

RéfleXions

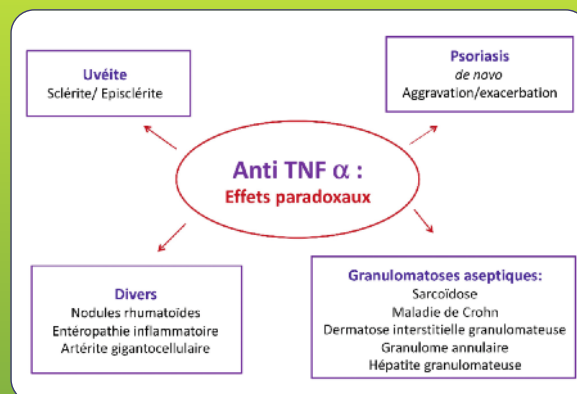
Rhumatologiques

139

mai
2011
Tome 15

Dossier

Effet paradoxaux des anti-TNF α



Coordination scientifique :
Éric Toussiot

- Pathologie osseuse**
Réparation sur os ostéoporotique -
ostéoporose post-ménopausique
et ostéoporose cortisonique
- Pathologie péri-articulaire**
La bursite pré-rotulienne
- Interface Rhumato-dermato**
Nouvelle Rubrique
Dermatite interstitielle granulomateuse
- Professionnel**
Séjour hospitalier du patient :
depuis sa décision à sa valorisation,
les points à ne pas rater !

4
Crédits
FMC
par an

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

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

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0112 T 81080
Dépôt légal : 2^{ème} trim. 2011

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

4 Edito : Effet paradoxaux des agents anti-TNF α ————— *Éric Toussiot*

DOSSIER

EFFET PARADOXAUX DES ANTI-TNF α

7 Survenue d'un psoriasis sous anti-TNF α ————— *Christophe Richez*

10 Granulomatoses aseptiques survenant sous agent anti-TNF α — *Éric Toussiot*

15 Survenue d'une uvéite sous anti-TNF α ————— *Stephan Pavy*

PATHOLOGIE OSSEUSE

21 Réparation sur os ostéoporotique - ostéoporose post-ménopausique et ostéoporose cortisonique ————— *Bernard Cortet*

PATHOLOGIE PÉRI-ARTICULAIRE

25 La bursite pré-rotulienne ————— *Fabien Vincent*

INTERFACE RHUMATO-DERMATO

34 Dermatite interstitielle granulomateuse — *Anne Laurence Tomi, Pascal Perrin*

PROFESSIONNEL

37 Séjour hospitalier du patient : depuis sa décision à sa valorisation, les points à ne pas rater ! ————— *Milka Maravic*

ACTUALITÉ

40 Actualités de la spondylarthrite ————— *Edouard Pertuiset*

RÉFLEXIONS D'ARTISTES

41 Ted Benoit n'est pas si clair... ————— *Patrick Sichére*

39 RENCONTRES...

33 ABONNEMENT

Service de Rhumatologie, pôle PACTE (Pathologies Aigues et Chroniques, Transplantation, Éducation),
CHU Hôpital Minjoz, Besançon ; CIC Biothérapie-506, CHU Hôpital St Jacques, Besançon ;
UPRES EA 4266 « Agents Pathogènes et Inflammation », Université de Franche-Comté, Besançon

Les agents anti-TNF α ont considérablement modifié la prise en charge des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques. Ils sont de plus en plus utilisés du fait de leur remarquable efficacité. Leurs effets secondaires sont étroitement surveillés et désormais bien connus des cliniciens, notamment au plan du risque infectieux. Parallèlement à ces effets secondaires classiques ont été notés avec une utilisation en pratique courante certains événements plus rares, non observés durant les essais cliniques et qui correspondent à des **effets paradoxaux**. Il s'agit en fait de l'apparition d'une pathologie qui est censée être traitée par l'agent anti-TNF α lui-même.

Effet paradoxaux des agents anti-TNF α

Pour parler d'effet paradoxal, il faut que le patient recevant l'agent anti-TNF α pour une pathologie rhumatismale inflammatoire chronique n'ait aucune manifestation clinique de l'affection induite et que celle-ci apparaisse après une exposition d'une durée variable à cet anti-TNF α . Il faut d'autre part que l'anti-TNF α soit susceptible de traiter

l'affection en question. Cela est parfaitement illustré par les cas de psoriasis et de maladie de Crohn survenant chez des patients recevant un anti-TNF α , la dermatose ou l'entéropathie inflammatoire apparaissant sous ce traitement alors que le patient n'avait aucune lésion cutanée ou signe digestif avant de l'avoir reçu. Certains de ces effets paradoxaux sont une aggravation et/ou exacerbation d'une pathologie qui préexistait à l'instauration du traitement anti-TNF α (exemple d'un psoriasis s'aggravant lors de la mise sous anti-TNF α pour un rhumatisme psoriasique) et d'autres sont des manifestations nouvelles (effet paradoxal de novo) apparaissant à l'occasion de l'introduction et/ou exposition à l'anti-TNF α (exemple d'une sarcoïdose survenant chez un patient ayant une polyarthrite rhumatoïde traitée par anti-TNF α).

Une grande variété d'effets paradoxaux ont été décrits avec les 3 agents anti-TNF α disponibles : psoriasis, maladie de Crohn et autres entéropathies inflammatoires, sarcoïdose, uvéite, sclérite, nodules rhumatoïdes, hépatite granulomateuse, artérite giganto-cellulaire, dermatoses diverses, pour ne citer que les plus fréquentes (Figure 1)⁽¹⁾.

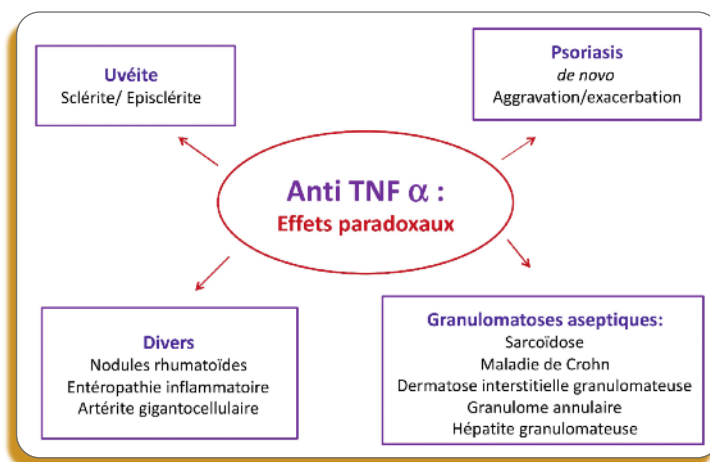


Figure 1 : Différents effets paradoxaux observés sous agents anti-TNF α .

Ce dossier thématique fait le point sur 3 manifestations inattendues au cours d'un traitement anti-TNF α que doivent désormais connaître les cliniciens prescripteurs de ces biothérapies :

> La survenue d'un psoriasis sous anti-TNF α est certainement l'une de ces complications paradoxales les plus fréquentes. Décrite depuis les premières années d'utilisation des anti-TNF α , la littérature est relativement abondante sur ce sujet. **Christophe Richez** reprend les données disponibles, la fréquence de leur survenue, les aspects cliniques ainsi que les hypothèses physiopathologiques sous-jacentes qui pourraient rendre compte de ce phénomène, la piste de la sécrétion d'IFN- α étant pour l'instant privilégiée.

> Les uvéites des spondylarthrites peuvent être influencées par les traitements anti-TNF α , en sachant que l'effet des différents agents anti-TNF α sur cette atteinte extra-articulaire n'est pas équivalent entre les 3 molécules disponibles ⁽²⁾. La survenue d'un ou plusieurs épisodes d'uvéites sous anti-TNF α pose naturellement des difficultés et soulèvent des interrogations quant à la poursuite de ce traitement. **Stephan Pavy** fait ici le point sur ces épisodes d'uvéites survenant sous anti-TNF α .

> Enfin, des affections granulomateuses aseptiques ont vu le jour chez des patients présentant un rhumatisme inflammatoire chronique traité par anti-TNF α . La survenue d'une sarcoïdose ou d'une maladie de Crohn sous anti-TNF α est un évènement plus rare que celle d'un psoriasis, bien que la fréquence respective de ces différents phénomènes soit mal évaluée à l'heure actuelle. La présentation clinique et le tableau évolutif de ces granulomatoses aseptiques sont analysés dans ce dossier, ainsi que les hypothèses physiopathologiques pouvant les expliquer, notamment les propriétés immunologiques particulières du récepteur soluble p75 du TNF α .

Ces effets paradoxaux survenant sous anti-TNF α illustrent bien le caractère ambivalent de cette classe médicamenteuse et soulèvent des difficultés et interrogations face à un patient développant un tel phénomène :

- responsabilité de l'agent anti-TNF α en cours, d'un autre traitement ou manifestation clinique de l'affection sous-jacente pour laquelle l'anti-TNF α est prescrit ?
- diagnostic différentiel, avec une pathologie infectieuse ou tumorale notamment ?
- arrêt ou poursuite de l'agent anti-TNF α ?

Ce dossier thématique a pour but de faire le point sur ces différentes manifestations et sur la conduite à tenir devant ce type d'évènement intercurrent.

Pour terminer, il faut également signaler que ces effets paradoxaux ne sont pas l'exclusivité des agents anti-TNF α et ont été observés avec d'autres classes de biothérapies :

> Des lésions cutanées psoriasiques ont été observées au cours du traitement par rituximab donné chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux disséminé ⁽³⁾.

> L'éfalizumab, anticorps monoclonal anti-CD11a utilisé dans le psoriasis (Raptiva®, retiré du commerce en raison de cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive), a été associé au développement de tableaux de rhumatismes inflammatoires répondant aux critères de rhumatisme psoriasique chez 16 patients psoriasiques, sans atteinte articulaire préalable ⁽⁴⁾.

RÉFÉRENCES

1- Toussiot E, Bertolini E, Wendling D. Survenue d'affections granulomateuses sous agents anti-TNF. *Synoviale* 2008 ; n°167 : 14-20.

2- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2447-51.

3- Dass S, Vital EM, Emery P. Development of psoriasis after B cell depletion with rituximab. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 2715-8.

4- Viguier M, Richette P, Aubin F, et coll. Onset of psoriatic arthritis in patients treated with efalizumab for moderate to severe psoriasis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1796-802.

Auto-évaluation

EFFET PARADOXAUX DES ANTI-TNF α

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...
mais aussi à la fin du dossier, avec réponses et commentaires, aujourd'hui en page 20

1 Parmi les propositions suivantes concernant la survenue paradoxale d'un psoriasis sous anti-TNF α , laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- L'association du méthotrexate au traitement anti-TNF α prévient l'apparition paradoxale d'un psoriasis ;
- ☐ B- Les 3 anti-TNF α les plus anciennement utilisés peuvent induire un psoriasis ;
- ☐ C- L'apparition d'un psoriasis sous anti-TNF α en impose l'arrêt ;
- ☐ D- Le plus souvent, l'arrêt du traitement anti-TNF α s'accompagne d'une rémission ou d'une amélioration partielle des lésions psoriasiques ;
- ☐ E- Si un traitement du psoriasis s'impose, la photothérapie est contre-indiquée par l'utilisation préalable d'un anti-TNF α ;
- ☐ F- La production inappropriée d'interféron α par les cellules dendritiques plasmacytoïdes pourrait rendre compte de la survenue paradoxale de psoriasis sous anti-TNF α .

2 Parmi les propositions suivantes concernant les affections granulomateuses et les agents anti-TNF α , laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- Le granulome épithélioïde est caractérisé par une couronne périphérique histiocyttaire ;
- ☐ B- L'etanercept est efficace sur les affections inflammatoires granulomateuses comme la maladie de Crohn ;
- ☐ C- Aucun essai contrôlé ne démontre l'efficacité des agents anti-TNF α sur les différentes manifestations cliniques de la sarcoïdose ;
- ☐ D- Les tableaux de sarcoïdose induite par un agent anti-TNF α imposent l'arrêt de cet agent mais ne contre-indiquent pas formellement la réintroduction d'une autre molécule de cette classe thérapeutique ;
- ☐ E- Les signes cliniques de maladie de Crohn survenant sous agent anti-TNF α régressent toujours à l'arrêt de ce traitement.

3 Parmi les propositions suivantes concernant les uvéites et les agents anti-TNF α , laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- L'uvéite antérieure aiguë est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente au cours des spondylarthrites ;
- ☐ B- Moins d'un tiers des patients atteints de spondylarthrite aura au moins un épisode d'uvéite au cours de sa vie ;
- ☐ C- La survenue d'une uvéite au cours des spondylarthrites traduit le plus souvent l'activité du rhumatisme ;
- ☐ D- Les anti-TNF α réduisent l'incidence des épisodes d'uvéite ;
- ☐ E- Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les anticorps monoclonaux et le récepteur soluble du TNF α pour le traitement des uvéites réfractaires aux immunosuppresseurs ;
- ☐ F- Il n'existe pas de données suffisantes pour incriminer la responsabilité d'un type d'anti-TNF α dans la survenue d'épisodes d'uvéite ;
- ☐ G- La survenue sous traitement anti-TNF α , quelle que soit la molécule, d'1 épisode non compliqué ou de 2 épisodes résolutifs et de courte durée distants de plus d'1 an ne doit pas conduire à une modification du traitement si, par ailleurs, la symptomatologie rhumatologique est bien contrôlée et la tolérance satisfaisante.

Survenue d'un psoriasis sous anti-TNF α

CHRISTOPHE RICHEZ

Service de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

résumé

L'apparition de complications dysimmunitaires au cours des traitements par anti-TNF α est désormais un phénomène bien connu. Elles se traduisent souvent par des lésions cutanées et notamment par des lésions psoriasiques. Il s'agit alors principalement de lésions en plaques localisées au niveau des plis ou du cuir chevelu, associées ou non à une atteinte palmo-plantaire. Si la gravité de l'atteinte le nécessite, l'arrêt du traitement permet le plus souvent une évolution favorable. Les mécanismes pathogéniques responsables semblent impliquer les cellules dendritiques plasmacytoïdes et une sécrétion inappropriée d'interféron-alpha par ces cellules sous l'influence des anti-TNF α .

mots-clés

Anti-TNF α
Polyarthrite rhumatoïde
Psoriasis
Interféron-alpha

De nombreuses complications dermatologiques ont été décrites au cours des traitements par anti-TNF α . Nous citerons notamment des lésions psoriasiques, des dermatites eczématiformes, des manifestations cutanées de type lupique, des vascularites leucocytoclasiques, des éruptions de type lichen plan, mais aussi des atteintes cutanées d'infections virales, bactériennes ou fongiques. Nous nous concentrerons volontairement sur les lésions psoriasiques induites par les anti-TNF α .

Description des lésions psoriasiques décrites au cours des traitements par anti-TNF α

La première description d'une éruption psoriasiforme sous anti-TNF α date de 2003. Il s'agissait de 3 patients atteints d'une spondylarthrite ankylosante développant, sous infliximab, une pustulose palmo-plantaire⁽¹⁾. Depuis lors, plus de 200 cas ont été rapportés dans la littérature internationale. Un article récent⁽²⁾ a résumé l'ensemble de ces manifestations (**Tableau 1**). Les lésions décrites correspondent le plus souvent à une kératodermie ou une pustulose palmo-plantaire. Les patients présentent comme symptomatologie majeure une

	Total	Polyarthrite rhumatoïde	Spondylarthropathies
Nombre de patients	207	88	53
Femme (%)	65%	88%	43%
Age, moyenne (ET)	44.9 (14.6)	53.6 (12.1)	42.6 (12.1)
Infliximab	59%	45%	62%
Etanercept	19%	22%	21%
Adalimumab	22%	33%	17%
Pas de lésion psoriasique avant traitement	85%	90%	70%
Exacerbation de lésion préexistante	15%	10%	30%
Amélioration à l'arrêt de l'anti-TNF	50 patients	13 patients	10 patients
Amélioration malgré la poursuite de l'anti-TNF	53 patients	30 patients	14 patients
Réapparition à l'introduction d'un autre anti-TNF	12/25 (48%)		

Tableau 1 : Résumé de l'ensemble des manifestations psoriasiques rapportées sous anti-TNF α .

éruption d'allure psoriasiforme en petites ou grandes plaques, principalement au niveau des plis ou du cuir chevelu, associée ou non à une atteinte palmo-plantaire (*Figure 1*). Aucun facteur prédisposant n'a, à ce jour, pu être identifié. La plupart des malades n'ont aucun antécédent personnel ou familial de psoriasis. Ces complications peuvent survenir à tout moment au cours du traitement par anti-TNF α , sans en affecter l'efficacité. Les thérapeutiques associées, tels que le méthotrexate, n'ont aucun effet préventif prouvé sur l'apparition de ces lésions. Les 3 anti-TNF α les plus prescrits (etanercept, infliximab, adalimumab) sont impliqués dans l'induction d'éruptions psoriasiformes sous anti-TNF α . Il est difficile de comparer la fréquence d'apparition de cette complication entre les 3 molécules. Toutefois, un travail réalisé à partir du registre anglais des biothérapies (BSRBR) a permis de retrouver 42 cas de psoriasis parmi 9826 patients traités par anti-TNF α , avec des taux d'incidence variable suivant les traitements ⁽³⁾ :

- 1.84/1000 patients années (IC95% : 0.98-3.15) pour l'adalimumab (2710 patients traités) ;
- 0.59/1000 patients années (IC95% : 0.22-1.28) pour l'etanercept (3910 patients traités) ;
- 0.88/1000 patients années (IC95% : 0.32-1.93) pour l'infliximab (3206 patients traités).

La comparaison de cette cohorte et d'une population témoin de PR traitées par un traitement de fond conventionnel (2880 patients) a permis de retrouver un taux d'incidence statistiquement plus élevé chez les patients traités par adalimumab que dans la population témoin. De plus, l'adalimumab expose à un risque de développer une complication psoriasique statistiquement plus élevé que l'etanercept (risque relatif = 4.6 ; IC95% : 1.7-12.1) et l'infliximab (risque relatif = 3.5 ; IC95% : 1.3-9.3).

Un travail similaire ⁽⁴⁾, effectué à partir du registre espagnol BIOBADASER sur 37 cas de psoriasis parmi 4529 patients traités par anti-TNF α , fournit les taux d'incidence suivants :

- 7.1/1000 patients années (IC95% : 2.3-22.1) pour l'adalimumab (2710 patients traités) ;
- 2.7/1000 patients années (IC95% : 0.9-8.4) pour l'etanercept (3910 patients traités) ;
- 1.3/1000 patients années (IC95% : 0.2-9.5) pour l'infliximab (3206 patients traités).

mais n'objective aucune différence significative.

Dans 2/3 des cas rapportés, l'apparition de ces éruptions psoriasiformes n'a pas justifié l'arrêt du traitement par anti-TNF α , compte tenu du caractère limité et supportable des lésions, mais surtout en raison du bénéfice clinique des anti-TNF α sur la maladie chronique inflammatoire. Le plus souvent, l'arrêt du traitement par anti-TNF α permet une rémission complète des lésions ou une amélioration partielle. Dans 5% des cas, les lésions persistent malgré l'arrêt du traitement. Les patients reçoivent souvent un traitement topique (dermocorticoïde ou dérivé de la vitamine D), mais aussi parfois systémique (photothérapie) avec une bonne efficacité. Parmi



Figure 1 : Localisation palmo-plantaire.

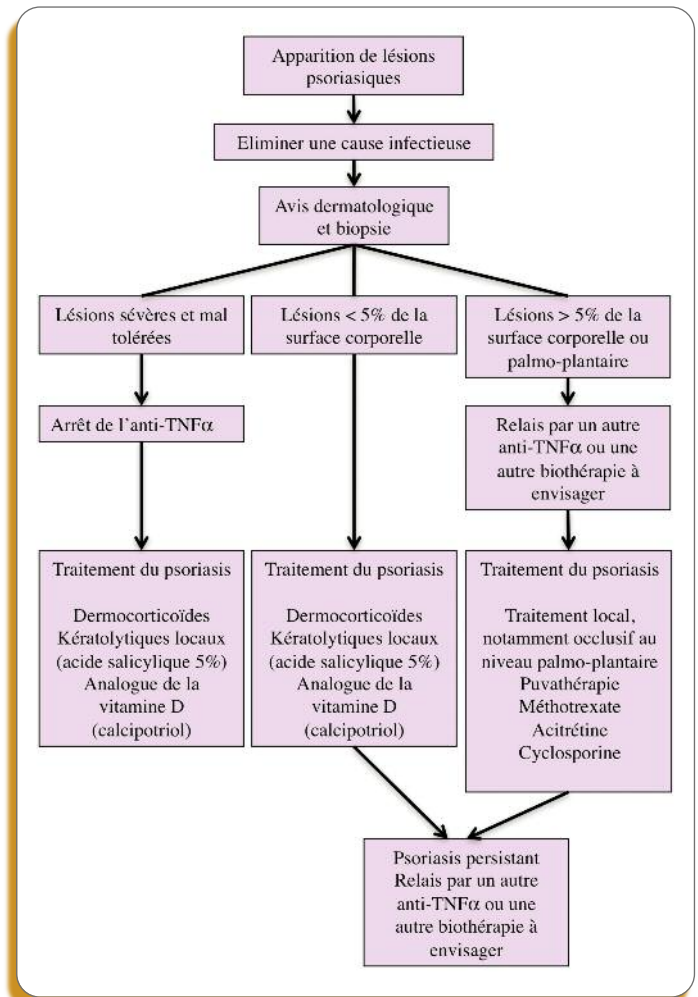


Figure 2 : Algorithme pour le traitement des psoriasis induits par les anti-TNF α d'après Collamer et coll.

les 25 malades pour lesquels l'anti-TNF α a été remplacé par un autre, 13 (52%) n'ont pas vu réapparaître de nouvelles lésions. Enfin, dans le cas des psoriasis traités par anti-TNF α , les lésions induites par le traitement sont le plus souvent (83%) retrouvées au niveau de zones non préalablement affectées par le psoriasis.

Hypothèses physiopathologiques

■ Cause classique d'induction de psoriasis

Certains traitements ou infections, ainsi que des facteurs psychologiques, sont associés au développement de psoriasis. Toutefois, les nombreuses publications de psoriasis induits par un anti-TNF α n'ont pas permis d'incriminer un de ces facteurs, notamment une origine infectieuse. En effet, les anti-TNF α étant responsables de complications infectieuses, plusieurs équipes ont recherché, sans succès, des infections bactériennes et virales contemporaines de l'apparition du psoriasis.

■ Production inappropriée d'IFN α par les cellules dendritiques plasmacytoïdes

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes jouent un rôle important dans la physiopathologie du psoriasis. Elles infiltrer les lésions psoriasiques et produisent des taux importants d'IFN α ⁽⁶⁾. Cette production est possible grâce à un peptide anti-microbien nommé LL37, surexprimé dans les lésions cutanées. Ce peptide possède la propriété de se lier à des fragments d'ADN, de les acheminer jusque dans l'endosome et de stimuler le TLR9, permettant ainsi une production soutenue d'IFN α . Cette cytokine est ensuite responsable de l'activation et de l'amplification de la réponse T.

Le rôle pathogène des anti-TNF α dans l'induction de psoriasis pourrait donc être associé à une production accrue d'IFN α chez des sujets génétiquement prédisposés. Un mécanisme similaire a été suggéré au cours des manifestations lupiques apparaissant sous anti-TNF α . Ces traitements seraient capables de bloquer les cellules dendritiques plasmacytoïdes à un stade immature ou semi-mature, et maintiendraient ainsi leur capacité de production d'IFN α .

Cette hypothèse a été testée et certains auteurs ont rapporté une expression accrue d'IFN α au niveau des lésions psoriasiques induites par les anti-TNF α ⁽⁶⁾.

■ Augmentation de la population Th1

Une proportion plus importante de lymphocytes Th1 parmi les populations mononucléées circulantes a été rapportée chez les patients atteints de PR et traités par anti-TNF α ⁽⁷⁾. Ce phénomène pourrait être le reflet d'un recrutement diminué de ces cellules au niveau des sites inflammatoires. Chez des patients prédisposés, cette population Th1 pourrait s'activer et migrer au niveau de la peau ⁽⁶⁾. Cette migration serait notamment favorisée par l'expression du récepteur CXCR3, connu pour son rôle dans le recrutement des lymphocytes T au niveau des lésions psoriasiques et dont l'expression est favorisée par l'IFN α ⁽⁸⁾.

Conduite à tenir devant l'apparition de lésions psoriasiques sous anti-TNF α

La figure 2 résume les recommandations proposées par Collamer et coll. en 2008 ⁽⁹⁾. Cette même équipe a rapporté 2 ans plus tard l'efficacité de ces recommandations ⁽²⁾. Rappelons que la photothérapie n'est pas une contre-indication dans ce cas. Le risque carcinogène est en effet faible chez ces patients jusque là vierges de photothérapie. L'indication du traitement anti-TNF α doit aussi être prise en compte. Il est en effet plus important de maintenir l'anti-TNF α dans les indications hors PR, notamment la spondylarthrite et le rhumatisme psoriasique, pour lesquelles les autres biothérapies ne sont pas accessibles, et donc de tenter de contrôler la complication cutanée avec un traitement dermatologique.

Conclusion

L'apparition de complications dysimmunitaires au cours des traitements biologiques reflète bien la complexité des mécanismes immunologiques impliqués et l'équilibre instable entre de nombreuses cytokines. Une meilleure compréhension des mécanismes responsables devrait permettre dans l'avenir de mieux définir la population à risque. ■

Conflits d'intérêts :

activité d'expert : BMS, Pfizer et UCB

communications ponctuelles :

Pfizer, Roche, Roche Chugai, Abbot, BMS, IPSEN et Expanscience

Références en page 14.

Granulomatoses aseptiques survenant sous agent anti-TNF α

ÉRIC TOUSSIROT

Service de Rhumatologie, pôle PACTE (Pathologies Aigues et Chroniques, Transplantation, Éducation), CHU Hôpital Minjoz, Besançon ;
CIC Biothérapie-506, CHU Hôpital St Jacques, Besançon ;
UPRES EA 4266 « Agents Pathogènes et Inflammation »,
Université de Franche-Comté, Besançon

résumé

Des affections granulomateuses aseptiques peuvent survenir chez des patients traités par agents anti-TNF α , maladie de Crohn ou sarcoïdose principalement. Ces patients n'avaient pas de signes cliniques évoquant ces granulomatoses avant l'introduction de l'anti-TNF α . Certaines de ces granulomatoses comme la maladie de Crohn peuvent être traitées par les anti-TNF α et leur survenue au cours d'un traitement par un agent de cette classe constitue donc un effet paradoxal. Ces granulomatoses aseptiques ont surtout été observées avec l'éta nercept, mais également avec les anticorps monoclonaux anti-TNF α . Les propriétés immunologiques particulières de l'éta nercept ont été avancées pour expliquer ces événements intercurrents.

mots-clés

Agents anti-TNF α
Effets paradoxaux
Granulome épithélioïde

Parmi les effets paradoxaux des agents anti-TNF α , ont été observées certaines affections dont la lésion histopathologique est représentée par un granulome épithélioïde. Il s'agit d'affection granulomateuse aseptique⁽¹⁾. Sont abordées ici ces pathologies granulomateuses aseptiques survenant au cours des traitements anti-TNF α , sarcoïdose et maladie de Crohn principalement, en excluant volontairement les affections granulomateuses septiques (mycobactéries, histoplasmoses et autres infections opportunistes apparentées) soulevant des questions différentes. Rappelons que la lésion histopathologique commune à ces réactions granulomateuses aseptiques est la présence d'un granulome épithélioïde. Celui-ci est caractérisé par la présence de cellules géantes multinucléées et de cellules épithélioïdes et correspond à une réaction inflammatoire chronique (*Figure 1*).

Pour parler d'effet paradoxal, il faut que le patient recevant l'agent anti-TNF α pour une pathologie rhumatismale inflammatoire chronique n'ait aucune manifestation clinique de l'affection granulomateuse et que celle-ci apparaisse après une exposition d'une durée variable à cet anti-TNF α . Il faut d'autre part que l'anti-TNF α soit susceptible de traiter l'affection granulomateuse en question. Cela est parfaitement illustré par les cas de maladies de Crohn survenant chez des patients recevant un anti-TNF α , l'entéropathie inflammatoire apparaissant sous ce traitement alors que le patient n'avait aucun signe digestif avant de l'avoir reçu. La situation est cependant plus discutable avec la sarcoïdose pour laquelle les anti-TNF α n'ont pas d'indication validée pour l'instant.

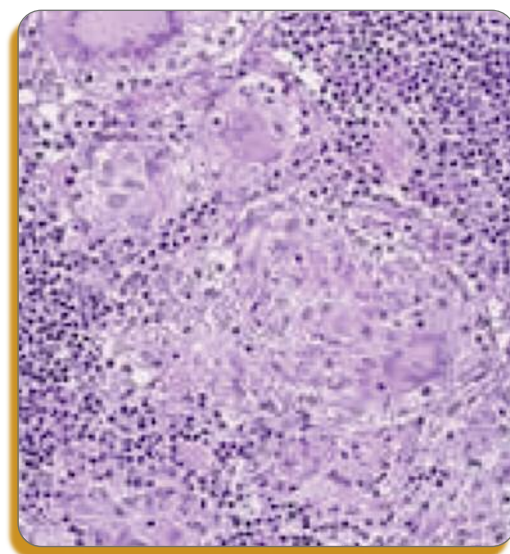


Figure 1 : Histologie d'un granulome épithélioïde sarcoidosique.

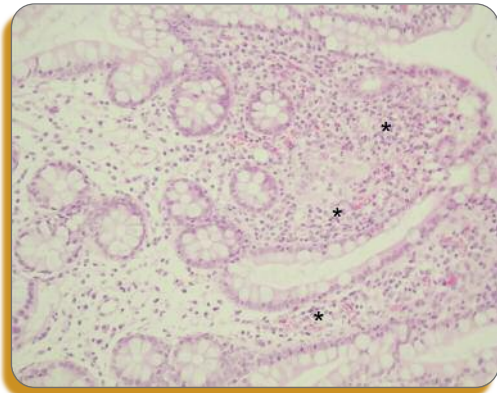


Figure 2 : Biopsie colique chez un patient ayant une spondylarthrite ankylosante et développant une maladie de Crohn sous infliximab. Mise en évidence de granulomes épithélioïdes (*).

Auteur (référence)	Nombre de cas	Pathologie ayant justifié l'anti TNF α	Anti TNF α	Signes cliniques	Attitude adoptée et évolution
Ruemmele (3)	1	AJI	ETA	Douleurs abdominales, diarrhée	Arrêt ETA. Mise sous IFX
Wiegeling (4)	1	AJI	ETA	Rectorragies, douleurs abdominales	Arrêt ETA. Mise sous ETA
Dallachio (5)	8	AJI	ETA	Douleurs abdominales, diarrhée, anorexie, abcès	Arrêt ETA. Mise sous IFX dans 6 cas
Oh J (6)	1	RP	ETA	Diarrhée, rectorragies, douleurs abdominales	Poursuite ETA, mise sous mésalazine
Ahmad (7)	1	Pso	ETA	Douleur abdominales, diarrhée	Arrêt ETA. Mise sous ADA + mésalazine
Song (8)	3	AS	ETA	Diarrhée, douleurs abdominales	Arrêt ETA, mise sous mésalazine + corticoïdes + IFX dans 1 cas
Yazisiz (9)	1	SA	ETA	Rectorragies, diarrhée, douleurs abdominales	Arrêt ETA. Mise sous corticoïdes + mésalazine
Fouache (10)	4	SA	3 ETA, 1 IFX	Douleurs abdominales, rectorragies	ND
Haroui (11)	1	SA	ETA	Douleurs abdominales, diarrhée	Arrêt ETA, mise sous corticoïdes + IFX
Toussiot (12)	12	10 SA, 2 AJI	10 ETA, 2 IFX	Douleur abdominales, diarrhée	Changement d'anti TNF α : ETA pour IFX ou IFX pour ADA

Tableau 1 : Survenue d'une maladie de Crohn au cours d'un traitement par anti-TNF α . Données de la littérature (ETA : étanercept ; IFX : infliximab ; ADA : adalimumab ; AJI : arthrite juvénile idiopathique ; SA : spondylarthrite ankylosante ; RP : rhumatisme psoriasique).

Enfin, on distingue parmi les anti-TNF α les anticorps monoclonaux et le récepteur soluble p75. Ces molécules diffèrent au plan de leurs propriétés immunologiques, de la survenue de certaines complications ou de leur efficacité dans certaines pathologies. Ainsi, l'étanercept n'est pas actif dans la maladie de Crohn, pathologie granulomateuse, alors qu'il n'est que faiblement associé au risque d'activation d'une tuberculose latente, à l'inverse des anticorps monoclonaux. Ces caractéristiques ont un intérêt pour discuter des mécanismes conduisant à ces granulomatoses induites.

Survenue d'une maladie de Crohn au cours d'un traitement par agent anti- TNF α

Les anticorps monoclonaux anti-TNF α ont démontré leur efficacité dans la maladie de Crohn, à l'inverse de l'étanercept. Dans les spondylarthrites et à partir d'une analyse rétrospective portant sur les données des essais cliniques pivots, il a été montré que des poussées de maladie de Crohn pouvaient survenir sous anti-TNF α , et notamment lorsque les patients recevaient l'étanercept⁽²⁾. Plusieurs cas cliniques de maladie de Crohn ont été rapportés chez des patients présentant une spondylarthropathie (SpA), une spondylarthrite ankylosante (SA), un rhumatisme psoriasique (RP) ou une arthrite juvénile idiopathique (AJI) traités par agent anti-TNF α , le plus souvent l'étanercept⁽³⁻¹²⁾. Ces patients développaient des signes digestifs (douleur abdominales, diarrhée, rectorragies) alors

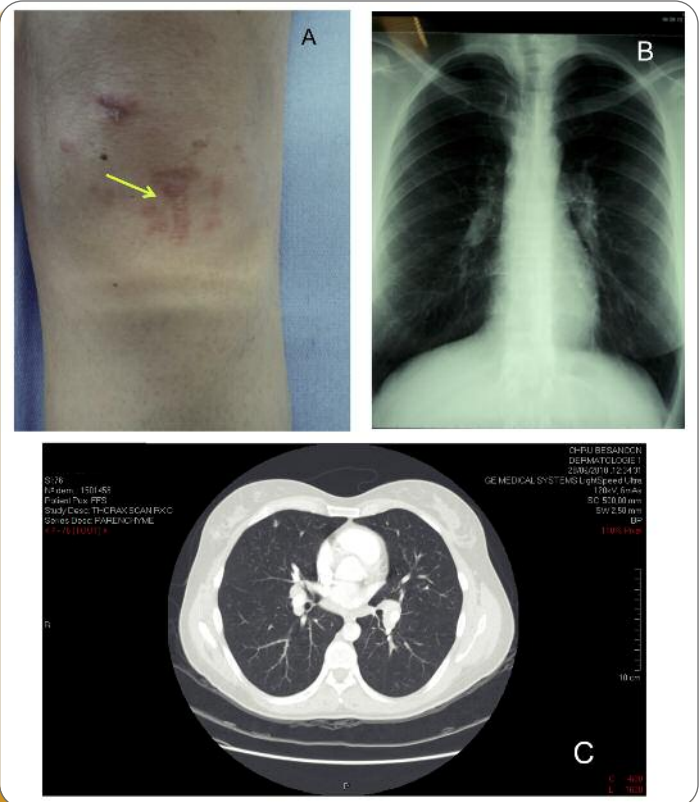
qu'ils n'avaient aucun trouble de ce type avant l'introduction de l'anti-TNF α . La coloscopie et les biopsies ont permis dans ces cas de conclure à une maladie de Crohn, avec la mise en évidence d'un granulome épithélioïde (**Figure 2**), ou à une entéropathie inflammatoire proche.

La littérature signale 33 observations de ce type : 19 SA, 12 AJI, 1 RP et 1 patient présentant un psoriasis isolé (**Tableau 1**)⁽³⁻¹²⁾. Trente patients recevaient de l'étanercept et 3 de l'infliximab. Ils présentaient tous des signes digestifs ayant conduit à la réalisation d'une coloscopie. Le traitement a été stoppé dans tous les cas, avec mise en place d'un traitement spécifique de l'entéropathie (corticoïdes, mésalazine) et/ou passage à un anticorps monoclonal anti-TNF α (infliximab ou adalimumab), conduisant à une amélioration des signes digestifs. Dans 2 cas, l'étanercept a été réintroduit, entraînant alors une rechute de la maladie de Crohn.

Survenue d'une sarcoidose au cours d'un traitement par agent anti-TNF α

À l'inverse de la maladie de Crohn, les agents anti-TNF α ne bénéficient pas d'une autorisation de mise sur le marché pour la sarcoidose. Toutefois, le TNF α participant à la formation du granulome épithélioïde, il existe un rationnel pour l'utilisation des agents ciblant le TNF α dans cette granulomatose. Sur la base de ce rationnel, les agents anti-TNF α ont été proposés dans certaines formes cliniques de sarcoidose rebelles et réfractaires aux traitements conventionnels. Ces observations de sarcoidose traitée par anti-TNF α ont fait l'objet d'une revue

générale dans un précédent dossier de la présente revue⁽¹³⁾ et dans une mise au point récente⁽¹⁴⁾. Il s'agissait de cas cliniques isolés ou de petites séries de patients traités en ouvert. Ces observations rapportaient ainsi une certaine efficacité de l'agent anti-TNF α (infliximab ou étanercept) sur des atteintes cutanées, neurologiques centrales ou articulaires. Ces données en ouvert ont ainsi suscité la mise en place d'essais cliniques randomisés avec un groupe placebo. L'essai le plus important a été conçu pour évaluer l'efficacité de l'infliximab sur les formes pulmonaires de sarcoïdose. Si certains résultats sont significatifs (amélioration de la capacité vitale), ils sont néanmoins discrets, soulevant la question de leur pertinence clinique⁽¹⁵⁾. Un autre essai contrôlé a évalué l'efficacité de l'étanercept dans les formes ophtalmologiques de la sarcoïdose, sans démonstration d'un effet significatif⁽¹⁶⁾. Ainsi, il n'est actuellement pas démontré que les anti-TNF α , anticorps monoclonaux et récepteur soluble, ont un impact favorable sur les manifestations cliniques de la sarcoïdose. La littérature récente rapporte parallèlement de nombreux cas de survenue paradoxale d'une sarcoïdose chez des patients recevant des anti-TNF α (Figures 3). Nous avons été parmi les premiers à rapporter un tel évènement au cours d'un traitement anti-TNF α ⁽¹⁷⁾. La mise au point récente sur ce sujet colligeait 28 observations (14) auxquelles il faut en ajouter 5 publiées depuis lors⁽¹⁸⁻²²⁾. Ces 33 cas de sarcoïdoses induites ont été observés avec les 3 agents anti-TNF α : étanercept dans 16 (48.5%) cas, infliximab dans 11 (33.3%) cas et adalimumab dans 6 (18.2%) cas. L'indication de l'anti-TNF α était une polyarthrite rhumatoïde (PR ; n = 14), une SpA (n = 15 ; SA : n = 8 ; RP : n = 6 ; SpA indifférenciée : n = 1), un syndrome SAPHO (n = 1) et une AJI (n = 1), une maladie de Crohn (n = 1)⁽¹⁹⁾ et un psoriasis isolé (n = 1)⁽²⁰⁾. Le délai entre le début du traitement anti-TNF α et la survenue ou le diagnostic de sarcoïdose était de 20 mois (extrêmes : 1-60 mois). Dans 3 cas, il s'agissait d'une sarcoïdose cutanée pure et dans les 30 autres d'une sarcoïdose systémique. Une atteinte thoracique (ganglionnaire et éventuellement pulmonaire) était présente dans 28 (85%) cas, une atteinte cutanée spécifique dans 9 (27%) autres et une atteinte ophtalmologique dans 4 (12%) observations. Dans 29 cas, l'anti-TNF α été arrêté ; dans le dernier, l'étanercept a été poursuivi malgré l'atteinte systémique. Une corticothérapie générale a été prescrite chez 14 patients (42% des sarcoïdoses systémiques). Dans la grande majorité des cas l'évolution a été partiellement ou complètement favorable après arrêt de l'anti-TNF α et/ou sous corticothérapie. Dans 2 observations, les manifestations cliniques de la sarcoïdose ont persisté malgré l'arrêt de l'anti-TNF α . La réintroduction d'un autre (infliximab pour étanercept ou étanercept pour adalimumab) anti-TNF α ne s'est accompagnée d'une rechute que dans 1 seul (adalimumab après arrêt de l'étanercept) des 4 cas dans lesquels elle a été effectuée⁽¹⁴⁾.



Figures 3 : Patiente suivie pour polyarthrite rhumatoïde et traitée par adalimumab, développant des modifications des cicatrices (A : scar [flèche]) et des adénopathies hilaires (B et C) correspondant à une sarcoïdose cutanée et ganglionnaire.

Autres granulomatoses aseptiques et évolution des nodules rhumatoïdes au cours des traitements par agents anti-TNF α

A côté de ces cadres pathologiques bien différenciés, il a été observé diverses réactions granulomateuses non septiques : hépatite granulomateuse⁽²³⁾, uvéite granulomateuse, réactions cutanées granulomateuses telles que dermatose interstitielle granulomateuse et granulome annulaire^(1, 24).

Il faut également signaler la possibilité d'une évolution des nodules rhumatoïdes sous agent anti-TNF α . Au plan histologique, le nodule rhumatoïde n'est pas constitué d'un granulome, mais son organisation s'en rapproche. Ainsi, certains auteurs n'ont pas constaté d'influence des agents anti-TNF α sur les nodules sous-cutanés⁽²⁵⁾, alors que d'autres ont signalé l'apparition ou la progression de tels nodules sous ces traitements⁽²⁶⁾. Nous avons colligé avec le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI) une série de 10 observations de nodules rhumatoïdes pulmonaires apparus sous anti-TNF α ⁽²⁷⁾.

Discussion

Ces pathologies granulomateuses aseptiques survenant sous agent anti-TNF α sont très diverses mais les plus caractéristiques et peut être les plus fréquentes sont représentées par les cas de maladie de Crohn et les sarcoïdoses. Ces pathologies granulomateuses induites soulèvent la question de la responsabilité de l'agent anti-TNF α dans leur survenue. La chronologie entre l'exposition à l'anti-TNF α et l'apparition de la pathologie granulomateuse, ainsi que sa régression (le plus souvent) à l'arrêt de l'anti-TNF α sont des arguments en faveur d'une relation de causalité. Ces pathologies induites ont été majoritairement observées sous étanercept, mais non exclusivement. Ces constatations ont fait discuter le rôle de certaines propriétés immunologiques particulières de cet anti-TNF α dans le déclenchement de ces granulomatoses ⁽²⁶⁾. L'étanercept, récepteur soluble p75 du TNF α , possède certaines propriétés biologiques qui le différencie des anticorps monoclonaux, infliximab et adalimumab : ils ont des différences d'affinité et de clairance ; l'infliximab induit une lyse cellulaire par des mécanismes de cytotoxicité dépendante du complément à l'inverse de l'étanercept ; l'infliximab induit une apoptose des cellules monocytaires et de certains lymphocytes ; l'étanercept est un récepteur soluble qui neutralise le TNF α soluble et se fixe avec une affinité réduite au TNF α membranaire, à l'inverse de l'infliximab ; l'étanercept fixe la lymphotoxine contrairement à l'infliximab ; l'infliximab inhibe les signaux transduits par chaque récepteur membranaire (p55 et p75) alors que l'étanercept respecte en partie la voie du récepteur p75 ; enfin, l'infliximab inhibe l'expression d'IFN α contrairement à l'étanercept (et l'IFN α participe à la formation du granulome). Il a ainsi été proposé que l'étanercept préserverait en partie les mécanismes conduisant à la formation du granulome, expliquant l'inefficacité de cet agent dans la maladie de Crohn et les formes rebelles de sarcoïdose. Toutefois, certaines granulomatoses ont été observées sous infliximab ou adalimumab.

D'autre part, les observations de Crohn survenant sous anti-TNF α sont à rapprocher des constatations de poussées de maladies inflammatoires chroniques intestinales durant les essais cliniques des agents anti-TNF α dans la SA : en effet, selon ces données, l'incidence de poussées ou de nouveaux

cas de MICI est plus élevée sous étanercept (2.2/100 patient-année) comparativement aux groupes placebo (1.3/100 patient-année) ou infliximab (0.2/100 patient-année) ⁽²⁾.

Une explication alternative à ces granulomatoses paradoxales serait qu'elles surviendraient sur des terrains prédisposés : l'association SA-sarcoïdose est signalée dans la littérature, tout comme celle avec la PR. Une atteinte inflammatoire digestive infra-clinique est classiquement associée aux SpA. Sur ces terrains, l'agent anti-TNF α jouerait le rôle de facteur précipitant (ou révélateur d'une maladie qui serait latente). Il est d'ailleurs à noter que les cas de Crohn sous anti-TNF α ont été observés chez des patients atteints de SpA, et non de PR.

Conclusion

D'authentiques sarcoïdoses ou maladies de Crohn peuvent survenir chez des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique et traités par anti-TNF α . Ces pathologies induites et véritablement paradoxales posent le problème de leur diagnostic (diagnostic d'adénopathies hilaires ou d'une opacité thoracique chez un sujet sous anti-TNF α , pouvant faire suspecter une pathologie tumorale ou infectieuse ; diagnostic de douleurs abdominales, d'une diarrhée et de rectorragies chez un sujet sous anti-TNF α soulevant les mêmes questions), mais également de la conduite à tenir. Le plus souvent, devant la survenue de telles affections, l'anti-TNF α est stoppé, permettant l'amélioration/résolution de la symptomatologie. Certains auteurs ont procédé à un changement d'anti-TNF α (passage de l'étanercept à l'infliximab ou de l'infliximab à l'adalimumab). Dans ces cas de granulomatoses aseptiques induites, la reprise ou le changement d'anti-TNF α se discutera au cas par cas, selon la pathologie induite, sa sévérité et son expression clinique. Enfin, ces affections granulomateuses survenant sous anti-TNF α doivent être désormais connues du clinicien, même si elles sont peu fréquentes, et s'ajoutent à la liste des événements indésirables de cette classe thérapeutique. ■

Conflits d'intérêts : L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt à déclarer

RÉFÉRENCES

- 1- Toussiot E, Bertolini E, Wendling D. Survenue d'affections granulomateuses sous agents anti-TNF. *Synoviale* 2008 ; n°167 : 14-20.
- 2- Braun J, Baraliakos X, Listing J, et coll. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007 ; 57 : 639-47.
- 3- Ruemmele FM, Prieur AM, Talbotec C, Goulet O, Schmitz J. Development of Crohn disease during anti-TNF therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2004 ; 39 : 203-6.
- 4- Wiegering V, Morbach H, Dick A, Girschick HJ. Crohn's disease during etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis : a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2010 ; 30 : 801-4.
- 5- Dallochio A, Canioni D, Ruemmele F, et coll. Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept : a french retrospective study. *Rheumatology* 2010 ; 49 : 1694-8.
- 6- Oh J, Arkfeld DG, Horwitz DA. Development of Crohn's disease in a patient taking etanercept. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 752-3.
- 7- Ahmad K, Rogers S. Development of Crohn disease in a patient on etanercept for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007 ; 157 : 396.
- 8- Song I, Appel H, Haibel H, et coll. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 532-6.
- 9- Yazisiz V, Avci AB, Erbasan F, et coll. Developement of Crohn's disease following anti-tumour necrosis factor therapy (etanercept). *Colorectal Dis* 2008 ; 10 : 953-4.
- 10- Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, et coll. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondylarthropathies : a retrospective study. *Rheumatology* 2009 ; 48 : 761-4.
- 11- Haraoui B, Krenelbaum M. Emergence of Crohn's disease during treatment with the anti-tumor necrosis factor agent etanercept for ankylosing spondylitis : possible mechanism of action. *Semin Arthritis Rheum* 2009 ; 39 : 176-81.
- 12- Toussiot E. Development of Crohn's disease during anti-TNF therapy for spondylarthritis. A case series. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 (Suppl 3) : 266-7.
- 13- Toussiot E. Agents anti-TNF et sarcoidose. *Réflexions Rhumatologiques* 2008 ; n°112 : 351-5.
- 14- Toussiot E, Pertuiset E. Agents anti-TNF et sarcoidose. *Rev Med Interne* 2010 ; 31 : 828-37.
- 15- Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et coll. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 795-802.
- 16- Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis : results of a double blind randomized trial. *Chest* 2005 ; 128 : 1062-7.
- 17- Toussiot E, Pertuiset E, Wendling D. Sarcoidosis occurring during anti-TNF treatment for inflammatory rheumatic diseases : report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 471-5.
- 18- Kanellopoulou T, Filiotou A, Kranidioti H, Dourakis SP. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with anti-TNF factors. A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010 ; Oct 23 [Epub ahead of print].
- 19- Takahashi H, Kaneta K, Homma M, et coll. Sarcoidosis during infliximab therapy for Crohn's disease. *J Dermatol* 2010 ; 37 : 471-4.
- 20- Izzi S, Francesconi F, Visca P, et coll. Pulmonary sarcoidosis in a patient with psoriatic arthritis during infliximab therapy. *Dermatol Online J* 2010 ; 16 : 16.
- 21- Shin JI, Kim DS. Development of sarcoidosis during anti TNF treatment : what is the mechanism ? *Clin Exp Rheumatol* 2009 ; 27 : 1054.
- 22- Massara A, Cavazzini L, LA Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy : a new class effect paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008 ; 26 : 471-5.
- 23- Farah M, Al Rashidi A, Owen DA, Yoshida EM, Reid GD. Granulomatous hepatitis associated with etanercept therapy. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 349-51.
- 24- Flendrie M, Vissers WHPM, Creemers MCW, De Jong EMGJ, Van de Kerkhof PCM, Van Riel PLCM. Dermatological conditions during TNF blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis : a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005 ; 7 : R666- R676.
- 25- Kaiser MJ, Bozonnat MC, Jorgensen C, Daurès JP, Sany J. Effect of etanercept on tenosynovitis and nodules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 559-60.
- 26- Mackley CL, Ostrov BE, Ioffreda MD. Accelerated cutaneous nodulosis during infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004 ; 10 : 336-8.
- 27- Toussiot E, Berthelot JM, Pertuiset E, et coll. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis under TNF blocking agent : a series of 11 cases. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 2421-7.
- 28- Furst D, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists : different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006 ; 36 : 159-67.

RÉFÉRENCES de l'article de la page 7

Survenue d'un psoriasis sous anti-TNF α

- 1- Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, et coll. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab : a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease ? *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 829-34.
- 2- Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy : clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010 ; 40 : 233-40.
- 3- Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et coll. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 209-15.
- 4- Pérez-Zafra B, Dauden E, Gómez-Reino JJ, Carmona L. Is psoriasis a complication of anti-TNF treatment ? *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (Suppl) : S781.
- 5- Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et coll. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 135-43.
- 6- de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, et coll. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-[alpha] inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007 ; 143 : 223-31.
- 7- Aeberli D, Seitz M, Juni P, Villiger PM. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2005 ; 44 : 172-5.
- 8- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 496-509.
- 9- Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy : a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008 ; 59 : 996-1001.

Survenue d'une uvéite sous anti-TNF α

STEPHAN PAVY

Service de Rhumatologie, Hôpital Universitaire de Bicêtre,
Le Kremlin Bicêtre Cedex

résumé

L'uvéite est une manifestation fréquente au cours des spondylarthrites qui touchera près d'un patient sur deux diagnostiqués. Plusieurs études ont démontré que tous les anti-TNF α permettaient de réduire l'incidence de cette manifestation ophtalmologique au cours de ce rhumatisme inflammatoire. L'expérience du traitement par les ophtalmologistes des uvéites réfractaires aux immunosuppresseurs conventionnels montre qu'il existe une différence d'efficacité entre les anticorps monoclonaux et le récepteur soluble du TNF α en faveur des premiers. Cette différence d'efficacité doit-elle induire le choix du traitement anti-TNF α en cas d'antécédent d'uvéite ou en cas de survenue d'un épisode sous traitement ?

mots-clés

Uvéite
Rhumatisme inflammatoire
Anti-TNF α

Uvéite antérieure aiguë : histoire naturelle au cours des spondylarthrites

Uvéite est le terme général pour désigner l'inflammation du tractus uvéal, tunique moyenne de l'œil, qui comprend l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. La classification de l'International Uveitis Study Group ⁽¹⁾ différencie les types d'uvéite selon le siège anatomique des lésions, la durée d'évolution et la latéralité de l'atteinte. Selon différentes études réalisées dans les pays industrialisés, la prévalence de l'uvéite est d'environ 0.1%, soit 10 à 100 cas pour 100 000 habitants. Quarante pour cent des uvéites sont associées à une maladie systémique sous-jacente ⁽²⁾. Les autres causes sont dominées par les infections, notamment les infections virales à HSV et VZV. Les spondylarthrites constituent la première étiologie associée aux uvéites antérieures aiguës, représentant 35% à 50% des cas selon les séries issues de centres universitaires de référence.

Au cours des spondylarthrites, l'uvéite antérieure aiguë est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente. Une revue systématique de la littérature estime cette prévalence à 32.7% sur une population cumulée de 29877 patients, non traités par anti-TNF α pour plus de 90% d'entre eux, alors que la durée moyenne d'évolution de la spondylarthrite était de 17.7 ans ⁽³⁾. Ce travail montre que la prévalence des uvéites augmente avec la durée d'évolution de la maladie et que près d'1 patient sur 2 atteints de spondylarthrite aura au moins 1 épisode d'uvéite au cours de sa vie. Cette même étude rapporte que la prévalence des uvéites est relativement similaire pour les différentes spondylarthrites : 33.2% pour la spondylarthrite ankylosante, 25.1% pour le rhumatisme psoriasique, 36.9% pour les arthrites associées aux MICI et 25.6% pour les arthrites réactionnelles. L'uvéite antérieure au cours des spondylarthrites est fréquemment récurrente : dans plus de 50% des cas, cette manifestation récidive au cours de l'histoire naturelle et 1/3 des patients concernés rapportent au moins 5 épisodes ⁽⁴⁾.

Traitement des uvéites par les anti-TNF α

Plusieurs études ophtalmologiques rapportent l'expérience de traitements par anti-TNF α en cas d'uvéites résistantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs conventionnels. Il s'agit de groupes de patients présentant des uvéites

associées à différentes maladies systémiques et dans de rares cas liées aux spondylarthrites.

Une étude ouverte prospective rapporte ainsi l'efficacité de l'infliximab chez 24 des 31 patients atteints d'uvéite⁽⁵⁾ et plusieurs études similaires sont actuellement en cours avec l'adalimumab dont une étude randomisée contrôlée. Une étude rétrospective rapporte le traitement de 22 malades souffrant d'uvéite avec une différence d'efficacité entre etanercept et infliximab⁽⁶⁾. À un an, tous les patients traités par infliximab bénéficiaient d'une amélioration de l'inflammation oculaire alors que tel n'était pas le cas pour 2/3 des malades traités par etanercept. Aussi, les ophtalmologistes préconisent actuellement l'utilisation d'un anticorps monoclonal du TNF α (adalimumab, infliximab) pour le traitement des formes réfractaires d'uvéite plutôt que l'utilisation du récepteur soluble du TNF α (etanercept).

Si aucune étude prospective n'a été effectuée pour évaluer spécifiquement l'efficacité des différents anti-TNF α pour le traitement des uvéites liées aux spondylarthrites, nous disposons des données d'incidence de cette manifestation au cours des essais cliniques pivots de ces molécules pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante. Une analyse post-hoc rapporte le taux incident d'épisodes d'uvéite dans les essais contrôlés de l'etanercept contre placebo ou contre sulfasalazine⁽⁷⁾. Ce taux est significativement diminué pour les groupes de patients traités par etanercept par rapport aux groupes de malades traités par placebo (8.6 versus 19.3 épisodes/100 patient-années). Cette analyse ne mettait pas en évidence de différence au sein de l'étude comparant etanercept et sulfasalazine.

De la même façon, l'analyse issue de l'essai Rhapsody⁽⁸⁾ rapporte une différence statistiquement significative entre le groupe traité par adalimumab (7.4 épisodes/100 patient-années) et le groupe placebo (15 épisodes/100 patient-années). Enfin, dans une revue systématique de la littérature publiée en 2005, Braun et al.⁽⁹⁾ rapportent une diminution du taux incident d'uvéite dans les groupes de malades traités par anti-TNF α -infliximab et etanercept- comparé aux groupes traités par placebo (6.8/100 versus 15.6/100 patient-années). Sans être statistiquement significatif, le taux incident calculé pour l'infliximab (3.4/100 patient-années) apparaît inférieur au taux calculé pour l'etanercept (7.9/100 patient-années). L'ensemble de ces données indiquent que les poussées d'uvéites sont moins fréquentes mais peuvent survenir au cours d'un traitement par anti-TNF α , rappelant l'absence de corrélation entre l'activité rhumatologique de la spondylarthrite et la survenue d'une poussée d'uvéite.

Si ces analyses ne permettent pas d'affirmer une différence d'efficacité entre anticorps et récepteur soluble au sein des anti-TNF α , 2 études rétrospectives monocentriques, plus criti-

quables au plan méthodologique, doivent être prise en considération^(10, 11). Dans ces études, qui incluent seulement 46 et 19 patients traités par anti-TNF α pour leur spondylarthrite, les auteurs notent une diminution significative des épisodes d'uvéite chez les patients ayant déjà souffert de poussées lors de l'instauration d'un traitement par infliximab ou adalimumab alors que le nombre de poussées était au moins aussi important malgré l'introduction de l'etanercept.

Cas d'uvéites induit par les anti-TNF α ?

Plusieurs cas d'uvéite et de scléro-uvéite bruyantes chez des patients atteints de rhumatismes inflammatoires traités par anti-TNF α ont été publiés. Ainsi, l'équipe d'ophtalmologie de l'hôpital Cochin a rapporté la survenue d'une uvéite antérieure aiguë atypique chez un patient traité par etanercept depuis 5 mois pour une spondylarthrite ankylosante⁽¹²⁾. Le caractère bilatéral, la présence d'un œdème maculaire cystoïde et la résistance au traitement par corticothérapie locale et générale ont fait suspecter un lien de causalité entre le traitement par etanercept et la survenue de cet épisode.

L'équipe d'ophtalmologie de Caen a également notifié 2 cas de sclérite nodulaire survenant chez des patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et traitées par etanercept⁽¹³⁾.

Plusieurs autres cas d'uvéite paradoxale survenant sous anti-TNF α , alors que le rhumatisme inflammatoire chronique était bien contrôlé au plan articulaire, ont été publiés depuis 2003. Ces observations d'atteinte ophtalmologique faisant suspecter un potentiel inducteur du traitement anti-TNF α , les données concernant la survenue d'épisode d'uvéite de 2 registres de pharmacovigilance ont été analysées⁽¹⁴⁾. Les auteurs de cette étude ont collecté les cas d'uvéites survenant au cours d'un traitement par anti-TNF α déclarés spontanément à l'un des centres avant 2006. Sur un total de 59 cas répertoriés, 43 étaient associés à un traitement par etanercept, 14 à un traitement par infliximab et 2 à un traitement par adalimumab. Ces épisodes ophtalmologiques survenant plus fréquemment sous etanercept que sous infliximab avec un odds ratio estimé entre 3.3 et 5.5, les auteurs considèrent le potentiel inducteur d'uvéite de l'etanercept comme vraisemblable sans pouvoir l'affirmer de façon certaine. Néanmoins, l'interprétation de ces données doit être prise avec beaucoup de précautions. La qualité de ces registres ne permettait pas d'identifier le rhumatisme inflammatoire chronique sous-jacent dans tous les cas. Aussi, des cas d'uvéite peuvent correspondre uniquement à des épisodes ophtalmologiques rentrant dans l'histoire naturelle de la maladie sous-jacente et ces données ne témoignent que de la différence d'efficacité entre anticorps monoclonal et récepteur soluble du TNF α . Enfin, il faut rappeler qu'il n'existe pas d'explication physiologique au mécanisme

potentiellement inducteur car, compte tenu de leur poids moléculaire, aucun des traitements anti-TNF α ne peut franchir la barrière hémato-encéphalique et pénétrer en endoculaire en l'absence d'inflammation préalable.

Ainsi, au vu des données actuelles de la littérature, l'hypothèse d'épisodes d'uvéite directement imputables aux anti-TNF α me paraît improbable.

Quelle attitude thérapeutique adoptée en cas de survenue d'une uvéite chez un patient traité par anti-TNF α ?

L'existence d'une différence d'efficacité entre les anticorps monoclonaux et le récepteur soluble du TNF α pour le traitement des uvéites réfractaires aux immunosuppresseurs conventionnels doit logiquement conduire à choisir les premiers à l'initiation d'une biothérapie chez un patient atteint d'une spondylarthrite qui par ailleurs souffre d'épisodes récurrents

d'uvéite. *A contrario*, 1 ou 2 épisodes sans gravité d'uvéite précédant l'initiation d'une biothérapie ne me paraissent pas suffisants pour influencer sur le choix de la molécule anti-TNF α . En effet, rappelons qu'une diminution de la récurrence des épisodes d'uvéite est également attendue avec l'etanercept.

La survenue sous traitement anti-TNF α , quelle que soit la molécule, d'un épisode non compliqué ou de 2 épisodes résolutifs et de courte durée distants de plus d'1 an, ne doit pas conduire à une modification du traitement si, par ailleurs, la symptomatologie rhumatologique est bien contrôlée et la tolérance satisfaisante. En revanche, la survenue d'un épisode d'uvéite ne cédant pas sous traitement corticoïde ou récidivant précocement chez un patient traité par etanercept doit faire discuter en collaboration avec l'ophtalmologue le recours à un anticorps monoclonal du TNF α . ■

Conflits d'intérêts : Honoraires pour interventions ponctuelles ou projets rédactionnels : Abbott, Pfizer, Schering Plough, Weyth, MSD, BMS, Roche Schugai.

RÉFÉRENCES

- 1- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 103 (2) : 234-5.
- 2- Banares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (2) : 358-70.
- 3- Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies : a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (7) : 955-9.
- 4- Brophy S, Pavy S, Lewis P, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis : genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol* 2001; 28 (12) : 2667-73.
- 5- Suhler EB, Smith JR, Giles TR, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis : 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol* 2009; 127 (6) : 819-22.
- 6- Galor A, Perez VL, Hammel JP, et al. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006; 113 (12) : 2317-23.
- 7- Sieper J, Koenig AS, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (5) : 696-701.
- 8- Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis : results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (5) : 696-701.
- 9- Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (8) : 2447-51.
- 10- Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy : a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (12) : 1631-4.
- 11- Cobo-Ibanez T, del Carmen Ordonez M, Munoz-Fernandez S, et al. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis ? *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (5) : 731-2.
- 12- Monnet D, Moachon L, Dougados M, et al. Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2 : 393-7.
- 13- Le Garrec J, Marcelli C, Mouriaux F. Can tumor necrosis factor inhibitors induce sclero-uveitis ? *J Fr Ophtalmol* 2009; 32 (7) : 511-6.
- 14- Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis ? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (10) : 3248-52.

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

EFFET PARADOXAUX DES ANTI-TNF α

Réponses :

1 : Réponses exactes : B, D et F.

Commentaires : le méthotrexate n'exerce aucun effet protecteur dans ce contexte. L'etanercept, l'infliximab et l'adalimumab peuvent tous les 3 entraîner la survenue paradoxale d'un psoriasis, même si une étude de registre (mais pas une autre) conclut que le risque serait plus important avec le dernier. L'arrêt du traitement anti-TNF α n'est le plus souvent pas justifié, en raison d'une part de la modicité de l'atteinte cutanée, d'autre part et surtout de l'effet bénéfique de la biothérapie sur le rhumatisme inflammatoire. En règle, l'arrêt du traitement anti-TNF α s'accompagne d'une disparition ou d'une amélioration des lésions cutanées. Le risque cancérigène de la photothérapie est très faible chez ces patients par définition vierges de cette technique. Les anti-TNF α maintiendraient les cellules dendritiques plasmacytoïdes dans un état immature et ipso facto leur capacité à produire de l'IFN α .

2 : Réponses exactes : C et D.

Commentaires : le granulome épithélioïde est constitué de cellules géantes multinucléées et épithélioïdes, agencées en cercle autour d'une couronne lymphocytaire et d'une fibrose. L'etanercept n'est pas actif dans la maladie de Crohn, à l'inverse des anticorps monoclonaux anti-TNF α . Si certains essais ouverts suggèrent l'efficacité des anti-TNF α sur les différentes manifestations cliniques de la sarcoïdose, tel n'est pas le cas des essais contrôlés (sur les manifestations pulmonaires avec l'infliximab et les atteintes ophtalmologiques avec l'etanercept). Les sarcoïdoses induites par un anti-TNF α en imposent l'arrêt et la reprise d'une autre molécule de cette classe thérapeutique se discute au cas par cas selon les manifestations cliniques et leur sévérité, et ce après un certain délai. En général, les manifestations de maladie de Crohn persistent et imposent la mise en place d'un traitement spécifique et/ou passage à un anticorps monoclonal anti-TNF α (notamment si l'etanercept est en cause).

3 : Réponses exactes : A, D, F et G.

Commentaires : Au cours des spondylarthrites, l'uvéite antérieure aiguë est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente : une revue systématique de la littérature estime cette prévalence à 32.7% sur une population cumulée de 29877 patients. La prévalence des uvéites augmente avec la durée d'évolution de la maladie et près d'1 patient sur 2 aura au moins 1 épisode d'uvéite au cours de sa vie. Il n'existe pas de corrélation entre l'activité rhumatologique de la spondylarthrite et la survenue d'une poussée d'uvéite. Plusieurs études démontrent que tous les anti-TNF α permettent de réduire l'incidence de cette manifestation ophtalmologique au cours de ce rhumatisme inflammatoire. L'expérience du traitement par les ophtalmologistes des uvéites réfractaires aux immunosuppresseurs conventionnels montre effectivement qu'il existe une différence d'efficacité entre les anticorps monoclonaux et le récepteur soluble du TNF α en faveur des premiers. Au vu des données actuelles de la littérature, l'hypothèse d'épisodes d'uvéite directement imputables aux anti-TNF α paraît improbable, d'autant qu'aucune explication physiologique potentielle ne vient la soutenir. En découlent la proposition G qui est exacte. Toutefois, la survenue d'un épisode d'uvéite ne cédant pas sous traitement corticoïde ou récidivant précocement chez un patient traité par etanercept doit faire discuter en collaboration avec l'ophtalmologue le recours à un anticorps monoclonal du TNF α .

Réparation sur os ostéoporotique

Ostéoporose post-ménopausique et ostéoporose cortisonique

BERNARD CORTET - Département Universitaire de Rhumatologie et EA 4490, Université Lille 2, Lille

résumé

Alors que l'ostéoporose a été à l'origine d'un nombre très conséquent de publications au cours de ces dernières années, très peu d'études ont été consacrées à l'effet de l'ostéoporose sur le processus de réparation tissulaire. La plupart des travaux sont issus de données animales utilisant le modèle de la ratte ovariectomisée. Dans la majorité des études, la fracture est représentée par une ostéotomie fémorale. Ce modèle est imparfait à bien des égards car l'ostéoporose post-ménopausique est une pathologie complexe et multifactorielle. En outre, la réalisation d'une ostéotomie ne correspond pas exactement à la survenue d'une fracture par fragilité osseuse. Eu égard à ces réserves et malgré le caractère discordant de certaines études, il semble exister chez la ratte ovariectomisée un retard de consolidation, associé localement à une diminution de la densité minérale osseuse et à une diminution de la résistance mécanique. Chez l'homme les données sont très éparpillées et confirment le retard de consolidation après fracture du fémur chez les patients âgés comparativement aux sujets jeunes.

Bien que l'ostéoporose soit une maladie caractérisée par la définition par l'existence d'une fragilité osseuse, il est classiquement admis qu'il n'existe pas de retard de consolidation au cours de cette affection. En fait, très peu de publications abordent cette problématique, tout particulièrement dans l'espèce humaine. Les principales données

émanant d'expérimentations animales avec toutes les réserves méthodologiques qu'elles impliquent. Les études effectuées sur le sujet portent de fait essentiellement sur le modèle de la ratte ovariectomisée qui comporte un certain nombre de différences par rapport à ce qu'il en est dans l'espèce humaine. Par ailleurs, l'ostéoporose est une maladie complexe dans laquelle la perte osseuse

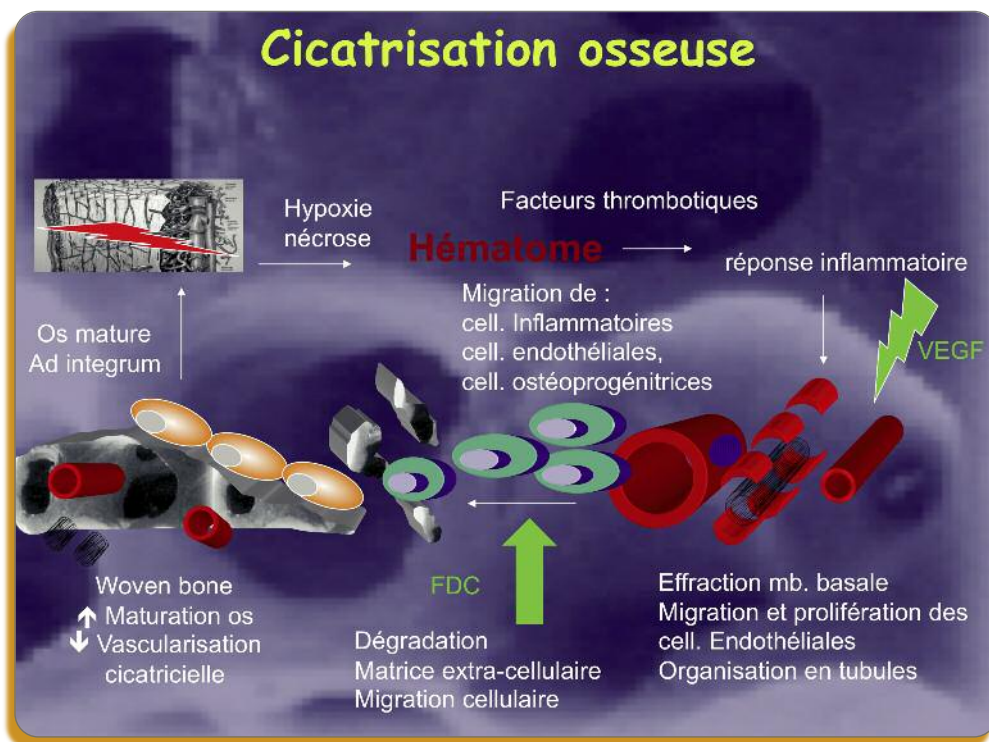


Figure 1 : Les différents intervenants du processus de réparation osseuse après fracture.

post-ménopausique joue un rôle conséquent, encore que bien d'autres facteurs sont également à prendre en considération. En dernier lieu et comme nous allons l'illustrer, les résultats s'avèrent parfois contradictoires.

Dans le domaine de l'ostéoporose cortico-induite et par rapport à la question posée, nous ne disposons quasiment d'aucune étude. Quelques-unes d'entre elles concernent uniquement des données animales.

Les différents éléments intervenant au cours du processus de cicatrisation osseuse après fracture sont rappelés sur la **figure 1**. A des degrés divers, ces différentes étapes peuvent être altérées au cours de l'ostéoporose.

Ostéoporose post-ménopausique

Données animales

Comme indiqué précédemment, la plupart des travaux concernent dans ce domaine la ratte ovariectomisée. D'autre part, et dans la très grande majorité des cas, le modèle de fracture envisagé est une ostéotomie siégeant à la partie médiane du fémur⁽¹⁻¹²⁾.

Kubo et al.⁽¹⁾ ont randomisé une soixantaine de rats femelles Wistar âgés de 7 mois au début de l'étude en 2 groupes : ovariectomie en association avec une alimentation pauvre en calcium et groupe contrôle (sham). Six semaines après l'ovariectomie, l'évaluation radiologique, histologique et biomécanique n'a pas montré de différence flagrante entre les 2 groupes. En revanche, à 12 semaines, il existait chez les rattes ovariectomisées une diminution au site de la fracture de la densité minérale osseuse (DMO) et des altérations histologiques de type ostéoporotique. L'étude de Meyer et al. a porté sur une cohorte conséquente de rats Sprague-

Dawley (SD). Le modèle était comparable à celui de la publication de Kubo et al., à l'exception de l'alimentation pauvre en calcium dans le groupe ovariectomie. En outre, les rats ont été divisés en 3 groupes en fonction de l'âge du sacrifice. Chez les plus jeunes (8 semaines), l'analyse des résultats ne montrait pas de différence entre les 2 groupes en termes de propriétés biomécaniques au site fracturaire. Dans le groupe des rats d'âge intermédiaire (31 semaines), les paramètres biomécaniques étaient comparables dans les 2 groupes 6 semaines après le début de l'étude.

En revanche, lorsque le sacrifice était réalisé à 12 semaines, il existait une diminution des paramètres biomécaniques chez les rattes ovariectomisées. Enfin, en ce qui concerne le 3^{ème} groupe de rats âgés (50 semaines à l'entrée dans l'étude), les auteurs ont noté des perturbations biomécaniques à 24 semaines dans les 2 groupes, plus marquées en cas d'ovariectomie.

Namkung et al.⁽³⁾ ont évalué 34 rats SD plus jeunes (2 mois à l'entrée dans l'étude). Ils ont constaté une réduction de 40% de l'aire du cal en cas d'ovariectomie et une diminution de 23% de la DMO. Par ailleurs, les paramètres biomécaniques étaient profondément perturbés avec notamment une division par 5 de l'énergie nécessaire pour fracturer le cal, une division par 3 du peak failure load (energy required to break the fracture callus) et une division par 2 du stiffness.

Cao et al. ont utilisé une cohorte conséquente de rats SD âgés de 3 mois. Il s'agissait également du modèle de la ratte ovariectomisée. Le but principal de cette étude était d'évaluer l'effet de différents traitements anti-ostéoporotiques (estrogènes, raloxifène, alendronate) sur la consolidation osseuse. Elle comportait néanmoins un groupe sham et un groupe ovariectomie. Les résultats vont à l'encontre des publications antérieures puisque, 6 semaines après l'ovariectomie, le cal était plus

grand que dans le groupe sham. Parallèlement, les propriétés biomécaniques étaient similaires. A 16 semaines, les auteurs ont constaté dans le groupe ovariectomie une diminution de la taille du cal par rapport à ce qu'il en était à 6 semaines. Néanmoins, les paramètres biomécaniques n'étaient pas différents dans le groupe sham et dans le groupe ovariectomie.

Lill et al.⁽⁴⁾ ont travaillé quant à eux sur des brebis qui constituent également un assez bon modèle d'ostéoporose post-ménopausique (n = 14). L'ostéotomie a été effectuée sur le tibia et non pas sur le fémur comme dans les autres travaux. Les auteurs ont pu observer in vivo un retard de l'augmentation du bending stiffness au niveau du cal à 2 semaines chez les brebis ostéoporotiques. De même, le torsional stiffness était diminué de 33% du côté de l'ostéotomie par rapport au côté opposé. Les données ex vivo suggéraient une diminution de 20% du bending stiffness chez les brebis ostéoporotiques.

L'intérêt de Xu et al.⁽⁵⁾ s'est porté sur un certain nombre de facteurs de croissance dans un modèle de ratte ovariectomisée (rats Wistar). Ils ont constaté comme dans bon nombre de travaux antérieurs une réduction de la densité osseuse du côté de l'ostéotomie mais surtout une diminution de l'expression du TGF β à proximité des travées osseuses dans le groupe ovariectomie 3 à 4 semaines après la fracture. De même, la taille du soft callus était réduite en cas d'ovariectomie. En revanche, l'expression de la distribution de la BMP-2 et du FGF était comparable dans les 2 groupes.

Islam et al.⁽⁶⁾ se sont pour leur part intéressés à l'effet d'une ostéotomie mandibulaire sur le processus de consolidation osseuse sur une cohorte de 40 rats Wistar jeunes (3 mois). Il s'agissait là encore du modèle de ratte ovariectomisée associée à une alimentation

pauvre en calcium. Les auteurs ont pu démontrer en cas d'ovariectomie une prolongation de la phase d'ossification enchondrale avec une augmentation du nombre d'ostéoclastes. Ils ont également conclu (à l'inverse du travail précédent) à une augmentation de l'expression de la BMP-2 mais aussi du TNF α dans le groupe ovariectomie. Enfin, le nombre d'ostéoblastes et d'une façon plus générale de cellules exprimant le TNF α était augmenté en cas d'ovariectomie.

Wang et al. ont évalué plusieurs paramètres biomécaniques chez 84 ratte SD ovariectomisées âgées de 4 mois à l'entrée dans l'étude. L'ostéotomie était réalisée non pas au fémur mais au tibia. Était objectivée une diminution de la DMO variant entre 12.8% et 18% à 6, 12 et 18 semaines après l'ostéotomie. De manière parallèle, le failure load était diminué à ces mêmes temps en cas d'ovariectomie de respectivement 24.3%, 31.5%, 26.6% et 28.8%. Les pourcentages respectifs étaient pour le callus failure stress de 23.9%, 33.6%, 19.1% et enfin 24.9%. D'un point de vue qualitatif, les auteurs ont retrouvé en cas d'ovariectomie un retard dans le processus d'ossification enchondrale, un nombre plus conséquent d'ostéoclastes autour des travées osseuses, celles-ci étant par ailleurs agencées de manière irrégulière.

Qiao et al. ont⁽⁸⁾ également effectué un certain nombre de mesures qualitatives après fracture fémorale dans le même modèle de la ratte ovariectomisée. Ils ont confirmé les données antérieures avec une augmentation du nombre d'ostéoclastes à la surface des travées osseuses au voisinage du cal osseux. De même, ils ont démontré que les travées osseuses étaient plus fines et interrompues en cas d'ovariectomie. Le processus s'aggravait au fil du temps. McCann et al.⁽¹⁰⁾ sur une cohorte de 93 rats SD âgés de 3 mois à l'entrée dans

l'étude et en utilisant le modèle de l'ostéotomie fémorale ont conclu à une diminution de la DMO, un ralentissement du processus de réparation tissulaire et une altération des paramètres mécaniques, tout particulièrement du stiffness 8 semaines après l'ovariectomie.

Melhus et al.⁽¹¹⁾ ont apporté une note contradictoire par rapport à bon nombre de travaux antérieurs. Le protocole de prise en charge semblait pourtant assez identique. La cohorte comprenait 72 rats Wistar relativement jeunes à l'inclusion (10 semaines). En revanche, la fracture a été effectuée dans la diaphyse tibiale et non fémorale. Les auteurs n'ont retrouvé aucune différence en ce qui concerne les propriétés mécaniques du cal dans les 2 groupes en dehors du fémoral stiffness qui était diminué du côté fracturé dans le groupe ovariectomie comparativement au groupe contrôle.

Enfin, Yingjie et al.⁽¹²⁾ ont évalué une cohorte de 96 ratte SD ovariectomisées âgées de 8 mois à l'entrée dans l'étude. L'intérêt principal de ce travail réside dans les paramètres évalués qui ont notamment compris, après fracture en site fémoral, une analyse microarchitecturale. Douze semaines après l'ovariectomie, comparativement aux sujets contrôles, il existait une diminution d'environ 20% du total callus, du bony callus et des new formed bones. D'un point de vue architectural, comparativement aux sujets contrôles, la connectivité en site fracturaire était diminuée de 46%. En dernier lieu et de manière assez logique, il existait également dans le groupe ovariectomie une altération des paramètres biomécaniques qu'attestait, comparativement au groupe contrôle, une diminution de 17% du failure load, de 15% du bending stiffness, de 20% du lower binding stress et enfin de 28% de l'energy at failure.

■ Données humaines

Un travail récent a été publié par Nikolaou et al.⁽¹³⁾. Cette étude a inclus 66 patients ayant présenté une fracture fémorale traitée par enclouage centro-médullaire et exclus les fractures ouvertes, les fractures pathologiques et les polytraumatismes conséquents. Les paramètres mesurés étaient les suivants : canal bone ratio (CBR), défini comme le rapport entre le diamètre endosté et le diamètre externe et théoriquement supérieur à 0.49 en cas d'ostéoporose, et l'indice de Singh en considérant qu'un indice inférieur à 4 était le témoin d'une ostéoporose. Le protocole prévoyait des visites à J0, 1, 4, 8, 12, 16, 20 et enfin 24 semaines. En fonction de leur âge, les sujets ont été divisés en 2 groupes. Le groupe A comprenait 29 sujets âgés de plus de 65 ans. Dans ce groupe, les auteurs ont démontré que l'indice de Singh était effectivement toujours inférieur à 4 et le CBR toujours supérieur à 0.5. Les 37 patients restant (groupe B) étaient âgés de 18 à 40 ans. Leur indice de Singh était nécessairement de 5 ou de 6. Le CBR était toujours inférieur à 0.48. Il existait bien évidemment par définition des différences conséquentes à l'inclusion entre les 2 groupes. Outre l'âge qui était en moyenne de 76.8 ans dans le groupe A et en moyenne de 25.3 ans dans le groupe B, le ratio hommes/femmes était significativement différent ($p < 0.0001$). Il était ainsi de 83% dans le groupe B et de 19% dans le groupe A. En revanche, l'Injury Severity Score n'était pas différent dans les 2 groupes. Les auteurs ont volontairement exclu de ce travail les sujets atteints de pseudarthrose, de telle sorte que dans les 2 groupes une consolidation a toujours été obtenue à 32 semaines. En revanche, un retard de consolidation a été observé chez 10/29 (34%) des patients du groupe A contre 4/37 (11%) des patients du groupe B ($p = 0.03$). De manière parallèle, le délai de consolidation moyen était plus élevé

dans le groupe A que dans le groupe B : 19.4 ± 5.9 semaines versus 16.2 ± 5.1 semaines ($p = 0.02$).

Cette étude, de par son caractère rétrospectif, est entachée de nombreux biais. Elle souffre encore de l'absence d'évaluation précise de la nature ostéoporotique de la fracture chez les sujets âgés : les limites de l'indice de Singh sont en effet bien connues. En dernier lieu, les différences démographiques entre les 2 groupes étaient très conséquentes, que ce soit en termes d'âge ou de sex-ratio. Il est donc difficile de savoir si les résultats observés étaient la conséquence de l'âge ou de l'existence d'une ostéoporose. A contrario, il serait difficile de pouvoir mener une étude chez des sujets ostéoporotiques versus des sujets contrôles sans qu'il n'y ait de différence entre les 2 groupes puisque la plupart des sujets âgés aurait nécessairement dans ce cas de figure un certain degré d'ostéoporose. Il serait possible de prendre le problème dans l'autre sens, mais dans ce cas il sera alors difficile de réunir une cohorte de sujets jeunes ostéoporotiques. D'autre part, il ne s'agirait pas par définition d'ostéoporose post-ménopausique et il serait donc difficile

aussi pour d'autres raisons d'en tirer des conclusions définitives.

Ostéoporose cortisonique

Parmi les quelques études effectuées, une seule⁽¹⁴⁾, portant sur 18 lapins néozélandais, a été retenue pour des raisons méthodologiques. Un délai de 2 mois a été observé après ostéotomie cubitale bilatérale. Une injection sous-cutanée de prednisone ou d'un placebo a été ensuite réalisée durant 6 semaines au terme desquelles les animaux ont été sacrifiés. La consolidation a été acquise dans 3 cas/20 (15%) chez les lapins ayant reçu de la prednisone contre 13/16 (81%) dans le groupe contrôle ($p < 0.001$). Dans un ordre d'idées comparables, la taille moyenne du cal à 6 semaines évaluée sur un cliché de profil était nettement inférieure chez les rats traités par prednisolone : 8.9 ± 1.3 mm versus 14.3 ± 1.8 mm ($p < 0.001$). Enfin les conclusions d'une étude biomécanique également effectuée vont dans le même sens, avec en cas de traitement par corticoïdes une diminution de plus de 50% du

stiffness ($p < 0.001$) et de plus de 60% de l'energy ($p = 0.005$).

Malgré le très faible nombre d'études dans ce domaine, compte tenu des mécanismes de toxicité osseuse des corticoïdes, il apparaît logique que dans le cadre de l'ostéoporose cortico-induite il existe un retard de consolidation.

Conclusion

Malgré le peu de données sur le sujet et leur caractère parfois contradictoire, il existe néanmoins plus de travaux en faveur d'un retard de consolidation chez l'animal au cours de l'ostéoporose que d'études concluant l'inverse. La seule donnée humaine assez conséquente (et ce malgré les limites méthodologiques de ce travail) parvient à des conclusions analogues. Concernant l'ostéoporose cortico-induite, malgré le faible nombre d'études disponibles, il apparaît logique qu'il y ait un retard de consolidation compte tenu des mécanismes de toxicité osseuse des corticostéroïdes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Kubo T, Shiga T, Hashimoto J, et al. Osteoporosis influences the late period of fracture healing in a rat model prepared by ovariectomy and low calcium diet. *J Steroid Biochemistry Molecular Biology* 1999 ; 68 : 197-202.
- 2- Meyer RA Jr, Tsahakis PJ, Martin DF. Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats. *J Orthop Res* 2001 ; 19 : 428-35.
- 3- Namkung-Matthai H, Appleyard R, Jansen J, et al. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone* 2001 ; 28 : 80-6.
- 4- Lill CA, Hessel J, Schlegel U, et al. Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis. *J Orthop Res* 2003 ; 21 : 836-42.
- 5- Xu SW, Wang JW, Li W, Wang Y, Zhao GF. Osteoporosis impairs fracture healing of tibia in a rat osteoporotic model. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004 ; 84 : 1205-9.
- 6- Islam AA, Rasubala L, Yoshikawa H, et al. Healing of fractures in osteoporotic rat mandible shown by the expression of bone morphogenetic protein-2 and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005 ; 43 : 383-91.
- 7- Wang JW, Li W, Xu SW, et al. Osteoporosis influences the middle and late periods of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Chin J Traumatol* 2005 ; 8 : 111-6.
- 8- Qiao L, Xu KH, Liu HW, Liu HQ. Effects of ovariectomy on fracture healing in female rats. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005 ; 36 : 108-11.
- 9- Cao Y, Mori S, Mashiba T, et al. Raloxifene, Estrogen, and Alendronate Affect the Processes of Fracture Repair Differently in Ovariectomized Rats. *J Bone Miner Res* 2002 ; 17 : 2237-46.
- 10- McCann RM, Colleary G, Geddis C, Clarke SA, Jordan GR, Dickson GR, Marsh D. Effect of Osteoporosis on Bone Mineral Density and Fracture Repair in a Rat Femoral Fracture Model. *J Orthop Res* 2008 ; 26 : 384-93.
- 11- Melhus G, Solberg LB, Dimmen S, Madsen JE, Nordsletten L, Reinholt FP. Experimental osteoporosis induced by ovariectomy and vitamin D deficiency does not markedly affect fracture healing in rats. *Acta Orthopaedica* 2007 ; 78 : 393-403.
- 12- Yingjie H, Ge Z, Yisheng W, Ling Q, Hung WY, Kwoksu Li, Fuxing P. Changes of microstructure and mineralized tissue in the middle and late phase of osteoporotic fracture healing in rats. *Bone* 2007 ; 41 : 631-8.
- 13- Nikolaou VS, Efsthathopoulos N, Kontakis G, Kanakaris NK, Giannoudis PV. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time. *Injury* 2009 ; 40 : 663-8.
- 14- Waters RV, Gamradt SC, Asnis P, Vickery BH, Avnur Z, Hill E, Bostrom M. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *Acta Orthop Scand* 2000 ; 71 : 316-21.

La bursite pré-rotulienne

FABIEN VINCENT - Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14033, Caen cedex 9

Rappel épidémiologique

Dans la grande majorité des cas, la bursite survient chez un homme (80% des cas), âgé de 45 ans. La prédominance masculine serait liée aux traumatismes répétés dans le cadre du travail manuel et/ou des loisirs ⁽¹⁹⁾. Environ 300 000 travailleurs sont exposés. Le nombre de bursites pré-patellaires en maladie professionnelle indemnisable reste stable en France entre 1996 et 2003 (577 cas par an en moyenne), malgré l'augmentation du nombre de reconnaissances au titre du tableau 57 du régime général.

Rappel anatomique

Il existe 80 bourses dans l'organisme, dont les localisations sont essentiellement périphériques. Sont distinguées les bourses séreuses profondes, constantes, et les bourses séreuses superficielles apparaissant après la naissance. Il existe plusieurs bourses superficielles et profondes au niveau du genou (Figure 1).

Après dissection de 61 cadavres, Dye et coll. ⁽¹⁰⁾ ont mis en évidence un arrangement tri-laminaire des fibres pré-patellaires dans 93% des cas (Figure 2). Une couche mince superficielle avec des fibres arciformes horizontales, correspondant au fascia lata, une

couche intermédiaire aponévrotique avec des fibres obliques originaires des tendons des vastes médial et latéral, et une couche profonde avec des fibres longitudinales fixées à la partie antérieure de la patella, provenant du tendon droit antérieur et participant au ligament patellaire. Sur cette base, ces auteurs ont décrit 3 espaces potentiels entre ces couches tissulaires :

- la bourse pré-patellaire sous-cutanée, comprise entre le tissu gras sous-cutané et le fascia lata ;
- la bourse pré-patellaire sous-fasciale, comprise entre le fascia lata et la couche aponévrotique oblique intermédiaire ;
- la bourse pré-patellaire sous-aponévrotique, comprise entre la couche aponévrotique oblique intermédiaire et le tendon droit antérieur. Les 2 premières bourses correspondent à celle connue à ce jour comme bourse pré-patellaire. La 3^{ème} est une découverte importante, étant jusqu'à ce jour inconnue.

Rappel physiopathologique

La bursite, ou hygroma, correspond à l'inflammation d'une bourse séreuse. Les bourses sont des cavités fermées ou des cavités potentielles, contenant du liquide synovial, dont les parois sont formées d'un tissu conjonctif lâche tapissé de cellules ressemblant aux synoviocytes. Elles facilitent le glissement entre 2 plans anatomiques, réduisent les frottements entre les

parties mobiles et peuvent communiquer avec les articulations. Quelques villosités sont normalement présentes en dehors des zones de réflexion. La vascularisation est pauvre.

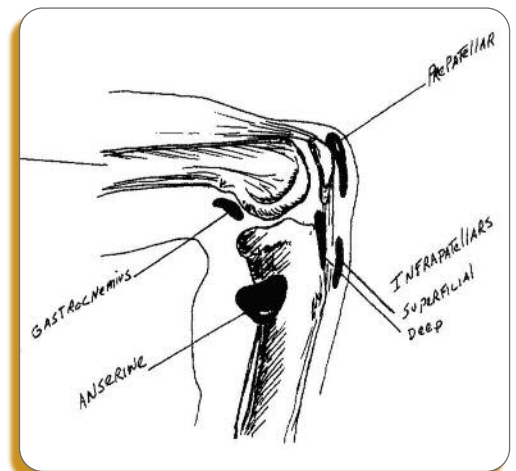


Figure 1 : Anatomie des bourses superficielles et profondes du genou.

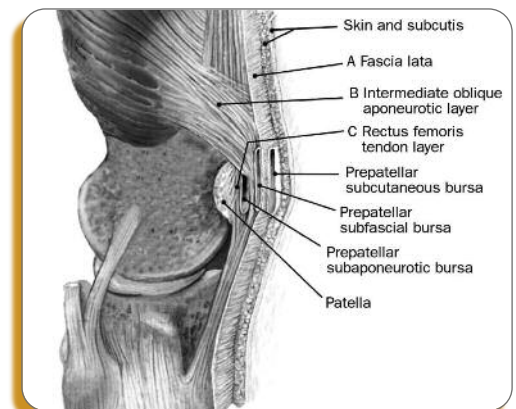


Figure 2 : Vue latérale genou droit : différentes couches tissulaires et bourses intercalaires (in ref 17).

PROFESSION

Réparateur d'appareil électroménager, poseur de revêtement de sol
 Parqueteur, carreleur, chapiste, étancheur
 Femme de chambre
 Bûcheron, maçon, charpentier, menuisier, couvreur, plombier
 Peintre et décorateur, électricien, mécanicien
 Marin
 Religieuse

Sport et passe-temps

Activités de jardinage
 Danse
 Lutte, volley-ball, hand-ball, football (gardien de but)

DIVERSES AUTRES CAUSES

Arthroscopie
 Corps étrangers (épine oursin, fragments bois...)
 Communication post-traumatique

Tableau 1 : Différentes formes de traumatismes pouvant être à l'origine d'une bursite pré-patellaire.



Figure 3 : Bursite mécanique non infectieuse pré-patellaire (suite au ponçage d'un parquet).



Figure 4 : Bursite septique pré-patellaire gauche (in ref 9).

La bursite pré-patellaire résulte d'un épanchement et d'une réaction inflammatoire de la bourse pré-patellaire.

Cette bourse est une bourse superficielle (ou sous-cutanée), tout comme la bourse rétro-olécrânienne. Leur infection est fréquente. Elle se distingue des bourses profondes, dont l'infection est beaucoup plus rare, qui peuvent communiquer avec la cavité articulaire, telles que les bourses du psoas, sous-acromiale et rétro-calcanéenne.

Diagnostic

Le diagnostic de la bursite pré-patellaire est clinique, le délai moyen entre le début des symptômes et la consultation est de 10 jours⁽⁹⁾. Il repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et l'analyse du liquide de ponction lorsqu'elle est possible.

L'interrogatoire précise les antécédents personnels et familiaux du patient, notamment un antécédent personnel de bursite pré-patellaire. Il est primordial de s'enquérir d'un facteur favorisant et/ou déclenchant, local ou général, inconstant, mais qui, lorsqu'il est présent, conforte le diagnostic. Parmi les facteurs favorisants locaux, la notion de micro-traumatismes (**Tableau 1**) plus que de traumatisme, qu'ils soient professionnels, sportifs ou liés à l'occupation, est attentivement recherchée, de même qu'une éventuelle porte d'entrée infectieuse. Dans environ un tiers à la moitié des cas, un traumatisme est à l'origine de la bursite qu'elle soit septique ou non⁽³⁰⁾. L'injection ou la ponction intra- ou abarticulaire de corticoïdes est également un facteur favorisant local. L'interrogatoire relève encore d'éventuels facteurs favorisants généraux, tels que l'alcoolisme chronique, le diabète, une insuffisance rénale, une endocardite infectieuse, une toxicomanie intraveineuse (IV), une polyarthrite rhumatoïde, une infection par le VIH... Le mode d'installation est variable, pouvant être aigu et brutal, ou progressif selon l'étiologie.

Le patient se présente habituellement avec un gonflement localisé au niveau et au-dessous de la patella, une sensibilité localisée et une limitation des mobilités actives. Cet épanchement est habituellement peu douloureux, mais gênant par son volume et empêchant le malade de se mettre à genoux.

Une fièvre est possible, pouvant être accompagnée de signes généraux (asthénie, frissons...). L'examen physique retrouve fréquemment une tuméfaction arrondie ou ovale, superficielle, molle et fluctuante, pouvant s'accompagner d'un œdème loco-régional plus ou moins important, d'un érythème et d'une augmentation de la chaleur locale.

Sont décrites des bursites de grande taille, allant jusqu'à mesurer 21 cm de hauteur pour 10 cm de largeur et 9 cm d'épaisseur cliniquement, et 17 x 8 x 8 cm correspondant à une masse de 560 g après exérèse chirurgicale⁽³⁾.

La palpation déclenche une douleur localisée au niveau de la bourse pré-patellaire, maximale en son centre.

La mobilisation passive, douce, est possible, et la douleur ressentie est limitée à la face antérieure du genou, reproduite au pincement des parties molles. À l'inverse, les mobilisations actives sont douloureuses. Il n'existe pas d'épanchement intra-articulaire, pas de choc rotulien. Les mobilités articulaires sont donc conservées. Il existe une attitude antalgique en légère flexion.

Une symptomatologie particulièrement intense doit orienter vers une étiologie infectieuse ou micro-cristalline. La présence de lésions cutanées en regard de la bourse (abrasion, piqûre, morsure...), voire d'un érysipèle et/ou d'une ou plusieurs adénopathie(s) douloureuse(s) dans le territoire de drainage, oriente vers une étiologie infectieuse (**Figures 3 et 4**).

Cependant l'étiologie ne peut être déterminée sur le seul aspect clinique (**Tableau 2**), imposant le plus souvent une analyse du liquide de ponction.

SIGNE CLINIQUE	SEPTIQUE	NON SEPTIQUE
Fièvre	40-44%	0%
Chaleur locale	100%	51%
Sensibilité	82-100%	20-45%
Cellulite péri-bursale	63-100%	25%
Lésion cutanée	50-64%	5-17%

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des bursites septiques et non septiques (in ref 30).

SIGNE BIOLOGIQUE LIQUIDE INTRA-BURSAL	SEPTIQUE	NON SEPTIQUE
Nombre d'éléments (cellules/μL)		
Moyenne	106 630	1 523
Ecart-type	920-300 000	90-11 000
Pourcentage de polynucléaire (%)		
Moyenne	85	29
Ecart-type	69-96	0-90
Taux de glucose (mg/dL)		
Moyenne	32	86
Ecart-type	0-105	48-124

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques du liquide intra-bursal des bursites septiques et non septiques (in ref 30).

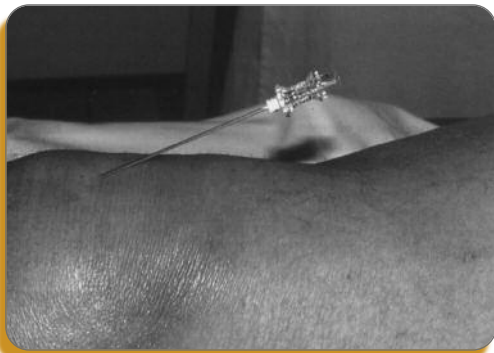


Figure 5 : Ponction d'une bursite pré-patellaire à la base de la patella partie médiane.



Figure 6 : Ponction d'une bursite pré-patellaire par voie latérale.

Examens paracliniques

Diagnostic positif

Il est important de rappeler que le diagnostic est avant tout clinique. Selon certains, la ponction est inutile, voire dangereuse, exposant au risque d'inoculation septique articulaire. Cependant, selon la majorité des auteurs, et a fortiori en cas de fièvre, ce geste est nécessaire afin de ne pas méconnaître une bursite septique qui nécessite une antibiothérapie adaptée, donc l'isolement du germe responsable.

Biologie

L'analyse du liquide intra-bursal (**Tableau 3**) apporte des renseignements identiques à celle du liquide articulaire, qui est cependant plus riche en cellules. Canaso et coll. ⁽²⁾ ont décrit un nombre moyen de 1000 éléments blancs dans les bursopathies traumatiques, de 3000 environ dans la goutte et la polyarthrite rhumatoïde, et de 13 000 (2 500 à 300 000) dans les bursites infectieuses. Ainsi un taux relativement bas de cellules ne doit pas être interprété à tort, parallèlement à la cellularité habituellement rencontrée dans une arthrite septique, comme l'absence d'infection. L'analyse microbiologique reste systématique, pouvant parfois être orientée vers la recherche de germe rare. Vingt pour cent des bursopathies superficielles, telle que la bursite pré-rotulienne, sont hémorragiques, ce qui ne permet pas d'orienter vers une étiologie précise. En effet, ce caractère hémorragique se rencontre aussi bien dans les étiologies traumatiques ou inflammatoires qu'en cas de trouble de la coagulation (hémopathie, traitement anti-thrombotique). L'origine bactérienne est suspectée en cas de baisse du taux de glucose et d'augmentation du taux d'acide lactique, mais ces tests ont une faible spécificité et faible sensibilité.

La recherche d'un syndrome inflammatoire biologique est également effectuée, en pratiquant numération formule sanguine, CRP et/ou vitesse de sédimentation.

Pour réaliser une ponction d'une bursite pré-patellaire (**Figures 5 et 6**), le patient est installé en décubitus dorsal, le membre inférieur en extension, mais détendu. Après une aseptie stricte, le point de ponction est choisi soit à la base de la patella (partie haute) sur sa partie médiane, soit en latéral. La direction de l'aiguille est dirigée parallèlement à la peau ⁽¹⁾.

Imagerie

Les examens complémentaires d'imagerie ont peu d'intérêt lors d'une bursite superficielle, notamment pré-patellaire, à l'inverse d'une bursite profonde.

▶▶▶▶

Radiographies standard

Des radiographies standard du genou, face et profil, suffisent habituellement et permettent d'identifier une atteinte osseuse ou articulaire associée ou secondaire.

Elles peuvent ainsi mettre en évidence une calcification apatitique ou de pyrophosphate de calcium, voire des tophus calcifiés en faveur d'une étiologie micro-cristalline, une éventuelle autre pathologie associée et de vérifier l'intégrité articulaire (fracture, ostéomyélite, arthrite).

▶▶▶▶

Echographie ostéo-articulaire

Peu coûteuse, non invasive, répétable, l'échographie, non systématique, permet de confirmer le caractère liquidien de la tuméfaction, mais aussi de préciser les dimensions et les rapports avec les tissus voisins. Elle permet également de vérifier l'articulation en cas de doute avec une éventuelle arthrite.

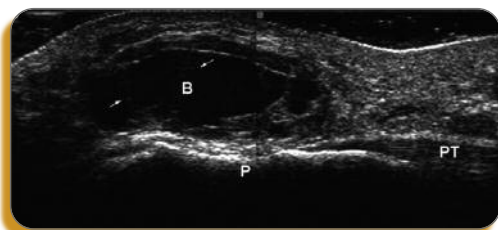


Figure 7 : Coupe longitudinale (in ref 5). Bursite pré-patellaire (B : Bourse ; P : Patella ; PT : Tendon Patellaire).

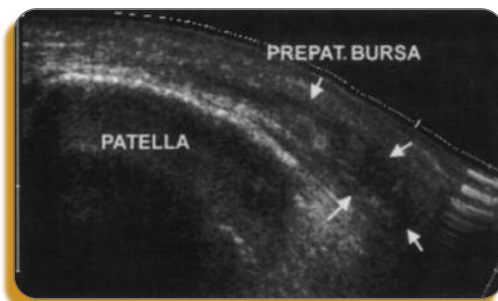


Figure 8 : Bourse pré-patellaire distendue, hypertrophie synoviale, signaux hyperéchogènes intra-bursaux. Aspect habituel dans la bursite septique (in ref 14).



Figure 9 : IRM du genou. Coupe sagittale en SAT-FAT. Bursite pré-patellaire (in ref 20).

En échographie (Figures 7 et 8), la bursite pré-patellaire se présente comme un gonflement de la bourse. Il s'agit d'une masse compressible, généralement ovale située en avant de la patella et du tendon patellaire proximal, d'écho-

structure mixte à prédominance liquidienne, bien délimitée avec une bordure irrégulière et un renforcement postérieur. Peuvent être parfois observés un septum interne dans les bourses très distendues, et un matériel échogène interne, surtout en cas de bursite septique et/ou hémorragique. Un œdème de la graisse péri-bursale est souvent présent.

L'aspiration à l'aiguille, pratiquée dans un but diagnostique et thérapeutique, peut être par ailleurs réalisée sous guidage échographique.

▶▶▶▶

Autres examens d'imagerie

Les autres techniques d'imagerie, telles que le scanner, l'IRM (Figure 9) ou la bursographie voire l'arthrographie restent parfois utiles, mais dans les bursopathies profondes. Elles permettent alors de diriger une éventuelle ponction ou de mettre en évidence une communication avec la cavité articulaire, par exemple en cas de fracture patellaire.

Diagnostic étiologique

Les différentes étiologies de la bursite pré-patellaire sont traumatiques ou micro-traumatiques dans la majorité des cas, infectieuses, microcristallines ou rhumatismales. Les étiologies tumorales restent exceptionnelles.

■ Etiologies traumatiques et microtraumatiques

La responsabilité d'un traumatisme unique est plus rare que celle de micro-traumatismes répétés. Comme vu précédemment, certaines professions ou activités sont susceptibles d'être la cause de cette bursopathie, qu'elle soit aiguë ou chronique. Habituellement, le patient ne présente pas de fièvre, ni de signe inflammatoire franc.

■ Etiologies infectieuses

Par ordre de fréquence, la bursite infectieuse pré-patellaire est la 2^{ème} localisation la plus touchée (44%) dans les bursites superficielles infectieuses, après la bursite olécrânienne (46%)⁽¹¹⁾. La contamination se fait par voie percutanée, avec notion de traumatisme ou micro-traumatismes à l'interrogatoire et découverte de lésions cutanées en regard de la patella à l'examen physique. Cette origine explique la prépondérance des infections à *Staphylococcus aureus*. La voie hématogène reste exceptionnelle.

D'autres facteurs de risque ont été identifiés, tels que l'alcoolisme chronique, le diabète, la toxicomanie, la corticothérapie, reflétant un terrain immunodéprimé.

Une fièvre élevée avec frissons, une ou plusieurs adénopathie(s) douloureuse(s) dans le territoire de drainage et des signes locaux majeurs (œdème et augmentation de la chaleur locale importante) peuvent orienter vers une origine infectieuse.

Seule l'étude bactériologique du liquide intra-bursal permet de confirmer le diagnostic. Parfois la confirmation diagnostique est faite par l'étude anatomopathologique, dans le cas de bursite chronique.

Un nombre supérieur à 10 000 éléments avec prédominance de polynucléaires neutrophiles est très évocateur. L'origine bactérienne est suspectée en cas de baisse du taux de glucose et d'augmentation du taux d'acide lactique.

Dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 75 patients, d'octobre 1987 à septembre 1997, Garcia-Porrúa et al⁽¹¹⁾ se sont intéressés à déterminer les caractéristiques cliniques et biologiques des bursites aiguës septiques sévères. L'olécrâne était atteint dans 47% des cas, la bourse pré-patellaire dans 44%. Le facteur de risque le plus fréquent pour la survenue d'une bursite aiguë pré-patellaire septique est un travail avec de fréquents traumatismes de la bourse. Les carac-

téristiques clinico-biologiques retenues au terme de cette étude sont la présence d'une cellulite et/ou d'un érythème dans 94.7%, une fièvre dans 77.3% et une hyperleucocytose dans 72%. Les cultures du liquide articulaire étaient positives dans 92% des cas, avec la présence du *Staphylococcus aureus* dans la majorité des prélèvements (84%). Les hémocultures sont revenues positives dans 19.4% des cas. Parmi les autres germes retrouvés, *Brucella abortus* joue un rôle pathogène important dans certaines régions de l'Espagne. Trois patients avaient une ostéomyélite. Cette complication était associée à un délai de prise en charge de la bursite plus long (plus de 3 semaines, par rapport à un délai moyen de 9.3 ± 13.3 jours).

Le *Staphylococcus aureus* est responsable de 80% à 90% des bursites aiguës pré-patellaires ⁽¹¹⁾. Les Streptocoques sont impliqués dans 5% à 30% des cas, avec en chef de file le Streptocoque β hémolytique A. Le *Staphylococcus epidermidis* est retrouvé dans certaines études avec une fréquence pouvant atteindre 20% ⁽⁹⁾. Les Gram-négatifs sont rarement incriminés. La coexistence de plusieurs agents microbiens n'est pas exceptionnelle (jusqu'à 10% dans certaines études).

D'autres germes sont responsables de rares cas de bursite aiguë. Ils peuvent être en cause dans un contexte particulier : *Yersinia*, *Haemophilus*, *Brucella melitensis* (à évoquer systématiquement dans les zones rurales), *Nocardia* et mycobactéries. Chez les patients immuno-déprimés et dans les toxicomanies intraveineuses (IV), des champignons tels qu'un *Candida* ou un cryptocoque ou des parasites sont recherchés systématiquement en demandant des milieux de culture adaptés. Sont également décrites des bursites pré-patellaires à entérocoques, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Campylobacter fetus* et

anaérobies. Cea-Pereiro et coll. ⁽⁴⁾ rapportent dans le groupe des bursites à *Staphylococcus aureus* et par rapport aux bursites à d'autres germes une plus forte incidence de facteurs de risques à type de micro-traumatismes répétés, une tendance saisonnière et un pic estival.

Certains germes peuvent être responsables de bursite chronique. Leur responsabilité doit donc être évoquée dans la persistance de la bursite malgré un traitement bien conduit.

Les infections fongiques sont rares. Peuvent être retrouvés *Candida albicans*, *Penicillium species*, *Sporotrichum schenckii*, *Anthopsis deltoidea*, *Phialophora richardsiae*, *Aspergillus terreus* et *Cryptococcus*.

■ Etiologies microcristallines

Lors d'une bursite microcristalline, la réaction peut être très inflammatoire et mimer une bursite septique. La goutte peut être responsable de bursite pré-patellaire aiguë. Cette localisation peut par ailleurs révéler la maladie. Cependant une étiologie septique peut être concomitante à cet accès goutteux. Dawn et coll. ⁽⁸⁾ décrivent un cas rare, mais pour le moins surprenant, d'un homme sans antécédent de goutte chez lequel, après un diagnostic initial de bursite aiguë pré-patellaire septique et échec d'une antibiothérapie probabiliste, la 3^{ème} ponction a permis de mettre en évidence des cristaux d'urate de sodium, malgré des taux d'uricémie normaux persistants. Les auteurs soulignent l'importance des aspirations répétées des sites suspects pour mettre en évidence des dépôts d'urate de sodium.

La chondrocalcinose et le rhumatisme à hydroxyapatite restent des causes exceptionnelles de bursite pré-patellaires.

Rhumatismales

Polyarthrite rhumatoïde
Spondylarthrite ankylosante
Rhumatisme psoriasique
Arthrites réactionnelles
Lupus érythémateux systémique
Sclérodermie

Tumorales

Lésions villonodulaires pigmentaire intra-bursales
Bursopathies chondromateuses

Diverses

Corps étrangers (épine oursin, fragments bois...)
Arthroscopie
Communication post-traumatique
Fistule artério-veineuse

Tableau 4 : Autres étiologies rares de bursite pré-patellaire.

■ Autres étiologies

Les autres rares étiologies figurent dans le tableau 4.

Diagnostic différentiel

Lors d'une forme très inflammatoire, avec douleur et œdème gênant l'examen physique du patient, il peut exister une confusion avec une arthrite.

La calcinose tumorale peut mimer initialement une bursite calcifiante. L'examen anatomo-pathologique permet de faire le diagnostic de certitude.

Choi ⁽⁶⁾ rapporte 2 cas d'ostéomyélite patellaire chez une enfant de 7 et 9 ans, initialement diagnostiquée et prise en charge comme une bursite aiguë pré-rotulienne.

Parmi les autres diagnostics différentiels possibles, peuvent être cités les kystes synoviaux, une déchirure de tendons ou des muscles péri-articulaires, une hémorragie dans la bourse, une cellulite.

Prise en charge thérapeutique de l'accès aigu

La bursite pré-patellaire, qu'elle soit aiguë ou chronique, entre dans le cadre des maladies professionnelles, lors de micro-traumatismes inhérents au métier du patient (57^{ème} maladie : Affections péri-articulaires).

Le traitement de l'accès aigu (Tableau 5) comprend un traitement symptomatique ainsi que le traitement étiologique lorsque celui-ci est possible, avec l'éviction des facteurs déclenchants. Une bursite peut récidiver si la cause sous-jacente demeure, telle que la polyarthrite rhumatoïde, la goutte ou des efforts professionnels répétés.

■ Bursite non infectieuse

La prise en charge repose avant tout sur le repos temporaire, ou l'immobilisation, la compression, ainsi que l'éviction du ou des facteurs de risques et/ou déclenchants, comme la récurrence de micro-traumatismes.

Le recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), avec une prévention par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) selon les indications, associés à des antalgiques en débutant au palier I de l'OMS, peut suffire. La mobilisation active doit être accentuée à mesure que la douleur régresse. Les corticoïdes systémiques (exemple : prednisone 15 à 30 mg/jour pendant 3 jours) peuvent être indiqués en cas de résistance, en l'absence d'étiologie infectieuse. La kinésithérapie intervient surtout par la cryothérapie (application de froid).

Toutefois, selon la majorité des auteurs, le meilleur traitement repose sur la ponction-aspiration, qui outre son intérêt diagnostique, apporte un soulagement et permet une éventuelle injection dans la bourse de corticoïdes. La dose de corticoïde retard et le volume du mélange avec un anesthésique

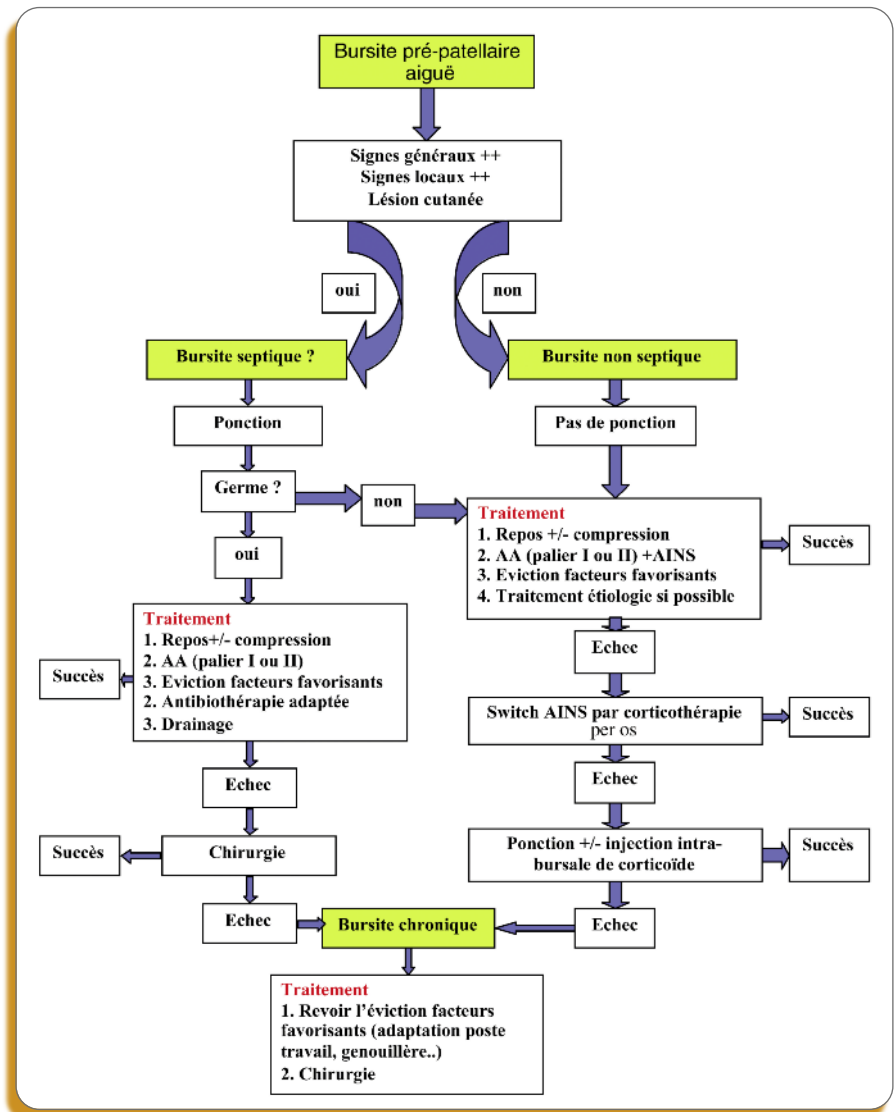


Tableau 5 : Arbre décisionnel.

doivent être adaptés à la taille de la bourse. En cas de persistance de l'inflammation, de nouvelles ponctions et injections peuvent être réalisées. Toutefois, la corticothérapie locale est à l'origine de complications septiques plus fréquentes que lors des infiltrations intra-articulaires. L'utilisation de corticoïdes retard peut provoquer une atrophie dermique, à l'origine d'une hypersensibilité locale. Zimmermann et coll. (30), se basant sur une étude prospective, randomisée et contrôlée portant néanmoins sur la bursite olécrâ-

nienne non septique (34), mettent en avant la supériorité de l'injection intra-bursale de méthylprednisolone (20 mg) par rapport aux AINS per os et au placebo. Ce geste permet une régression rapide et continue de l'épanchement et limite par ailleurs le risque de récurrence à 6 mois. Les auteurs soulignent également l'intérêt d'éviter ainsi les risques ulcérogènes des AINS et de non-compliance potentielle au traitement per os. Les aspirations itératives semblent également une alternative thérapeutique intéressante, offrant

cependant une réponse retardée. Néanmoins, devant le risque d'inoculation septique de l'articulation du genou par la réalisation d'une ponction de la bourse pré-patellaire, il semble plus adapté d'initier un traitement par repos et AINS, et d'envisager une ponction secondairement, après échec du traitement médical par voie générale.

■ Bursites infectieuses



L'antibiothérapie

La prise en charge reposant sur le repos temporaire, ou l'immobilisation, la compression, ainsi que l'éviction du ou des facteurs de risques et/ou déclenchants est également essentielle. Mais le traitement repose avant tout sur une antibiothérapie par voie générale avec un drainage par une ou plusieurs ponctions. Cette antibiothérapie, débutée après réalisation des prélèvements, doit être initialement probabiliste, dirigée contre le *Staphylococcus aureus* par argument de fréquence, secondairement adaptée à l'antibiogramme. L'oxacilline est l'antibiothérapie de choix en monothérapie. Dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 82 patients atteints de bursite aiguë septique sévère, Martinez-Taboada et coll. ⁽²¹⁾ ont tenté de déterminer l'antibiothérapie la plus adaptée à cette pathologie. Dans cette étude, la localisation la plus fréquente était la bourse pré-patellaire (73.2%). Les cultures du liquide sont revenues positives dans 67 % des observations, avec la présence de *Staphylococcus aureus* dans 94.4 % des cas. Une bursite aiguë sévère était définie par la nécessité d'une antibiothérapie IV et/ou le recours à une hospitalisation. Les auteurs ont comparé 3 schémas thérapeutiques différents. Dans le 1er groupe, les patients ont reçu l'administration de cloxacilline en monothérapie (2 grammes/jour IV) jusqu'à amélioration, relayée par cloxacilline per os (1 gramme

toutes les 6 heures) jusqu'à résolution. Dans le 2^{ème} groupe, à ce schéma fut ajoutée la gentamicine IV pendant 5 à 7 jours, à la posologie initiale de 240 mg/jour. Dans le 3^{ème} groupe, les patients ont reçu, en plus de la cloxacilline, de la rifampine per os (600 mg/jour). Les auteurs concluent que la cloxacilline en monothérapie suffit en cas de bursite aiguë septique sévère. Cependant, en cas de présentation plus grave, le recours à la bithérapie cloxacilline et gentamicine semble approprié. Par ailleurs, les facteurs de risques retrouvés dans presque un tiers des cas étaient un alcoolisme chronique, une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique, un lupus systémique et un diabète.

Les voies orale et IV ont toutes les 2 démontré leur efficacité, ce qui suggère que la voie per os soit suffisante en cas d'infection localisée sans atteinte systémique ⁽³⁰⁾. Certains auteurs pensent cependant que la voie per os serait insuffisante ^(24, 29). La voie IV est utilisée pour les patients présentant une infection sévère avec atteinte systémique et/ou immuno-déprimés ⁽²⁵⁾. La durée de traitement est au minimum de 10 jours pour de nombreux auteurs. Cette durée serait suffisante pour stériliser la bourse, malgré que celle-ci mette plusieurs semaines voire mois à régresser.

Laupland et coll. ⁽¹⁹⁾, tout comme Ho et coll. ⁽¹⁵⁾, préconisent 4 jours d'antibiothérapie IV avant un relais oral, possible après obtention de l'apyrexie, amélioration de l'état local et normalisation du syndrome inflammatoire biologique. Zimmermann et coll. ⁽³⁰⁾ quant à eux poursuivent l'antibiothérapie IV pendant 5 jours dans leur étude.

Gomez-Rodriguez et coll. ⁽¹³⁾ recommandent 11 jours de traitement IV. Le traitement devra être prolongé en cas de retard diagnostique et/ou de terrain immuno-déprimé.

Roschmann et coll. ⁽²⁵⁾ décrivent une moyenne de 11.3 jours d'antibiothérapie IV pour obtenir une stérilisation

du liquide intra-bursal chez les patients immuno-déprimés. La durée de l'antibiothérapie per os varie dans la littérature de 8 jours ⁽¹⁹⁾ à 2 semaines ⁽¹¹⁾. Néanmoins, il n'existe aucune étude contrôlée sur la voie d'administration ni sur la durée de l'antibiothérapie.



La chirurgie

La chirurgie est peu indiquée lors du traitement des bursites aiguës, mais le recours au drainage, à l'irrigation ou à l'exérèse chirurgicale est parfois nécessaire.

Dans la plupart des cas, les patients guérissent sans chirurgie, pour certains auteurs jusqu'à 95 % des malades ⁽¹³⁾. Zimmermann et al ⁽³⁰⁾ recommandent le recours à l'intervention chirurgicale en cas de persistance de l'infection au-delà d'une semaine d'antibiothérapie adaptée et de drainage à l'aiguille adéquate. Les autres indications sont l'échec de la ponction-aspiration pour drainer convenablement la bourse, la présence de corps étranger, de tissus nécrotiques ou d'un abcès, en cas de récurrence ou de forme chronique, ou la nécessité d'exploration de l'extension de l'infection (os, articulation, muscle, fascia).

La technique la plus commune est l'incision avec drainage. La voie d'abord est habituellement en latéral gauche. Le drainage s'effectue avec ou sans lavage selon les équipes. Les principales complications sont la survenue d'un hématome, le retard de cicatrisation de la voie d'abord, la fistulisation chronique à la peau, l'hypoesthésie dans le territoire du site opératoire et l'atrophie cutanée. Une bursectomie à ciel ouvert peut également être proposée. Gendernalik et coll. ⁽¹²⁾ décrivent la nécrose cutanée comme l'une des plus fréquentes complications du site opératoire, après réalisation d'une bursectomie à ciel ouvert.

Le traitement chirurgical par technique endoscopique ne fait pas l'unanimité

dans la bursite septique pré-patellaire. Kaalund et coll. ⁽¹⁶⁾ présentent dans un article 4 cas de bursite aiguë pré-patellaire septique, traitée par endoscopie, avec de bons résultats. Les cultures étaient positives à *Staphylococcus aureus* dans 3 cas et à *Pasteurella* dans le 4^{ème}. A 3 mois, les patients ne présentaient aucune plainte et avaient repris leur travail.

Les auteurs expliquent que la technique endoscopique permet de réduire considérablement les complications post-opératoires rencontrées lors de la chirurgie à ciel ouvert, telles que la section du nerf infra-patellaire entraînant une perte de sensibilité.

Kerr ⁽¹⁸⁾ suggère que la résection endoscopique ne doit être utilisée qu'en cas de bursite traumatique. Mais ici, les auteurs pensent que cette technique est une procédure efficace et sûre dans la bursite aiguë septique pré-patellaire.

Nussbaumer et coll ⁽²²⁾, dans une étude prospective monocentrique, étudient, entre juin 1997 et juillet 2000, l'intérêt de la chirurgie endoscopique d'une bursite aiguë, par rapport à la chirurgie à ciel ouvert. Cette étude est intéressante car elle propose un suivi à 6 mois des complications post-opératoires, mais elle n'inclut qu'un faible échantillon (n = 13) de patients. Les auteurs mettent en avant la supériorité de la résection endoscopique, notamment en cas de bursite septique, qu'atteste à 6 mois l'absence de récurrence, de douleur et de perte de mobilité.

L'étude de Ogilvie-Harris et coll. ⁽²³⁾ rejoint celle de Nussbaumer et coll. ⁽²²⁾, mais avec moins de réussite. Après résection endoscopique, 66 % des patients atteints de bursite aiguë, mais aussi chronique pré-patellaire, ne décrivent plus de douleurs. Cependant 10 % gardent des algies lors de l'age-

nouillement, 2 récurrences ont été notées, 1 cas de polyarthrite rhumatoïde et 1 cas de traumatismes répétés quotidiens du genou. Par ailleurs, aucune complication n'a été mise en évidence.

Schlesinger et coll. ⁽²⁶⁾ rapportent un cas intéressant de complication post-opératoire précoce d'une chirurgie endoscopique d'une bursite aiguë pré-patellaire septique chez une femme de 60 ans. La patiente a développé une fasciite nécrosante pré-patellaire ayant nécessité une prise en charge chirurgicale en urgence avec une antibiothérapie adaptée. Les auteurs soulignent le fait que la technique endoscopique en elle-même peut être responsable de la dissémination du germe dans les fascias.

Stell et coll. ⁽²⁸⁾, dans une étude prospective monocentrique, avec un suivi téléphonique sur 18 mois, mettent en évidence l'intérêt de surseoir à la chirurgie en cas de bursite aiguë septique, dont la bursite pré-patellaire. Devant les indications variables de la chirurgie en cas de bursite aiguë septique, les auteurs ont défini un protocole, basé sur une revue de la littérature et ne s'appuyant uniquement que sur des études prospectives. Sur les 47 patients inclus dans cette étude, 22 présentaient une bursite septique dont 7 pré-patellaires. L'EVA s'est améliorée pour la localisation pré-patellaire de 3.8 à 2.7 au 1^{er} suivi téléphonique. Les symptômes se sont amendés plus lentement en cas de bursite non septique. Un seul patient a dû secondairement bénéficier d'une résection chirurgicale et 3 autres ont développé une fistule d'évolution spontanément favorable.

Afin de prévenir un hématome post-opératoire, Cazeneuve et coll. ⁽³⁾ insistent sur l'importance d'une hémostase

soigneuse au lâcher de garrot avant la fermeture, associée à une immobilisation post-opératoire en appui soulagé avec une rééducation isométrique et des massages de la cicatrice, qui permettent, en évitant les adhérences, de retrouver des amplitudes articulaires normales.

La prise en charge des bursites fongiques, du fait de leur rareté, et de la confirmation du diagnostic par étude de la pièce opératoire, ne permet pas de définir une stratégie thérapeutique reposant sur un antibiogramme. Un essai d'injection intra-bursale d'Amphotéricine B a été pratiqué avec succès dans un cas de bursite septique, mais de localisation olécrânienne, secondaire à une algue ⁽⁷⁾. Toutefois cette pratique n'est pas actuellement recommandée et reste encore expérimentale.

Prise en charge thérapeutique des bursites chroniques

La prise en charge d'une bursite pré-rotulienne chronique repose avant tout sur l'éviction du ou des facteur(s) déclenchant(s), notamment l'adaptation du poste de travail, et le port d'une orthèse de type genouillère.

Les bursites chroniques, résistant au traitement médical bien conduit, seront traitées par exérèse chirurgicale, soit à ciel ouvert soit par technique endoscopique (bursectomie partielle ou totale selon les équipes). ■

Conflits d'intérêts : aucun

Dermatite interstitielle granulomateuse

ANNE LAURENCE TOMI, PASCAL PERRIN

Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes

La dermatite granulomateuse interstitielle (ou DIG) est une entité diagnostique récente. Ses lésions dermatologiques sont assez spécifiques et s'accompagnent volontiers de manifestations rhumatologiques.

Des signes cliniques divers

Le terrain est surtout celui des patients de plus de 50 ans. L'inventaire des nombreux signes cliniques bénéficie des ajouts successifs à la description initiale. Ils regroupent :

- des lésions érythémateuses inflammatoires fermes linéaires dites « en corde » : 'the rope sign', séméiologie initialement décrite et considérée comme pathognomonique (*Figures 1*) ; leurs longueurs peuvent atteindre une dizaine de centimètres ;
- des lésions moins spécifiques en plaques ou en nodulo-papules, parfois annulaires, de couleur plutôt violacées, plus ou moins infiltrées, qui seraient en fait plus fréquentes que les formes linéaires ; cette variété sémiologique peut rendre le diagnostic plus difficile ;
- de topographie particulière s'étendant des plis aux flancs : axillaires (typiquement pour la corde), latérorhombiques ou inguinales et plus rarement sous-mammaires, au niveau des racines antérieures des membres, voire aux extrémités ; elle peut être symétrique ;



Figures 1 : Lésion axillaire dite "en corde".

- de caractère pauci-symptomatique : non prurigineuses et indolores ;
- évoluant par poussées, avec une régression possible aboutissant à des cicatrices pigmentées et atrophiques.

La confirmation histologique est incontournable

On observe un infiltrat interstitiel principalement histiocyttaire du derme moyen et profond avec formation de granulomes à disposition palissadique

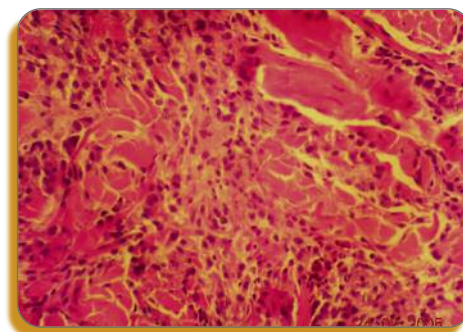


Figure 2 : Aspect anatomo-pathologique.

autour de fibres de collagène remaniées « en rosette » ou nécrotiques (*Figure 2*). A noter l'absence de vascularite associée.

La physiopathologie reste débattue

Une évolution histopathologique est souvent proposée : les lésions débuteraient par une vascularite leucocytoclasique à polynucléaires neutrophiles puis l'infiltrat deviendrait de plus en plus histiocyttaire avec l'apparition de granulomes palissadiques et de nécrose des fibres de collagène. Cette dégénérescence du collagène serait la conséquence de l'ischémie liée à la vascularite et les granulomes se formeraient autour de dépôts de complexes immuns. Ceci expliquerait pourquoi la DIG peut aussi être associée à un spectre d'autres maladies, comme le sont les vascularites.

La littérature a diverses dénominations pour ce concept : granulome de Churg et Strauss, papule rhumatoïde, granulome cutané nécrosant extravasculaire, dermatites palissadiques neutrophiliques ou granulomatoses neutrophiliques (à différencier des dermatoses neutrophiliques).

Par ailleurs, le rôle de *Borrelia burgdorferi* est soulevé. Des PCR ADN positives de ce germe ont été rapportées dans des lésions de DIG et de granulome annulaire. Mais son rôle reste discuté.

■ Classification au sein des dermatoses granulomateuses

D'autres entités intègrent avec la DIG ce groupe diagnostique. Le contexte et l'histologie permettent souvent de trancher lorsque la séméiologie n'est pas spécifique. La réalité nosologique de la DIG est de ce fait parfois remise en cause.

▶▶▶▶

Diagnostiques différentiels

Voici l'ensemble des granulomatoses non infectieuses, diagnostics différentiels :

- la sarcoïdose ;
- les granulomes cutanés palissadiques ;
- le granulome annulaire : sur les zones photo-exposées, pouvant s'étendre en plaques de façon centrifuge sur un hémicorps ; la lésion, plus focale, a un centre nécrobiotique entouré de lymphocytes, associé à des dépôts de mucine ; le diabète et les pathologies thyroïdiennes pourraient le favoriser ;
- les nodules rhumatoïdes, de topographie cutanée particulière, sur les faces d'extension des avant-bras ou des doigts ; rencontrés au cours de la polyarthrite rhumatoïde surtout active, ils peuvent l'être aussi au cours du lupus ou dans l'enfance au cours de la maladie de Still ; l'histologie retrouve une zone centrale de nécrose fibrinoïde, entourée

d'une palissade de macrophages et de fibroblastes, ainsi qu'un infiltrat péri-vasculaire constitué de lymphocytes T et de macrophages ;

- la nécrobiose lipidique, observée dans des situations complètement différentes : elle est associée dans 90 % des cas au diabète ;
- les granulomes réactionnels aux corps étrangers ;
- les autres granulomes au cours des connectivites, des déficits immuns communs variables (DICV) ou des MICI.

▶▶▶▶

La constatation d'arthralgies est souvent associée

La DIG s'observe dans le cadre d'un diagnostic isolé ou bien dans le cadre de rhumatismes définis.

> Dermatite Granulomateuse Interstitielle avec Arthrites ou DGIA

Des arthrites périphériques ont été constatées dans plus de 80% des cas associées à ce tableau dermatologique. Ainsi, le syndrome d'Ackerman (ou DGIA pour dermatite granulomateuse interstitielle avec arthrites) a été décrit en 1993 devant l'association d'arthrites et de ces lésions pathognomoniques cutanées en corde, reprenant les premières descriptions de Dykman en 1965. Actuellement, la terminologie inclut aussi les formes cliniques sans la véritable corde.

C'est le plus souvent une polyarthrite inflammatoire des petites articulations. Elle touche les articulations des mains et pieds, mais aussi des poignets, les coudes, les chevilles, parfois les épaules et les genoux et de façon symétrique le plus souvent. Elle peut être préalable ou postérieure à l'atteinte dermatologique. Elle peut être migratrice. Elle reste le plus souvent non destructrice, en dehors d'un tableau évocateur d'un rhumatisme établi.

Certains patients peuvent souffrir de myalgies associées ; il n'existe le plus souvent pas d'autres symptômes systémiques associés hormis une

asthénie marquée ou une fébricule parfois observée.

Le pronostic est bon, l'évolution se faisant vers l'espacement des poussées puis l'extinction de la maladie.

Au plan biologique, un syndrome inflammatoire modéré est possible. La polyarthrite peut être séronégative (négativité du facteur rhumatoïde, des facteurs anti-nucléaires ou des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), mais certains cas de résultats positifs restent indemnes de rhumatisme évident associé, comme confirmé par l'évolution clinique. La frontière diagnostique est alors ténue. Il est habituel de vérifier la négativité de la sérologie de Lyme.

> Intrications avec les rhumatismes inflammatoires

Ces symptômes cutanés sont aussi décrits dans le cadre d'authentiques maladies auto-immunes systémiques, en particulier le lupus, le syndrome primaire des anti-phospholipides, mais aussi dans la polyarthrite rhumatoïde et même le rhumatisme psoriasique.

> Apparition paradoxale sous immunomodulateurs

Pour ce qui est de la polyarthrite rhumatoïde, il a été décrit des DGIA après l'introduction du méthotrexate : la physiopathologie pourrait être similaire à celle décrite pour expliquer la recrudescence de nodules rhumatoïdes sous ce traitement immunomodulateur. Ont été évoquées plusieurs hypothèses : une intrication d'une vascularite ou bien un accroissement de la mort cellulaire entraînant ainsi un chimiotactisme des cellules inflammatoires et donc la constitution de lésions granulomateuses. Ce point n'est pas précisément éclairci.

> Conduite à tenir lors de l'apparition d'un granulome annulaire ou d'une dermatite granulomateuse interstitielle sous anti-TNFalpha

Devant l'apparition d'un granulome annulaire ou d'une dermatite granulomateuse interstitielle sous anti-TNFalpha, il faut :

- pratiquer une biopsie cutanée pour confirmation du diagnostic ;
- en fonction du contexte, toujours envisager le diagnostic différentiel de maladies infectieuses granulomateuses (tuberculose, histoplasme) ;
- en l'absence d'atteinte sévère, ne pas arrêter systématiquement l'anti-TNFalpha et envisager en première intention une corticothérapie locale, tout en poursuivant la biothérapie.

►►►►

DIG satellites de diagnostics étiologiques varies

> Etiologies bénignes

- immunitaires : thyroïdite auto-immune, hépatite auto-immune, colite inflammatoire, vitiligo, anémie auto-immune ;
- infectieuses : coccidiomycose, endocardite ;
- environnementales : décrites sous furosémide, bêtabloquant, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, statines, anti-histaminiques, anticonvulsivants (carbamazépine), antidépresseurs, sennoside, mais aussi

immunomodulateurs comme le méthotrexate, les anti-TNFalpha, l'anakinra, le trastuzumab (herceptin) ; certains parlent de toxidermie interstitielle granulomateuse ; les lésions régressent à l'arrêt du traitement.

> Etiologies malignes

- syndrome lymphoprolifératif comme leucémie promyélocytaire aiguë ;
- carcinomes pulmonaires (caractère paranéoplasique).

■ Les aspects thérapeutiques sont pauvres

►►►►

Au plan dermatologique

Les dermocorticoïdes topiques sont proposés en 1^{ère} intention. Des injections locales de dermocorticoïdes comme pratiquées pour les sarcoïdes cutanés peuvent être réalisées lorsque la situation s'y prête.

En cas d'échec, une corticothérapie à dose moyenne (0.5 mg/kg soit environ 30 mg/jour maximum retrouvé dans la littérature) peut être débutée.

D'autres traitements sont proposés de façon anecdotique. Ainsi, a été publié 1 cas d'efficacité de l'hydroxychloroquine

(le patient n'avait pas d'arthralgies et les lésions étaient des cordes). La dapsons et la photothérapie UVB, parfois citées, sont plus des tentatives que de véritables solutions thérapeutiques.

►►►►

Au plan rhumatologique

Les AINS et les corticoïdes per os permettent de contrôler les poussées arthralgiques. Dans le cadre d'authentiques rhumatismes, le méthotrexate ou les autres biothérapies sont prescrits.

L'infliximab a été décrit comme efficace dans un cas isolé de DGIA.

■ Conclusion

La DIG est une entité anatomo-clinique précise mais sa physiopathologie reste inconnue. Cette lésion peut revêtir des aspects multiples correspondant cependant à une histologie très évocatrice (granulome palissadique), assez semblable au nodule rhumatoïde. Pour le rhumatologue, c'est un diagnostic à évoquer dans le cadre de polyarthrite indifférenciée en présence de signes cutanés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 : 892-9.
- 2- Chu P, Connolly MK, Le Boit PE. The histopathologic spectrum of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in patients with collagen vascular diseases. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1278-83.
- 3- Moreno C, Kutzner H, Palmedo G, Goertler E, Carrasco L, Requena L. Interstitial granulomatous dermatitis with histiocytic pseudorosettes : a new histologic pattern in cutaneous borreliosis. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA sequences by a highly sensitive PCR-ELISA. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 48 : 376-84.
- 4- Ackerman AB, Boer A, Bennin B, Gottlieb GJ. Histopathologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philadelphia PA : Ardor Scribendi 2005.
- 5- Busquets-Pérez N, Narvaez J. Interstitial Granulomatous Dermatitis with Arthritis (Ackerman Syndrome). *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 1207-9.
- 6- Long D, Thiboutot DM, Majeski JT, Vasily DB, Helm KF. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 957-61.
- 7- Verneuil L, Domp Martin A, Leroy D. Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis : a disorder associated with autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 286-91.
- 8- Goertler E, Kutzner H, Peter HH, Requena L. Methotrexate-induced papular eruption in patients with rheumatic diseases : a distinctive adverse cutaneous reaction produced by methotrexate in patients with rheumatic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 702-7.
- 9- Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfrikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy : A clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009 ; 61 : 486-504.
- 10- Kreuter A, Gambichler T, Altmeyer P. Infliximab therapy for interstitial dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 ; 21 : 251-2.
- 11- Deng A, Harvey V, Sina B, et coll. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor inhibitors. *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 198-202.
- 12- Viguière M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNFalpha therapy. *Ann Dermatol Venereol* 2010 ; 137 : 64-71.
- 13- Magr CM, Crowson AN, Schapiro BL. The interstitial granulomatous drug reaction : a distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol* 1998 ; 25 : 72-8.
- 14- Gerbin EK, Metzger D, Luger TA, Ständer S. Interstitial granulomatous dermatitis without arthritis : successful therapy with hydroxychloroquine. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003 ; 1 : 137-41.

Séjour hospitalier du patient : depuis sa décision à sa valorisation, les points à ne pas rater !

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

A l'heure actuelle, décider d'une hospitalisation est loin d'être un acte anodin en raison du coût qu'elle peut entraîner et de l'existence d'alternative à l'hospitalisation. L'objectif de cet article est de passer en revue les questions à se poser depuis la décision d'hospitaliser un patient à la valorisation du séjour qu'elle déclenche.

La décision d'hospitaliser un patient

La décision d'hospitalisation doit être abordée sur 2 axes, la pertinence de la demande de l'hospitalisation et de sa typologie.

La demande peut-être initiée par un médecin de ville ou hospitalier quelle que soit sa discipline. L'objectif principal est de pouvoir rapidement valider la pertinence de l'hospitalisation en respectant la règle générale de la prise en charge la plus efficace à moindre coût dans le contexte précis du patient donné. Il est également d'éviter le passage via les urgences pour les situations dites d'urgence spécifique à la rhumatologie et donc de favoriser les admissions directes dans le service. Ceci souligne l'importance de la mise en place d'un partenariat efficace entre la ville et l'hôpital et notamment d'un

réseau efficace entre les rhumatologues libéraux et hospitaliers mais également entre les médecins généralistes et les rhumatologues quel que soit leur mode d'exercice. Dans le contexte de mise en place des agences régionales de santé, l'organisation fonctionnelle entre la ville et l'hôpital est un axe important dans lequel les médecins, acteurs clés du système, doivent s'engager et être force de propositions.

De plus, à l'esprit du demandeur, la question de l'alternative à l'hospitalisation doit également être abordée. C'est loin d'être aussi simple d'autant plus que l'on a affaire à une situation complexe d'évaluation diagnostique ou thérapeutique qui ne nécessite pas obligatoirement des explorations complexes mais une discussion collégiale et parfois multidisciplinaire. Pour finir sur ce point, il ne serait pas inutile pour les services de rhumatologie de décrire la typologie de leur hospitalisation (via les urgences, via la médecine de ville, via les demandes internes du service ou non) comme point de départ. Par ailleurs, la notion d'urgence n'est pas aussi facile à apprécier. En effet, entre l'urgence ressentie par le patient et l'urgence mettant en jeu le pronostic vital, tous les intermédiaires sont possibles. La mise en place d'une demande d'hospitalisation serait à favoriser et sa décision finale validée par un senior. La pertinence de son utilisation et de son « efficacité » pourrait être analysée dans

le cadre d'une démarche d'évaluation des pratiques.

Une fois la pertinence d'hospitalisation validée, l'hospitalisation va pouvoir être classée en hospitalisation programmée ou hospitalisation d'urgence. Une hospitalisation programmée permettra d'avoir une plus grande latitude pour organiser le séjour du patient en vue de mieux contrôler la durée de son séjour en regroupant les examens nécessaires à sa prise en charge. Elle permet aussi de mieux évaluer sa situation sociale en faisant intervenir en amont l'assistance sociale d'autant plus si des problèmes de prise en charge ou de non-retour au domicile après l'hospitalisation se posent. Elle suppose aussi la pertinence de la demande des examens nécessaires à la prise en charge du patient et surtout le remplissage correct de la demande qui sera plus efficient si elle est faite par la personne qui demande l'hospitalisation.

Le choix entre l'hospitalisation de jour ou l'hospitalisation de semaine ou traditionnelle doit être discuté à la fois afin de mieux répondre à la situation médicale posée par le patient et à la planification nécessaire des entrées dans le service. A cela s'ajoute la nécessité de vérifier que l'hospitalisation de jour, si elle est choisie, obéit aux cahiers des charges définis réglementairement pour ce type de prise en charge (bilan diagnostique ou thérapeutique faisant intervenir plusieurs intervenants médicaux ou paramédicaux

sur plusieurs plateaux techniques avec synthèse médicale, actes nécessitant une surveillance médicale prolongée par rapport aux règles de l'art habituel, administration d'un traitement à réserve hospitalière ou dont les conditions d'utilisations mentionnent leur administration à l'hôpital). En raison de la responsabilité médicale hospitalière engagée dans le choix de ce type de prise en charge et des contrôles externes ciblés sur ce type de prise en charge par l'assurance maladie, la décision finale d'hospitalisation de jour doit être validée par le service et en cas de refus une alternative sous la forme d'une consultation spécialisée hospitalière ou non ou d'une hospitalisation traditionnelle adaptée au contexte clinique et social du patient doit être proposée.

Pendant le séjour hospitalier

En cas d'hospitalisation non programmée et en fonction du degré d'urgence, il est nécessaire qu'un patient soit vu dans l'idéal dès son entrée par un médecin senior afin de cadrer sa prise en charge pour mieux contrôler sa durée de séjour. La demande des examens nécessaires doit être pertinente en raison des délais parfois nécessaires pour les obtenir. Le dossier du patient doit être complété et mis à jour régulièrement. Son contenu a fait l'objet d'une définition réglementaire et nécessite à lui seul un article dédié.

Il est fortement préconisé de renseigner l'ensemble des actes réalisés auprès du patient. Les choses sont en général facilitées par la mise en place du codage décentralisée des actes de la classification commune des actes médicaux dans le logiciel dédié à cet effet. Dans ce cas précis, il relève à chacun de coder l'acte réalisé auprès du patient et dans l'idéal de façon prospective. Même, si les actes en rhumatologie

renseignés risquent d'être sans impact sur la classification du séjour, il est fortement recommandé de les coder car ils témoignent de l'activité spécifique du service, qu'elle soit réalisée auprès des patients du service ou ceux hospitalisés ailleurs, et peuvent se révéler utiles parmi d'autres éléments en cas de demande de personnel médical notamment.

D'une manière plus générale, il est impératif de contrôler au mieux la durée du séjour du patient mais, pas trop non plus. Une durée trop courte, du fait des règles de valorisation du séjour, peut-être à l'origine d'une baisse du tarif final alloué à l'établissement et peut se faire poser la question de la pertinence de l'hospitalisation. Certaines situations font que ce séjour peut être prolongé pour des raisons médicales ou sociales qu'il faudra mentionner dans le dossier patient et objectiver via le codage des pathologies ou situations particulières du patient. Afin de mieux appréhender ces aspects, il n'est pas inutile de demander son case mix, à savoir la diversité des groupes homogènes de malades (GHM) et la répartition de la durée de séjour pour les GHM les plus fréquents auprès du médecin chargé de l'information médicale. L'objectif est de voir s'il est possible de contrôler la durée du séjour tout en respectant les règles de l'art médical.

A la sortie du patient

La sortie du patient déclenchera une série de processus, sa sortie médicale et administrative, la rédaction du compte-rendu d'hospitalisation (CRH) et le codage du séjour déjà abordé précédemment dans le cadre du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI). Lors de la mise en place future de la facturation au fil de l'eau, il sera impératif que cette phase soit optimisée.

Le CRH, pièce maîtresse, doit synthétiser le séjour du patient et doit être dicté le jour de sa sortie dans l'idéal, car c'est le moment où l'on garde bien en mémoire toute l'histoire du patient. Il est censé être envoyé réglementairement dans les 8 jours ouvrés suivant la sortie du patient. De plus, tout CRH dicté en retard est source de non qualité. Pour les situations d'hospitalisation répétitives, telles les chimiothérapies dans le cadre des rhumatismes inflammatoires, il est possible de faire des comptes rendus types afin d'optimiser le temps du secrétariat dédié à la frappe. L'utilisation de la dictée vocale voire d'un dossier médical informatisé peut permettre la mise à disposition rapide du CRH. Faire un CRH en temps utile est un préalable mais n'est pas suffisant. Il doit être pertinent dans sa composition et son contenu.

Le codage PMSI est idéalement à renseigner dès la sortie du patient et directement dans le logiciel dédié à cette activité. Si les actes ont été renseignés en temps réel, il n'y aura plus qu'à renseigner les diagnostics selon les règles en vigueur. Il ne faudra pas oublier de coder toutes les raisons médicales ou sociales à l'origine de l'allongement du séjour. L'idéal est que cette saisie se fasse directement par le médecin ayant pris en charge le patient et directement dans l'outil dédié à cet effet. Ce type d'outil doit pouvoir permettre de coder des diagnostics précis ou des actes organisés en favoris et dans l'idéal permettre la visualisation du groupage du séjour et donc sa valorisation. Ceci permet au médecin de contrôler la valorisation de son activité (tout en respectant les règles) et de se familiariser à la diversité des groupes homogènes de malade. La délégation de cette tâche via une feuille papier saisie secondairement par la secrétaire peut être source de non qualité.

Comme le lecteur a pu le voir, le cheminement entre la décision d'hospitaliser et la valorisation du séjour hospitalisé a été passé en revue et est

Demande d'hospitalisation	Pendant le séjour	A la sortie	Analyse de l'activité d'hospitalisation
Alternative à l'hospitalisation	Visite précoce du médecin senior en cas d'hospitalisation non programmée	Compte-rendu d'hospitalisation : délai d'envoi et pertinence de l'information renseignée	Analyse du case-mix des séjours hospitaliers et notamment de la durée du séjour
Hospitalisation de jour justifiée réglementairement	Mise à jour régulière du dossier patient	Finalisation du codage du séjour (diagnostics et actes) dans le logiciel dédié (avec retour sur la valorisation selon l'information disponible) par le médecin ayant pris en charge le patient	
Validation de la demande d'hospitalisation	Codage régulier des actes réalisés dans le logiciel dédié à cet effet		
Circuit spécifique pour les hospitalisations urgentes	Contrôle de la durée du séjour		
Remplissage des bons d'examen par le demandeur			
Regroupement dans le temps des actes à réaliser			
Intervention en amont de l'assistante sociale en fonction du contexte patient			

illustré dans le **tableau 1**. L'auteur ne garantit pas l'exhaustivité des points à aborder mais propose un point de départ à une réflexion relative à l'optimisation organisationnelle à l'activité d'hospitalisation. A chacune de ces étapes, il est possible de mettre en place une action d'évaluation des pratiques pouvant être valorisée dans le cadre de la certification de l'établissement. De plus, cet article fait référence à des thèmes qui doivent être abordés de façon plus spécifique et concernant notamment le dossier patient et le codage PMSI. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Tableau 1 : Les points clés à revoir depuis la décision à la valorisation du séjour

RENCONTRES...

Antarène Codéine, un nouvel antalgique sur le marché des Laboratoires ELERTE

Les Laboratoires ELERTE élargissent leur arsenal thérapeutique avec **Antarène Codéine**, premier antalgique de palier II associant ibuprofène et codéine pour soulager efficacement la douleur. Déjà commercialisé dans 20 pays, ce nouvel antalgique est disponible en France depuis le mois de mars sous 2 formes :

Antarène Codéine 200/30 : 1 à 2 comprimés lors de la première prise puis 1 comprimé toutes les 4 à 6 heures (avec un maximum de 6 par jour).

Antarène Codéine 400/60 : 1 comprimé à renouveler toutes les 6 à 8 heures (avec un maximum de 3 par jour).

Non remboursé à ce jour, le coût du traitement journalier en prix public conseillé est modéré, de 0,25 à 1,50 €.

Changement de prix pour Euflexxa®



Les Laboratoires Grünenthal vous informent qu'à compter du 17 mai 2011, l'acide hyaluronique **Euflexxa®**, disponible en pharmacie, dispose désormais d'un prix Limite de vente et d'une base de remboursement fixés à 120€ TTC pour la boîte de 3 seringues et 40€ TTC pour la boîte de une seringue, faisant suite à la décision du CEPS paru au JO du 4 mai 2011

D'après un communiqué de presse de Grünenthal

Actualités de la spondylarthrite*

EDOUARD PERTUISET - Pontoise

Les actualités de la spondylarthrite ou SpA (terme qui englobe maintenant ceux de spondylarthrite ankylosante et de spondylarthropathie) sont dominées par les nouveaux critères du groupe international ASAS. Ils sont basés sur deux points forts : la prise en compte de l'IRM des sacro-iliaques pour définir la sacro-iliite en imagerie (radiographie ou IRM) et la méthodologie très stricte (empreinte d'une rigueur allemande) qui a été choisie pour leur création (phase 1 basée sur l'analyse de cas concrets par les experts, phase 2 de validation sur des cohortes prospectives multicentriques et internationales, nombreux systèmes d'ajustement et de validation).

Les critères de SpA axiale, publiés en 2009, concernent les patients atteints de douleurs lombaires et/ou sacro-iliaques et reposent sur un double système qu'il existe ou non une IRM en imagerie (en son absence il est nécessaire d'avoir un antigène HLA-B27 positif).

Les critères de SpA périphérique viennent d'être publiés en janvier 2011 et s'adressent aux patients se présentant au clinicien avec une arthrite (mono, oligo, ou polyarthrite) et/ou une enthésite clinique et/ou une dactylite.

Selon le type d'items associés, il faut 1 ou 2 items pour porter le diagnostic avec une sensibilité de 77,8 % et une spécificité de 82,2 %. Les chiffres de sensibilité et de spécificité rendent ces critères plus performants que les critères d'Amor ou les critères de l'ESSG modifiés (la modification prend en compte l'IRM des sacro-iliaques).

Ces nouveaux critères (susceptibles d'évoluer à l'avenir) ont un double intérêt : pour les études observationnelles ou les essais cliniques, pour la pratique afin de permettre un diagnostic plus précoce.

Depuis plusieurs années, la mesure de l'activité de la SPA repose sur l'utilisation du score BASDAI. Une nouvelle mesure a été proposée : l'ASDAS-CRP. L'étude recherchant et validant les seuils de l'ASDAS-CRP qui permettent de distinguer les classes d'activité (à l'instar du DAS28 dans la polyarthrite rhumatoïde, PR) vient également d'être publiée en janvier 2011.

On distingue 4 classes : maladie inactive, activité modérée, forte activité, très forte activité. Les 3 seuils d'ASDAS-CRP délimitant ces 4 classes sont les suivants : 1,3 ; 2,1 ; 3,5.

De même, les seuils définissant l'amélioration significative (notamment en terme de réponse à un traitement) ont été définis : amélioration cliniquement significative (diminution de l'ASDAS-CRP $\geq 1,1$), amélioration majeure (diminution de l'ASDAS-CRP $\geq 2,0$).

Cette évaluation de la réponse (validée dans l'étude ASSERT comparant infliximab et placebo) est plus pertinente que celle utilisant les réponses BASDAI ou ASAS.

Les anti-TNF sont les seuls traitements démontrés efficaces sur les manifestations axiales et périphériques dans les SpA réfractaires aux AINS et aux traitements locaux. La question de l'intérêt et de l'efficacité du switch d'anti-TNF a été peu étudiée dans la SpA contrairement à la PR.

Toujours en janvier 2011, ont été publiés les données concernant le switch au cours de la SPA dans la cohorte norvégienne NOR-DMARD. L'intérêt du switch y est démontré, même si son efficacité apparaît inférieure à celle d'un 1° anti-TNF chez les patients ne « switchant » pas. Cette efficacité est indépendante du motif d'arrêt du 1° anti-TNF. Le taux de maintien thérapeutique d'un 2° anti-TNF n'est que très légèrement inférieur à celui d'un premier. Ces données sont proches de celles rapportées au congrès 2010 de la SFR par l'équipe de Dougados, mais le pourcentage de switchers était plus important en France (32 %) qu'en Norvège (15%). ■

* Symposium du Congrès FRIF - Février 2011, Paris

Conflits d'intérêts : aucun

Ted Benoit n'est pas si clair...

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris



> **Patrick Sichère** : Un de vos premiers albums de BD s'intitule « Hôpital ». Qu'est-ce qui vous a inspiré un tel titre ?

> **Ted Benoit** : Le décès de mon Père à l'hôpital Saint-Joseph qui sert en partie de décor. Mais en fait c'est surtout la dérision qui mène le récit.

> **PS** : En 1981 vous faites paraître un album intitulé « Vers La Ligne Claire ». Pourquoi ce titre qui rappelle le graphisme du créateur de Tintin ?

> **TB** : L'expression « la ligne claire » a en effet été inventée par un auteur néerlandais, Joost Swarte, lors d'une exposition sur la bande dessinée aux Pays-Bas. Il définit le trait, le dessin parfaitement lisible pour tout lecteur, qui caractérise effectivement le style d'Hergé.

> **PS** : Vous considérez-vous donc comme un des dignes successeurs de Hergé ?

> **TB** : Il est vrai que si j'ai importé cette notion en France, c'est parce que j'aime ce style de dessin. Le titre de l'album correspond donc à la fois à un hommage et à cette prise de conscience de ce que je lui dois, mais il vient aussi donner une direction à un album qui contient des travaux fort disparates.

> **PS** : Est-ce grâce à votre style « ligne claire » que vous avez été choisi pour reprendre la suite des aventures de Blake et Mortimer du regretté Jacobs ?

> **TB** : Très probablement. J'ai d'abord été contacté pour dessiner le 2^{ème} volet des 3 Formules du Professeur Sato que Jacobs n'avait pas eu le temps de finir. Là, j'ai refusé. Par contre j'ai accepté de reprendre en effet la série avec Van Hamme comme scénariste.

> **PS :** Belle collaboration qui a donné naissance à *L'Affaire Francis Blake* en 1996, 700 000 exemplaires vendus en quelques mois, puis 5 ans après à *L'Etrange Rendez-vous*. Cela a-t-il été facile pour le créateur de *Ray Banana* de se propulser dans le monde d'Edgar P. Jacobs ?

> **TB :** Chaque album m'a demandé au moins 3 ans de travail. Mais heureusement j'ai eu le plaisir de glisser aussi quelques unes de mes idées dans le scénario de Van Hamme. Par exemple le retour des héros en Grande-Bretagne, la fausse trahison de *Blake* et sa fuite en Ecosse dans *L'Affaire* ou encore le passage aux USA dans *L'Etrange Rendez-vous*. Mais le 2^{ème} volume des aventures de *Blake et Mortimer*, *L'Etrange Rendez-vous*, s'est fait dans la douleur. J'ai donc décidé d'arrêter.

> **PS :** A propos des USA, vous avez publié en 2006 un ouvrage de 146 pages, intitulé « *Un Nouveau Monde* » qui résume en grande partie votre attirance d'auteur de BD pour les Etats-Unis. Un tel penchant peut-il surprendre chez un fils dont les parents étaient membres du Parti Communiste ?

> **TB :** D'abord mes parents n'avaient pas du tout l'esprit fermé. Et pour moi l'Amérique correspondait à une sorte de rêve, un mode de vie, une littérature et surtout un style de cinéma que j'apprécie toujours. D'ailleurs si j'ai fait des études de cinéma (l'IDHEC), c'est justement pour faire du cinéma à l'américaine.

> **PS :** Comment êtes-vous alors passé du film à la bande dessinée ?

> **TB :** Mes études terminées, j'ai eu un poste d'assistant réalisateur à l'ORTF. Mais j'aimais dessiner. J'ai donc proposé quelques dessins au magazine *Actuel*, ceci en 1971. Puis des planches ont été publiées dans *L'Echo des Savanes* et la BD ne m'a plus quitté depuis.

> **PS :** *Ray Banana*, ce héros fétiche qui agrmente votre œuvre, s'est exposé à la galerie BDartist(e) à Paris en janvier-février 2011, qui est-il ?

> **TB :** Nous sortions des années 70 et j'ai eu envie de créer un personnage tout à fait opposé à cette époque, une sorte d'enfoiré dont le caractère odieux allait à l'encontre de tout ce que j'étais alors : un soixante-huitard. Et l'image de *Ray Banana*, *Ray* comme *Ray Ban* et *Banana* comme celle de *Tarzan* ou des rockers, m'a donné la possibilité d'offrir au lecteur une contradiction intéressante, une autre perspective sur l'époque et une certaine idée de mon Amérique.

> **PS :** Que devient donc *Ray Banana* depuis la parution de *La Cité Lumière* en 1986 ?

> **TB :** L'exposition que vous évoqué et le livre qui en est inspiré, « *Ray Banana (en ligne pas si claire)* », témoignent de mon désir de m'éloigner quelque peu de la ligne claire au profit de la spontanéité apportée par le crayonné, l'esquisse, plus riches en énergie. Lors d'un Festival du Roman Policier à Reims,

j'avais déjeuné avec d'anciens taulards devenus philosophes. *Ray Banana* est lui aussi passé de voyou à philosophe comme en témoignent quelques planches parues dans mon blog : "*Les pensées improbables de Ray Banana*" <http://lespenseesimprobablesderaybanana.blogspot.com/>

> **PS :** Et le *Ted Benoit*, scénariste pour *Les Mémoires de Thelma Ritter*, continue-t-il d'écrire pour les autres ?

> **TB :** J'ai écrit avec Madeleine DeMille un scénario pour François Avril qui est un autre chapitre de *Mémoires de Thelma*. Il relate l'assassinat de son mari *Elmer*, avant sa rencontre avec *Ray Banana*. L'histoire, se déroulant en Californie du Sud, s'appelle *160 arpents*.

> **PS :** Que vous inspire « *Réflexions Rhumatologiques* » ?

> **TB :** (s'esclaffant) : Quel titre ! J'adore ce titre ! Quand on a des rhumatismes, a-t-on le temps de réfléchir ? Je sens que ce titre va m'inspirer la dédicace... ■

Conflits d'intérêts : aucun

Repères bibliographiques :

- Vers La Ligne Claire, éditions Les Humanoïdes Associés
- Berceuse électrique, Cité Lumière et L'homme de nulle part, éditions Casterman
- L'Affaire Francis Blake et L'Etrange Rendez-vous, aux éditions Blake et Mortimer
- Un Nouveau Monde, éditions Dargaud-Christian Desbois.
- Ray Banana (en ligne pas si claire), Alain Beaulet éditeur