaire. Elle compare 2 injections d'AH ou d'un anesthésique local à 1 mois d'intervalle. L'analyse des données montre une réduction de l'indice de Lequesne à 3 et 6 mois dans le groupe HA dans lequel l'efficacité significative sur la douleur persiste à 6 mois. Le nombre de sujets inclus n'était que de 42 et de nouvelles études semblent donc nécessaires.

■ Anti-interleukine-1

Faisant suite à une 1^{ère} étude de tolérance parue en 2005, l'étude française multicentrique contrôlée randomisée versus placebo publiée en 2009 par Xavier Chevalier et coll.⁽²⁵⁾ évalue l'efficacité de l'injection intra-articulaire d'anakinra (50 ou 150 mg) chez 160 patients. Bien qu'il ne soit pas démontré de différence d'efficacité entre les différents groupes, il est intéressant de noter dans cette étude un effet placebo relativement important. L'importance de cet effet placebo est concordante avec les données de la littérature pour ce qui est des injections intra-articulaires dans l'arthrose. La tolérance a été bonne.

Avant la publication des résultats de DORA, une équipe italienne⁽²⁶⁾ a publié son expérience du traitement local par infliximab chez 10 femmes souffrant d'une arthrose érosive des doigts et suivies pendant 12 mois : injection d'infliximab dans chaque articulation touchée de la main la plus atteinte (0.2 ml de façon mensuelle) et d'une solution saline dans les articulations symptomatiques de la main controlatérale, chaque patiente étant son propre témoin. Les auteurs concluent à une action symptomatique plus marquée de l'infliximab.

■ Arthroses de la main

Une revue parue dans Physical Therapy⁽²⁷⁾ souligne l'absence de preuve suffisante d'efficacité des thérapeutiques non pharmacologiques et non chirurgicales dans l'arthrose de la main. Et donc la nécessité de réaliser de nouvelles études sur cette localisation d'arthrose qui reste le parent pauvre, malgré sa prévalence et son impact sur la qualité de vie des sujets atteints. Une revue Cochrane récente⁽²⁸⁾ établit une mise à jour de l'édition parue en 2005 sur l'arthrose trapézo-métacarpienne. Elle inclut 9 études, soit 477 participants, et recense différentes procédures chirurgicales : trapézec-

tomie avec reconstruction ligamentaire et interposition tendineuse, trapézectomie, trapézectomie avec reconstruction ligamentaire, trapézectomie avec arthroplastie d'interposition, prothèse, arthrodèse... Les auteurs soulignent la mauvaise qualité méthodologique des études et surtout qu'aucune technique ne démontre sa supériorité en terme de soulagement de la douleur ou encore de fonctionnalité. Vingt-deux pour cent des sujets bénéficiant d'une trapézectomie avec reconstruction ligamentaire et interposition tendineuse présentent des effets secondaires allant de la raideur à la rupture tendineuse, qui ne sont

rencontrées que dans 10% des trapézectomies simples.

Une étude multicentrique randomisée française⁽²⁹⁾ portant sur 112 patients évalue l'intérêt du port d'une orthèse dans l'arthrose de la base du pouce. Le port de l'attelle reste sans effet antalgique à 1 mois mais se révèle en revanche efficace sur la douleur et l'état fonctionnel à 12 mois (différence entre groupes de -14.3 ; CI95% = -23.4 à -5.2 ; p = 0.002).

Et le Tai Chi ?

Et le Tai Chi dans le traitement de l'arthrose du genou ? Une étude

randomisée contrôlée en simple aveugle⁽³⁰⁾ met en évidence son efficacité chez 40 sujets présentant une arthrose fémoro-tibiale symptomatique. Le groupe Tai Chi fait preuve d'une amélioration significative de la dimension douleur de l'indice Womac à 12 semaines (p = 0.0005), de la fonctionnalité (p = 0.001) et de la qualité de vie (SF36). Bien entendu, aucun effet secondaire n'est à relever dans le groupe Tai Chi. Devons nous donc conseiller le Tai Chi à tous nos sujets souffrant d'une arthrose du genou ? ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Englund M, Guermazi A, Roemert FW, et coll. Meniscal tear in knees without surgery and the development of radiographic osteoarthritis among middle-aged and elderly persons: The multicenter osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 831-9.
- Englund M, Lohmander LS. Risk factors for symptomatic knee osteoarthritis fifteen to twenty years after meniscectomy. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 2811-9.
- Englund M, Guermazi A, Gale D, Hunter DJ, et coll. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1108-15.
- Louboutin H, Debarge R, Richou J, et coll. Osteoarthritis in patients with anterior cruciate ligament rupture: A review of risk factors. *The Knee* 2009 ; 16 : 239-44.
- Holm I, Oiestad BE, Risberg MA, Aune AK. No difference in knee function or prevalence of osteoarthritis after reconstruction of the anterior cruciate ligament with 4-strand hamstring autograft versus patellar tendon-bone autograft: A randomized study with 10 year follow-up. *Am J Sports Med* 2010 Jan 23.
- Toivanen AT, Heliovaara M, Impivaara O, et coll. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis-a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology* 2010 ; 49 : 308-14.
- Attur M, Samuels J. Targeting the synovial tissue for treating osteoarthritis (OA): where is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010 ; 24 : 71-9.
- Roemer FW, Guermazi A, Javadi MK, et coll. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicenter study of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1461-5.
- Wluka AE, Hanna F, Davies-Tuck M, et coll. Bone marrow lesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-aged women without knee pain over 2 years. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 850-5.
- Davies MR, Ribeiro LR, Downey-Jones M, Needam MR, Oakley C, Wardale J. Ligands for retinoic acid receptors are elevated in osteoarthritis and may contribute to pathologic processes in the osteoarthritic joint. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1722-32.
- Wise BL, Demissie S, Cupples LA, et coll. The relationship of oestrogen receptor-alpha and -beta genes with osteoarthritis of the hand. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 2772-9.
- Davies-Tuck ML, Wluka AE, Forbes A, Wang Y, English DR, Giles GG, Cicuttini F. Smoking is associated with increased cartilage loss and persistence of bone marrow lesions over 2 years in community-based individuals. *Rheumatology* 2009 ; 48 : 1227-31.
- Davies-Tuck ML, Hanna F, Davis SR, et coll. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women - a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 11 : R181.
- Takayama K, Ishida K, Matsushita, et coll. SIRT1 regulation of apoptosis of human chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2731-40.
- Livshits G, Zhai G, Hart DJ, et coll. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: The Chingford Study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2037-45.
- Sui Y, Lee JH, DiMicco MA, et coll. Mechanical injury potentiates proteoglycan catabolism induced by interleukin-6 receptor and tumor necrosis factor alpha in immature bovine and adult human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2985-96.
- Cheung KS, Hashimoto K, Yamada N. Expression of ADAMTS-4 by chondrocytes in the surface zone of human osteoarthritic cartilage is regulated by epigenetic DNA de-methylation. *Rheumatol Int* 2009 ; 29 : 525-34.
- Zhang ZM, Jiang LS, Jiang SD, Dai LY. Differential articular calcified cartilage and subchondral bone in postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis: two dimensional analysis. *Joint Bone Spine* 2009 ; 76 : 674-9.
- Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. The morbid anatomy of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints. An optimized scoring system to monitor disease progression in affected joints. *Ann Rheum Dis* 2009 Nov 29.
- Henrotin Y, Marty M, Appelboom T, et coll. Des recommandations de la société internationale OARSI sur la prise en charge de la gonarthrose et la coxarthrose. *Rev Rhum* 2009 ; 76 : 279-88.
- Chevalier X, Henrotin Y. Osteoarthritis committee of the French Society for Rheumatology. OARSI recommendations on knee and hip osteoarthritis: use with discernment. *Joint Bone Spine* 2009 ; 76 : 455-7.
- Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, Mclindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 1704-11.
- Richette P, Ravaud P, Conrozier T, et coll. Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 824-30.
- Migliore A, Massafra U, Bizzi E, et coll. Comparative double blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Hyalubrix) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R183. Epub 2009 Dec 9.
- Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et coll. Intra-articular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res* 2009 ; 61 : 344-52.
- Fioravanti A, Fabbroini M, Cerase A, Galeazzi M. Treatment of erosive osteoarthritis of the hands by intra articular infliximab injections: a pilot study. *Rheumatol Int* 2009 ; 29 : 961-5.
- Moe RH, Kjekshus I, Uhlig T, Hagen KB. There is inadequate evidence to determine the effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical interventions for hand osteoarthritis: an overview of high-quality systematic reviews. *Phys Ther* 2009 ; 89 : 1363-70.
- Wajon A, Carr E, Edmunds I, Ada L. Surgery for thumb (trapeziometacarpal joint) osteoarthritis. Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; CD004631.
- Rannou F, Dimet J, Boutron I, et coll. Splint for base-of-thumb osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 661-9.
- Wang C, Schmid CH, Patricia L, et coll. Tai Chi is effective in treating knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2009 ; 61 : 1545-53.

Arthrose - Avancées fondamentales

JÉRÉMIE SELLAM - Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Focus sur la leptine

La leptine : le lien systémique entre obésité et arthrose

Quoique connue de longue date, l'association entre arthrose et obésité est certainement plus complexe qu'il n'y paraît, étant donné le lien entre surcharge pondérale et arthrose des articulations non portantes⁽¹⁾. D'après une méta-analyse récente, la surcharge pondérale multiple par 2 le risque d'être atteint d'une arthrose digitale⁽²⁾.

Une des explications possibles est que le tissu adipeux n'est pas uniquement un organe de stockage des lipides, mais sécrète également des adipokines qui exercent de multiples effets biologiques (inflammation, insulino-résistance, ...) et agissent à distance de leur lieu de production, sur le cartilage par exemple.

Parmi les adipokines, la leptine, codée par le gène *Ob*, régule la masse grasse par une action anorexigène au niveau de l'hypothalamus. Les souris invalidées génétiquement pour la leptine (*ob/ob*) ou pour son récepteur (*db/db*) développent une obésité très sévère qu'atteste une multiplication par 3 du poids total et par 10 de la masse grasse. Cependant, en dépit d'une telle surcharge pondérale, aucune arthrose n'apparaît chez ces souris, à l'inverse de ce qui est observé chez des souris génétiquement « normales » et soumises à un régime hypercalorique riche en lipides⁽³⁾. Les facteurs systémiques s'avèrent donc primordiaux pour le développement de l'arthrose chez les patients obèses, en plus des facteurs mécaniques.

La leptine : un stress chondrocytaire

La leptine a un effet catabolique connu passant par l'induction des métalloprotéases (MMP-9 et -13)⁽⁴⁾. Un rôle anabolique via l'IGF-1 et le TGF β au niveau des ostéophytes a plus rarement été rapporté⁽⁵⁾.

Des travaux récents ont permis d'étoffer les fonctions biologiques de cette adipokine. Des injections intra-articulaires de leptine provoquent l'induction de facteurs cataboliques (MMP-2, MMP-9, ADAMTS-6 et -5, cathepsine D) et la diminution d'un médiateur anabolique : le *basic fibroblast*

growth factor (bFGF). Ces modifications aboutissent à une déplétion en protéoglycanes au niveau du cartilage d'après les analyses histologiques des articulations injectées⁽⁶⁾.

In vitro, la leptine est également capable d'induire, seule ou avec l'IL-1, la cyclo-oxygénase de type 2 et son produit de synthèse, la prostaglandine E2 (PGE2), ainsi que l'IL-6 et l'IL-8⁽⁷⁾. Il semble par ailleurs que ces différentes inductions passent préalablement par la génération d'agents du stress oxydant tel que le monoxyde d'azote (NO).

La leptine agit donc comme un véritable stress chondrocytaire sur le cartilage de manière similaire à l'IL-1, au TNF α ou au stress mécanique. Son blocage pourrait être chondro-protecteur, ce qui ferait de cette adipokine une cible thérapeutique intéressante chez les patients obèses.

L'interleukine 6 : dans la polyarthrite rhumatoïde mais aussi dans l'arthrose

Le tissu graisseux de Hoffa : un rôle pro-inflammatoire local passant par l'IL-6

La graisse de Hoffa occupe une place singulière par sa proximité avec le genou. En prélevant simultanément chez des patients obèses candidats à la prothèse de genou la graisse de Hoffa et du tissu graisseux sous-cutané, Distel et coll. ont montré que la première produisait plus d'IL-6 et d'adiponectine que le second, et ce malgré une diminution de l'activité métabolique lipidique⁽⁸⁾. Une action paracrine de voisinage de ces médiateurs sur le genou est donc possible mais reste à démontrer.

Prédire la gonarthrose par le taux sérique d'IL-6

Dans la cohorte anglaise de Chingford ayant inclus plus de 1000 femmes suivies pendant près de 15 ans, il a été montré que le taux d'IL-6 sérique est plus élevé chez les patientes souffrant d'une gonarthrose prévalente⁽⁹⁾.

En analyse multivariée, le taux sérique d'IL-6 était aussi prédictif de l'apparition d'une gonarthrose radiographique 5 ans plus tard, indépendamment du taux de TNF α , de la CRP ultrasensible et de l'indice de masse corporelle. Le risque de développer une gonarthrose était 3 fois plus élevé lorsque la concentration sérique d'IL-6 se situait dans la tranche la plus élevée que lorsqu'elle ne dépassait pas la limite supérieure de la tranche la plus basse. L'analyse des taux sériques de TNF α ne fournissait en revanche que des données décevantes.

■ Les ostéoblastes présents au sein des ostéophytes expriment l'IL-6 et l'IL-8

Au cours de l'arthrose, la chronologie entre formation des ostéophytes et dégradation du cartilage reste débattue. La première pouvant précéder la seconde, il paraissait intéressant d'explorer ses effets sur le processus catabolique matriciel. En isolant les ostéoblastes présents dans les ostéophytes de genoux arthrosiques et dans l'os sous-chondral d'articulations non arthrosiques, il a été montré que l'ostéoblaste des ostéophytes participerait au processus dégradatif en produisant significativement plus d'IL-6, d'IL-8 et de MMP-13 que les ostéoblastes non arthrosiques⁽¹⁰⁾. Un stress mécanique exagéré pourrait justement induire l'expression de ces cytokines et enzymes au niveau des ostéophytes eux-mêmes.

■ L'interleukine 15 : encore une cytokine pro-inflammatoire dans l'arthrose

L'inflammation synoviale, déclenchée par les débris de matrice, participe à la dégradation cartilagineuse dans l'arthrose, et ce même au début de la maladie, d'après des données histologiques, IRM ou biologiques⁽¹¹⁾.

L'IL-15, une cytokine pro-inflammatoire sécrétée préférentiellement en cas d'activation de l'immunité innée et produite par de nombreuses cellules telles que les fibroblastes, les cellules dendritiques et les cellules stromales osseuses, a la capacité d'activer les lymphocytes NK et T CD8. Dans l'arthrose, cette cytokine pourrait être impliquée dans l'inflammation synoviale, même précocement.

En effet, la concentration dans le liquide synovial d'IL-15 est augmentée dans les gonarthroses débutantes comparativement aux formes évoluées⁽¹²⁾. De plus, ce taux d'IL-15 semble être associé à l'importance de l'infiltrat T CD8 synovial, ce qui suggère que cette cytokine participerait au recrutement de ces cellules à ce niveau. Bien que le rôle fonctionnel de l'IL-15 n'ait pas encore été approfondi dans l'arthrose, on sait que son récepteur est présent à la surface de la membrane synoviale et au niveau de l'endothélium.

■ Nouveautés sur le mode d'action de l'acide hyaluronique

Le traitement de l'arthrose par des injections d'acide hyaluronique ne se résume pas à pallier un défaut quantitatif de la matrice cartilagineuse⁽¹³⁾.

L'acide hyaluronique posséderait de véritables propriétés chondro-protectrices passant par les mitochondries. Le stress oxydant et les cytokines pro-inflammatoires, 2 acteurs nocifs pour le cartilage, sont susceptibles d'altérer le fonctionnement mitochondrial aboutissant à des dommages de l'ADN mitochondrial, à un défaut de production d'ATP et à une mort chondrocytaire accrue. Des expériences menées *in vitro* sur des chondrocytes humains en culture soumis à un stress oxydatif ou cytokinique (IL-1, TNF α) voient justement ces altérations de l'ADN mitochondrial diminuer grâce à une pré-incubation avec de l'acide hyaluronique⁽¹⁴⁾. La production d'ATP par la mitochondrie et la viabilité des chondrocytes est ainsi maintenue par le traitement. L'acide hyaluronique agit par le biais de son récepteur, le CD44, présent à la surface des chondrocytes.

Par ailleurs, les acides hyaluroniques, surtout de haut poids moléculaire (800 et surtout 2700 kd), seraient également susceptibles de diminuer l'activité enzymatique d'une enzyme protéolytique, l'ADAMTS-4, nocive pour la matrice cartilagineuse et habituellement augmentée dans l'arthrose⁽¹⁵⁾.

■ Sirt1, un acteur clé dans l'apoptose des chondrocytes arthrosiques

L'apoptose des chondrocytes est un élément clé dans la physiopathologie de l'arthrose, aboutissant à une raréfaction cellulaire et à une perte du renouvellement de la matrice cartilagineuse.

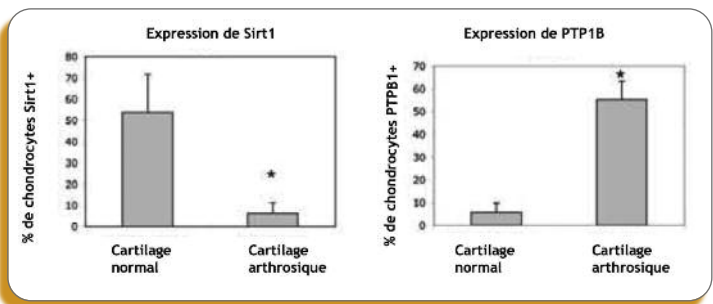


Figure 1 : Expression de Sirt1 anti-apoptotique et de PTPB1 pro-apoptotique dans le cartilage arthrosique : diminution de la première et augmentation de la seconde (* $p < 0.05$).

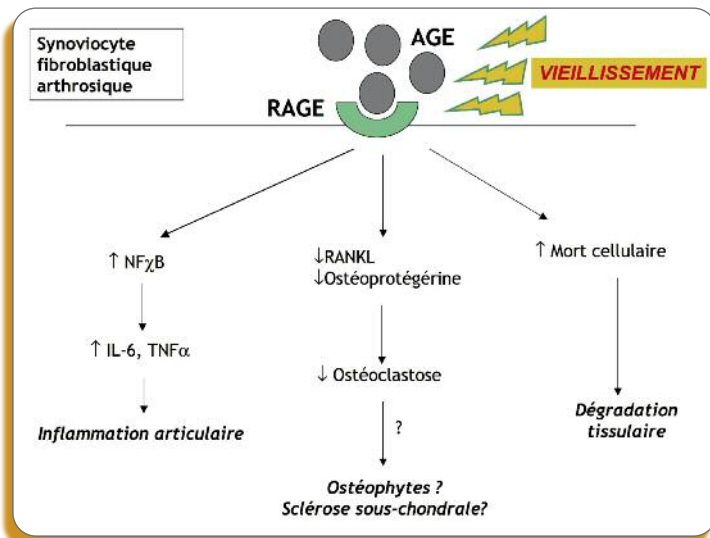


Figure 2 : Effets des advanced glycation end-products (AGEs) sur le synoviocyte au cours de l'arthrose.

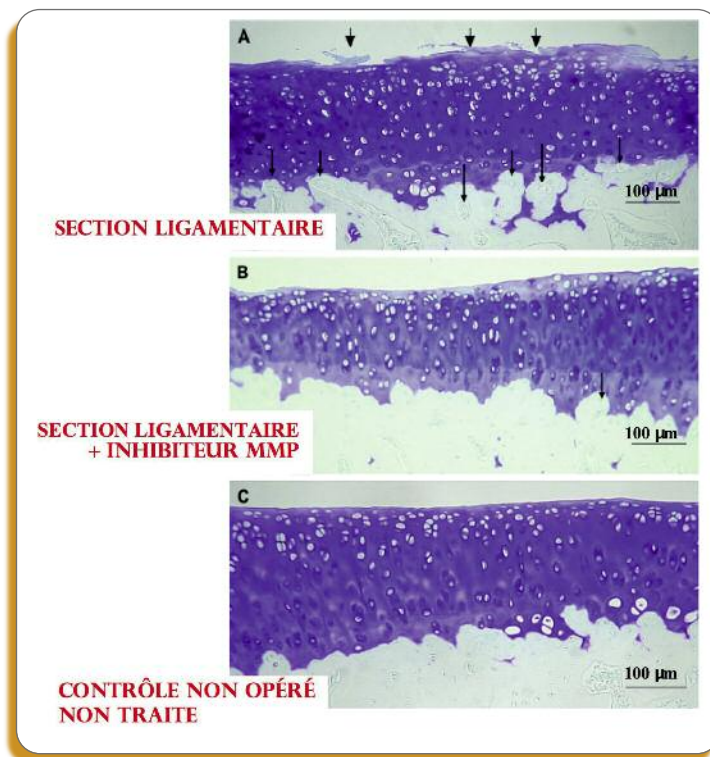


Figure 3 : Examen anatomo-pathologique des plateaux tibiaux de genoux après section ligamentaire non traitée (A) ou traitée (B) par inhibiteur des MMPs. Genou contrôle non opéré non traité (C). Noter la fibrillation du cartilage et la perte en protéoglycanes (petites flèches) et les vascular channels (grandes flèches) au niveau de la jonction os-cartilage en cas de section ligamentaire (A) et la diminution de ces anomalies en cas de traitement par inhibiteur des MMPs (B).

Les sirtuines constituent une famille d'enzymes impliquées dans le vieillissement cellulaire. Parmi elles, Sirt1 protège les chondrocytes de l'apoptose induite par les stress impliqués dans l'arthrose tel que l'IL-1, le stress mécanique ou le manque de nutriments⁽¹⁶⁾. De plus, la sur-expression de Sirt1 par des méthodes de transfection ou l'activation de Sirt1 par le resvératrol, agent anti-oxydant naturel, majore la survie des chondrocytes. In vivo, l'expression de Sirt1 est justement diminuée dans le cartilage arthrosique (Figure 1).

Le mode d'action de Sirt1 a pu être disséqué : Sirt1 réprime la tyrosin phosphatase *protein tyrosine phosphatase 1B* (PTP1B), une protéine pro-apoptotique puissante justement augmentée dans le cartilage arthrosique⁽¹⁷⁾. La diminution de Sirt1 et l'hyper-expression de PTP1B peuvent tout à fait expliquer la mort cellulaire chondrocytaire accrue au cours de l'arthrose (Figure 1).

Le vieillissement : le rôle de L'AGE sur le tissu synovial arthrosique

L'âge est le principal facteur de risque d'arthrose. Une anomalie biologique liée au vieillissement est la glycation, qui correspond à l'adjonction de sucres sur des protéines au décours de leur traduction. Cette réaction aboutit à la formation d'*advanced glycation end-products* (AGEs). Ces AGEs, en se fixant sur leurs récepteurs, les RAGEs, peuvent entraîner un dysfonctionnement cellulaire.

Présents dans le cartilage arthrosique, les AGEs seraient responsables d'une rigidification de la matrice cartilagineuse et de la production par le chondrocyte de médiateurs pro-inflammatoires et pro-dégradatifs⁽¹⁸⁾.

Outre leur effet sur le cartilage, les AGEs pourraient agir sur les synoviocytes au cours de l'arthrose. En effet, des expériences réalisées in vitro sur ces cellules⁽¹⁹⁾ ont montré que les AGEs, contrairement à des protéines contrôles non glyquées, peuvent stopper la progression du cycle cellulaire, induire la nécrose des synoviocytes arthrosiques, activer la voie NFκB et enfin induire la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNFα). Les AGEs sont aussi responsables d'une inhibition de l'ostéoclastose (diminution de RANKL-ligand et de l'ostéoprotégérine), ce qui les impliquerait dans la formation des ostéophytes et de la sclérose sous-chondrale (Figure 2).

Le vieillissement cellulaire intéresse donc certainement autant le chondrocyte que le synoviocyte au cours de l'arthrose.

Cibler l'angiogenèse dans l'arthrose ?

Alors que le cartilage est physiologiquement avasculaire, il existe au cours de l'arthrose une néo-angiogenèse au niveau de la jonction entre l'os sous-chondral et le cartilage. Ce phénomène, correspondant à une invasion des tissus par des vascular channels, pourrait être impliqué dans la progression de la maladie en favorisant la diffusion de médiateurs solubles nocifs pour le cartilage et en induisant une innervation aberrante potentiellement source de douleur.

Mapp et coll. ont étudié l'effet d'un inhibiteur des métalloprotéases (MMP-2, -8, -9, -12, -13) dans un modèle de gonarthrose obtenue chez le rat par section ligamentaire⁽²⁰⁾. L'inhibiteur des MMPs a permis de réduire la chondropathie

et l'angiogenèse à la jonction ostéo-chondrale dans les genoux arthrosiques comparativement aux genoux non traités, sièges pour leur part de lésions cartilagineuses sévères et d'une néo-angiogenèse (**Figure 3**). Le comportement douloureux, évalué par la charge appliquée respectivement sur chacun des 2 membres inférieurs, diminuait sous traitement et était corrélé à la néo-angiogenèse et à la sévérité de la chondropathie.

Ainsi, la néoangiogenèse observée dans les couches profondes du cartilage au cours de l'arthrose fait intervenir les MMPs pour favoriser l'invasion endothéliale des tissus physiologiquement avasculaires. Le lien entre angiogenèse ostéo-chondrale et douleur pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Berenbaum F, Sellam J. Obesity and osteoarthritis : what are the links? *Joint Bone Spine* 2008 ; 75 (6) : 667-8.
- 2- Yusuf E, Nelissen R, Ioan-Facsinay A, et coll. Association between weight or Body Mass Index and hand osteoarthritis : a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2009 May 31. [Epub ahead of print]
- 3- Sandell LJ. Obesity and osteoarthritis : is leptin the link ? *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (10) : 2858-60.
- 4- Iliopoulos D, Malizos KN, Tsezou A. Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes : possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 (12) : 1616-21.
- 5- Dumond H, Presle N, Terlain B, et coll. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (11) : 3118-29.
- 6- Bao JP, Chen WP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep* 2009 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 7- Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, et coll. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage-mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production. *Mediators Inflamm* 2009 ; 2009 : 345838. Epub 2009 Aug 13.
- 8- Distel E, Cadoudal T, Durant S, Poignard A, Chevalier X, Benelli C. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis : an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (11) : 3374-7.
- 9- Livshits G, Zhai G, Hart DJ, et coll. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis : The Chingford Study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (7) : 2037-45.
- 10- Sakao K, Takahashi KA, Arai Y, et coll. Osteoblasts derived from osteophytes produce interleukin-6, interleukin-8, and matrix metalloproteinase-13 in osteoarthritis. *J Bone Miner Metab* 2009 ; 27 (4) : 412-23.
- 11- Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in osteoarthritis. *Nat Rev Rheum* 2010 ; in press.
- 12- Scanzello CR, Umoh E, Pessler F, et coll. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis : elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 ; 17 (8) : 1040-8.
- 13- Punzi L. Intra-articular sodium hyaluronate reduces pain and improves function in osteoarthritis of knee. *Clin Exp Rheumatol* 2001 ; 19 (1) : 9-10.
- 14- Grishko V, Xu M, Ho R, et coll. Effects of hyaluronic acid on mitochondrial function and mitochondria-driven apoptosis following oxidative stress in human chondrocytes. *J Biol Chem* 2009 ; 284 (14) : 9132-9.
- 15- Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, et coll. Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 (6) : 1051-8.
- 16- Takayama K, Ishida K, Matsushita T, et coll. SIRT1 regulation of apoptosis of human chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (9) : 2731-40.
- 17- Gagarina V, Gabay O, Dvir-Ginzberg M, et coll. SirT1 enhances survival of human osteoarthritic chondrocytes by repressing PTP1B and activating the IGF receptor pathway. *Arthritis Rheum* 2010 ; in press.
- 18- Loeser RF, Yammani RR, Carlson CS, et coll. Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products : Potential role in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 (8) : 2376-85.
- 19- Franke S, Sommer M, Ruster C, et coll. Advanced glycation end products induce cell cycle arrest and proinflammatory changes in osteoarthritic fibroblast-like synovial cells. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 (5) : R136.
- 20- Mapp PI, Walsh DA, Bowyer J, Maciewicz RA. Effects of a metalloproteinase inhibitor on osteochondral angiogenesis, chondropathy and pain behavior in a rat model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 ; in press.

Quoi de neuf dans les acides hyaluroniques en 2009 ?

DOMINIQUE BARON - Service de Médecine Physique et de Réadaptation Fonctionnelle, CH Lannion-Trestel

Les acides hyaluroniques (AH) continuent à susciter l'engouement tant dans l'arthrose que dans d'autres pathologies, comme les tendinopathies. Les espoirs suscités lors des années précédentes se confirment pour certaines localisations alors que dans d'autres les secrets de la résistance aux injections d'AH restent entiers. La principale difficulté de cet exercice aura été de résumer 1 an de nouveautés sur le sujet en 2 pages ! Ce résumé est divisé en 3 paragraphes : membre supérieur, membre inférieur et articulations temporo-mandibulaires.

Membre supérieur

■ Epaule

Un travail randomisé ⁽¹⁾ ayant comparé une injection sous contrôle échographique d'AH ou de sérum physiologique dans la bourse séreuse sous-acromio-deltoidienne chez 56 patients souffrant d'une tendinopathie du supra-supinatus montre à 1 mois une nette supériorité de l'AH, tant sur la douleur (2.8 *versus* 8 sur une EVA) que sur la fonction, qui se maintient aux 3^{ème} et 4^{ème} mois. Il s'agit de résultats préliminaires. A suivre !

■ Main

Dans l'arthrose métacarpo-phalangienne, les injections d'AH (1 injection par semaine pendant 3 semaines) paraissent efficaces à 6 mois, tant sur la fonction que sur la douleur ⁽²⁾. Il s'agit certes d'une étude pilote sans contrôle, mais bien menée chez un nombre suffisant de malades.

Membre inférieur

■ Hanche

De nouveaux éléments convergent vers l'inefficacité des injections d'AH dans la coxarthrose. Un travail français ⁽³⁾ randomisé confirme chez 85 patients souffrant d'une coxarthrose l'absence de différence entre 1 seule injection d'AH ou de placebo. Formuler des conclusions définitives nécessite cependant d'autres travaux.

Il n'est pas impossible que la quantité d'AH habituellement injectée soit insuffisante pour recouvrir le cartilage, ne permettant pas une cicatrisation de lésions cartilagineuses, par effet pansement, et/ou pour pénétrer dans la substance fondamentale afin d'y jouer un rôle autour des protéoglycannes. Un travail contrôlé de Kaplan et coll. ⁽⁴⁾ confirme, dans un modèle ovin de lésion cartilagineuse traumatique, que l'administration précoce d'AH est plus efficace au plan histologique et permet l'obtention d'un contenu cartilagineux en protéoglycannes plus important.

■ Genou

Les essais versus placebo démontrent l'efficacité des injections d'AH dans la gonarthrose. Après une revue de la littérature visant à évaluer la place des injections d'AH dans la stratégie de prise en charge locale de la gonarthrose, Hochberg et coll. ⁽⁵⁾ concluent que les injections d'AH semblent le traitement le plus pertinent, loin devant la ponction-évacuation et le placebo, mais également devant les infiltrations de corticoïdes, et ce jusqu'à 6 mois de recul. La méta-analyse de Bannuru et coll. ⁽⁶⁾ va plus loin et confirme nos impressions : entre le début du traitement et la 4^{ème} semaine, les infiltrations de corticoïdes s'avèrent plus efficaces que les injections d'AH ; au-delà de cette période, les AH deviennent plus efficaces, tant sur la douleur que sur la fonction.

Enfin, les mono-injections d'AH semblent représenter une bonne alternative dans les études de non-infériorité, tant pour les patients que pour les médecins.

■ Cheville

De nouveaux travaux ^(7, 8) confirment l'efficacité des injections d'AH dans l'arthrose de cheville ; c'est une bonne alternative dans la mesure où les autres traitements – chirurgicaux – demeurent lourds et ne donnent pas des résultats stables et fiables. Un travail montre même une efficacité après 18 mois !

Articulations temporo-mandibulaires

Deux études pilotes^(9, 10) non contrôlées montrent l'efficacité des injections d'AH lors d'arthropathies des articulations temporo-mandibulaires (ATM). Dans les 2 cas, l'analyse des données objective

une nette amélioration tant de la douleur que de la distance inter-incisives et des bruits lors de la mastication. Les dysfonctions de l'ATM restent difficiles à soigner, d'autant que la chirurgie est en moyenne décevante. Il s'agit d'une articulation et le rhumatologue doit s'y intéresser !

Conclusions

En conclusion, confirmations en bonne voie pour la cheville, les doigts, l'ATM. Doit faire ses preuves pour la hanche. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Meloni F, Milia F, Cavazzuti M, Doria C, Lisai P, Profili S, Meloni GB. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide : experimental study of periarticular injections. *Eur J Radiol* 2008 ; 68 : 170-3.
- 2- Mandl LA, Hotchkiss RN, Adler RS, Lyman S, Daluiski A, Wolfe SW, Katz JN. Injectable hyaluronan for the treatment of carpometacarpal osteoarthritis : open label pilot trial. *Curr Med Res Opin* 2009 ; 25 : 2103-8.
- 3- Richette P, Ravaud P, Conrozier T, et coll. Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis : a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 824-30.
- 4- Kaplan LD, Lu Y, Snitzer J, et coll. The effect of early hyaluronic acid delivery on the development of an acute articular cartilage lesion in a sheep model. *Am J Sports Med* 2009 ; 37 : 2323-7.
- 5- Hochberg MC. Role of intra-articular hyaluronic acid preparations in medical management of osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2009 ; 30 : 2-10.
- 6- Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis : a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 6 : 1704-11.
- 7- Luciani D, Cadossi M, Tesei F, Chiarello E, Giannini S. Viscosupplementation for grade II osteoarthritis of the ankle : a prospective study at 18 months' follow-up. *Chir Organi Mov* 2008 ; 92 : 155-60.
- 8- Witteveen AG, Giannini S, Guido G, et coll. A prospective multi-centre, open study of the safety and efficacy of hylan G-F 20 (Synvisc) in patients with symptomatic ankle (talo-crural) osteoarthritis. *Foot Ankle Surg* 2008 ; 14 : 145-52.
- 9- Basterzi Y, Sari A, Demirkan F, Unal S, Arslan E. Intraarticular hyaluronic acid injection for the treatment of reducing and nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Ann Plast Surg* 2009 ; 62 : 265-7.
- 10- Manfredini D, Bonini S, Arboretti R, Guarda-Nardini L. Temporomandibular joint osteoarthritis : an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009 ; 38 : 827-34.

Pathologie dégénérative du rachis

MARC MARTY - Service de Rhumatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

L'engouement des publications pour la pathologie rachidienne dégénérative n'a pas fléchi en 2009 par rapport aux années précédentes. Après un choix nécessairement arbitraire, cet article présente quelques travaux et courants publiés en 2009 qui peuvent inciter à des réflexions sur la pratique et l'avenir de la prise en charge des patients atteints de pathologie dégénérative rachidienne.

Lombalgie aiguë

■ Pas d'examen complémentaires en l'absence de signes d'alerte

En cas de lombalgie aiguë (évolution depuis moins de 4 semaines), la sempiternelle question de la justification de réaliser ou non une imagerie précocement (c'est-à-dire avant la 4^{ème} ou 6^{ème} semaine d'évolution) en l'absence de signes d'alerte orientant vers une cause spécifique (infection, tumeur...) a fait l'objet de plusieurs publications.

Les effets sur l'évolution de la pratique précoce d'une radiographie ou d'une imagerie type IRM ou scanner chez des patients dans cette situation ont été revus par Chou et coll.⁽¹⁾ dans le cadre d'une revue de la littérature et d'une méta-analyse. Ont été inclus 6 essais contrôlés dont la qualité des essais a été revue. A court et long terme, aucune différence évolutive (douleur et fonction)

n'a été constatée entre les malades qui ont fait l'objet d'une imagerie précoce et les autres. Il faut donc continuer à promouvoir l'idée qu'une imagerie précoce n'est pas utile, d'autant qu'un travail récent confirme que la fréquence des pathologies spécifiques graves révélant un cancer ou une infection sont très rares^(2,3).

Il est donc clairement confirmé que la réalisation d'examen complémentaires n'est pas utile dans les 1^{ères} semaines d'évolution des lombalgies. Les praticiens doivent savoir résister à l'insistance des patients à la demande de réalisation d'examen et diffuser cette information vers les médecins généralistes.

■ Absence d'efficacité des manipulations vertébrales dans les lombalgies aiguës

Une étude randomisée, ayant inclus 104 patients souffrant de lombalgie aiguë (moins de 4 semaines d'évolution), a montré qu'un traitement standard associé à des manipulations vertébrales pendant 2 semaines ne permettait pas d'obtenir un gain en terme de douleur par rapport au seul traitement standard⁽⁴⁾. Les résultats vont dans le même sens que les études les plus récentes. Les conseils systématiques du type maintien des activités donnés à tous les patients et l'utilisation du paracétamol selon les recommandations pourraient expliquer cette absence de différence.

Lombalgie chronique

■ Augmentation de la prévalence de la lombalgie chronique aux USA

La lombalgie chronique est définie par une douleur lombaire évoluant plus de 3 mois. Sa prévalence varie selon sa définition. Mais au plan clinique sa définition dépend aussi de l'importance de la douleur (intensité, fréquence, circonstances de déclenchement...), du retentissement sur la fonction, de l'incapacité au travail. La prévalence de la lombalgie chronique (définie simplement comme une douleur durant plus de 3 mois évaluée selon la même méthodologie à 14 ans d'intervalle) aux USA est passé de 3.9% (IC95% = 3.4-4.4) en 1992 à 10.2% (IC95% = 9.3-11.0) en 2006, soit une augmentation du risque relatif de 2.62 (IC97.5% = 2.21-2.13) en 14 ans⁽⁵⁾.

■ Les facteurs de risque de lombalgie chronique se précisent

Après une revue de 17 articles parus entre 2000 et 2006 sur les facteurs de risque de passage à la chronicité de la lombalgie, Hayden et coll.⁽⁶⁾ ont conclu que les facteurs les plus importants favorisant la chronicité de la douleur ou l'incapacité ou le non retour au travail sont : un âge élevé, un faible niveau d'éducation, des antécédents de lombalgie, une incapacité initiale élevée,

une douleur intense persistante et des facteurs psychologiques.

■ Modification de la cognition au cours de la lombalgie chronique

Witt et coll. ⁽⁷⁾ ont évalué l'estimation de distances parcourues en conditions expérimentales par des sujets lombalgiques (10 patients) et des témoins (8 sujets sains). Par rapport aux témoins sains, les patients lombalgiques chroniques surestimaient presque de façon systématique la distance d'environ 25%. Cependant, leur appréciation de la distance réelle était plus exacte que celle des sujets contrôles. Ces troubles de cognition (primitifs ou secondaires à la lombalgie chronique) pourraient jouer un rôle dans la difficulté des malades à reprendre leur activité et dans la crainte de faire des mouvements.

■ L'arthrose discale est associée à la lombalgie chez le sujet âgé

L'étude cas/témoins menée par Kicks et coll. ⁽⁸⁾ dans une population de 320 sujets âgés en moyenne de 73 ans (162 lombalgiques chroniques et 158 témoins) visait à déterminer les corrélations entre les lésions dégénératives du rachis visibles à la radiographie (dégradation discale dégénérative –DDD– et arthrose inter-apophysaire postérieure –AIAP–) et la présence de lombalgie. La présence de DDD sévère double le risque de lombalgie chronique alors que cette association n'est pas retrouvée pour l'AIAP.

■ Diminution de la capacité aérobique des patients lombalgiques

Au terme d'une étude ⁽⁹⁾ publiée dans une revue de médecine physique, la capacité aérobique s'est avérée plus faible chez 223 patients lombalgiques chroniques que dans la population

référence de sujets en bonne santé ($n = 18\,082$). La baisse était plus importante chez les hommes que chez les femmes. Le niveau des activités de loisirs et le score d'activité combinant les activités ménagères et professionnelles étaient associés de façon statistiquement significative à cette baisse. De façon un peu inattendue, la crainte aux mouvements et la tendance au catastrophisme n'étaient pas associées à la baisse de la capacité aérobique.

Sciaticque

■ Injection péri-radriculaire d'un anti-TNF alpha

Cohen et coll. ⁽¹⁰⁾ ont évalué dans une étude comparative randomisée, chez 24 patients souffrant d'une lombosciatique évoluant depuis plus de 2 mois et moins d'1 an, l'efficacité et la tolérance d'injections par voie épidurale transforaminale d'un anti-TNF alpha. Les patients ont reçu 2 injections péri-radculaires lombaires à 15 jours d'intervalle (à 1 ou 2 niveaux) soit d'une solution saline, soit d'étaanercept (2 mg, 4 mg ou 6 mg). Une réduction plus importante de la douleur radriculaire a été observée dans les groupes étaanercept que dans le groupe solution saline ($p < 0.01$). L'analyse des critères secondaires a également montré des résultats en faveur de l'étaanercept. La tolérance a été bonne sans signe d'immuno-dépression ou d'autres effets indésirables. Chez les malades soulagés (réduction de 50 % de la douleur radriculaire à 1 mois), l'effet s'est maintenu pendant 3 et 6 mois dans la plupart des cas.

■ Discectomie agressive ou limitée : à chaque technique ses limites et avantages

Deux principales techniques chirurgicales de discectomie pour cure de hernie discale sont utilisées. La

discectomie dite agressive (DA) consiste en une ablation de la hernie discale avec un curetage important du disque. La discectomie limitée (DL) consiste en une ablation isolée du fragment discal avec une approche limitée sur l'espace discal. La DA aurait l'avantage d'entraîner moins de récurrences de hernie discale que la DL mais exposerait plus aux lombalgies résiduelles. La DL aurait l'avantage d'entraîner moins de lombalgies mais exposerait plus aux récurrences de hernie discale.

Mc Girt et coll. ⁽¹¹⁾ ont fait une revue de la littérature sur la période 1980-2007 pour évaluer les avantages et inconvénients de ces 2 techniques. A court terme (2^{èmes} années), cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 types de chirurgie. Au-delà de cette période, elle confirme les avantages et inconvénients de chacune des 2 techniques à long terme. Les auteurs rappellent néanmoins que seule une étude comparative randomisée pourrait formellement confirmer ces données et bien caractériser les avantages et inconvénients des 2 méthodes.

■ Infiltrations foraminales ou péri-radculaires lombaires

Des publications ont rapporté des complications des infiltrations rachidiennes ⁽¹²⁻¹⁵⁾, en particulier des infiltrations péri-radculaires, mais aussi des infiltrations épidurales et articulaires postérieures lombaires. Plusieurs cas de paraplégie (de niveau T10 ou T12) survenant entre 24 et 96 heures après une infiltration péri-radriculaire réalisée par voie foraminale ont été publiés ⁽¹²⁾. Les mécanismes de ces accidents médullaires pour des infiltrations lombaires ont été discutés par Gharibo et coll ⁽¹⁴⁾ qui en évoquent plusieurs : augmentation de la pression locale, atteinte traumatique vasculaire, spasme vasculaire, embols de corticoïdes, modification de l'anatomie après une chirurgie. Les facteurs

pouvant apparaître comme favorisant ces complications seraient les antécédents chirurgicaux du rachis lombaire et la voie foraminale. Les techniques (voie intra-foraminale de trois-quarts ou voie extra-foraminale par voie postérieure) n'ont pas été discutées par les auteurs.

Une enquête de pharmacovigilance a été mise en place par l'AFSSAPS en 2009 sur ce sujet. Les professionnels de santé ont reçu en 2008 un lettre de l'AFSSAPS les informant des signalements de ces cas de paraplégies après infiltrations lombaires et, sur le site de l'AFSSAPS en date du 14 janvier 2010,

on peut lire à propos des difficultés d'approvisionnement des corticoïdes injectables en rhumatologie : « Il est conseillé de réserver les infiltrations rachidiennes d'Hydrocortancyl® et d'Altim® aux sciaticques aiguës rebelles au traitement médical usuel. L'intérêt d'une infiltration foraminale ou sur rachis opéré, identifiée comme potentiel facteur de risque dans les cas rapportés de paraplégie/tétraplégie, devra être soigneusement évalué dans l'attente des investigations pharmaceutiques en cours dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance initiée à ce sujet. A cet égard,

l'Afssaps informe qu'elle a mis en place un groupe de travail ad hoc constitué de pharmacovigilants, de rhumatologues, de neurologues, de radiologues et d'anesthésistes, chargé de revoir les indications des infiltrations cervicales et lombaires et d'en encadrer la pratique ». En l'état, il convient à chacun des praticiens de tenir compte de ces informations pour leur pratique quotidienne. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo R. Imaging strategies for low back pain : systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009 ; 373 : 463-72.
- 2- Cumming RG, Bleasel J, York J, Das A, McAuley JH. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3072-80.
- 3- Underwood M. Diagnosing acute nonspecific low back pain : time to lower the red flags. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2855-7.
- 4- Juni P, Battaglia M, Nüesch E, et coll. A randomized controlled trial of spinal manipulative therapy in acute low back pain. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1420-7.
- 5- Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, Jackman AM, Darter JD, Wallace AS. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 251-8.
- 6- Hayden JA, Chou R, Hogg-Johnson S, Bombardier C. Systematic reviews of low back pain prognosis had variable methods and results-guidance for future prognosis reviews. *J Clin Epidemiol* 2009 ; 62 : 781-96.
- 7- Witt JK, Linkenauger SA, Bakdash JZ, Augustyn JS, Cook A, Proffitt DR. The long road of pain : chronic pain increases perceived distance. *Exp Brain Res* 2009 ; 192 : 145-8.
- 8- Hicks GE, Morone N, Weiner DK. Degenerative lumbar disc and facet disease in older adults : prevalence and clinical correlates. *Spine* 2009 ; 34 : 1301-6.
- 9- Smeets RB, van Geel KD, Verbunt JA. Is the fear avoidance model associated with the reduced level of aerobic fitness in patients with chronic low back pain ? *Arch Phys Med Rehabil* 2009 ; 90 : 109-17.
- 10- Cohen SP, Bogduk N, Dragovich A, et coll. Randomized, double blind, placebo-controlled, dose-response, and preclinical safety study of transforaminal epidural etanercept for the treatment of sciatica. *Anesthesiology* 2009 ; 100 : 1116-26.
- 11- McGill MJ, Ambrossi GL, Dato G, et coll. Recurrent disc herniation and long term back pain after primary lumbar discectomy : review of outcomes reported for limited versus aggressive disc removal. *Neurosurgery* 2009 ; 64 : 338-45.
- 12- Wybier M, Gaudart S, Petrover D, Houdart E, Laredo JD. Paraplegia complicating selective steroid injections of the lumbar spine. Report of five cases and review of the literature. *Eur Radiol* 2010 ; 1 : 181-9.
- 13- Wybier M. Transforaminal epidural corticosteroid injections and spinal cord infarction. *J Bone Joint Surg* 2008 ; 75 : 523-5.
- 14- Gharibo C, Koo C, Chung J, Moroz A. Epidural steroid injections : an update on mechanisms of injury and safety. *Techniques in regional anesthesia and pain management*. 2009 ; 13 : 266-71.

RENCONTRES...


le rire médecin
« de vrais clowns à l'hôpital »

2^{ème} Challenge Cacit® pour le « Rire Médecin »

Procter & Gamble et Cacit® lancent, pour la 2^{ème} année consécutive, un challenge au profit de l'association « Le Rire Médecin » du 22 février au 25 avril 2010. En 2009, 1 330 enfants ont reçu une visite de clowns grâce à la mobilisation des médecins pour ce jeu en ligne.

Objectif 2010 : 1 500 visites !

Comment participer à ce challenge sur 2 mois ?

En se connectant sur le site : www.challengepourleriremedecin.com (identifiant : cacit2 – mot de passe : chaque médecin créera son propre mot de passe).

Ce challenge sur 2 mois se fera en 4 étapes (2 jeux par mois) avec des questions sur l'ostéoporose et les aspects thérapeutiques du calcium et de la vitamine D. Chaque étape ne prendra que 2 minutes !

Les points accumulés à chacune des étapes se transformeront en don à l'association.

D'après un communiqué de presse de Procter & Gamble

Fibromyalgie

PIERRE KHALIFA - Paris

Une forte prévalence en France ?

La prévalence de la fibromyalgie (FM) en France a été estimée par l'envoi d'une version française validée du LFESSQ (London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire) à un échantillon représentatif de 1014 sujets âgés de plus de 15 ans ⁽¹⁾. Un diagnostic positif était défini par la positivité du LFESSQ-4 (critères 4 – douleurs) ou du LFESSQ-6 (critères 4 – douleurs + 2 – fatigue). La prévalence de la FM a été estimée à 9.8% et 5.0% selon le screening, par LFESSQ-4 ou LFESSQ-6. La valeur prédictive du LFESSQ-4 et du LFESSQ-6 a été évaluée sur un échantillon de 178 patients ambulatoires examinés par un rhumatologue pour confirmer ou exclure le diagnostic de FM. Seuls 10.6% des patients, positifs pour le LFESSQ-4 (47.1%) ou pour le LFESSQ-6 (34.8%), étaient des cas confirmés de FM. A partir de ces données, la prévalence de la FM a été évaluée à 2.2%, en appliquant le LFESSQ-4 et à 1.4%, en appliquant le LFESSQ-6, ce qui revient à estimer à 680.000 le nombre de patient(e)s affecté(e)s de FM en France.

Une physiopathogénie complexe, ... et des progrès récents

■ Un espoir pour mieux comprendre et traiter la FM : un modèle animal, enfin !

Des chercheurs japonais ont développé un modèle animal de FM par l'administration répétée de réserpine (1 mg/kg SC par jour pendant 3 jours) à des rats ⁽²⁾. Ils ont ainsi provoqué une baisse significative du seuil de tension musculaire et une allodynie pendant plus d'1 semaine, qu'ils attribuent à la baisse du taux d'amines biogéniques (dopamine, noradrénaline et 5-hydroxytryptamine) au niveau de la moelle, du thalamus et du cortex préfrontal, zones impliquées dans le contrôle de la douleur. Ils ont également noté une augmentation significative du temps d'immobilité lors du test d'immersion forcée, liée à la dépression, une comorbidité fréquemment associée à la FM. Il est intéressant de noter que la prégabaline, la duloxétine et le pramipexole, mais non le diclofénac, réduisent significativement la baisse du seuil de tension musculaire induite par la réserpine.

■ Une mutation du gène MEFV associée à la FM

Une mutation faux-sens du gène de la maladie périodique (MEFV) a été observée avec une fréquence significative chez 15% des patients affectés de FM ⁽³⁾. Ce sous-groupe de patients

se caractérise aussi par un taux sérique élevé d'IL-1 β , une cytokine impliquée dans la fièvre et les myalgies, des symptômes fréquents dans la FM.

■ Un rôle pour l'IL-8 dans la FM ?

Le taux d'IL-8, une cytokine pro-inflammatoire, mesuré chez 20 patients atteints de FM et 80 sujets contrôles, s'est révélé significativement plus élevé chez les premiers, sans être corrélé toutefois à l'intensité de la douleur. Ce taux a baissé significativement sous l'effet de la prise en charge thérapeutique multidisciplinaire, pour s'approcher des taux normaux ⁽⁴⁾.

■ Une activation du cortex temporal : une marque de la FM en imagerie fonctionnelle

Une étude en imagerie fonctionnelle a montré l'activation temporale du cortex frontal et cingulaire chez les patients souffrant de FM comparés à d'autres malades douloureux chroniques (PR), ce qui supporte l'hypothèse d'un mécanisme central d'activation de la douleur ⁽⁵⁾.

■ Violences chez la femme et l'enfant : un facteur de risque de FM ?

Une méta-analyse de 23 études (et 4640 patients atteints de FM) rapporte le risque accru de FM en cas de violences sexuelles et de viols dans l'enfance (RR

= 3.35)⁽⁶⁾. De même, l'analyse d'un questionnaire adressé à 287 patientes fibromyalgiques et 287 sujets contrôles montre le risque accru de FM en cas de bas niveau d'éducation, de détresse psychologique et surtout de violences subies par les femmes⁽⁷⁾.

Le traitement médicamenteux de la FM

« Vérité au delà de l'Atlantique, erreur au-delà ? »

Cet adage pastiché de Pascal s'applique au traitement médicamenteux de la FM : la prégabaline, un alpha-2 delta agoniste, et la duloxétine et le milnacipran, 2 inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ont été approuvés, respectivement en 2007 et en 2009, aux USA, dans le traitement de la FM. Mais les autorités européennes ont refusé à ces traitements, déjà commercialisés en Europe dans d'autres indications, une extension d'indication à la FM⁽⁸⁾.

Une méta-analyse récente confirme l'efficacité des antiépileptiques dans la FM

Une méta-analyse de 6 études randomisées contre placebo, 1 pour la gabapentine (GPT) et 5 pour la prégabaline (PGB), incluant 2422 patients souffrant de FM et traités par antiépileptiques versus 1056 sous placebo, pendant 11 semaines en moyenne, démontre leur efficacité sur la douleur, le sommeil et la qualité de vie, sans réduction significative de l'humeur dépressive, de la fatigue et de l'anxiété⁽⁹⁾.

Trois méta-analyses récentes confirment l'efficacité des antidépresseurs dans la FM

Une méta-analyse de 18 études randomisées contre placebo, incluant 1427 fibromyalgiques traités par antidépresseurs pendant 8 semaines en moyenne (de 4 à 28 semaines), montre leur efficacité sur la douleur, la fatigue, l'humeur, le sommeil et la qualité de vie⁽¹⁰⁾.

Deux méta-analyses récentes, portant chacune sur 4 études randomisées contre placebo, objective l'efficacité de 2 IRSN, le **milnacipran**⁽¹¹⁾ et la **duloxétine**⁽¹²⁾ sur la douleur (Brief Pain Inventory ou BPI), la fatigue (Patient-rated Global Impression of Improvement ou PGI-I) et le FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), la fatigue (Sheehan Disability Scale ou SDS), l'anxiété et la dépression (17-item Hamilton Depression Rating Scale ou HDRS-17) avec des effets qui se maintiennent après 1 an de traitement.

D'autres traitements sont en cours d'évaluation

Une méta-analyse des études randomisées contre placebo montre que l'**hormone de croissance** (GH) pourrait améliorer les symptômes et la qualité de vie de patients affectés de FM, dont un sous-groupe caractérisé par une baisse objectivée du taux de GH⁽¹³⁾.

La **naltrexone**, qui antagonise les récepteurs opioïdes et inhibe l'activité de la microglie dans le système nerveux central, réduit de plus de 30% versus placebo, les symptômes de FM⁽¹⁴⁾. Dans une étude en double-aveugle menée par la même équipe chez 10 patients présentant une FM et 10 sujets contrôles, il n'est pas observé de différence significative entre les 2 groupes sur la douleur et les troubles de l'humeur au retrait de la naltrexone, ce qui suggère l'absence d'activité opioïde anormale en cas de FM⁽¹⁵⁾.

Le **terguride**, un agoniste dopaminergique, s'est révélé inefficace sur la douleur, la fatigue et la qualité de vie, dans une étude randomisée en double-aveugle contre placebo menée chez 99 fibromyalgiques pendant 12 semaines⁽¹⁶⁾.

Le traitement non médicamenteux encore mal codifié

L'exercice physique et les thérapies cognitivo-comportementales efficaces à court terme

Des traitements non médicamenteux comme l'exercice physique et les thérapies cognitivo-comportementales (TTC) sont utiles pour soulager les symptômes de FM⁽¹⁷⁾. Une méta-analyse portant sur 9 études randomisées (et 1119 patients) consacrées à l'approche multidisciplinaire, comprenant au moins un traitement éducationnel ou physique, montre un effet significatif de cette approche sur la réduction de la douleur, de la fatigue, des symptômes dépressifs et sur l'amélioration de la qualité de vie, à court terme. Mais seul l'effet favorable sur la forme physique se maintient, après un suivi moyen de 7 mois⁽¹⁸⁾.

L'hydrobaldnéothérapie a sa place dans la prise en charge de la FM

Une méta-analyse de 10 études randomisées (446 patients) consacrées au traitement de la FM par l'hydrothérapie (spa-, balnéo-, thalassothérapie) montre une réduction modeste mais significative de la douleur et une amélioration de la qualité de vie (HRQOL) en fin de traitement, qui se maintient après un suivi moyen de 14 semaines⁽¹⁹⁾.

Le traitement chiropractique : des résultats mitigés

Deux méta-analyses des essais randomisés dévolus aux techniques chiropractiques aboutissent à des résultats contradictoires, favorables pour la première⁽²⁰⁾, défavorables pour la seconde⁽²¹⁾.

L'acupuncture décevante

Une revue Cochrane totalisant 6 études et 323 patients souffrant de FM ne montre aucun effet significatif de l'acupuncture sur la douleur en EVA⁽²²⁾.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Bannwarth B, Blotman F, Roué-Le Lay K, et coll. Fibromyalgia syndrome in the general population of France : a prevalence study. *Joint Bone Spine* 2009 ; 76 : 184-7.
- 2- Nagakura Y, Oe T, Aoki T, Matsuoka N. Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression : a putative animal model of fibromyalgia. *Pain* 2009 ; 146 : 26-33.
- 3- Feng J, Zhang Z, Li W, et coll. Missense mutations in the MEFV gene are associated with fibromyalgia syndrome and correlate with elevated IL-1beta plasma levels. *PLoS One* 2009 ; 4 (12) : e8480.
- 4- Wang H, Buchner M, Moser MT, et coll. The role of IL-8 in patients with fibromyalgia : a prospective longitudinal study of 6 months. *Clin J Pain* 2009 ; 25 : 1-4.
- 5- Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, et coll. Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain : a controlled fMRI Study. *J Neural Transm* 2009 (25 novembre).
- 6- Paras ML, Murad MH, Chen LP, et coll. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009 ; 302 : 550-61.
- 7- Ruiz-Pérez I, Plazaola-Castano J, Caliz-Caliz R, et coll. Risk factors for fibromyalgia : the role of violence against women. *Clin Rheumatol* 2009 ; 28 : 777-86.
- 8- Briley M. Drugs to treat fibromyalgia - the transatlantic difference. *Curr Opin Investig Drugs* 2010 ; 11 : 16-8.
- 9- Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, et coll. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2009 ; 145 : 69-81.
- 10- Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, et coll. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants : a meta-analysis. *JAMA* 2009 ; 301 : 198-209.
- 11- Chwieduk CM, McCormack PL. Milnacipran in fibromyalgia. *Drugs* 2010 ; 70 : 99-108.
- 12- Curran MP. Duloxetine in patients with fibromyalgia. *Drugs* 2009 ; 69 : 1217-27.
- 13- Cuatrecasas G. Fibromyalgic syndromes : could growth hormone therapy be beneficial ? *Pediatr Endocrinol Rev* 2009 ; 6 (Suppl 4) : 529-33.
- 14- Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone : a pilot study. *Pain Med* 2009 ; 10 : 663-72.
- 15- Younger JW, Zautra AJ, Cummins ET. Effects of naltrexone on pain sensitivity and mood in fibromyalgia : no evidence for endogenous opioid pathophysiology. *PLoS One* 2009 ; 4 : e5180.
- 16- Distler O, Eich W, Dokoupilova E, et coll. Evaluation of the efficacy and safety of tergride in patients with fibromyalgia syndrome : results of a twelve-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 62 : 291-300.
- 17- Staud R. Pharmacological treatment of fibromyalgia syndrome : new developments. *Drugs* 2010 ; 70 : 1-14.
- 18- Häuser W, Bernardy K, Arnold B, et coll. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome : a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 216-24.
- 19- Langhorst J, Musial F, Klose P, et coll. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome - a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology* 2009 ; 48 : 1155-9.
- 20- Schneider M, Vernon H, Ko G, et coll. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome : a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther* 2009 ; 32 : 25-40.
- 21- Ernst E. Chiropractic treatment for fibromyalgia : a systematic review. *Clin Rheumatol* 2009 ; 28 : 1175-8.
- 22- Martin-Sanchez E, Torralba E, Díaz-Dominguez E, et coll. Efficacy of acupuncture for the treatment of fibromyalgia : systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Open Rheumatol J* 2009 ; 3 : 25-9.

RENCONTRES...



L'IUDthèque : une bibliothèque numérique sur la douleur dédiée aux professionnels de santé sur : www.institut-upsa-douleur.org

Mécanismes de la douleur, recommandations de prise en charge, avancées thérapeutiques ou même modalités de création d'un CLUD (Comité de Lutte Contre la Douleur)... autant d'informations destinées aux médecins, infirmiers(ères), pharmaciens et personnel soignant.

Ils peuvent télécharger des ouvrages, consulter plus de 70 lettres d'information, commander l'ensemble des publications et s'abonner à quatre publications périodiques proposées sur le site.

D'après un communiqué de presse de BMS

Douleur

ERIC THOMAS - Pôle Os et Articulations, Hôpital Lapeyronie, 34295 Montpellier Cedex 5

La douleur radiculaire de mieux en mieux comprise

Amaya et coll. ⁽¹⁾ ont développé un modèle original d'induction de la douleur radiculaire chez l'animal, permettant de mieux en comprendre la pathogénie. Ces auteurs, après exérèse du processus transverse de L5, ont mis au contact de la racine L4, à la sortie de la racine du foramen, de l'adjuvant complet de Freund. L'inflammation péri-ganglionnaire ainsi induite provoque une diminution marquée du seuil douloureux (stimulus mécanique et thermique) sur la patte arrière du rat, dont témoigne la diminution significative du temps de retrait lors de la stimulation. La sensibilité accrue à la douleur apparaît au bout de quelques heures et dure une semaine. L'inflammation péri-ganglionnaire, qu'atteste l'accumulation in situ de macrophages, est associée à l'induction d'interleukine 1 (IL-1), de TNF-alpha et de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) dans les neurones et les cellules avoisinantes.

Dans les cultures de neurones ganglionnaires, l'IL-1 induit l'expression de COX-2. En présence d'inhibiteurs de la p38 MAP kinase et d'ERK kinase, l'augmentation d'expression de COX-2 ne se produit pas, témoignant que c'est bien par cette voie qu'agit l'IL-1 dans le processus inflammatoire inducteur de la douleur radiculaire. Le traitement par un inhibiteur de la COX-2 (rofecoxib) annule également la diminution du seuil

douloureux induite par l'inflammation péri-ganglionnaire.

Au total, ce travail démontre de façon élégante les liens entre inflammation péri-ganglionnaire et douleur radiculaire et explique l'efficacité des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Ce modèle peut expliquer également les douleurs radiculaires évoluant dans un contexte où un conflit d'origine discale n'a pu être démontré.

Anomalies du collagène IX, dégénérescence rachidienne et articulaire et douleur

Le collagène de type IX est associé dans le cartilage au collagène de type II articulaire dont il assurerait la stabilisation moléculaire. Allen et coll. ⁽²⁾ ont développé un modèle de souris dont le gène codant pour le collagène de type IX a été inactivé. Les animaux knock-out (KO) ainsi générés ont été investigués pour leurs capacités fonctionnelles et sensitivo-motrices, leur schéma de marche et leur sensibilité à la douleur mécanique et thermique. L'observation des souris KO pour l'expression du collagène IX montre des difficultés de locomotion caractérisées par des troubles de l'équilibre, une augmentation de la phase d'oscillation et une démarche à petits pas,

auxquelles s'ajoutent une sensibilité accrue à la douleur mécanique et une diminution de leurs capacités fonctionnelles (difficultés à se suspendre, à grimper et à utiliser les tunnels tournants).

Les analyses biologiques et histologiques post-mortem montrent des lésions plus importantes chez les mâles, une augmentation des taux de hyaluronates sanguins, des érosions du cartilage articulaire et une atteinte vertébrale (dégénérescence et fissures discales).

Au total, ce modèle animal est intéressant pour la compréhension de l'arthrose et pour l'étude de la douleur liée à la dégénérescence du cartilage articulaire et intervertébral. Par ailleurs, il présente une bonne pertinence clinique puisqu'une étude génétique menée par l'équipe de Prockop ⁽³⁾ avait déjà montré le lien chez l'homme entre la mutation du collagène de type IX et la dégénérescence du disque intervertébral.

L'algodystrophie (syndrome régional douloureux complexe de type I) enfin compréhensible ?

La pathogénie de l'algodystrophie est toujours mal comprise et, de fait, le

traitement, souvent empirique, reste d'une efficacité relative.

L'équipe de J. David Clark avait développé un modèle de fracture du tibia chez le rat induisant des manifestations douloureuses et vaso-motrices ressemblant à l'algodystrophie. Les auteurs⁽⁴⁾ se sont maintenant intéressés, à partir de ce même modèle, aux médiateurs pouvant induire les manifestations de type algodystrophique, en faisant le pari que le mécanisme initial était la surexpression de l'interleukine-1 β .

Après création d'une fracture du tibia, les rats ont été immobilisés pendant 4 semaines et ont été évalués initialement et à 4 semaines, soit de façon

spontanée, soit après pré-traitement par l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 RA). Par ailleurs, des rats témoins (non opérés) ont eu des injections plantaires d'IL-1.

Les conclusions de ce travail sont les suivantes :

- Les rats pré-traités par IL-1 RA présentent quand même un gonflement et une augmentation de la chaleur locale, mais sont moins sensibles à la douleur.
- La fracture induit une expression accrue d'ARN messager d'IL-1 β dans les kératinocytes de la peau de la patte arrière du rat.
- L'injection d'IL-1 induit une allodynie

de type mécanique dose-dépendante et une expression kératinocytaire accrue de Nerve Growth Factor (NGF).

- L'injection de NGF induit directement une sensibilisation nociceptive.

Au total, ces résultats sont en faveur d'une participation de l'IL-1 (via son effecteur le NGF) dans l'apparition de l'allodynie accompagnant le processus algodystrophique post-traumatique. Les kératinocytes paraissent être les cellules primitivement incriminées dans ce mécanisme lésionnel. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Amaya F, Samad TA, Barrett L, et coll. Periganglionic inflammation elicits a distally radiating pain hypersensitivity by promoting COX-2 induction in the dorsal root ganglion. *Pain* 2009 ; 142 : 59-67.
- 2- Allen KD, Griffin TM, Rodriguez RM, et coll. Decreased physical function and increased pain sensitivity in mice deficient for type IX collagen. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2684-93.
- 3- Annunen S, Paasilta P, Lohiniva J. An allele of COL 92A associated with intervertebral disc disease. *Science* 1999 ; 285 : 409-12.
- 4- Li WW, Sabovich I, Guo TZ. The role of enhanced cutaneous IL-1 beta signaling in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome. *Pain* 2009 ; 144 : 303-13.

RENCONTRES . . .



VoltarenPlast®, emplâtre médicamenteux imprégné de diclofénac à 1%

Lancé par Novartis Santé Familiale, **VoltarenPlast®** sera disponible en pharmacie le 1^{er} juin 2010 et pourra être délivré sans ordonnance.

Prix public conseillé : 13,90 €

Conditionnement : 5 emplâtres médicamenteux

Posologie : 1 emplâtre matin et soir

5 bonnes raisons d'adopter VoltarenPlast®

1. Pour son efficacité dans le traitement des entorses, foulures et contusions à partir de 15 ans
2. Pour sa posologie simple, qui facilite l'observance (un emplâtre matin et soir)
3. Parce que **VoltarenPlast®** est pratique, discret et facile à appliquer
4. Parce que **VoltarenPlast®** contribue à la maîtrise des dépenses de santé à la charge de la collectivité
5. Parce que **VoltarenPlast®** répond aux attentes des patients décidés à prendre en charge leurs pathologies bénignes

D'après une conférence de presse de Novartis Santé Familiale

Rhumatologie et sujet âgé

BERNARD VERLHAC - Hôpital Ste Péline, Paris ; Secrétaire Général de l'Association Gériatrie et Rhumatologie

Ostéoporose

FRAX et sujet âgé

L'outil FRAX, disponible sur internet depuis février 2008, est un peu décevant - même chez les sujets âgés, le pourcentage de risque de fracture du col fémoral à 10 ans paraissant plutôt faible en regard de l'impression du clinicien qui entre les données de son patient âgé fragile. Pourtant cet outil a été développé sous l'égide de l'OMS, par une approche basée sur la détermination du risque individuel absolu de fracture, intégrant à la fois des facteurs de risque cliniques indépendants de la densité minérale osseuse (DMO) - dont l'âge, mais également la possibilité d'inclure la DMO mesurée au niveau du col du fémur. Ceci a été obtenu en combinant les résultats de plusieurs études prospectives de cohortes à travers le monde, représentant un quart de million de patients-années. En outre, malgré l'intégration de facteurs de risque indiscutables, le FRAX souffre d'un certain nombre de lacunes, en particulier de l'absence de prise en compte des chutes (et de leur nombre) spécifiques aux personnes âgées.

Garvan Fracture Risk Calculator

Un espoir pour une meilleure évaluation du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) a été apporté lors du récent congrès mondial de gériatrie qui a eu lieu début juillet 2009 à Paris. Lors de la session modérée par R. Cumming, une communication⁽¹⁾ a présenté le « **Garvan Fracture Risk Calculator** » qui intègre la notion de chutes et leur nombre aux items quasi-similaires du Frax. Le Fracture Risk Calculator a été développé en utilisant les données recueillies par une étude prospective de cohorte (Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study ; ref 2) menée par le « Bone and Mineral Research Programme of Sydney Garvan Institute » et réalisée en Australie. Cette cohorte regroupant tous les sujets âgés de 60 ans ou plus de Dubbo a été constituée de 2245 femmes et 1760

hommes, avec un suivi de 16 ans (juillet 1989 à avril 2005). Dubbo est une ville semi-urbaine, à environ 400 km au nord de Sydney, qui avait une population de 32 000 habitants en 1989, dont 98.6% étaient blancs. La composante majeure et la base de cette étude a porté sur l'évaluation de **toutes les fractures** survenant dans cette population âgée d'au moins 60 ans (les données des centres de santé et de l'hôpital local étant centralisées). Ont été recensées 905 fractures chez les femmes (âge moyen : 78 ± 8 ans) et 337 fractures chez les hommes (âge moyen : 77 ± 8 ans) sur respectivement 28 661 et 20 561 années-personnes pour les femmes et les hommes⁽³⁾. Le risque de fracture augmente avec l'âge et, comme prévu, est plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Étant donné la stabilité de la population, la perte de suivi est minime et ne comprend que les sujets ayant déménagé et qui auraient eu une fracture et on estime que 5.3% de la population ont été perdus au suivi.

Dans l'exemple illustré ci-dessous (*Figure 1*), une femme de 80 ans, dont le T-score au col fémoral s'élève à -2.8

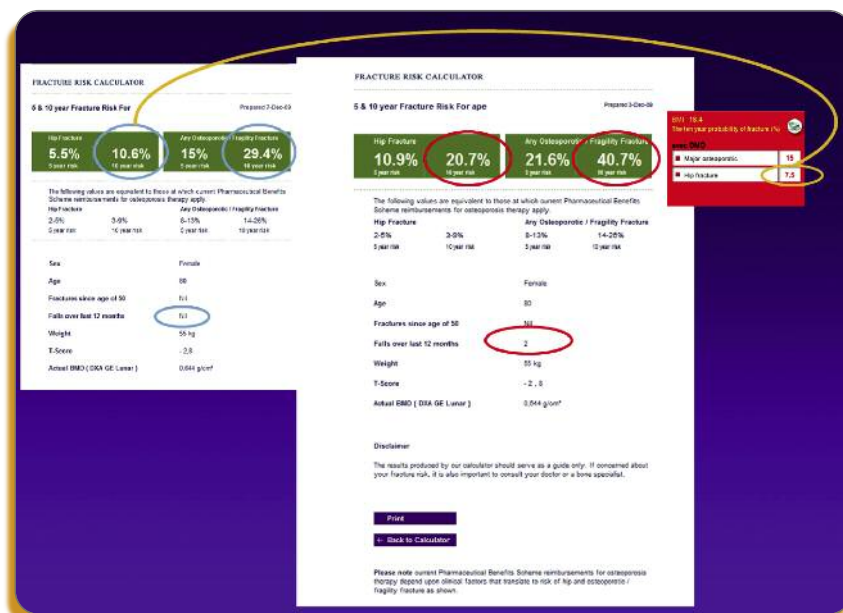


Figure 1 : Garvan Fracture Risk Calculator. Exemple d'une femme de 80 ans, dont le T-score au col fémoral s'élève à -2.8, sans antécédent fracturaire personnel ou familial, sans corticothérapie actuelle ou antérieure, sans intoxication tabagique ou alcoolique et pesant 55 kg pour 165 cm.

(0.644 g/cm² mesurée par un absorptiomètre Bi X Lunar), sans antécédent fracturaire personnel ou familial, sans corticothérapie actuelle ou antérieure, sans intoxication tabagique ou alcoolique, pesant 55 kg pour 165 cm a un risque :

- de 7.5% de FESF à 10 ans avec le FRAX (15% d'autres fractures graves) ;
- de 10.6% de FESF avec le GARVAN si elle n'a pas chuté, donc du même ordre de grandeur (près du double néanmoins pour les autres fractures : 29.4%) ;
- et de 20.7% de FESF si elle a fait 2 chutes !

Certes cette étude est basée sur une population australienne, mais le FRAX testé avec cette même population donne des résultats quasi-similaires dans la population française.

■ Et un nouvel algorithme

Encore plus récemment, dans le but affiché « d'améliorer la discrimination du FRAX », a été réalisé un algorithme (Figure 2) basé sur l'étude d'une cohorte de près de 2.4 millions d'hommes et de femmes en Angleterre et au Pays de Galles, ensuite validé versus environ 1.3 millions d'autres sujets⁽⁴⁾. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux électroniques, de plus de 15 ans. Leur analyse a permis d'objectiver chez les

hommes des relations significatives entre le risque global de fracture et différents paramètres : l'âge, l'IMC, le tabagisme et la consommation d'alcool, certaines pathologies (polyarthrite rhumatoïde, maladies cardio-vasculaires, diabète de type 2, asthme, affections hépatiques), l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques ou de corticoïdes, et là encore les antécédents de chutes. S'y ajoutaient chez les femmes les symptômes et le traitement de substitution hormonale de la ménopause, l'histoire parentale d'ostéoporose et l'existence d'une malabsorption gastro-intestinale. Un site web (www.qfracture.org) permet aux patients de mesurer leurs propres risques. Seuls les éléments cliniques sont pris en compte. Quand on compare cet algorithme fracture au « Garvan Fracture Risk Calculator », on retrouve dans l'exemple précédent un risque quasi-similaire de FESF à 10 ans soit 20% !

Donc si on a l'intention de traiter un sujet âgé qui nous paraît avoir un risque important de fracture, en particulier en cas de chute... ces 2 nouveaux outils peuvent aider à renforcer notre force de persuasion - même si les chutes antérieures ont pu donner la fausse impression de solidité osseuse !

The screenshot shows the QFracture website interface. On the left, there's a sidebar with navigation links: Welcome, Information, Publications, About, Copyright, Contact Us, and Software. The main area is titled 'Welcome to QFracture™'. It contains a form for entering clinical information. The form is divided into sections: 'About you' (Age: 80, Sex: Male/Female), 'Clinical information -- check those that apply' (Smoking status: non-smoker, Alcohol consumption: None, Do you have asthma?, Are you taking steroid tablets regularly?, Have you had a heart attack, angina, stroke or TIA (a mini-stroke with full recovery within 24hrs)?, Do you have a history of falls?, Do you have chronic liver disease?, Do you have rheumatoid arthritis?, Are you taking tricyclic antidepressants?, Do you have type 2 diabetes?, For women only: Which type of HRT are you on?, Do you have an endocrine problem (e.g. thyrotoxicosis, hyperparathyroidism, Cushing's syndrome)?, Do either of your parents have osteoporosis/hip fracture?, Do you have gastrointestinal malabsorption (e.g. Crohn's disease, ulcerative colitis, celiac disease, steatorrhoea, blind loop syndrome)?, Do you have menopausal symptoms (flushes or vaginal dryness)?), and 'Leave blank if unknown' (Body mass index, Weight (kg): 50, Height (cm): 165). At the bottom of the form is a 'Calculate' button. On the right, the 'Your results' section shows: 'Your 10-year risk of any osteoporotic fracture (hip, wrist or spine), is 25%.' and 'Your 10-year risk of hip fracture is 20%.' Below this, there's a visual representation of the risk using smiley faces: 25 yellow smiley faces for 'fracture of hip, wrist or spine' and 20 blue smiley faces for 'hip fracture'. A note at the bottom states: 'Your scores have been calculated using the data you entered. Your body mass index was calculated as 18.4 kg/m². This is outside of the range of the calculator, and a value of 20 kg/m² was substituted.'

Figure 2 : QFracture Score (www.qfracture.org). Même exemple que dans la figure 1 (Garvan Fracture Risk Calculator).

Un nouveau risque de chute : la douleur chronique

Les douleurs chroniques, courantes chez les sujets âgés, altèrent la qualité de vie et constituent l'un des facteurs importants de perte d'autonomie. Une étude prospective⁽⁵⁾ de 18 mois (terminée en janvier 2008) s'est intéressée à 749 adultes de plus de 70 ans : 300 avaient au moins 2 sites articulaires douloureux, 181 autres 1 seule articulation douloureuse, 267 aucune douleur articulaire. Ont été rapportées au cours du suivi 1029 chutes et plus de la moitié des participants étaient tombés au moins 1 fois.

Comparés à ceux qui n'avaient pas ou très peu de douleurs chroniques, les sujets qui souffraient de douleurs chroniques au niveau de 2 articulations ou plus ou de douleurs particulièrement sévères ($p < 0.5$), ou dont les douleurs limitaient les activités quotidiennes, voyaient leur risque de chute majoré de 50%. Le plus grand risque de chutes a été observé chez les personnes qui avaient 2 ou plusieurs sites de douleur (ratio ajusté des taux $RR = 1.53$; $CI95\% = 1.17-1.99$), celles appartenant au tertile le plus élevé d'intensité de la douleur (RR ajusté = 1.53 ; $CI95\% = 1.12-2.08$) et celles dont la douleur interférait avec les activités (RR ajusté = 1.53 ; $CI95\% = 1.15-2.05$).

Il faut donc prendre en charge les douleurs chroniques et lutter contre le fatalisme des sujets âgés (« c'est normal d'avoir des douleurs quand on est vieux »)...

De nouvelles recommandations pour le bilan et la prise en charge de la Pseudo-polyarthrite rhizomélisque

La Société Britannique de Rhumatologie vient de publier des recommandations « simplifiées » pour cette affection particulièrement fréquente chez le sujet âgé⁽⁶⁾. Devant un tableau de type pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR) défini par des douleurs de la ceinture scapulaire ou pelvienne ou des 2, persistantes depuis plus de 2 semaines chez un sujet âgé de plus de 50 ans, avec une raideur matinale de plus de 45 minutes et en phase aiguë, il est conseillé

- d'éliminer une infection aiguë, un cancer en évolution, une artérite giganto-cellulaire (critères donnés), un autre rhumatisme aigu, des myalgies secondaires à un traitement, des douleurs chroniques, une affection endocrine, une maladie de Parkinson (un tableau exhaustif plus complet est en annexe) ;
- puis de réaliser les explorations suivantes : NFS, VS, CRP, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, bilan phosphocalcique (dont 25-OH vitamine D3, PTHi), électrophorèse des protéines (plus éventuellement recherche de protéinurie de Bence Jones), TSH, CPK, facteurs rhumatoïdes et, en fonction des situations, anti-CCP, ANCA, bandelette urinaire ; une radiographie pulmonaire sera le plus souvent envisagée ; en l'absence de signes de maladie de Horton, il est conseillé de ne pas débiter le traitement avant d'avoir réalisé ce bilan.

Le schéma thérapeutique proposé est le suivant : prednisolone à la dose de 15 mg/jour pendant 3 semaines, puis 12.5 mg/jour pendant 3 semaines, puis 10 mg/j pendant 4 à 6 semaines, puis baisse de 1 mg toutes les 4-8 semaines, pour une durée totale de traitement de 1 à 3 ans.

Le patient doit aller globalement mieux à plus de 70% et le syndrome inflammatoire être normalisé à 4 semaines. Est conseillée une prévention de l'ostéoporose par bisphosphonates, calcium-vitamine D sans mesure de DMO chez les malades âgés de plus de 65 ans, calcium-vitamine D et traitement préventif si T-score égal ou inférieur à -1.5 chez les patients plus jeunes. La surveillance doit être clinique (douleur, asthénie et raideur matinale ; complications de la maladie, dont signes de maladie de Horton, et des corticoïdes ; atypies évocatrices d'un autre diagnostic) et biologique (NFS, VS, CRP, urée, ionogramme sanguin, glycémie). Il convient ultérieurement d'envisager une récidive à l'arrêt du traitement si signes de PPR, de maladie de Horton ou apparition d'un syndrome inflammatoire inexpliqué.

Plusieurs remarques peuvent être formulées : ces recommandations semblent destinées au médecin généraliste, car il est nécessaire d'adresser rapidement « à un spécialiste » un sujet âgé de moins de 60 ans... ou si le traitement pose problème (un algorithme en 4 étapes aide à résoudre ces difficultés) ; elles ne fournissent pas d'explication au choix de la prednisolone plutôt que la prednisone. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Duque G. Falls and fractures clinics. A unified approach for risk stratification for osteoporotic fractures. *J Nutr Health Aging* 2009 ; 13 (Sup 1) : S50.
- 2- Simons LA, Mc Callum J, Simons J, Powell I, Ruys J, Heller R, Lerba C. The Dubbo Study : an Australian prospective community study of the health of elderly. *Aust N Z J Med* 1990 ; 20 : 783-9.
- 3- Jacqueline R, Dana Bliuc, Tuan V, Nguyen, John A, Eisman. Risk of Subsequent Fracture After Low-Trauma Fracture in Men and Women. *JAMA* 2007 ; 297 : 387-94.
- 4- Hippisley-Cox J, Coupland. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales : prospective derivation and validation of QFracture Scores. *Br Med J* 2009 ; 339 : b4229.
- 5- Leveille SG, Jones RN, Kiely DK, et coll. Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. *JAMA* 2009 ; 302 : 2214-21.
- 6- Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, et coll. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2010 ; 49 : 186-90.

Traumatologie du sport. Plasma riche en plaquettes

HERVÉ DE LABAREYRE - Clinique des Lilas, 93260 Les Lilas

Le plasma riche en plaquettes ou PRP (platelet rich plasma pour les anglo-saxons) est utilisé depuis une vingtaine d'années en chirurgie dans le but d'améliorer les processus de cicatrisation. Ce n'est que plus récemment qu'il a été utilisé dans le cadre de la traumatologie du sport.

Nature et effets

Non contentes de jouer leur rôle initial bien connu dans le cadre de l'hémostase, les plaquettes jouent également un rôle de médiateur et d'activateur dans les processus de cicatrisation, qu'il s'agisse de tissus tendineux, ligamentaires, musculaires ou osseux, car elles sont riches en facteurs de croissance (Growth Factors, GF), en protéines, en cytokines et autres facteurs bioactifs.

Les facteurs de croissance sont nombreux (insulin-like GF ou IGF1, platelet-derived GF ou PDGF, transforming GFβ ou TGFβ, fibroblast GF ou FGF, epidermal GF ou EGF, vascular-endothelial GF ou VEGF, hepatocyte GF ou HGF...) et sont susceptibles d'agir à de multiples étapes du processus de cicatrisation qui résulte d'une cascade complexe d'événements biologiques : après une phase inflammatoire précoce se succèdent une phase proliférative, avec élimination des débris, synthèse de collagène et angiogénèse, puis une

phase de cicatrisation ou épithélialisation proprement dite. Les facteurs de croissance interviennent à tous les niveaux en augmentant le chimiotactisme et la multiplication cellulaires (réveil des cellules dormeuses), les processus inflammatoires locaux initiaux, l'angiogénèse et enfin la formation d'un tissu de granulation qui suivra un long processus de remodelage.

Les facteurs bioactifs (sérotonine, histamine, dopamine, calcium et adénosine di-phosphate) jouent un rôle sur la perméabilité capillaire et l'attraction des cellules inflammatoires, des leucocytes et des macrophages. Les portes semblent donc largement ouvertes à l'utilisation des plaquettes à de fortes concentrations locales, l'objectif étant de renforcer leur potentiel biologique réparateur naturel.

Obtention et modalités d'utilisation du PRP

Le PRP est obtenu à partir du propre sang du patient. La centrifugation permet d'isoler la fraction plaquettaire qui est ensuite réinjectée au malade dans la zone à traiter. Le prélèvement de 30 à 60 ml de sang permet d'obtenir 3 à 6 ml de PRP.

L'injection se fait dans la zone la plus douloureuse, si possible sous contrôle échographique, en criblant le tendon (l'anesthésie locale est discutée). L'objectif est de modifier l'ambiance biologique locale de façon à stimuler les processus de réparation. Le réseau de fibrine sert de matrice à l'activité cellulaire. Il est possible d'observer une réaction douloureuse importante dans les 20 minutes qui suivent l'injection, pouvant se prolonger pendant 48 heures. Tout traitement AINS est proscrit pendant 2 semaines, car il ne faut pas interférer sur la réaction inflammatoire causée par l'injection. Il est ensuite demandé un repos relatif de 4 semaines avec mise en route très précoce d'une rééducation comportant des étirements. Dans les cas favorables, les activités sont reprises environ après 2 mois.

Utilisation thérapeutique

Il faut d'emblée souligner que si les études fondamentales in vitro sont nombreuses, il n'existe que quelques études animales et, chez l'homme, très peu d'études cliniques fiables contrôlées. La plupart sont ouvertes, ne comportent que peu de patients et utilisent des concentrés plaquettaires variés. Il est donc très difficile de se faire une idée objective des résultats. Plusieurs domaines de traumatologie

du sport ont été plus spécifiquement étudiés : les tendinopathies chroniques, les lésions ligamentaires aiguës, les lésions musculaires et l'utilisation dans des contextes chirurgicaux variés.

■ Les tendinopathies chroniques

Plusieurs études concernent l'épicondylite latérale. L'une d'entre elles, considérée comme étant de niveau de preuve 2, semble concluante (60% de bons résultats, 81% à 6 mois et 93% au-delà d'1 an).

Nous n'avons pas retrouvé de chiffres concernant les tendinopathies calcanéenne et patellaire, alors que 77.9% des patients seraient guéris à 1 an dans une courte série d'aponévrosite plantaire.

■ Les lésions ligamentaires aiguës

L'injection de PRP dans les 72 heures suivant une entorse moyenne du ligament collatéral médial du genou permettrait un délai de reprise inférieur de 27% par rapport à un traitement classique.

■ Les lésions musculaires aiguës

Dans le cadre des lésions musculaires aiguës, les délais de reprise seraient diminués, d'autant plus que la lésion est mineure. L'injection de PRP est réalisée sous contrôle échographique après évacuation de l'hématome. Une étude *in vitro* suggère que les facteurs de croissance exercent un rôle favorable sur la régénération musculaire, mais certains craignent la survenue de

cicatrices fibreuses excessives, sources de récidives.

Il faut noter que l'utilisation de PRP au niveau musculaire est actuellement considérée comme une technique dopante et est interdite par les instances sportives internationales, alors que les autres indications ont été libéralisées, ne nécessitant qu'une déclaration d'utilisation.

■ L'utilisation de PRP dans un contexte chirurgical

Le PRP a été utilisé conjointement à des cellules mésenchymateuses en chirurgie orthopédique et maxillo-faciale. Le PRP sert de support ou de matrice favorable à la multiplication des cellules apportées. La vitesse et la qualité de consolidation seraient meilleures.

L'injection intra-articulaire de PRP après arthroplastie totale du genou diminuerait le saignement post-opératoire et permettrait d'obtenir une meilleure mobilité à 6 semaines.

Chez l'animal, l'utilisation de PRP après réparation du ligament croisé antérieur améliorerait la cicatrisation, par stimulation de l'angiogénèse et de la différenciation du tissu conjonctif en un tissu fonctionnel.

L'évolution post-opératoire serait plus rapide après adjonction de PRP en cas de suture pour rupture du tendon calcanéen. Des essais sont en cours dans les sutures de la coiffe des rotateurs.

■ Autres indications

Une série de 3 injections de PRP aurait apporté une amélioration fonctionnelle à 6 mois chez des patients souffrant

d'une arthrose du genou, dans 85% des cas avant 60 ans, 33% seulement au-delà. Une autre étude montrerait une supériorité par rapport à l'acide hyaluronique. Certains ont essayé le PRP dans le cadre des chondropathies traumatiques avec des résultats encourageants.

A noter également l'utilisation du PRP dans le traitement des ulcères de jambe (amélioration des processus de réépithélialisation).

Conclusion

L'injection de PRP est une technique séduisante, prometteuse, simple et plutôt peu onéreuse mais son efficacité n'est pas véritablement prouvée. Les notions fondamentales et les conséquences qui pourraient en découler sont cohérentes mais il existe encore trop de conditionnels. La technique est théoriquement sans risque puisqu'il s'agit d'une injection autologue, mais certains se sont posés la question du risque d'évolution carcinomateuse locale par trop grande concentration de facteurs de croissance et hypersollicitation des cellules mésenchymateuses. Des essais prospectifs randomisés sont nécessaires. Longtemps interdite en France, la technique commence à apparaître.

A noter que certaines équipes (Orthopédie, Hôpital St Antoine) étudient l'utilisation de cellules-souches mésenchymateuses prélevées dans la moelle osseuse iliaque. La tendance est à penser que cette technique serait plus indiquée chez les patients plus âgés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, et coll. Platelet-Rich Plasma : from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009 ; 37 : 2259-72.
- 2- Frey M. Une nouvelle approche thérapeutique dans les pathologies tendinomusculaires : l'utilisation des facteurs de croissance plaquettaires. *J Traumatol Sport* 2009 ; 26 : 76-80.
- 3- Kaux JF, Degraeve N, Crielaard JM. Platelet rich plasma : traitement des tendinopathies chroniques. *Revue de la littérature. J Traumatol Sport* 2007 ; 24 : 99-102.
- 4- Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Andia I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med* 2007 ; 35 : 245-51.
- 5- Sanchez M. Préparation riche en facteurs de croissance (PRGF) dans les pathologies de l'appareil locomoteur. *J Traumatol Sport* 2009 ; 26 : 73-5.

Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

Le 8^{ème} Congrès de la FRIF

Automobile Club de France/Paris :

Une belle édition... d'envergure nationale !

Le Congrès de la Fédération de Rhumatologie d'Ile de France s'est tenu les 5 et 6 février 2010, à l'Automobile Club de France, place de la Concorde à Paris, sous le parrainage de la SFR et le haut patronage de Madame Roselyne Bachelot-Narquin, Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, avec cette année encore la participation de rhumatologues de la Région Aquitaine.

C'est notre huitième Congrès dans ces lieux prestigieux. Il a bénéficié de l'agrément du Conseil National de Formation Médicale Continue pour la validation des points de FMC par délégation de l'Amicale des Rhumatologues des Hauts de Seine (N° 100003). Cette année, il a eu un éclat particulier. D'abord par la participation de plus de 400 rhumatologues, dont la présence de très nombreux confrères de province qui ont fait le déplacement à leurs propres frais (presque le tiers des participants !).

L'amphithéâtre a été bondé en permanence. Le programme abordait tous les sujets qui font la rhumatologie actuelle : l'ostéoporose, les maladies inflammatoires, les pathologies micro-cristallines en dehors de la goutte, l'arthrose. Nous avons profité de sujets d'actualité sur la chirurgie du pied diabétique et les hyperparathyroïdies primitives et secondaires, et de 2 Ateliers vivants et très attractifs sur peau et anti TNF α et prévention primaire et secondaire des fractures de l'ESF. Nos orthopédistes ont abordé les problèmes des descellements des prothèses de hanches et la myélopathie cervicarthrosique. La fin du Congrès a été comme chaque année très animée lors de la table ronde syndicale qui réunissait autour du Président du SNMR, les présidents des spécialistes des trois grandes centrales syndicales.

Il faut souligner que les orateurs étaient parmi les plus brillants de la scène rhumatologique hexagonale.

Il n'est que de citer parmi eux, par ordre chronologique dans le déroulé du Congrès, les Professeurs Philippe Orcel, Patrice Fardellone, Marie-Christine De Vernejoul, Marino Delmi, Thomas Bardin, Maurice Audran, Xavier Chevalier, Bernard Fournié, Yannick Allanore, Thierry Schaefferbeke, Jean-Marie Le Parc, Michel Aubier, Erick Legrand, Olivier Chosidow, Yves Kervel et les docteurs Michaël Rousière, Pierre Khalifa, Catherine Cormier, Karine Briot, Caroline Parlier-Cuau, Bernard Verlhac, Jean-Laurent Le Quintrec, Gérard Morvan et Patrick Mamoudy.

Le dîner de clôture a eu lieu samedi soir dans les Salons Concorde de l'Automobile Club, dans une ambiance de détente et de convivialité, face à un Paris illuminé.

Je remercie le Dr Jacques Halimi et son équipe de JBH Santé pour l'organisation logistique parfaite de ces Journées, ainsi que nos 24 Sociétés pharmaceutiques et de matériel (dont 3 majors sponsors) qui permettent avec fidélité la tenue de cet événement d'envergure clairement nationale.

Au nom de la Fédération de Rhumatologie d'Ile de France, je vous dis merci et à l'année prochaine pour notre neuvième Congrès.

Dr Paul Hubert BENAMOU
Président de la FRIF



P.H. Benamou,
Président de la FRIF



MC. De Vernejoul



P. Khalifa



P. Fardellone



M. Roussière



Ph. Orcel



F. Schoux



M. Delmi



C. Cormier



Th. Bardin



L. Arabian



M. Clemençon



M. Audran



E. Maheu



X. Chevalier



B. Fournié



Y. Degueurce



Y. Allanore



X. Grapton



Un amphithéâtre toujours plein !



T. Schaevebeke



F. Lecoq d'André



JM. Le Parc



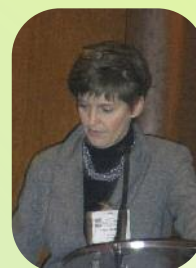
M. Aubier



O. Chosidow



K. Briot



C. Parlier-Cuau



E. Legrand



J-L Le Quintrec et B. Verlhac



B. Morand



JH. Julié



Y. Keravel



R. Rua



G. Morvan



J-F. Rey



V. Diebolt



P. Mamoudy



D. Dib

