

RéfleXions

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

134

Décembre
2010
Tome 14

- Pathologie osseuse**
Inhibition de la cathepsine K
au cours de l'ostéoporose
- Orthopédie**
Le re-surfage de hanche
- Congrès SFETD - douleur**
Morceaux choisis
- Congrès de l'ASBMR 2010**
"Les points forts"
Physiopathologie - Diagnostic
Thérapeutique - Gériatrie
- Congrès FRIF**
Fédération de Rhumatologie
d'Ile de France
Président : Dr P.H. Benamou
4 et 5 février 2011
Automobile Club de France

Dossier

Polyarthrite et grossesse : du bilan initial aux traitements



Coordination scientifique :
Elisabeth Solau-Gervais

ISSN : 1279-5690



La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche principalement la femme. Si sa date de début atteint un pic entre 50 et 60 ans, la PR peut commencer avant 44 ans, âge auquel les femmes sont susceptibles d'avoir des enfants. En effet, une étude épidémiologique récente menée dans le Nord-Pas-de-Calais montre dans cette région une prévalence faible (0.197%) de la PR dans la population âgée de plus de 16 ans, mais chiffrée à 0.107% chez les femmes entre 15 et 44 ans⁽¹⁾.

Polyarthrite et grossesse : du bilan initial aux traitements

Les avancées thérapeutiques au cours de la PR ont modifié nos objectifs et aujourd'hui la rémission ou tout au moins la faible activité est de règle, d'autant plus que la maladie survient plus tôt. Traiter une femme jeune atteinte de PR est donc indispensable pour le pronostic futur

de son affection tout en prenant en compte, en cas de désir de grossesse, la toxicité pour la mère ou pour l'enfant à venir des traitements administrés.

Le dossier qui vous est proposé reprend le bilan à réaliser chez les femmes en âge de procréer et qui présente une polyarthrite, en abordant aussi les connectivites, puis l'influence de la grossesse sur la PR avec notamment la question de la fertilité et enfin les traitements autorisés pendant la grossesse avec les dernières données sur les biothérapies.

(1) Biver E, Beaue V, Verloop D, et coll. Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France. *Joint Bone Spine* 2009 ; 76 (5) : 497-500.

Bulletin d'abonnement

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

▶ Dédectible de vos frais professionnels

Médecin

Institution

Interne/ Etudiant (joindre un justificatif)

Etranger (Dom-Tom inclus)

☐ 1 an : 50 €

☐ 1 an : 70 €

☐ 1 an : 30 €

☐ 1 an : 63 €

☐ 2 ans : 80 €

☐ 2 ans : 120 €

☐ 2 ans : 55 €

☐ 2 ans : 100 €

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

Nº: | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme :

Date d'expiration : | | | |

Signature :

RéfleXions Rhumatologiques

Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

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

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

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

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

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0112 T 81080
Dépôt légal : 4^{ème} trim. 2010

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

Adhérent au CESSIM

S O M M A I R E

3 Editio ————— Elisabeth Solau-Gervais

DOSSIER

POLYARTHRITE ET GROSSESSE : DU BILAN INITIAL AUX TRAITEMENTS

- 7 Influences réciproques de la polyarthrite rhumatoïde et de la grossesse ————— Claire Martin, Elisabeth Solau-Gervais
- 10 Quel bilan faire à une femme atteinte d'une polyarthrite et désireuse d'être enceinte ? ————— Aleth Perdriger
- 15 Polyarthrite rhumatoïde : que faire en cas de grossesse ? ————— Julien Paccou

RECHERCHE CLINIQUE

- 13 PR : Roche et Chugai soutiennent le Programme Hospitalier de Recherche Clinique national sur la recherche des co-morbidités et l'auto-évaluation du DAS

PATHOLOGIE OSSEUSE

- 23 Inhibition de la cathepsine K au cours de l'ostéoporose ————— Véronique Breuil, Liana Euller-Ziegler

ORTHOPÉDIE

- 26 Le re-surfage de hanche - Une alternative aux prothèses totales classiques chez les sujets jeunes à réserver aux articulations sans dysplasie et aux cols fémoraux sans ostéopénie — Jean-Marie Berthelot

CONGRÈS SFETD - DOULEUR

- 32 Morceaux choisis (10^{ème} Congrès annuel) ————— Patrick Sichère

RÉFLEXIONS D'ARTISTES

- 36 Gilles Chaillet : Roma Aeterna ————— Patrick Sichère

CONGRÈS DE L'ASBMR 2010: LES POINTS FORTS (TORONTO, 15-19 OCTOBRE 2010)

- 39 Avant-propos - Résumés ASBMR 2010 ————— Bernard Cortet
- 40 Les points forts du congrès :
physiopathologie, diagnostic, thérapeutique ————— Bernard Cortet, Xavier Deprez,
Isabelle Legroux-Gérot, Eric Toussiro, Marie Vandecandelaere
- 58 Les points forts en Rhumato Gériatrie ————— Bernard Verlhac

37 RENCONTRES...

3 ABONNEMENT

éléments joints : N° Spécial ACR 2010 - Carton FRIF final

Auto-évaluation

POLYARTHRITE ET GROSSESSE : DU BILAN INITIAL AUX TRAITEMENTS

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 le bilan à effectuer chez une femme atteinte d'une polyarthrite et/ou d'une connectivite, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- une poussée récente de lupus survenue depuis moins de 6 mois contre-indique la grossesse ;
- ☐ B- en revanche, une maladie lupique quiescente est synonyme d'absence de complications potentielles pendant la grossesse ;
- ☐ C- un taux élevé d'anticorps anti-ADN natif avant la grossesse oriente vers une poussée de la maladie lupique ;
- ☐ D- le taux sérique de complément diminue pendant la grossesse ;
- ☐ E- il est conseillé d'interrompre le traitement par l'hydroxychloroquine avant la grossesse ;
- ☐ F- l'azathioprine qui ne passe pas la barrière placentaire peut être conservée pendant la conception et la grossesse.

2 Parmi les propositions suivantes concernant le bilan à effectuer chez une femme atteinte d'une polyarthrite et/ou d'une connectivite, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- les anticorps anti-SSA présents chez la mère passent la barrière foeto-placentaire dès la 12^{ème} semaine et exposent aux risques de lupus néo-natal et de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) ;
- ☐ B- la présence d'anticorps anti-SSA chez la mère impose une surveillance échographique fœtale à fin de dépistage précoce ;
- ☐ C- en présence d'anticorps anti-SSA chez la mère, le risque de BAV est identique chez les primipares et les multipares ;
- ☐ D- Au cours du lupus, en présence d'un APL sans antécédents de thrombose, l'attitude n'est pas codifiée car il n'existe pas de facteurs prédictifs fiables du risque de survenue de complication pendant la grossesse et, dans le doute, la tendance est plutôt à l'abstention thérapeutique et à la simple surveillance ;
- ☐ E- Dans les mêmes circonstances, il en est de même au cours de la PR car l'augmentation des thromboses n'a jamais été démontrée.

3 Parmi les propositions suivantes concernant les influences réciproques de la PR et de la grossesse, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- la PR diminue la fertilité des femmes atteintes ;
- ☐ B- la fécondité est moindre chez les patientes souffrant de PR que chez les femmes d'une population témoin ;

- ☐ C- la fréquence des accouchements par césarienne est augmentée au cours de la PR ;
- ☐ D- le taux de rémission complète au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse est proche de 70% ;
- ☐ E- la moindre activité de la maladie au cours de la grossesse concerne surtout les formes séro-positives et/ou anti-CCP positives.

4 Parmi les propositions suivantes concernant les traitements de la PR au cours de la grossesse, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- le risque de fentes labiales contre-indique la poursuite de la corticothérapie pendant la grossesse ;
- ☐ B- à l'inverse des AINS classiques, les COXIBs n'exposent pas au risque de fermeture prématuré du canal artériel ;
- ☐ C- la sulfasalazine peut-être utilisée durant les 2 premiers trimestres de la grossesse ;
- ☐ D- chez l'homme, la durée d'interruption recommandée du méthotrexate avant conception est de 3 mois ;
- ☐ E- en cas de désir de grossesse chez une femme traitée par méthotrexate, le traitement doit être arrêté au moins 15 jours avant conception.

5 Parmi les propositions suivantes concernant les traitements de la PR au cours de la grossesse, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- il faut interrompre le traitement anti-TNF α chez une femme exprimant un désir de grossesse, car les séries à disposition montrent un taux important de malformations fœtales en cas de poursuite du traitement ;
- ☐ B- la découverte d'une grossesse exposée à un anti-TNF α justifie impérativement une interruption de la gestation ;
- ☐ C- chez l'homme, il ne semble pas justifié d'interrompre le traitement anti-TNF α avant conception ;
- ☐ D- comme le montre l'expérience acquise en matière de lymphome, le rituximab est compatible avec la conception féminine, quelle que soit la date de la dernière perfusion ;
- ☐ E- en l'absence de données suffisantes, l'abatacept et le tocilizumab restent contre-indiqués pendant la grossesse et une contraception efficace est donc requise lors de l'instauration de ces traitements.

Influences réciproques de la polyarthrite rhumatoïde et de la grossesse

CLAIRE MARTIN, ELISABETH SOLAU-GERVAIS

Service de Rhumatologie, CHU de Poitiers

résumé

La décision d'une grossesse pour une femme atteinte de polyarthrite rhumatoïde (PR) nécessite de considérer les conséquences de la PR sur la conception et le déroulement de la grossesse mais également de la grossesse sur l'évolution de la PR. La fertilité n'est pas diminuée dans la PR mais le nombre d'enfants des femmes atteintes de PR est moins important du fait de la volonté des femmes en âge de procréer de réduire la taille de la famille. Par contre, la fécondité est inférieure dans la PR. Les complications de la grossesse comme l'hypertension, la pré-éclampsie ou le recours à la césarienne sont plus nombreuses au cours de la PR, avec néanmoins une augmentation qui reste fort heureusement peu importante. La grossesse représente pour deux tiers des femmes atteintes de PR une période d'accalmie dans l'évolution parfois capricieuse de la maladie, malgré l'allègement considérable du traitement de fond. Plusieurs mécanismes hormonaux et immunologiques permettent d'apporter une explication à cette amélioration.

mots-clés

Polyarthrite rhumatoïde
Grossesse
Fertilité
Fécondité
Allaitement
Rémission

Influence de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sur la grossesse

Fertilité et fécondité

La fertilité, c'est-à-dire le nombre d'enfants par femme, a été étudiée dans la PR depuis plus de 50 ans avec des résultats divers en fonction des études (**Tableau 1**). Les 2 premières études sur le sujet ^(1, 2) retrouvaient un nombre d'enfants moins important dans un groupe de PR comparé à des femmes contrôles. L'étude réalisée en 1958 par Hargreaves ⁽¹⁾ comparait 92 PR à une population contrôle et sans étude statistique retrouvait 110 enfants dans le groupe PR versus 171 dans le groupe contrôle. Dans l'étude de Kay ⁽²⁾, la différence du nombre d'enfants par femme était uniquement significative chez les femmes ayant débuté leur PR avant la ménopause avec une moyenne d'âge de début de la maladie de 34 ans et un nombre d'enfants de 128 dans le groupe PR versus 217 dans le groupe contrôle.

Il a fallu attendre les années 1980 pour que certains auteurs contredisent ces données. Tout d'abord Kaplan ⁽³⁾ en 1985, qui n'a pas retrouvé de diminution de la fertilité dans un groupe de 96 PR comparé à 113 femmes d'un groupe contrôle. Mais dans cette étude, l'âge de début de la maladie était de 46 ± 11.3 ans, soit

Références	Groupe PR (patientes/naissances)	Groupe contrôle (patientes/naissances)	p
1	1.69	2.06	ND
2	1.6 ± 0.21	2.49 ± 0.24	$P < 0.01$
3	2.73 ± 2.41	2.86 ± 2.3	NS
4	2.6	2.7	NS
5	2.3 ± 1.6	ND	

Tableau 1 : Fertilité dans la PR. Nombre de naissances par femme dans le groupe PR versus le groupe contrôle en fonction des études (ND : non déterminé ; NS : non significatif).

des PR ayant débuté pour la plupart après l'âge de la conception. Pope en 1993 ⁽⁴⁾, étudiant un groupe de PR plus jeune (entre 19 et 44 ans), n'a pas retrouvé de différences avec un groupe contrôle sur le nombre d'enfants par femme mais le groupe PR ne comportait que 34 patientes. La disparité des résultats de ces premières études pour la fertilité dans la PR tient donc à la fois au faible effectif de chaque étude et à la nécessité de différencier les PR ayant débuté avant l'âge de conception et celles ayant débuté alors que la famille est déjà constituée.

En 2006, c'est avec une cohorte beaucoup plus importante de 411 PR que Katz ⁽⁵⁾ put montrer les différences existantes chez les patientes en fonction de l'âge de début de la maladie et ce à partir d'interrogatoires téléphoniques. Dans cette étude, il n'apparaît pas de différence entre le nombre d'enfants des PR ayant débuté entre 19 et 44 ans versus les PR ayant débuté après 45 ans. Par contre, les PR dont l'âge de début est inférieur ou égal à 18 ans ont significativement moins d'enfants (1.69) versus celles qui ont débuté après 45 ans (2.42). Les auteurs ont ensuite cherché à savoir la raison de cette diminution de fertilité. Il s'agissait d'une diminution contrôlée, c'est-à-dire que les femmes ayant une PR avant leur premier enfant et à un moindre degré avant leur dernier enfant décidaient de réduire la taille de la famille. La diminution du nombre d'enfants par femme dans la PR ne découlerait pas d'une diminution de la fertilité mais d'un choix personnel des patientes atteintes de PR.

En ce qui concerne la nulliparité, son augmentation dans la PR a été confirmée par plusieurs études ^(6, 7).

Moins d'études se sont intéressées à la fécondité (délai de conception), qui serait moindre au cours de la PR ^(8, 9). Par contre il n'y aurait pas de lien entre la sévérité de la maladie et la diminution de la fécondité ⁽¹⁰⁾.

■ Complications de la grossesse

Dans la PR, le risque d'avortement spontané ne semble pas accru ^(2, 11-13). L'existence d'antécédent d'avortement spontané serait néanmoins corrélée à une PR plus destructrice, ce que les auteurs expliquent par un terrain génétique commun ⁽¹⁰⁾. Le déroulement de la grossesse au cours de la PR se complique parfois par une augmentation de l'hypertension artérielle ⁽¹⁴⁾ et des prééclampsies ⁽¹⁵⁾ par rapport aux femmes issues d'un groupe contrôle. De même, une augmentation de la prématurité a été retrouvée en association à l'activité du rhumatisme ⁽¹⁶⁾. La fréquence des accouchements par césarienne est augmentée, avec un risque relatif de 1.3 à 1.6 ^(14, 16, 17). Enfin, pour le fœtus, il existe une diminution de la croissance intra-utérine ⁽¹⁴⁾ et du poids de naissance corrélée à l'activité de la maladie ⁽¹⁸⁾.

Influence de la grossesse sur la polyarthrite rhumatoïde

■ Épidémiologie

L'amélioration de la PR au cours de la grossesse est bien connue et a été décrite il y a plus de 50 ans. Cette amélioration concerne de 48% à 75% des grossesses en fonction des études ⁽¹⁹⁻²⁴⁾ et croît progressivement au cours de celles-ci. Ainsi, dans une étude prospective récente ⁽²¹⁾ sur 84 femmes enceintes atteintes de PR, De Man et coll. retrouvaient 27% de rémission complète (en réponse EULAR) au 3^{ème} trimestre malgré une réduction remarquable des traitements. De même, la moitié de ces 84 femmes avaient eu une réponse au moins modérée selon les critères EULAR. Ces résultats sont comparables à ceux de Barrett et coll. ⁽²⁴⁾ qui comptaient 65% d'amélioration selon la douleur et les synovites et 16% de rémission. L'amélioration ne concerne pas le HAQ qui reste stable. Une étude récente ⁽²³⁾ montre que l'amélioration de l'activité de la maladie est plus fréquente chez les patientes sans anticorps, c'est-à-dire sans anti-CCP et sans facteur rhumatoïde (75% de répondeur EULAR), en comparaison aux patientes avec anti-CCP et facteur rhumatoïde (43% de répondeurs EULAR).

En post-partum, la maladie redevient active entre 1 et 6 mois après l'accouchement ^(21, 24) avec un pic entre 6 et 12 semaines.

■ Physiopathologie

Plusieurs mécanismes immunologiques peuvent expliquer l'évolution favorable de l'activité de la maladie. L'élévation progressive des concentrations de progestérone et d'œstrogènes pendant la grossesse va entraîner un décalage de la réponse immunitaire initialement Th1 vers une réponse Th2. Or la PR étant une maladie à médiation principalement Th1, cela peut expliquer une tendance à l'amélioration. Ainsi, Ostensen en 2005 a retrouvé une augmentation des dosages des récepteurs solubles du TNF (TNFRs), de l'interleukine 1 récepteur antagoniste (IL1Ra) et d'un marqueur des lymphocytes Th2 : le CD30 soluble (CD30s) chez les femmes enceintes, alors que l'IL1β et l'IFNγ étaient effondrés ⁽²⁵⁾. De même, il existe une augmentation du taux de lymphocytes Treg CD4+ CD25high au 3^{ème} trimestre de la grossesse associée à une augmentation de production d'IL10 et à une diminution de l'IFNγ et du TNFα, alors que les lymphocytes T CD3+ baissent. Le pourcentage de Treg est inversement corrélé à la diminution de la CRP ⁽²⁶⁾.

Dans la PR, un taux élevé de la galactosylation des immunoglobulines G a été montré par rapport à une population contrôle et serait associé au sein des PR à une activité de la maladie accrue ainsi qu'à une destruction articulaire. Une étude récente

a cherché à comparer la galactosylation chez les patientes atteintes de PR et une population contrôle mais avant et après grossesse⁽²⁷⁾. Une augmentation de la galactosylation des immunoglobulines G1 et G2 a été observée au cours de la grossesse, avec un maximum au 3^{ème} trimestre. Celle-ci était significativement plus prononcée chez les patientes dont l'évolution était favorable pendant la grossesse. Cette galactosylation régressait en post-partum.

2 études suggèrent que l'allaitement est un facteur de risque de sévérité de la PR à venir. La 1^{ère} est une étude rétrospective sur 176 PR et retrouve une corrélation entre allaitement et sévérité de la maladie⁽²⁹⁾. La 2^{ème} est une étude prospective chez 137 PR (49 non allaitantes, 38 allaitant pour la 1^{ère} fois et 50 allaitant pour la 2^{ème} fois au moins). Dans cette étude, une augmentation significative à 6 mois du nombre de synovites (auto-évaluation) et du nombre d'articulations douloureuses était retrouvée dans le groupe de patientes allaitantes versus non allaitantes avec une augmentation plus importante encore dans le groupe de femmes allaitant pour la 1^{ère} fois⁽³⁰⁾. ■

Influence de l'allaitement sur la PR

Peu d'études ont été publiées sur l'influence de l'allaitement sur la rechute de la PR ou sa sévérité. Alors qu'il a été montré que l'allaitement protégerait contre l'apparition de la PR⁽²⁸⁾,

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Hargreaves ER. A survey of rheumatoid arthritis in West Cornwall ; a report to the Empire Rheumatism Council. *Ann Rheum Dis* 1958 ; 17(1) : 61-75.
- Kay A, Bach F. Subfertility before and after the Development of Rheumatoid Arthritis in Women. *Ann Rheum Dis* 1965 ; 24 : 169-73.
- Kaplan D. Fetal wastage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986 ; 13(5) : 875-7.
- Pope JE, Bellamy N, Stevens A. The lack of associations between rheumatoid arthritis and both nulliparity and infertility. *Semin Arthritis Rheum* 1999 ; 28(5) : 342-50.
- Katz PP. Childbearing decisions and family size among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 55(2) : 217-23.
- Del Junco DJ, Annegers JF, Coulam CB, Luthra HS. The relationship between rheumatoid arthritis and reproductive function. *Br J Rheumatol* 1989 ; 28 Suppl 1 : 33 ; discussion 42-5.
- Da Silva JA, Spector TD. The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1992 ; 11(2) : 189-94.
- Nelson JL, Koepsell TD, Dugowson CE, Voigt LF, Daling JR, Hansen JA. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36(1) : 7-14.
- Skomsvoll JF, Ostensen M, Baste V, Irgens LM. Number of births, interpregnancy interval, and subsequent pregnancy rate after a diagnosis of inflammatory rheumatic disease in Norwegian women. *J Rheumatol* 2001 ; 28(10) : 2310-4.
- van Dunne FM, Lard LR, Rook D, Helmerhorst FM, Huizinga TW. Miscarriage but not fecundity is associated with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63(8) : 956-60.
- Nelson JL, Voigt LF, Koepsell TD, Dugowson CE, Daling JR. Pregnancy outcome in women with rheumatoid arthritis before disease onset. *J Rheumatol* 1992 ; 19(1) : 18-21.
- Steen VD, Medsger TA, Jr. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42(4) : 763-8.
- Spector TD, Da Silva JA. Pregnancy and rheumatoid arthritis : an overview. *Am J Reprod Immunol* 1992 ; 28(3-4) : 222-5.
- Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54(3) : 899-907.
- Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004 ; 103(6) : 1190-3.
- Reed SD, Volland TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J* 2006 ; 10(4) : 361-6.
- Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol* 2001 ; 28(2) : 355-9.
- de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et coll. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight : results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60(11) : 3196-206.
- Zrour SH, Boumiza R, Sakly N, et coll. The impact of pregnancy on rheumatoid arthritis outcome : the role of maternofetal HLA class II disparity. *Joint Bone Spine* ; 77(1) : 36-40.
- Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63(10) : 1212-7.
- de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy : results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008 ; 59(9) : 1241-8.
- de Man YA, Hazes JM, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJ. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 ; 57(5) : 716-22.
- de Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, et coll. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis* ; 69(2) : 420-3.
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum ? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42(6) : 1219-27.
- Ostensen M, Sicher P, Forger F, Villiger PM. Activation markers of peripheral blood mononuclear cells in late pregnancy and after delivery : a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64(2) : 318-20.
- Forger F, Marcoli N, Gadola S, Moller B, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy induces numerical and functional changes of CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67(7) : 984-90.
- van de Geijn FE, Wuhrer M, Selman MH, et coll. Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare : results from a large prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11(6) : R193.
- Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis ? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50(11) : 3458-67.
- Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996 ; 55(2) : 94-8.
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43(5) : 1010-5.

Quel bilan faire à une femme atteinte d'une polyarthrite et désireuse d'être enceinte ?

ALETH PERDRIGER

Service de Rhumatologie, CHU de Rennes, Hôpital Sud

résumé

Face à un désir de grossesse chez une femme jeune qui souffre d'un rhumatisme inflammatoire chronique, une consultation médicale est nécessaire avant la conception pour planifier au mieux la grossesse, avec 3 objectifs. Le premier est la recherche de complications systémiques du rhumatisme inflammatoire, et en particulier une atteinte rénale ou une atteinte cardiaque qui doivent être bien contrôlées afin de débiter la grossesse. Le 2^{ème} objectif est de rechercher des marqueurs biologiques susceptibles d'avoir des conséquences graves sur le déroulement de la grossesse pour le fœtus ou la mère. Le bilan concerne surtout la recherche de l'anticorps anti-SSA, avec le risque de bloc auriculo-ventriculaire, et d'anticorps anti-phospholipides, avec le risque de mort fœtale ou de prématurité. Le dernier point concerne l'adaptation thérapeutique, pour d'une part éviter tout risque tératogène, d'autre part prévenir les éventuelles poussées.

mots-clés

Polyarthrite
Connectivites
Grossesse
Bilan
Anticorps anti-SSA
Anticorps anti-phospholipides

L'éventualité d'une grossesse doit être envisagée très tôt dans la prise en charge d'un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) chez une femme en âge de procréer. Au cours d'une consultation réalisée avant la conception, le médecin doit envisager les conséquences du RIC ou de ses traitements sur le déroulement de la grossesse et sur le fœtus, et programmer, avec l'aide des médecins obstétriciens, la surveillance de la grossesse.

Comment évaluer les risques liés à la présence d'un RIC

Les atteintes articulaires ne posent pas de problèmes majeurs au cours d'une grossesse. Même si la notion classique de rémission de la polyarthrite rhumatoïde (PR) au cours de la grossesse est remise en question dans des travaux prospectifs récents, l'inflammation articulaire est le plus souvent améliorée par la grossesse. Cependant, chez un tiers des patientes, l'activité de la PR n'est pas modifiée et, plus rarement, des poussées douloureuses peuvent survenir^(1, 2).

Les problèmes les plus préoccupants sont liés **aux atteintes systémiques des RIC**, avec un risque de décompensation qui peut mettre en danger la mère ou l'enfant⁽³⁻⁶⁾. Ces atteintes concernent particulièrement le lupus érythémateux systémique (LES). Les risques sont surtout liés à une altération de la fonction rénale, une cardiopathie, une hypertension artérielle, une hypertension artérielle pulmonaire ou un asthme persistant.

Les atteintes viscérales peuvent contre-indiquer une grossesse s'il existe des séquelles sévères d'une poussée plus ancienne ou si une poussée inflammatoire est survenue depuis moins de 6 mois. Une poussée récente d'un lupus viscéral pose le double problème de l'aggravation possible d'une pathologie mal équilibrée, et de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs chez une femme enceinte⁽⁶⁾. Les risques inhérents à une poussée récente de lupus rénal font l'objet d'une étude de 90 grossesses menées entre 1976 et 2007 par 58 patientes⁽⁷⁾. Elle compare les risques liés d'une part à une atteinte rénale active (définie par une protéinurie supérieure à 500 mg/24h et/ou la présence d'un sédiment urinaire et/ou une insuffisance rénale) ou séquellaire (définie par une protéinurie inférieure à 0.5 mg/24h, sans anomalie du sédiment urinaire), d'autre part à la grossesse en l'absence

atteinte rénale. Les risques de pertes fœtales (35%) ou de prématurité (52%) s'avèrent plus élevés en cas d'atteinte active (23 grossesses ; 16 femmes) que d'atteinte séquellaire (20 grossesses ; 11 femmes ; pertes fœtales : 9% ; prématurité : 19% ; $p < 0.007$). Il en est de même pour le pourcentage de complications obstétricales (HTA, pré-éclampsie et éclampsie, HELLP syndrom pour Hemolysis-Elevated Liver Enzymes- Low Platelets ou décès).

Le risque d'une poussée lupique reste néanmoins présent, même si la maladie lupique est quiescente : environ un quart des patientes vont présenter une poussée de leur lupus, le plus souvent modeste⁽⁸⁾. Des glomérulonéphrites sont observées chez 10% des femmes lupiques stables avant la grossesse⁽⁷⁾. Le risque semble plus important vers le second trimestre de grossesse et persiste dans l'année qui suit l'accouchement⁽⁴⁾. L'efficacité de la prévention des poussées par une augmentation de la dose de corticoïdes avant une grossesse n'est pas établie⁽⁴⁾. Mais il est actuellement bien admis que le traitement habituel de la maladie (en dehors, bien sûr, des traitements contre-indiqués) ne doit pas être diminué avant la grossesse⁽⁶⁾. En particulier, l'arrêt d'un traitement par hydrochloquin est déconseillé.

Après la 20^{ème} semaine de grossesse, la survenue d'une protéinurie et d'une HTA pose le problème du diagnostic différentiel entre une poussée rénale de lupus et une pré-éclampsie. Différencier les 2 pathologies n'est souvent pas aisé, d'autant plus que les 2 diagnostics peuvent être associés. Un paramètre important du diagnostic différentiel est le dosage du complément qui a physiologiquement tendance à augmenter au cours de la grossesse. Une augmentation du complément ou de ses fractions dans un contexte de protéinurie et d'HTA constitue un argument pour un état de pré-éclampsie.

À l'inverse, une diminution des fractions du complément C3 ou C4 avant ou pendant la grossesse s'inscrit en faveur d'une poussée du lupus⁽⁹⁾. D'autres paramètres peuvent orienter vers une poussée de la maladie lupique, comme la présence de signes articulaires ou cutanés. Un taux élevé d'anticorps anti-ADN natif oriente également vers une poussée de lupus. Le test de Farr, positif pour des anti-ADN natif de forte affinité, semble un meilleur marqueur des atteintes rénales que la recherche d'anti-ADN natif par une méthode ELISA classique. Il est prudent de faire avant la grossesse un bilan qui va permettre de faire le point sur l'activité du LES et sur les séquelles éventuelles des atteintes viscérales. L'examen comprendra la recherche d'une atteinte rénale avec le poids, la bandelette urinaire et le dosage de la créatinine. Le suivi de la numération, des plaquettes et des transaminases permettra de surveiller l'apparition d'un HELLP syndrome. Il faudra également rechercher une hypertension artérielle sévère non contrôlée, une valvulopathie ou des complications thromboemboliques.

Quels sont les marqueurs immunologiques qui peuvent modifier le cours de la grossesse ?

Certains auto-anticorps sont connus comme pouvant entraîner des complications spécifiques au cours de la grossesse : c'est le cas des anticorps anti-SSA et anti-phospholipides (APL).

Les anticorps anti-SSA

Les **anticorps anti-SSA** sont le plus souvent des marqueurs de syndrome de Gougerot-Sjögren, surtout lorsqu'ils sont associés aux anticorps anti-SSB. Mais ils peuvent également être observés dans d'autres connectivites, en particulier le LES, dans des connectivites indifférenciées et chez des femmes asymptomatiques, pour lesquelles les complications obstétricales liées aux anti-SSA seront un mode de révélation^(6,10). Au cours de la grossesse, à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée, les anticorps anti-SSA traversent la barrière placentaire, peuvent se fixer sur les tissus du fœtus et entraîner l'apparition d'un lupus néonatal ou d'un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) congénital.

Les manifestations du lupus néonatal sont variables : le plus souvent éruption cutanée, plus rarement pneumonie, hépatite avec élévation des transaminases, anémie hémolytique, leucopénie ou thrombopénie⁽⁶⁾. Les atteintes cutanées peuvent être présentes à la naissance, mais apparaissent le plus souvent après 6 semaines de vie. Les lésions, à type de macules ou de papules érythémateuses peuvent intéresser tout le corps, mais elles prédominent au visage. Elles sont photosensibles, favorisées par les traitements par photothérapies des ictères néonataux. Ces manifestations sont transitoires et disparaîtront sans séquelles à partir de la 17^{ème} semaine de vie, parallèlement à la disparition des anticorps maternels. Les atteintes hépatiques ou hématologiques s'avèrent également transitoires et le plus souvent bénignes. Des insuffisances hépatiques sévères sont cependant décrites in utero ou à la naissance. Le BAV congénital est une complication redoutable car il peut conduire à la mort fœtale. Il survient à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. Il peut se manifester par une bradycardie fœtale ou bien être découvert au cours d'une échographie fœtale systématique. Il survient sur un cœur indemne de malformation cardiaque. Le BAV est le plus souvent complet et définitif. Le décès peut survenir in utero, secondaire à la présence d'une myocardite fœtale.

Les mécanismes de ces BAV sont mal connus. L'atteinte cardiaque fœtale pourrait être secondaire à une transmission passive d'anticorps maternels au fœtus. L'apoptose physiologique des cardiocytes fœtaux conduirait à une expression des antigènes SSA et SSB à la surface cellulaire. Les complexes

immuns, formés à partir de la fixation des anticorps maternels sur les antigènes SSA et SSB, seraient phagocytés par des macrophages avec apparition secondaire de cytokines inflammatoires ou de TGF β . Dans certains cas, une myocardite aiguë suivie par une fibrose et une destruction des tissus de conduction peuvent apparaître, susceptibles d'entraîner la mort in utero ou de laisser des lésions cicatricielles à l'origine du BAV⁽⁶⁾.

Si une mère est porteuse d'anticorps anti-SSA, le risque de BAV est estimé entre 1% et 2% pour une 1^{ère} grossesse, et 15% à 20% s'il s'agit d'une seconde grossesse. Si un BAV est observé à la naissance, des anticorps anti-SSA sont retrouvés chez plus de 85% des femmes. La recherche d'un isoforme particulier d'anti-SSA, de 52 KD ou de 60 KD, n'est pas utile pour l'évaluation du risque. Statistiquement, le risque de survenue d'un BAV est d'autant plus important que l'anticorps anti-SSA est associé à la présence d'un anticorps anti-SSB. La présence d'anticorps anti-SSA doit conduire au dépistage précoce des anomalies cardiaques potentielles au cours de la grossesse, par une échographie cardiaque et, si besoin, à une prise en charge rapide de la défaillance cardiaque de l'enfant^(3, 6, 8).

■ Les anticorps anti-phospholipides

Les **anticorps anti-phospholipides (APL)** doivent être également dépistés de façon systématique avant une grossesse^(3, 8, 11). La présence d'APL peut être associée au syndrome des anti-phospholipides (SAPL), évoqué lorsqu'il existe un antécédent de thrombose, quelle soit artérielle et veineuse, ou des pertes fœtales. Les 3 grandes complications obstétricales du SAPL sont :

- la mort fœtale
- la prématurité (accouchement avant la 34^{ème} semaine) avec un nouveau-né morphologiquement normal, dans un tableau de (pré)éclampsie ou d'hématome rétro-placentaire
- et au moins 3 avortements spontanés consécutifs inexpliqués, survenant avant 10 semaines. Ces complications sont secondaires à une thrombose des vaisseaux utéro-placentaires avec ischémie et infarctus⁽⁸⁾.

Le diagnostic est confirmé par la détermination d'APL ou d'anticardiolipines, par 2 prélèvements successifs, séparés d'au moins 8 semaines et/ou par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique, évoquée devant un allongement du TCA et/ou une fausse sérologie syphilitique positive, avec dissociation des tests TPHA/VDRL réalisés de façon systématique en début de grossesse.

En présence d'un SAPL, le pourcentage de grossesses menées à terme passe de 19% à 57% après traitement par aspirine. Le traitement comprend l'utilisation d'héparine et de l'aspirine

à dose anti-agrégante. L'aspirine doit être arrêtée avant l'accouchement, à 37 semaines, avec relais par l'héparine en fonction du risque. Le traitement doit être poursuivi dans le post-partum, pendant environ 6 semaines après l'accouchement, en raison du risque accru de thromboses dans cette période⁽⁶⁾.

Au cours du lupus, en présence d'un APL sans antécédents de thrombose, l'attitude n'est pas codifiée car il n'existe pas de facteurs prédictifs fiables du risque de survenue de complication pendant la grossesse. Dans le doute, la tendance est plutôt à l'utilisation de l'aspirine à dose anti-agrégante, en raison du risque de thrombose lié à la présence de l'anticorps, majoré par les modifications de l'hémostase au cours de la grossesse^(11, 12).

Au cours de la PR, la prévalence des APL est évaluée à 20% avec le plus souvent des taux faibles. L'augmentation des thromboses n'a jamais été démontrée⁽¹³⁾. Néanmoins, l'attitude pratique en cas de présence d'APL chez une femme enceinte atteinte de PR, même en l'absence de thrombose, sera la même que chez une patiente lupique, c'est-à-dire la prise d'aspirine à dose anti-agrégante.

■ Quelles modifications de traitement faut-il envisager avant la grossesse ?

La fertilité des patients souffrant d'une vascularite peut être diminuée par des inflammations spécifiques des voies génitales, touchant l'ovaire, ou des orchites⁽⁶⁾. Au cours des connectivites, l'utilisation antérieure d'un traitement par cyclophosphamide peut conduire à une stérilité chez les femmes en âge de procréer. Des traitements par un analogue de la gonadotropin releasing hormone ou l'utilisation d'un estroprogestatif en continu pourraient, en bloquant l'activité ovarienne, limiter la toxicité des immunosuppresseurs sur la fonction ovarienne⁽⁹⁾.

Les traitements autorisés pendant la grossesse au cours d'une PR sont repris dans le chapitre « Traitement de la polyarthrite rhumatoïde : que faire en cas de grossesse ». Dans le cadre du LES, l'azathioprine qui ne passe pas la barrière placentaire peut être conservée pendant la conception et la grossesse. En ce qui concerne l'allaitement, il est autorisé par certaines équipes sous réserve d'une surveillance hématologique de l'enfant compte tenu d'un passage dans le lait mais qui ne correspond qu'à 0.6% de la dose maternelle.

(www.lecrat.org) ■

Conflits d'intérêts : aucun

EN PRATIQUE

Devant un désir de grossesse chez une femme souffrant d'un rhumatisme inflammatoire chronique, il est préférable d'envisager, avant l'arrêt de la contraception :

- un examen clinique à la recherche d'une atteinte viscérale (neurologique, cardiaque, rénale, pulmonaire) ;
- un examen immunologique explorant le taux des anti-nucléaires, la présence d'anticorps anti-SSA, anti-SSB et des anti-phospholipides, le complément et les fractions du complément ;
- une numération avec plaquettes et des transaminases ;
- une exploration de l'hémostase, avec étude du TCA, voire recherche d'un anticoagulant circulant ;
- une adaptation thérapeutique, en arrêtant les traitements de fond potentiellement tératogènes avant l'arrêt de la contraception.

RÉFÉRENCES

- 1- Perdriger A. Grossesse et rhumatisme inflammatoire. *Rev Rhum* 2005 ; 72 : 739-43.
- 2- Fautrel B, Benhamou M. Rhumatisme inflammatoire chronique et procréation (chronic inflammatory disorders and reproduction). *Gynecol Obstet Fertil* 2007 ; 35 : 848-52.
- 3- Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ. The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 2007 ; 31 : 223-6.
- 4- Carvalheiras G, Vita P, Marta S, et coll. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus : Review of Clinical Features and Outcome of 51 Pregnancies at a Single Institution. *Allergy Immunol* 2009 doi 10.1007/s12016-009-8161-y
- 5- Pagnoux C. Grossesse et vascularites. *Presse Med* 2008 ; 37 : 1657-65.
- 6- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, et coll. Prise en charge obstétricale des patients à risque de "lupus neonatal". *Revue de la littérature. J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006 ; 35 : 146-56.
- 7- Wagner SJ, Craici I, Reed D, et coll. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2009 ; 18 : 342-7.
- 8- Le Thi Huong D, Wechsler B. Maladies systémiques pendant la grossesse. *Rev Rhum* 2005 ; 72 : 744-9.
- 9- Le Guern V, Pannier E, Goffinet F. Lupus érythémateux systémique et grossesse. *Presse Med* 2008 ; 37 : 1627-35.
- 10- Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M, et coll. Anti-Ro/SSA antibodies in rheumatoid arthritis : clinical and immunologic associations. *Clin Exp Rheumatol* 2006 ; 24 : 59-64.
- 11- Erkan D, Patel S, Nuzzo M, Gerosa M, Meroni PL, Tincani A, Lockshin MD. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies : a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 Suppl 3 : iii23-7.
- 12- Dubucquoi S, Caron C, Hennache B, Subtil D, Hachulla E. Interprétation des examens biologiques au cours de la grossesse. *Rev Rhum* 2005 ; 72 : 688-706.
- 13- Sherer Y, Gerli R, Vaudo G, et coll. Prevalence of antiphospholipid and oxidized low-density lipoprotein antibodies in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005 ; 1051 : 299-303.

RECHERCHE CLINIQUE

PR : Roche et Chugai soutiennent le Programme Hospitalier de Recherche Clinique national sur la recherche des co-morbidités et l'auto-évaluation du DAS



Le Pr Maxime Dougados, chef du service de rhumatologie de l'hôpital Cochin (Paris) met en place, **avec le soutien institutionnel de Roche et de Chugai, un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national** qui vise à évaluer l'intérêt d'un suivi standardisé comportant d'une part la recherche des comorbidités de la polyarthrite rhumatoïde par l'infirmière et d'autre

part l'autoévaluation du DAS par le malade. Les infirmières de recherche clinique de 19 centres français seront formées à l'évaluation de l'activité de la PR, ainsi qu'à l'évaluation des co-morbidités.

Ces infirmières formeront ensuite un millier de patients suivis dans ces centres à l'auto-évaluation du DAS.

Le PHRC « COMEDRA » (COMorbidities Education Rheumatoid Arthritis) dont le protocole a été présenté aux investigateurs lors du 23^{ème} Congrès Français de Rhumatologie sera lancé en janvier 2011.

D'après un communiqué de presse de Roche et Chugai

Polyarthrite rhumatoïde : que faire en cas de grossesse ?

JULIEN PACCOU

Département Universitaire de Rhumatologie, CHU de Lille ;
IMPRT IFR 114, Equipe d'accueil n° 4032, Physiopathologie et
Thérapeutique des Tissus Calcifiés, Faculté de Chirurgie dentaire, Lille

résumé

Les AINS sont autorisés pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse mais sont contre-indiqués à partir de la 32^{ème} semaine d'aménorrhée. Le maintien ou l'institution d'un traitement par corticoïdes est tout à fait envisageable en cours de grossesse, quel qu'en soit le terme. En l'absence d'effets tératogènes démontrés, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine peuvent être poursuivies pendant la grossesse, de même que la ciclosporine. Le méthotrexate est tératogène chez l'animal et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, de même que le léflunomide dont le métabolite actif est hautement tératogène chez l'animal. Les biothérapies anti-TNF α n'exercent pas d'effets tératogènes chez l'animal. L'expérience est encore très réduite chez la femme enceinte et malgré quelques courtes séries rassurantes, il est préférable de ne pas les poursuivre pendant la grossesse. Pour les autres biothérapies (rituximab, abatacept et tocilizumab), les données de la littérature demeurent limitées et ils sont donc contre-indiqués pendant la grossesse et une contraception efficace est requise lors de leur instauration.

mots-clés

Polyarthrite rhumatoïde
Grossesse
Traitements de fond
Biothérapie
Tératogénicité

La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche préférentiellement la femme en période pérимénopausique. Néanmoins la maladie peut débuter chez la femme jeune en âge de procréer, fait en regard duquel s'inscrit l'important essor des traitements de fond et notamment des biothérapies. Le rhumatologue confronté au désir de grossesse d'une femme atteinte de PR doit connaître les traitements autorisés pendant la conception, la grossesse et l'allaitement. En effet, en raison des effets tératogènes de certains immunosuppresseurs, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens efficaces de contraception et être averties des risques éventuels. En cas de désir de grossesse ou de découverte d'une grossesse sous traitement, plusieurs questions se posent : quelle est la tératogénicité du traitement entrepris ? Doit-on poursuivre ou interrompre le traitement au cours de la grossesse ?

Nous passerons donc en revue l'ensemble des traitements symptomatiques et des traitements de fond de la PR et leur autorisation de prescription.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Quel que soit l'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), il n'existe pas de risque tératogène démontré. La FDA (Food and Drug Administration) autorise les AINS pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse mais les contre-indique à partir de la 32^{ème} semaine d'aménorrhée. Cette interdiction est commune à tout AINS, COXIB et formes topiques compris, en raison d'un risque de fermeture prématuré du canal artériel, de dysgénésie rénale, d'hydramnios et d'hémorragie du post-partum⁽¹⁾.

Les AINS peuvent également être responsables d'insuffisance rénale aiguë, parfois anurique, et d'hypertension artérielle (HTA). Ces phénomènes ne dépendent pas de la dose et 1 seul jour de traitement peut suffire.

Les recommandations du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) contre-indiquent formellement les AINS, surtout à partir de 24 semaines d'aménorrhée. Il faut donner la préférence aux formes à demi-vie brève, aux posologies faibles et de durée courte. La lactation est autorisée sous AINS.

Les corticoïdes

Les nombreuses publications concernant l'utilisation des corticoïdes en cours de grossesse ne font pas apparaître une fréquence globale de malformations plus importante que dans la population générale.

Plusieurs études soulèvent la possibilité d'une augmentation d'incidence des fentes labiales ou labio-palatines induite par les corticoïdes par voie générale. La seule étude prospective réalisée repose sur le registre des naissances suédois et ne met pas en évidence une telle augmentation, sur la base d'Odds Ratios (OR) de 1.4 (IC95% = 1.0-2.0) et 1.3 (IC95% = 0.7-2.0) respectivement pour l'ensemble des fentes faciales et pour les fentes labiales ou labio-palatines⁽²⁾.

D'autres publications signalent des retards de croissance intra-utérins et des petits poids de naissance chez des enfants de mère traitée au long cours par corticoïdes par voie générale. Le rôle de ces derniers est difficile à mettre en évidence et à quantifier en raison de l'imputabilité probable de la maladie sous-jacente dans les retards de croissance.

Au total, le maintien ou l'institution d'un traitement par corticoïdes est tout à fait envisageable en cours de grossesse, quel qu'en soit le terme. Cette autorisation s'étend à la conception et à la lactation.

L'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine (HCQ) (Plaquenil®) passe la barrière placentaire. Cependant les études menées chez les femmes enceintes exposées en cours de grossesse à l'HCQ s'avèrent rassurantes.

Une étude prospective⁽³⁾ inclut 257 grossesses menées par des femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé entre 1987 et 2002 et divisées en 3 groupes : pas d'exposition pendant la grossesse (n = 163), utilisation continue d'HCQ pendant la grossesse (n = 56) ou cessation du traitement par HCQ dans les 3 mois avant ou pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (n = 38). Devant l'absence de différence statistiquement significative entre les 3 groupes en termes de taux de fausse couche, de mort-né et d'anomalie congénitale, l'étude conclut à la possibilité de poursuivre le traitement par HCQ pendant la grossesse en raison de l'absence de toxicité fœtale individualisée.

La comparaison de 133 femmes enceintes traitées par HCQ et de témoins aboutit à des conclusions similaires⁽⁴⁾ : taux de naissances vivantes chiffré à 88% (n = 117) dans le groupe HCQ et à 84% dans le groupe témoin, décès d'1 enfant dans chaque groupe de causes liées à la prématurité, 7 malformations dont 3 (1 hypospadias, 1 craniosténose et 1 malformation

cardiaque) dans le groupe HCQ et 4 dans le groupe témoin, absence de répercussion ophtalmologique chez les enfants au dernier suivi (âge moyen = 26 mois).

Ainsi, malgré les précautions indiqués dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), l'HCQ peut être prescrite pendant la conception et la grossesse. L'allaitement est possible si la maladie traitée l'autorise ; il n'est plus jugé utile d'arrêter l'HCQ qui passe la barrière foeto-placentaire, se retrouve en forte concentration dans le lait maternel mais n'exerce pas effet toxique chez l'enfant.

La sulfasalazine

La sulfasalazine (Salazopyrine®) n'est pas tératogène chez l'animal et les données publiées en cours de grossesse se révèlent nombreuses et rassurantes.

Dans une publication datant de 1983⁽⁵⁾, le suivi pendant 12 ans de 97 femmes atteintes d'une colite ulcéreuse permet de colliger 173 grossesses et 136 naissances. La fréquence des malformations, de la prématurité et de l'hyperbilirubinémie néonatale n'est pas plus élevée chez les enfants de mères traitées par sulfasalazine que de mères non traitées. Il n'est constaté aucune influence sur le déroulement et l'issue de la grossesse.

Trois études récentes ne retrouvent pas non plus d'effet tératogène de la sulfasalazine chez des femmes enceintes souffrant de PR.

La sulfasalazine est considérée comme sans danger pendant la grossesse et si le traitement doit être maintenu, il peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse et pendant la conception⁽⁶⁾. La lactation n'est pas recommandée en raison d'un risque de diarrhée sanglante chez l'enfant. Chez l'homme, une infertilité transitoire est possible, ce qui justifie l'arrêt de la sulfasalazine 3 mois avant d'envisager une conception.

Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est mutagène, tératogène et embryolétal chez l'animal. Il n'a aucune répercussion sur la fertilité féminine aux posologies immunosuppressives. En revanche, il est responsable d'effets tératogènes. En témoigne la trentaine d'enfants ou de fœtus malformés rapportés dans la littérature, dont une vingtaine présentant un tableau assez homogène : malformations du crâne (craniosténoses, hypoplasie de certains os du crâne), dysmorphie faciale (hypertélorisme, micrognathisme), malformations réductionnelles des membres, retard de croissance intra-utérin et staturo-pondéral, et moins

fréquemment cardiopathies congénitales et microcéphalies⁽⁷⁻¹⁰⁾. La fréquence de ce tableau est impossible à calculer car il ne repose que sur des observations isolées. Il faut cependant signaler la description d'une cinquantaine d'enfants normaux indemnes de malformation issus de patientes traitées, y compris lors de traitements à fortes doses au 1^{er} trimestre en cancérologie.

En pratique, différentes règles doivent être observées :

- > s'assurer de l'utilisation d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;
- > arrêter le MTX après arrêt de la contraception en cas de désir de grossesse compte tenu de la pharmacocinétique de la molécule ;
- > en cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, arrêter le MTX le plus rapidement possible et évaluer le risque au cas par cas, en tenant compte notamment de la chronologie de la prise et de la posologie (malformations observées dès 12.5 mg en dose totale et période critique concernant au moins le 1^{er} trimestre) ;
- > en cas de poursuite de la grossesse, réaliser un dépistage pré-natal ciblé sur les malformations précédemment décrites.

Le MTX est contre-indiqué au cours de la lactation. En clinique, aucun élément ne semble évoquer une répercussion du méthotrexate sur la fertilité féminine, en particulier aux posologies immunosuppressives. Chez l'homme, les données de la littérature sur les effets du MTX sur la fertilité masculine sont assez divergentes et une durée d'interruption du MTX est recommandée 3 mois avant l'éventuelle conception.

Le léflunomide

Le léflunomide (Arava® ou LEF) est un immunosuppresseur dont le métabolite actif est le A771726. Les études effectuées chez l'animal montrent des effets tératogènes indéniables (anophtalmie, microphthalmie, hydrocéphalie et malformations du squelette) chez diverses espèces. Le LEF n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles exposés.

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au LEF sont peu nombreuses. Il faut retenir un risque accru d'infection materno-foetale (en particulier à CMV) en raison de l'immunosuppression induite par le traitement. A ce jour, il ne semble pas se dégager de malformations spécifiques de la centaine de grossesses rapportées sous LEF⁽¹¹⁾.

La contraception est indispensable chez les patientes en âge de procréer⁽¹²⁾.

Du fait de la longue demi-vie du A771726 (en moyenne 15 jours), le traitement par léflunomide doit être arrêté au moins 3.5 mois (7 demi-vies) avant la conception ; l'élimination du

LEF peut être accélérée par un wash-out avec de la cholestyramine (Questran®) ou du charbon activé ; après cette procédure de wash-out, le taux résiduel du métabolite sanguin est dosé à 2 semaines d'intervalle et si les taux sont inférieurs au seuil, la conception peut être envisagée 1 mois après le dernier dosage satisfaisant.

En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, une procédure de wash-out doit être initiée ; en cas d'exposition au LEF au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, une surveillance pré-natale est indiquée et est orientée sur les malformations décrites chez l'animal.

Le LEF est contre-indiqué au cours de la lactation car les études animales montrent que le LEF ou ses métabolites passent dans le lait maternel.

La ciclosporine A

Les effets indésirables de la ciclosporine A (Néoral®, Sandimmun®) affectent notamment la fonction rénale (insuffisance rénale, HTA). La ciclosporine n'est ni mutagène ni tératogène chez l'animal.

Comme le montrent différentes études, le traitement par la ciclosporine peut être utilisé tout au long de la grossesse. Des doses de 2-3.5 mg/kg/jour n'augmentent pas le risque de prématurité ou de faible poids de naissance. Un risque d'infection materno-foetale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement⁽¹³⁾. Aucune répercussion rénale n'est observée à ce jour lors du suivi à distance d'environ une centaine d'enfants exposés in utero après le 1^{er} trimestre de la grossesse. L'allaitement maternel est déconseillé.

Les anti-TNF α (infliximab, étanercept et adalimumab)

Les études chez l'animal ne démontrent pas de tératogénicité ni d'effets défavorables sur la grossesse ou sur le fœtus des anti-TNF α (infliximab, étanercept et adalimumab).

Lorsqu'une femme déjà traitée par anti-TNF α émet le souhait d'une grossesse, il faut interrompre le traitement. Selon les RCT, les délais sont de 6 mois pour l'infliximab et de 5 mois pour l'adalimumab, alors qu'il n'existe pas de recommandations pour l'étanercept. Pour le CRI (*Club Rhumatisme et Inflammation*), ce délai est de 2 mois pour l'infliximab et l'adalimumab et de 3 semaines pour l'étanercept. Il n'est fondé sur aucune donnée formelle mais reflète une interpolation de divers éléments et le «principe de précaution».

A ce jour, aucun effet malformatif spécifique n'est noté au terme de la centaine de grossesses exposées à l'infliximab ou à l'étanercept au 1^{er} trimestre ⁽¹⁴⁾. Les données restent bien moins nombreuses pour l'adalimumab (un peu plus d'une dizaine de grossesses). En règle, les anti-TNF α sont arrêtés lors de la découverte de la grossesse. Dans la trentaine de cas (dont une vingtaine avec l'infliximab) de poursuite du traitement jusqu'à l'accouchement ⁽¹⁵⁾, aucun effet particulier n'est signalé chez les enfants. En pratique, la découverte d'une grossesse exposée par mégarde à un anti-TNF α ne justifie donc pas actuellement une interruption de grossesse.

Le registre TREAT comportant 5 807 patients atteints de la maladie de Crohn fait état de 66 grossesses et de 36 femmes exposées à l'infliximab. Le taux de fausse couche (11.1% vs 7.1%, $p = 0.53$) et de complications néonatales (8.3% vs 7.1%, $p = 0.78$) n'est pas significativement différent chez les femmes traitées par infliximab et les patientes naïves et aucune observation de malformations congénitales n'est documentée. Le signalement en 2007 par la FDA ⁽¹⁶⁾ de cas de malformations (syndrome de VATER ou de VACTERL comprenant une association partielle ou complète de malformations vertébrales, digestives, cardiaques, trachéales et rénales) possiblement imputables aux anti-TNF α ne reçoit aucune confirmation émanant de différents registres (base de données SCEPTRE concernant des patients traités par infliximab, registres OTIS et de la *British Society of Rheumatology*). Le registre nord-américain OTIS (*Organisation of Teratology Information Specialist*) analyse de façon contrôlée et prospective le suivi des grossesses sous anti-TNF α au cours de la PR et des spondylarthropathies (début en 2000, fin prévue en 2010). Le suivi jusqu'en mars 2007 de 32 femmes exposées à l'étanercept et de 4 autres à l'infliximab montre des taux similaires de malformations à la naissance dans les groupes traités et témoins. Quoique plus susceptibles d'être prématurés et de poids de naissance plus faible que ceux nés de mères indemnes des 2 rhumatismes considérés, les enfants de mères exposées à ces 2 molécules restent comparables à ceux issus de mères atteintes de rhumatisme inflammatoire non exposées à cette biothérapie ⁽¹⁷⁾.

Par ailleurs, sécrétés dans le lait maternel, les anti-TNF α ne sont pas recommandés au cours de la lactation. Chez l'homme, il ne semble pas justifié d'interrompre le traitement par anti-TNF α avant la conception.

Le rituximab

Le rituximab (Mabthera®) n'est pas tératogène chez le singe. Pour ce qui concerne l'espèce humaine, les données se résument à 2 grossesses exposées au cours du 1^{er} trimestre d'issue normale et à 4 patientes (3 lymphomes et 1 purpura thrombopénique thrombotique) ayant reçu du rituximab au-delà du 1^{er} trimestre. La mesure des concentrations

plasmatiques effectuée chez 2 enfants de ces 4 femmes met en évidence des concentrations supérieures chez les nouveau-nés par rapport à leurs mères, malgré un délai de 8 à 12 semaines entre l'arrêt du traitement et l'accouchement ^(18, 19) ; l'étude de l'évolution de leur taux de lymphocytes, très diminué à la naissance, sans conséquence clinique, montre un retour à la normale en 4 mois environ ; les 2 autres enfants ne présentent pas d'atteinte lymphocytaire.

L'arrêt du rituximab en vue d'une grossesse est hautement souhaitable en l'état actuel des connaissances. La très longue durée de la demi-vie d'élimination impose un délai théorique avant conception de 12 mois dans le RCP et de 6 mois pour le CRI. La prescription du rituximab en cours de grossesse n'est envisageable qu'après avoir écarté toutes les autres options thérapeutiques possibles. Par ailleurs, il n'est pas recommandé au cours de la lactation.

L'abatacept

Chez l'animal, l'**abatacept (Orencia®)** n'est pas génotoxique ou mutagène et ne provoque pas d'aberrations chromosomiques. Les études de toxicité embryo-fœtale menées chez la souris, le rat et le lapin à des doses 20 à 30 fois supérieures à la dose administrée chez l'homme (10 mg/kg) ne démontrent pas de toxicité fœtale, de tératogénicité ou d'impact négatif sur le développement des nouveau-nés.

Les phases en double insu et en ouvert des 5 études pivots au cours de la PR permettent de dénombrer 8 grossesses exposées à l'abatacept, 7 recevant simultanément du MTX et 1 du LEF, ayant abouti à 3 fausses couches lors du 1^{er} trimestre (2 ayant un antécédent identique, 1^{ère} grossesse pour la 3^{ème}) et justifié un avortement dans 2 cas. Un essai de phase II dans la sclérose en plaques fait état de 3 grossesses menées sous la même biothérapie (2 patientes traitées et 1 conjointe), 1 s'étant achevée par la naissance d'un enfant en bonne santé, 2 s'étant soldées respectivement par un avortement et une fausse couche à 2 mois. Deux registres de suivi de grossesses exposées à l'abatacept sont mis en place : le registre américain OTIS et le registre européen ENTIS (*European Network of Teratology Information Service*).

Chez une patiente traitée par abatacept, un souhait de grossesse impose un délai après la réalisation de la dernière perfusion. Les recommandations (RCP) pour la durée d'arrêt de l'abatacept imposent de respecter un délai d'au moins 4 mois environ après la réalisation de la dernière perfusion avant d'autoriser la conception chez la femme. Au total, en l'absence de données suffisantes, l'abatacept est contre-indiqué pendant la grossesse et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement. Par ailleurs, l'abatacept n'est pas recommandé au cours de la lactation.

Le tocilizumab

Chez l'animal (singe cynomolgus), le tocilizumab (RoActemra®), administré au cours des phases précoces de la gestation, n'entraîne aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse ou le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, une légère augmentation des avortements et de la mortalité embryonnaire et fœtale est observée à la suite d'une exposition systémique élevée (supérieure à 100 fois l'exposition chez l'homme) après comparaison avec les groupes placebo ou recevant des doses plus faibles.

Nous ne disposons pas de cas rapportés de grossesse sous tocilizumab. Selon les données du RCP, la durée d'arrêt recommandée du tocilizumab chez la femme avant la conception est de 6 mois. En l'absence de données suffisantes, le tocilizumab est contre-indiqué pendant la grossesse et une contraception efficace est donc requise lors de l'instauration du traitement. Par ailleurs, le tocilizumab n'est pas recommandé au cours de la lactation. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Recommandations françaises actuelles (d'après le CRAT et le CRI)

Un traitement par corticoïdes est tout à fait envisageable en cours de grossesse, quel qu'en soit le terme. L'hydroxychloroquine et la sulfasalazine sont sans effets tératogènes et peuvent être poursuivies quel que soit le terme de la grossesse, mais à la dose efficace la plus faible possible pour l'hydroxychloroquine. Le méthotrexate doit être arrêté après arrêt de la contraception en cas de désir de grossesse. L'utilisation d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer est nécessaire. En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, le méthotrexate doit être arrêté le plus rapidement possible et une évaluation du risque doit être effectuée au cas par cas. Le léflunomide doit être arrêté au moins 3.5 mois (7 demi-vies) avant la conception et une élimination accélérée par un wash-out avec de la cholestyramine ou du charbon activé est indiquée afin de réduire le délai nécessaire entre l'arrêt du traitement et la conception. Un dosage résiduel sanguin du métabolite actif est nécessaire avant d'autoriser la conception. En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, le médicament est arrêté et l'élimination du léflunomide peut être accélérée par wash-out. En ce

qui concerne la ciclosporine, les données étant rassurantes, le traitement peut être administré quel que soit le terme de la grossesse avec cependant un risque d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV).

Malgré les données rassurantes des différents registres concernant des grossesses chez des femmes exposées aux anti-TNF α lors de la conception, une contraception efficace doit être instituée. Chez les patientes sous anti-TNF α , un souhait de grossesse impose l'arrêt de celui-ci et de tout autre traitement de fond s'il est démontré qu'il a des effets tératogènes. La conception est autorisée au minimum après un arrêt de 3 semaines pour l'etanercept, 2 mois pour l'adalimumab et 2 mois pour l'infliximab selon les recommandations du CRI. En cas de grossesse sous anti-TNF α , l'avis du CRAT est nécessaire ainsi qu'un suivi obstétrical rapproché. La conduite à tenir est discutée au cas par cas de façon multidisciplinaire. En l'absence de données suffisantes, le rituximab, l'abatacept et le tocilizumab sont contre-indiqués pendant la grossesse et une contraception efficace est donc requise lors de l'instauration de ces traitements.

RÉFÉRENCES

- Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, et coll. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996; 224 : 350-5.
 - Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, et coll. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972; 81 : 936-45.
 - Clowse ME, Magder L, Witter F, et coll. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54 : 3640-7.
 - Hazes JM, deMan YA. *Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation*. Oxford textbook of rheumatology, 3rd Edn., United-States : Oxford university press; 2004 : 126-33.
 - Mogadam M, Dobbins JD, Korelitz BI, et coll. Pregnancy in inflammatory bowel disease : effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80 : 72-6.
 - Vroom F, de Walle HE, van de Laar MA, et coll. Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy : current status and implications for the future. *Drug Saf* 2006; 29 : 845-63.
 - Motta M, Ciardelli L, Marconi M, et coll. Immune system development in infants born to mothers with autoimmune disease, exposed in utero to immunosuppressive agents. *Am J Perinatol* 2007; 24 : 441-7.
 - Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, et coll. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Q J Med* 1999; 92 : 551-63.
 - Adam MP, Manning MA, Beck AE, et coll. Methotrexate/Misoprostol embryopathy : report of four cases resulting from failed medical abortion. *Am J Med Genetics* 2003; 123A : 72-8.
 - Usta IM, Nassar AH, Yunis KA, et coll. Methotrexate embryopathy after therapy for misdiagnosed ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 : 253-5.
 - Chambers CD, Johnson DL, Macaraeg GR, et coll. Pregnancy outcome following early gestational exposure to leflunomide : the OTIS rheumatoid arthritis in pregnancy study [abstract 251]. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2004; 13 (Suppl.) : S126.
 - Kozer E, Moretti ME, Koren G. Leflunomide : New antirheumatic drug. Effect on pregnancy outcomes. *Can Fam Physician* 2001; 47 : 721-2.
 - Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et coll. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 : 209.
 - Katz JA. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20 : 328-32.
 - Rosner I, Haddad A, Boulman N, et coll. Pregnancy in rheumatology patients exposed to antitumor necrosis factor alpha therapy. *Rheumatology* 2007; 46 : 1508-9.
 - Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et coll. A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy : a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36 : 635-41.
 - Chambers C, Gideon K, Tutuncu ZN, et coll. Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy ? Organization of teratology information specialists (OTIS) study. *Can Fam Physician* 2007; 53 : 409-12.
 - Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001; 19 : 3439.
 - Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy : a case history. *Eur J Haematol* 2004; 72 : 292-5.
- Le CRI (Club Rhumatismes et Inflammations), www.cri-net.com.
Le CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes), www.lecrat.org.

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

POLYARTHRITE ET GROSSESSE : DU BILAN INITIAL AUX TRAITEMENTS

Réponses :

1 : Réponses exactes : A, C et F. Le risque d'une poussée lupique reste présent même si la maladie lupique est quiescente : environ un quart des patientes vont présenter une poussée de leur lupus, le plus souvent modeste, et des glomérulonéphrites surviennent chez 10% des femmes lupiques stables avant la grossesse ; le risque semble plus important vers le 2ème trimestre de grossesse et persiste dans l'année qui suit l'accouchement. Au cours de la grossesse, le complément a physiologiquement tendance à augmenter. Une augmentation du complément ou de ses fractions dans un contexte de protéinurie et d'HTA est un argument pour un état de pré-éclampsie. A l'inverse, une diminution des fractions du complément C3 ou C4 s'inscrit, avant ou pendant la grossesse, en faveur d'une poussée du lupus. Il est actuellement bien admis que le traitement habituel de la maladie (en dehors, bien sûr, des traitements contre-indiqués) ne doit pas être diminué avant la grossesse et, en particulier, l'arrêt d'un traitement par hydroxychloroquine est déconseillé.

2 : Réponses exactes : A et B. Si une mère est porteuse d'anticorps anti-SSA, le risque de BAV est estimé entre 1% et 2% pour une 1ère grossesse, et à 15% à 20 % s'il s'agit d'une seconde grossesse. Au cours du lupus, en présence d'un APL sans antécédents de thrombose, l'attitude n'est pas codifiée car il n'existe pas de facteurs prédictifs fiables du risque de survenue de complication pendant la grossesse. Dans le doute, la tendance est plutôt à l'utilisation de l'aspirine à dose anti-agrégante. Au cours de la PR, bien qu'effectivement l'augmentation des thromboses n'ait jamais été démontrée, l'attitude pratique en cas de présence d'APL chez une femme enceinte sera la même que chez une patiente lupique, c'est-à-dire la prise d'aspirine à dose anti-agrégante.

3 : Réponses exactes : B et C. La PR ne diminue pas la fertilité des malades mais le nombre d'enfants des patientes atteintes de PR est moins important du fait de la volonté des femmes en âge de procréer de réduire la taille de la famille. Deux publications de source différente chiffrent à 27% et 16% le taux de rémission complète au 3ème trimestre. Une étude récente montre que l'amélioration de l'activité de la maladie est plus fréquente chez les patientes sans anticorps.

4 : Réponses exactes : D. Plusieurs études soulèvent la possibilité d'une augmentation d'incidence des fentes labiales ou labio-palatines induite par les corticoïdes par voie générale que ne confirme pas la seule étude prospective réalisée ; le maintien ou l'institution d'un traitement par corticoïdes est tout à fait envisageable en cours de grossesse, quel qu'en soit le terme. La FDA autorise les AINS pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse mais les contre-indique à partir de la 32ème semaine d'aménorrhée ; cette interdiction est commune à tout AINS, COXIB et formes topiques compris, en raison entre autres d'un risque de fermeture prématuré du canal artériel. La sulfasalazine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse et pendant la conception. Chez la femme, compte tenu de la pharmacocinétique de la molécule, il faut arrêter le MTX 3 mois avant la conception en cas de désir de grossesse.

5 : Réponses exactes : C et E. Le signalement en 2007 par la FDA de cas de malformations possiblement imputables aux anti-TNF α ne reçoit aucune confirmation émanant de différents registres rhumatologiques (base de données SCEPTRE concernant des malades traités par infliximab, registres OTIS et de la British Society of Rheumatology) ou gastro-entérologiques (registre TREAT de patients atteints de maladie de Crohn). En pratique, chez une patiente souffrant de PR, la prudence conduit à interrompre le traitement anti-TNF α avant conception mais l'exposition d'une grossesse imprévue à un anti-TNF α n'en justifie pas l'interruption impérative. L'arrêt du rituximab en vue d'une grossesse est hautement souhaitable en l'état actuel de nos connaissances ; en raison de sa demi-vie d'élimination très longue, le délai théorique nécessaire avant conception est de 12 mois dans le RCP et de 6 mois pour le CRI.

Inhibition de la cathepsine K au cours de l'ostéoporose

VÉRONIQUE BREUIL, LIANA EULLER-ZIEGLER - Service de Rhumatologie, CHU de Nice

Ces dernières années ont été marquées par de nombreux progrès dans la compréhension de la physiopathologie du remodelage osseux et de l'ostéoporose, ouvrant la porte au développement quasi-explosif de ce qu'on peut appeler les nouvelles biothérapies de l'os. Parmi ces progrès, la cathepsine K est un cas d'école, seulement 10 ans séparant la 1^{ère} publication dans *Science* de son rôle majeur dans la dégradation de la matrice osseuse et les 1^{ers} essais cliniques humains dans l'ostéoporose.

Nous vous proposons ici de rappeler dans une 1^{ère} partie le rôle de la cathepsine K dans le métabolisme osseux normal et en situation pathologique et dans une 2^{ème} partie les données sur l'odanacatib, inhibiteur de la cathepsine K développé dans la prise en charge de l'ostéoporose.

Rôle de la cathepsine K dans le métabolisme osseux normal

Le remodelage osseux résulte de l'équilibre entre l'activité de 2 grands types cellulaires : les ostéoclastes, spécialisés dans la résorption osseuse, et les ostéoblastes, en charge de la formation osseuse. En phase de résorption, l'ostéoclaste devenu actif se fixe à la matrice et constitue un

anneau périphérique de scellage qui permet l'isolement d'une chambre de digestion étanche entre la membrane de l'ostéoclaste et la surface de la matrice osseuse. La phase de résorption commence alors : l'ostéoclaste produit, grâce à une anhydrase carbonique intracytoplasmique, des ions H⁺ excrétés dans la chambre de résorption par une pompe à protons, et sécrète des enzymes lysosomiales (phosphatases acides, cathepsine K, métalloprotéases) qui assurent la dissolution de la phase organique de la matrice osseuse, aboutissant à une lacune de résorption. Ainsi, la cathepsine K, cystéine protéase sécrétée par les ostéoclastes, joue un rôle majeur dans la dégradation de la matrice osseuse : en milieu acide, la cathepsine K dégrade le collagène de type I, l'ostéopontine et l'ostéonectine. Bien qu'étant également exprimée dans le cœur, le poumon et le foie, la **cathepsine K est principalement exprimée dans les ostéoclastes, ce qui en fait une cible de choix pour le développement d'inhibiteurs sélectifs de la résorption osseuse** ^(1,2).

Anomalies de la cathepsine K : la pycnodysostose

La pycnodysostose est une maladie génétique rare (une centaine de cas décrits) mais néanmoins célèbre car elle

a touché le peintre Toulouse-Lautrec. Maladie autosomique récessive, elle est généralement diagnostiquée chez le nouveau-né et les jeunes enfants, caractérisée par une dysmorphie liée aux anomalies du développement osseux (petite taille disproportionnée avec le crâne large, doigts courts par acro-ostéolyse, aplasie des dernières phalanges, thorax étroit avec parfois un pectum excavatum, cyphoscoliose), des sclérotiques souvent bleues et surtout des fractures récidivantes sur un os particulièrement dense, devenu rigide et donc cassant ⁽³⁾.

C'est en 1996 que Gelb et al. découvrent que la pycnodysostose, responsable de cette ostéocondensation pathologique par défaut de résorption osseuse, est liée à un déficit en cathepsine K, révélant le rôle majeur de cette protéase dans le métabolisme osseux et ouvrant les portes vers le développement de nouvelles cibles thérapeutique ^(4,5).

Développement d'inhibiteurs de la cathepsine K

Dans les suites de cette découverte, ont été rapidement développés des inhibiteurs de la cathepsine K, ensuite évalués dans les maladies associées à une augmentation pathologique de la résorption osseuse, avec bien sûr l'ostéoporose en chef de file.

Les cathepsines représentant une grande famille d'enzymes impliquées dans de nombreux types cellulaires, en dehors du tissu osseux, la nécessité de développer des molécules hautement spécifiques de la cathepsine K était évidente.

Trois inhibiteurs de la cathepsine K ont été testés dans la prise en charge de l'ostéoporose : le balicatib, le relacatib et l'odanacatib. Quoique hautement sélectif au plan biochimique, le balicatib l'est beaucoup moins dans les tests sur cellules vivantes⁽⁶⁾. En effet, les études *in vitro* ont montré que le caractère basique de sa structure chimique induit son accumulation dans les lysosomes à des concentrations suffisamment élevées pour inhiber les cathepsines B et L, et possiblement d'autres cathepsines^(6, 7). Dans les études cliniques de phase II, le balicatib induit une augmentation significative de la densité minérale osseuse (DMO), mais ce défaut de sélectivité a été à l'origine d'effets secondaires cutanés à type de rash et de morphee ayant conduit à la suspension de ces essais⁽⁸⁾. Le relacatib est un inhibiteur puissant mais non sélectif des cathepsines K, L, V et S, pour lequel aucune donnée clinique n'a été publiée⁽⁹⁾.

L'odanacatib est un inhibiteur puissant et spécifique de la cathepsine K, administrable par voie orale, pour lequel les tests sur cellules vivantes ont confirmé le caractère spécifique de cette inhibition⁽²⁾. Les travaux fondamentaux ont montré que l'odanacatib permet la persistance d'ostéoclastes viables et actifs, y compris pour la sécrétion acide, tout en inhibant sélectivement la dégradation de la phase protéique de la matrice osseuse⁽¹⁰⁾. Les essais dans un modèle de singe ostéoporotique ont été concluants⁽¹¹⁾. Le développement houleux de ces inhibiteurs de la cathepsine K est largement détaillé pour les amateurs dans la revue de Gauthier et al.⁽²⁾.

Développement clinique de l'odanacatib dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique

Aux résultats encourageants des essais de phase I⁽¹²⁾ a rapidement fait suite l'étude de phase II sur l'efficacité et la tolérance à 2 ans de l'odanacatib chez des femmes ménopausées ayant une DMO basse, qui vient tout juste d'être publiée dans JBMR⁽¹⁰⁾. **Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo évaluant à 12 mois l'efficacité sur la DMO, les marqueurs biologiques du remodelage et la tolérance de 4 doses d'odanacatib, et suivie d'une phase d'extension de 12 mois supplémentaires.**

Les patientes recrutées étaient des femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, âgées de 45 à 85 ans et ayant un T-score (lombaire, trochanter, col fémoral et hanche totale) compris entre -2 et -3.5 déviations standard. Les patientes présentant un antécédent de fracture ostéoporotique clinique ou de fracture vertébrale morphométrique sur la radiographie de présélection ont été exclues, de même que les ostéoporoses secondaires. De façon similaire, les patientes antérieurement traitées par bisphosphonates IV, quelle que soit la durée, ou par bisphosphonates oraux (dans les 6 mois précédents, plus de 2 mois dans les 2 ans précédents, plus de 3 mois dans les 3 ans précédents, plus de 4 mois dans les 4 ans précédents), par estrogènes ou SERMs dans les 6 mois précédents, par hormone parathyroïdienne dans l'année précédente n'ont pas été retenues.

L'objectif principal était de démontrer une augmentation de la DMO au rachis lombaire à 12 et 24 mois chez les femmes traitées par odanacatib comparées au groupe placebo.

Sur 857 femmes sélectionnées, 357 ont été incluses et randomisées pour recevoir : le placebo (n = 83) ou l'odanacatib 1 fois par semaine *per os*, sans contrainte de prise particulière par rapport au repas : 3 mg (n = 82), 10 mg (n = 77), 25 mg (n = 79) ou 50 mg (n = 78). Toutes les patientes ont reçu une supplémentation en vitamine D3 (5600 UI /semaine) et 500 mg/jour de carbonate de calcium si les apports étaient inférieurs à 1 gramme/jour.

Une évaluation clinique, densitométrique et biologique a été effectuée à 1, 3, 6, 12, 18 et 24 mois de traitement. Une biopsie osseuse a été réalisée à 2 ans chez 32 sujets.

Sur 399 femmes incluses, 392 ont été prises en compte dans l'analyse à 12 mois et 331 (83%) ont réellement reçu les 12 mois de traitement. L'extension à 24 mois a concerné 320 (80%) femmes, dont 303 ont été prises en compte pour l'analyse et 280 (70%) ont réalisé l'ensemble de l'étude. Notons que les motifs de sortie d'étude étaient comparables quel que soit le groupe de traitement, en dehors d'effets secondaires cliniques ou biologiques un peu plus fréquents dans le groupe placebo et le groupe odanacatib 3 mg que dans les groupes odanacatib 25 mg et 50 mg. La compliance au traitement a été excellente : 98% dans tous les groupes.

L'odanacatib (10, 25 et 50 mg/semaine) induisait une augmentation dose-dépendante de la DMO lombaire et fémorale (à tous les sites) à 12 et 24 mois, le groupe placebo restant stable. Ainsi, après 24 mois de traitement par odanacatib 50 mg/semaine, on observe, comparativement au groupe placebo, une augmentation de + 5.7% au rachis lombaire, + 4.1% à la hanche totale, + 4.7% au col fémoral, + 5.1% au trochanter et + 2.9% au radius. Les différences de DMO avec le groupe placebo étaient significatives pour les doses de 25 et 50 mg à 12 et 24 mois, à tous les sites de mesure excepté le

corps entier. Sous odanacatib, il existait une diminution dose-dépendante des marqueurs biologiques de résorption, dans les 1^{ères} semaines de traitement, restant ensuite relativement stable sur les 24 mois de suivi. Dans les 6 premiers mois de traitement par odanacatib 10, 25 et 50 mg, les marqueurs de formation (sBSAP et sP1NP) diminuaient ; à 12 et 24 mois, dans le groupe odanacatib 50 mg/semaine, les marqueurs de formation étaient statistiquement diminués comparativement au placebo.

La tolérance de l'odanacatib a été globalement bonne, comparable au placebo, en particulier concernant les réactions cutanées (dont un seul jugé sérieux dans le groupe 25 mg) et les infections respiratoires hautes. Il n'a

pas été observé de modification majeure du métabolisme calcique. Sur les 32 biopsies réalisées à 24 mois, 28 ont été analysables ; aucun trouble de minéralisation n'a été mis en évidence ; il n'a pas été observé d'ostéoclastes géants.

En résumé, l'odanacatib apparaît bien toléré et efficace pour induire une augmentation de la DMO chez des femmes ostéoporotiques. On attend maintenant avec impatience l'étude de phase III sur le risque fracturaire.

Pour finir, évoquons quelques pistes d'avenir dont on entendra certainement reparler. Tout d'abord, la mise en évidence d'une augmentation significative des taux circulants de cathepsine K dans des polyarthrites rhumatoïdes

évolutives, ces taux apparaissant corrélés à la destruction articulaire évaluée par le score de Larsen, ce qui bien sûr laisse entrevoir des possibilités thérapeutiques chez ces patients souffrant d'une perte osseuse à la fois systémique et locale⁽¹³⁾. Enfin, nous avons tous en tête la fréquence des accidents cardio-vasculaires associés, pour des raisons encore mystérieuses, à l'ostéoporose. Or, des travaux fondamentaux ont montré que la cathepsine K leucocytaire est un déterminant important de la plaque d'athérosclérose⁽¹⁴⁾. Les essais de phase III sur l'odanacatib montreront-ils un effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire ? Suite au prochain épisode ... ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Roux S. New treatment targets in osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2010 ; 77 : 222-8.
2. Gauthier JY, Chareut N, Cromlish W, et al. The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K. *Bioorg Med Chem Lett* 2008 ; 18 : 923-8.
3. MC DV. Maladies ostéocondesantes héréditaires. *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Médecine-Sciences Edition Flammarion* ; 2008. Chapitre 33 : 289.
4. Gelb BD, Moissoglou K, Zhang J, Martignetti JA, Bromme D, Desnick RJ. Cathepsin K : isolation and characterization of the murine cDNA and genomic sequence, the homologue of the human pycnodysostosis gene. *Biochem Mol Med* 1996 ; 59 : 200-6.
5. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996 ; 273 : 1236-8.
6. Falgoutyret JP, Desmarais S, Oballa R, et al. Lysosomotropism of basic cathepsin K inhibitors contributes to increased cellular potencies against off-target cathepsins and reduced functional selectivity. *J Med Chem* 2005 ; 48 : 7535-43.
7. Desmarais S, Black WC, Oballa R, et al. Effect of cathepsin K inhibitor basicity on in vivo off-target activities. *Mol Pharmacol* 2008 ; 73 : 147-56.
8. Peroni A, Zini A, Braga V, Colato C, Adami S, Girolomoni G. Drug-induced morphea : report of a case induced by balicatib and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 59 : 125-9.
9. Yamashita DS, Marquis RW, Xie R, et al. Structure activity relationships of 5-, 6-, and 7-methyl-substituted azepan-3-one cathepsin K inhibitors. *J Med Chem* 2006 ; 49 : 1597-612.
10. Bone HG, McClung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis : a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 937-47.
11. Stroup GB, Lark MW, Veber DF, et al. Potent and selective inhibition of human cathepsin K leads to inhibition of bone resorption in vivo in a non human primate. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 1739-46.
12. Stoch SA, Zajic S, Stone J, et al. Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women : two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies. *Clin Pharmacol Ther* 2009 ; 86 : 175-82.
13. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis : correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther* 2005 ; 7 : R65-70.
14. Guo J, Bot I, de Nooijer R, Hoffman SJ, et al. Leucocyte cathepsin K affects atherosclerotic lesion composition and bone mineral density in low-density lipoprotein receptor deficient mice. *Cardiovasc Res* 2009 ; 81 : 278-85.

Le re-surfage de hanche

Une alternative aux prothèses totales classiques chez les sujets jeunes à réserver aux articulations sans dysplasie et aux cols fémoraux sans ostéopénie

JEAN-MARIE BERTHELOT - Service de Rhumatologie, CHU Nantes

Inconvénients des prothèses totales de hanche : fragilisation de l'os cortical fémoral et non-respect de l'anatomie préalable

La complication la plus fréquente des prothèses de hanche (PTH) est le descellement, lequel oblige en général à la pose d'une seconde prothèse. Or, ces reprises prothétiques sont grevées d'un taux de complications nettement plus important, et leur longévité est moins bonne que celles des 1^{ères} prothèses. Ceci peut être d'autant plus ennuyeux si le sujet est jeune au moment de la pose de la 1^{ère} prothèse. La fréquence et la date moyenne de reprise chirurgicale varient beaucoup selon le type de prothèse posée (année de pose de la prothèse, couple de matériaux utilisés, implants cimentés ou non, géométrie des prothèses, pathologie motivant l'arthroplastie totale) mais, même en tenant compte de ces paramètres, la longévité des PTH reste inférieure chez les patients les plus jeunes, qui sollicitent le plus leurs prothèses, par rapport à celle des malades plus âgés. Dans le registre tenu en Finlande entre 1980 et 2003, sur les 92083 patients opérés d'une PTH pour coxarthrose, plus de 20% des 5607 patients qui l'avaient été avant l'âge de 55 ans⁽¹⁾ avaient dû être réopérés avant 10 ans, soit un pourcentage supérieur à celui des sujets plus âgés. Ces descellements concernent la pièce fémorale plus souvent que la pièce cotyloïdienne,

et sont parfois aggravés par des fractures de la diaphyse ou métaphyse fémorale (*Figure 1*). Ces dernières compliquent la pose d'une seconde tige (nécessité de cerclages), voire la rendent irréalisable, le patient pouvant alors rester grabataire à vie.

Un autre inconvénient de la PTH est que la forme et l'orientation de la pièce fémorale, avec son nouveau "col" et sa nouvelle tête (en métal ou céramique), peuvent être assez différentes de celle de la coxo-fémorale arthrosique remplacée. Peuvent en résulter des tensions sur les tendons et muscles ceinturant l'articulation dans les mois ou années suivant la pose de la PTH, à l'origine de douleurs, voire de ruptures tendineuses. La prothèse en position non anatomique peut aussi induire des conflits entre la pièce fémorale et le bassin, en particulier en position assise.

Les "re-surfages" de hanche (ou "cupules")

Pour préserver l'orientation naturelle du col fémoral, et surtout ne pas sacrifier le col et la métaphyse fémorale de sujets encore jeunes, une nouvelle génération de cupules de hanche (et d'épaule) a été conçue, qui sont de plus en plus souvent proposées chez des sujets actifs.

Le principe de ces "cupules" en forme de champignon (*Figures 2 à 5*) est de seulement "re-surfacer" la tête fémorale

(ou humérale), en conservant la métaphyse et le col fémoral. Le terme d'hémi-cupule, parfois employé, peut être trompeur, car il peut laisser penser que le cotyle est conservé. Tel n'est pas le cas, car un néo-cotyle, le plus souvent de type "Press-Fit", doit être impacté sur le versant cotyloïdien, comme lors de la pose d'une PTH classique (*Figure 2*). En effet, la surface de la pièce fémorale ne pouvant être qu'en métal (compte tenu de sa très faible épaisseur) (*Figure 2*), tel doit être le cas aussi pour le cotyle (couple métal-métal). Il faut donc poser une pièce cotyloïdienne,



Figure 1 : descellement de la pièce fémorale, compliqué de fracture de la corticale externe du fémur (gauche), et nécessitant la pratique d'un cerclage lors de la pose de la seconde prothèse (droite).



Figure 2 : cotyle et cupule sont recouverts d'un alliage (couple métal-métal) avec une meilleure résistance aux stress de friction, et un moindre risque de fracture que les anciennes prothèses métal-métal, et les prothèses en céramique, respectivement.



Figure 3 : cupule en forme de 'champignon', avec sa tige centrale.



Figure 4 : la tige centrale permet aussi de guider la pose de la cupule, qui doit être parfaitement centrée dans l'axe du col.



Figure 5 : aspect radiographique d'une cupule ('re-surfage de hanche') à droite, et d'une prothèse totale classique (à gauche)



Figure 6 : aspect de la tête fémorale restante après fraisage, mais avant pose de la cupule, et avant forage des puits pour le ciment



Figure 7 : aspect de la tête fémorale restante avant pose de la cupule, et après création de 'puits' pour que le ciment y pénètre assez pour bien souder la cupule à la tête (mais pas trop, pour ne pas induire de nécrose du col).

même dans les cas où les lésions justifiaient la pose d'une prothèse ne touchaient presque exclusivement que la tête fémorale (par exemple lors des ostéo-nécroses de la tête fémorale chez des sujets jeunes).

La stabilité de la cupule fémorale est assurée d'une part par l'insertion dans le col fémoral de la tige centrale de la cupule (le "pied" du champignon) (**Figure 3**), d'autre part par la création dans le col de plusieurs petits cratères, que le chirurgien remplit ensuite de ciment de la manière la plus uniforme possible (**Figure 7**), afin d'assurer la meilleure stabilité à la cupule sur l'os sous-chondral restant, après fraisage de la tête fémorale (**Figure 6**).

Il s'agit en fait d'un retour en grâce. En effet, ce type de prothèse avait été tenté dès 1923, mais abandonné dans les années 1960 pour 2 raisons :

- 1- la fréquence des descellements ou des fractures du col du fémur (**Figures 8 et 9**) ;
- 2- l'usure prématurée du métal, favorisée par la finesse obligée de celui-ci sur le versant fémoral et par le grand diamètre de la tête fémorale. Ces 2 problèmes ont été en bonne part résolus grâce aux progrès de l'ingénierie. Les descellements sont en grande partie prévenus désormais grâce :
 - 1- à la tige centrale, qui en rentrant dans le col, contribue beaucoup à empêcher la bascule ultérieure de la pièce fémorale (**Figure 3**) ;
 - 2- aux améliorations apportées à la qualité rhéologique du ciment, car les ciments modernes permettent une répartition plus homogène de ceux-ci entre la cupule et le restant de la tête

fémorale, tout en évitant leur trop forte pénétration dans le col fémoral (avec le risque de nécrose associée à ces pénétrations excessives)⁽²⁾ ;

- 3- aux nouveaux alliages, car ceux-ci sont moins sujets au délitement que ceux utilisés dans les années 60, et la taille des débris d'usure est également plus petite, ce qui devrait en théorie faciliter une meilleure épuration des particules métalliques par les macrophages (moins de réactions granulomateuses).

Quelles sont les limites de ces nouvelles prothèses ?

En dépit de ces améliorations, certaines complications peuvent encore survenir précocement, surtout si le chirurgien ne maîtrise pas encore bien la

technique, très exigeante, de pose. Deux gestes doivent être surtout réalisés avec minutie :

> l'orientation de la tige centrale ("pied de champignon") dans le col fémoral, qui doit être parfaite, car tout défaut de centrage en valgus ou varus induit des contraintes qui peuvent conduire à une



Figure 8 : Fracture du col fémoral restant, dans les mois suivant la pose de la cupule du côté gauche.



Figure 9 : Fracture du col fémoral après pose de la cupule, du fait d'une ostéonécrose du col restant

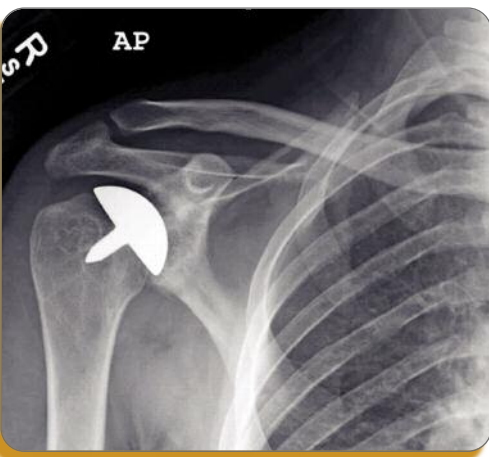


Figure 10 : re-surfage d'épaule

bascule et un descellement précoce, voire à une fracture du col fémoral restant. Cette dernière survient malgré tout dans 0% à 3% des cas selon les séries (Figure 8), le plus souvent durant la 1^{ère} année (3 fois plus souvent chez les femmes et 4 fois plus souvent chez les obèses). La chirurgie avec navigation assistée ne semble pas permettre une meilleure visée⁽³⁾, et l'expérience du chirurgien resterait l'élément clé dans l'obtention d'un positionnement optimal⁽⁴⁾ ;

> la répartition du ciment sous la cupule et dans la partie superficielle de la tête fémorale, qui doit être homogène et d'épaisseur optimale : suffisante pour assurer un bon ancrage de la prothèse sur la tête restante, mais pas trop importante pour ne pas induire de nécrose du col fémoral, prélude fréquent à la fracture de celui-ci (Figure 9).

D'autres complications peuvent survenir plus tardivement, dont des réactions granulomateuses liées aux débris d'usure. En effet, malgré les progrès apportés à la tribologie des couples métal-métal utilisés, l'usure des surfaces métalliques peut rester significative, en particulier chez des sujets jeunes et très (trop) actifs. Ce point est d'autant plus à considérer s'il s'agit de jeunes femmes encore désireuses de maternité, l'impact des débris d'usure sur les fœtus restant mal connus (présence de cobalt et/ou de chrome dans la circulation générale maternelle)⁽⁴⁾. La circulation de ces particules de chrome ou de cobalt peut aussi dégrader des fonctions rénales limites, si bien que l'insuffisance rénale est, comme un désir de grossesse ultérieure, une contre-indication à la pose de ce type de prothèse⁽⁴⁾.

Ces fractures de col, descellements ou usures prématurées des cupules, surviennent plus tôt et plus souvent chez les patients dont la coxarthrose a été favorisée par des anomalies de forme ou d'orientation de la tête fémorale, c'est-à-dire chez les patients porteurs d'une dysplasie : défauts de couverture antérieure et externe, mais

aussi effets "came" et effets "pince" liés à un contact entre la face antérieure du col fémoral et le bord antérieur du cotyle en position assise ou en flexion de hanche⁽⁵⁾. Ceci est d'autant plus dommage qu'une bonne part des coxarthroses précoces, qui auraient pu bénéficier en priorité de ce nouveau type de prothèses, sont la conséquence de telles variations anatomiques. Autrement dit, les re-surfages de hanche ne sont malheureusement pas la réponse idéale aux coxarthroses précoces liées à une dysplasie, qui constituent plutôt une contre-indication à ce type de prothèses⁽⁴⁾.

Les re-surfages ne conviennent pas non plus aux sujets âgés, et à toutes les personnes dont la masse osseuse est basse au col fémoral, compte tenu du risque non nul de fractures du col restant, encore aggravée par l'ostéopénie transitoire induite par le geste chirurgical⁽⁶⁾. En effet, même si la cupule est bien fixée et parfaitement centrée, et qu'il n'y avait pas de nécrose préalable de l'épiphyse, le col fémoral peut être soumis à des contraintes exagérées et peut, malgré la petite tige centrale de la cupule, se fracturer en cas d'ostéopénie pré-existante ou de nécrose induite par un excès de ciment (Figure 9).

Les résultats sont aussi bons que celui des PTH classiques, si les patients sont dûment sélectionnés

Si les sujets à opérer sont bien sélectionnés, les résultats des re-surfages sont aussi bons que ceux des PTH classiques. En effet, les résultats cliniques et radiologiques sont à moyen terme équivalents⁽⁷⁾, et les taux de reprises chirurgicales comparables (moins de 5% à 2 ans)⁽⁷⁾. Des études sur le plus long terme manquent encore, mais devraient confirmer l'apport

principal de ces "cupules", à savoir un meilleur résultat lors de la pose d'une seconde prothèse (avec tige fémorale cette fois).

A qui proposer ce type de prothèse de hanche ?

L'indication idéale de ce type de chirurgie devrait être le sujet jeune (moins de 60 ans), non obèse (BMI inférieur à 30, poids inférieur à 85 kilogs)⁽⁵⁾ et actif. Dans l'expérience anglaise sur les 76 000 prothèses de hanche posées entre 2003 et 2006, 6202 (8%) étaient des "re-surfages"⁽⁷⁾. La moitié des patients (50%) étaient âgés de moins de 55 ans, et 91% de moins de 65 ans⁽⁷⁾ (versus 20% pour les prothèses totales classiques).

Les hommes semblent par ailleurs de meilleurs candidats que les femmes du fait de leur masse osseuse plus élevée au col : le taux de reprise chirurgicale est de fait 2 fois moindre chez les hommes que chez les femmes (1.5% versus 3.7%)⁽⁸⁾, et le taux de fracture du col 2 fois moindre également (0.9% versus 2%). Ceci explique pourquoi, dans l'expérience anglaise récente, 62% étaient des patients étaient des hommes⁽⁷⁾.

La coxarthrose ne devrait pas avoir été favorisée par une dysplasie ou un trouble statique/dynamique de la hanche, dont les varus ou valgus trop marqués du col fémoral. Il faut aussi que le col fémoral ait gardé une bonne densité osseuse. Ceci exclut donc une

bonne part des coxarthroses du sujet jeune, dont les coxites sévères des rhumatismes inflammatoires chroniques (compte tenu des répercussions habituelles des coxites sur la qualité de l'os au col fémoral), ainsi que les coxarthroses ayant induit de volumineuses géodes de la tête fémorale⁽⁴⁾. Les nécroses de hanche très étendues (> 50%) ne semblent pas non plus constituer une indication très logique, compte tenu du retentissement possible des troubles de la circulation ayant conduit à la nécrose épiphysaire sur la qualité de l'os métaphysaire (infarctus osseux méconnus pouvant avoir fragilisé aussi le col fémoral)⁽⁴⁾.

On voit donc que les principales étiologies des coxarthroses précoces (coxites de rhumatismes inflammatoires, coxarthroses sur dysplasies ou pathologies métaboliques et coxarthroses sur ostéonécroses) ne sont hélas pas de bonnes indications au re-surfage.

Toutefois, certaines coxites sans ostéopénie marquée, et surtout les coxarthroses secondaires à des nécroses inférieures à 50% survenant chez des sujets jeunes, sont sans doute de bonnes, voire très bonnes, indications à la pose de ces nouvelles prothèses, les résultats à court et moyen termes étant, dans ce dernier contexte, aussi bons que ceux des PTH classiques, avec un taux de reprise à 2 ans de seulement 4%⁽⁹⁾.

On peut donc espérer que le renouveau de ces "cupules" permettra à un bon nombre de patients âgés de moins de 60 ans et handicapés par une coxarthrose d'être opérés plus tôt et de pouvoir bénéficier d'une seconde

prothèse 15 à 20 ans plus tard sans crainte d'un descellement ou d'une fracture de la pièce fémorale.

Rôle du rhumatologue

Les rhumatologues sont concernés par ce retour des cupules de hanche et d'épaule (Figure 10). Ils doivent en effet pouvoir répondre aux interrogations de leurs patients à qui ce type de solution chirurgicale va être sans doute de plus en plus souvent proposée. Il est toutefois bienvenu de rappeler que le choix d'un chirurgien avec une expérience déjà bonne de ce type de prothèses est sans doute une des conditions essentielles de succès de l'intervention^(2,4).

Le rôle du rhumatologue est en fait surtout d'aider le chirurgien à faire le bon choix quant au type de prothèse à poser, en évaluant au mieux la qualité osseuse du patient, en particulier au col fémoral. La pratique d'une densitométrie osseuse (couplée à l'avenir avec une estimation de la qualité osseuse du col fémoral) devrait être sollicitée avant de finaliser l'indication chez la majorité, sinon la totalité, des candidats à ces "re-surfages". Cette densitométrie du col devait être couplée à une consultation de rhumatologie afin de rechercher aussi des facteurs prédictifs d'une ostéopénie future⁽⁴⁾ et d'en envisager éventuellement un traitement préventif. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Eskelinen A, Remes V, Helenius I, et coll. Uncemented total hip arthroplasty for primary osteoarthritis in young patients: a mid-to long-term follow-up study from the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2006 ; 77 : 57-70.
- 2- Campbell P, Takamura K, Lundergan W, et coll. Cement technique changes improved hip resurfacing longevity. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2009 ; 67 : 146-53.
- 3- Shields JS, Seyler TM, Maguire C, et coll. Computer-assisted navigation in hip resurfacing arthroplasty. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2009 ; 67 : 164-7.
- 4- Maguire CM, Seyler TM, Boyd HS, et coll. Hip resurfacing-keys to success. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2009 ; 67 : 142-5.
- 5- Burton M, Bergeron SG, Grant HJ, et coll. Quantifying degree of difficulty in hip resurfacing of pistol-grip deformity. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2009 ; 67 : 154-8.
- 6- Cooke NJ, Rodgers L, Rawlings D, et coll. Bone density of the femoral neck following Birmingham hip resurfacing. *Acta Orthopaedica* 2009 ; 80 : 660-5.
- 7- Sibanda N, Copley LP, Lewsey JD, et coll. Revision Rates after Primary Hip and Knee Replacement in England between 2003 and 2006. *PLoS Medicine* 2008 ; 5 : 398-1408 (e179).
- 8- Marker DR, Strimbu K, McGrath MS, et coll. Resurfacing versus conventional total hip arthroplasty. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2009 ; 67 : 120-7.
- 9- Stulberg BN, Fitts SM, Zadzilka JD, et coll. Resurfacing arthroplasty for patients with osteonecrosis. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2009 ; 67 : 138-41.

SFETD : Morceaux choisis

(10^{ème} Congrès annuel)

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris

Le congrès annuel de la Société Française d'Etudes et Traitements de la Douleur (SFETD) s'est déroulé à Marseille du 17 au 20 novembre rassemblant nombre de médecins, spécialistes ou non, psychologues, infirmiers, aides-soignants intéressés par la prise en charge de la douleur. Travaux de recherche, de science fondamentale, pratique quotidienne, étaient déclinés en communications, affiches, ateliers, cours et plénières. Bref de quoi satisfaire toutes les curiosités y compris celles des trop rares rhumatologues présents.

Place aux jeunes

Pour une fois, donnons priorité aux travaux rapportés concernant la douleur des enfants et adolescents.

Et commençons par :

EP27. - Consultation multidisciplinaire simultanée de la douleur rhumatologique inexpliquée de l'enfant et adolescent

E. Fournier charriere, I. Celestin Lhopiteau, E. Cavro, I. Kone paut, S. Guillaume, T.A. Tran.

Ce travail est le fruit d'une collaboration de 3 spécialistes du CHU de Bicêtre : le premier est pédiatre spécialiste de la douleur, le deuxième est pédiatre rhumatologue et la troisième

psychologue. Ce trio recevait ensemble, au cours d'un entretien de 1h30, 38 enfants et ce entre juin 2007 et avril 2010. Une fois de plus on note la prédominance féminine de la douleur : 30 filles pour 8 garçons dont la moyenne d'âge est d'environ 13 ans. Chaque enfant est suivi pendant presque 6 mois bénéficiant d'au moins 2 consultations. Une quinzaine consulte pour ce qui s'apparente à un syndrome fibromyalgique, 12 pour des douleurs localisées myofasciales et lombaires et 11 pour des douleurs d'un membre évoquant le plus souvent le diagnostic de syndrome douloureux complexe de type I (SRDC). Les objectifs sont d'une part de rassurer sur la bénignité et le caractère inexpliqué de la douleur, cesser de chercher la cause, faire changer le regard de la famille, favoriser le coping, faire des liens entre émotions, événements et douleur, reprendre les activités scolaires et loisirs. D'autre part sont proposés un traitement multimodal à savoir : réentrainement à l'effort avec kinésithérapie, balnéothérapie, sport, une décroissance des consommations d'antalgiques, l'arrêt des morphiniques ; un abord psychocorporel avec relaxation, hypnose ; une psychothérapie selon le contexte psycho-socio-familial (proposée une fois sur deux) ; antidépresseurs à dose faible (amitriptyline) ; antalgiques de douleur neuropathique (gabapentine) pour SRDC, admission en internat médicalisé si déscolarisation persistante

(deux admissions sur 38). Le résultat est tout à fait encourageant puisque, pour les auteurs, la majorité de ces jeunes patients voient une amélioration nette de leur douleur sinon une guérison, marquées de rechutes parfois. Deux échecs et trois perdus de vue sont à noter.

Hypnose et représentations dans le cadre d'une consultation douleur chronique de l'enfant et de l'adolescent. EP 38

S. Laborde, C. Mouret, J. Tricot, A. Roulet

Au CHU Pellegrin de Bordeaux, l'hypnose est devenue un traitement de la douleur parmi l'arsenal proposé. Encore faut-il surmonter les croyances et a priori suscités par cette technique venant tout autant des patients que des praticiens. Pour changer les mentalités, enfants et parents étaient reçus séparément par une infirmière et questionnés. Ainsi, la majorité des enfants, adolescents et parents interrogés avaient déjà entendu parler d'hypnose mais peu avait la connaissance de son utilité dans la prise en charge de la douleur. Lorsqu'ils évoquent l'intérêt que l'hypnose pourrait avoir pour eux-mêmes : les enfants insistent sur la composante sensorielle de la douleur, leurs parents plutôt sur la composante émotionnelle. Les croyances et réticences retrouvaient dans cette étude sont similaires à celles décrites dans la littérature et concer-

naient le déroulement d'une séance, l'état hypnotique lui-même, la peur de la perte de contrôle, le pouvoir, la compétence et/ou l'éthique du thérapeute. Aucune hostilité franche envers cet outil thérapeutique n'a été constatée même si certains ont manifesté une certaine incrédulité ou méfiance.

EP48 - Expérience multidisciplinaire dans la prise en charge de la douleur chronique de l'enfant

Autre constat, celle qu'une équipe de Brive-la-Gaillarde a rapporté au cours de l'année 2008. Quarante-trois patients – 42 enfants et une adulte – ont été reçus en consultation selon une approche globale, multidisciplinaire. Parmi eux, 38 ont été pris en charge pour une douleur chronique évoluant en dehors d'une maladie organique. Il s'agit de : céphalées (23), douleurs musculaires (4), osseuses (2), abdominales (3), tendinopathie (1), thoracique (1), neuropathique (1) et de « stress » (3). Douze enfants ont été pris en charge par relaxation/hypnose, quatre en thérapie familiale et sept en psychothérapie. Pour les auteurs, les bénéfices de cette multidisciplinarité sont nets et montrent une diminution voire une disparition de la douleur.

Terminons cette analyse par un problème qui pourrait être d'ordre diagnostique pour un rhumatologue : **T053 - Douleurs osseuses au diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant**

J.Notheaux-micheli, V.Li-thiao-te, S.Debon, C.Dubois, B.Pautard

Ces auteurs, appartenant au service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU d'Amiens, ont cherché à déterminer la prévalence des douleurs ostéo-articulaires chez 24 enfants présentant une leucémie aiguë lymphoblastique. Ils étaient 62,5 % à souffrir de douleurs ostéo-articulaires au moment du diagnostic : douleurs osseuses, articulaires, troubles de la

marque. Ces douleurs étaient présentes depuis au moins 2 semaines pour tous les enfants au moment du diagnostic et depuis plus de 4 semaines pour plus de 50 % des enfants. Tous les enfants, excepté un seul, ont été traités d'emblée par morphine en PCA. Ce traitement antalgique précédant de 24 à 72 heures, la mise en route du traitement spécifique de la leucémie.

La suggestion du jour

La neurostimulation transcutanée à domicile dans le cadre du réseau "lutter contre la douleur" : retour d'expérience et collaboration avec les acteurs de ville EP 31

C. Barbier, E. Soyeux, V. Blanchet, M.J. Prunieres Thevenot.

Les rhumatologues sont peu enclins, comme nombre de leurs confrères, à utiliser la TENS. Pour les aider à traiter les patients souffrant de douleurs musculaires ou neuropathiques, le Réseau lutter contre la douleur, situé à Paris, permet à l'infirmière du réseau, et ce depuis novembre 2009, non seulement de traiter sur place des patients mais aussi de les suivre à domicile. Un cahier de liaison est remis au patient, il permet le lien avec le médecin traitant et l'équipe paramédicale du domicile. Les différentes évaluations y sont consignées. Un suivi régulier (un mois, deux mois, trois mois et six mois) est assuré par le réseau. Ceci permet, outre de soulager les patients, d'améliorer la collaboration avec les professionnels de ville. Des ateliers de formation sont proposés pour les : médecins, infirmières, kinésithérapeutes et pharmaciens. Voilà une bonne idée d'éducation thérapeutique !

Mémoire de la douleur : les femmes d'abord !

C'est ce que rappelle une fois de plus une étude venue du CHU de Clermont-Ferrand intitulée : Perception de la douleur chez les jeunes et différence entre les hommes et les femmes

M. Chalaye, N. Ruo, D. Capelani, C. Dubray, G. Pickering. T073

Il s'agit de comparer entre les deux sexes comment la mémorisation de la première douleur vécue influe sur la perception de la douleur. Quatre cent quatre vingt-dix étudiants ($21 \pm 1,5$ ans), 245 hommes (H) et 245 femmes (F) ont répondu à un questionnaire incluant les items suivants : la plus importante douleur physique vécue avec cotation de 0 à 10 au moment où elle s'est produite et cotation aujourd'hui ; l'évaluation de sa sensibilité à la douleur par rapport à d'autres étudiants du même âge ; la plus grande douleur imaginable. Les comparaisons sont faites par Student t-test avec une significativité à $p < 0,05$.

Résultat : La plus grande expérience douloureuse est d'origine traumatique chez 52 % des sujets (à $15 \pm 4,9$ ans). 2,4 % n'ont pas expérimenté de douleur ; 15,3 % ne peuvent imaginer de grande douleur (H : 10 % ; F : 20 %). En $6,2 \pm 4,7$ ans, la cotation de la douleur diminue de $7,4 \pm 1,6$ à $5,7 \pm 2,4$, $p < 0,0001$. La différence de cotation $2,0 \pm 2,6$ (H) et $1,3 \pm 1,7$ (F) est significative $p < 0,0001$. Soixante et un pour cent des sujets s'estiment de sensibilité comparable à d'autres ; 38,8 % (H) et 19,6 % (F) plus résistants ; 6,9 % (H) et 12,7 % (F) plus sensibles.

Conclusion : L'empreinte de la première douleur vécue s'atténue moins chez les femmes que chez les hommes. Elles se perçoivent plus sensibles et imaginent plus difficilement une douleur insupportable.

Restons au féminin à propos de la fibromyalgie.

A la question posée :

quels déterminants génétiques dans la fibromyalgie ? *Serge Perrot*, au cours d'une communication orale **-RC-2-**a apporté plusieurs précisions. Une prédisposition génétique est en effet tout à fait évoquée à propos de la fibromyalgie. Les premières études remontent à une publication parue en 1989 qui rapportait la constatation suivante : 2/3 des patients fibromyalgiques ont des fibromyalgiques dans leur entourage proche. Par la suite on parle de coaggrégation familiale importante avec des troubles dépressifs majeurs. Puis il est constaté que la fibromyalgie semble bien avoir une affinité commune du point de vue génétique avec d'autres troubles fonctionnels comme la colopathie fonctionnelle, la fatigue chronique, le syndrome de stress post-traumatique. Par la suite on note une présence plus fréquente chez les fibromyalgiques d'HLA DR4. Mais cela n'est plus confirmé aujourd'hui. La piste d'une mutation sur le transporteur de la sérotonine est lancée par certains auteurs mais pas confirmée par d'autres. Le système dopaminergique est-il en cause en raison d'une mutation génétique ? La question reste encore posée. La surprise viendrait peut-être d'un gène de l'auto-inflammation commun à la maladie périodique. Desmeules évoque à son tour une mutation génétique chez le fibromyalgique qui expliquerait une résistance au tramadol. Les pistes sont donc nombreuses et orienteraient vers une sous-classification du syndrome fibromyalgique. De plus ces anomalies génétiques conduiraient à considérer que finalement la fibromyalgie est bien une pathologie à part dans le monde de la douleur chronique.

Fibromyalgie toujours, revenons à Saint-Etienne où *Godot et coll.* (TO57) ont traité

10 patients fibromyalgiques en associant relaxation et kinésithérapie active. Ce sont 8 séances éparpillées sur 6 mois qui semblent donner de bons résultats. Mais le nombre de patients reste bien limité. Plus important est le nombre de patients, 59, traités à Clermont-Ferrand par *Picard et coll.* TO60. Ici place est donnée à 5 séances d'hypnose pour un groupe comparé à un autre non traité par cette technique. Les résultats sont encourageants. On ne saurait clore ce sujet sans rappeler que *Perrot et coll.* TO69 ont rappelé l'intérêt du test de dépistage de la fibromyalgie par le questionnaire « First ». Auto-questionnaire simple sensible à 90,5% et spécifique à 85,7%.

Place de l'analgésie locorégionale continue (ALR) dans la prise en charge des syndromes douloureux régionaux complexes (SDRC) : étude observationnelle EP33

A.S. Carlioz Fousson, P. Martin, P. Zufferey, M. Navez, S. Molliex.

Partant de la constatation que l'ex algoneurodystrophie peut compliquer 16 % des chirurgies des membres et que 25 % des SDRC provoquent des raideurs articulaires invalidantes. Une équipe du CHU de Saint-Etienne Nord a évalué l'anesthésie locorégionale continue sur l'évolution des SDRC ayant des douleurs chroniques. Il s'agit de poser un cathéter avec analgésie contrôlée par le patient pour un débit continu et des bolus de ropivacaine de 0,1 à 0,2 % permettant une analgésie sans bloc moteur. La durée de traitement est de 21 jours. La surveillance médicale est journalière et la physiothérapie est effectuée en parallèle cinq jours sur sept. Après ce traitement, l'évaluation fonctionnelle et le suivi médicamenteux est de 12 mois. Vingt et un patients évalués (13 HAD, huit hospitalisés). Avant le traitement l'évolution des SDRC est de 17 mois

répartie en trois périodes ; inférieur à 6 mois ($n=3$), 6 à 12 mois ($n=5$), supérieur à 12 mois ($n=13$). Ainsi 20 patients sont améliorés avec 24 % guérison ($n=5$), 43 % d'amélioration ($n=9$) et 33 % de récurrence ($n=7$). Dix huit événements indésirables sont relevés dont six inflammations locales apyrétiques (>14 jours KT), dont trois nécessitant le retrait du cathéter, huit son remplacement. L'analgésie permet la physiothérapie passive/active quotidienne et une reprise d'activités personnelles. L'allodynie disparaît chez huit sur dix patients allodyniques. Mais les auteurs reconnaissent que le faible nombre de patients nécessite d'autres études pour optimiser la durée du traitement et évaluer ses bénéfices analgésiques et/ou fonctionnels à long terme.

Cervicalgie et rééducation

C'est encore le CHU de Saint-Etienne qui propose comment : « **Reprenre en main ses douleurs cervicales » efficacité de l'auto-rééducation chez des patients présentant des cervicalgies chroniques.** EP40

J. Nowak, C. Creac'h, M. Navez

Ce sont 17 patients sur 22 qui ont accepté de suivre collectivement deux séances d'apprentissage d'exercices de kinésithérapie à un mois d'intervalle. Les évaluations ont été effectuées avant et trois mois après la première séance, à partir d'un auto-questionnaire comprenant une échelle algo-fonctionnelle cervicale (INDIC) et la fréquence mensuelle des cervicalgies. Pour les patients céphalalgiques l'impact sur la vie quotidienne (HIT) et la fréquence mensuelle ont aussi été notés. Les exercices étaient constitués de mobilisations actives, d'étirements et de renforcement musculaire, associés à quelques conseils d'ergonomie. Un livret

récapitulatif permettait aux patients de reprendre précisément les exercices à la maison. Au terme de ces séances, quatre patients ont rapporté une aggravation de leurs cervicalgies les conduisant à stopper le protocole dès le premier mois. Parmi les 13 patients suivis à trois mois, l'INDIC est passé de $44,2 \pm 18$ à $28,7 \pm 19$ ($p = 0,011$) avec une diminution de 30,8 % de la fréquence des cervicalgies et de 38,6 % de la fréquence des céphalées. Individuellement, une amélioration de l'INDIC d'au moins 20 % a été notée chez huit patients sur 17 (47 %). La prise de médicaments de crise a diminué de 42 %. Dans cette étude préliminaire, pour les auteurs, l'auto-rééducation a permis une amélioration significative de la fréquence et du retentissement fonctionnel des cervicalgies malgré leur ancienneté et leur sévérité. Détail intéressant, les céphalées ont été améliorées de façon significative malgré un traitement exclusivement cervical.

Devenir des douleurs liées aux entorses de cheville vues aux urgences *F. Lecomte, S. Vu, H. Boubaker, Y.E. Claessens, J.L. Pourriat.*

Constatation fort intéressante venant de l'équipe des urgences du CHU de Cochin : 41 % des patients restent douloureux à 6 mois et 2 % conservent des douleurs à composante neuropathique alors qu'ils étaient 21 % à décrire ce type de composante le jour de leur arrivée aux urgences. (Sachant que 93 % des patients qui consultent initialement se plaignent de douleurs).

Lombalgies et sciatiques

Lombalgies aiguës tout d'abord avec deux résultats de travaux affichés par les équipes des CHU Hôtel-Dieu et Saint-Antoine. Pour les premiers, *Perrot et coll. (T067)*, pour les seconds, *Laroche et coll. (T068)*. Ce sont les mêmes patients, 739, qui répondent à différents questionnaires. L'évaluation de leur satisfaction quant à la façon dont ils se trouvent traités est plutôt favorable. Quant à l'observance de leurs traitements, elle est globalement bonne d'autant que l'intensité de la douleur initiale est importante.

Les douleurs neuropathiques font le lit des lombalgies chroniques. T045. Cette affirmation est issue du travail effectué par *Mimassi et coll.* portant sur 59 patients lombalgiques chroniques non opérés. Durée moyenne de la douleur avant la consultation initiale, 15,4 mois, moyenne d'âge entre 50-59 ans. L'évaluation de leur douleur s'est faite par le QDSA et le DN4. A partir des réponses données, les auteurs considèrent que leurs patients souffrent de douleurs neuropathiques plus d'une fois sur deux. Résultat quelque peu en contradiction avec ceux publiés jusqu'à présent...

Signalons que la rhumatologie était aussi représentée par *Laroche F.*
Place des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) dans le traitement des lombalgies chroniques. ATS12-2

Elle faisait part aux intéressés présents dans cet atelier de son expérience de plusieurs années à propos d'un

programme de reconditionnement à l'effort associé à l'apprentissage de la relaxation et gestion du stress.

Quant à *Marcaillou-Riaux et coll.*, de Clermont-Ferrand, (T079), ils se sont intéressés aux douleurs lombo-pelviennes des femmes enceintes. Sur 220 accouchées, 139 ont ressenties des douleurs lombo-pelviennes dépassant 4 sur 10 à l'échelle d'évaluation de leur douleur. Les lombalgies communes sont au nombre de 45%, 22% de douleurs ligamentaires projetées, lombo-sciatalgie 18% ou syndrome de Lacomme 16%.

Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires chroniques non cancéreuses ; « les recommandations de Limoges 2010 » Vergne-Salle P. et coll. T070. Ce sont les rhumatologues du CEDR qui rapportent ici la réactualisation des recommandations de 1999. Ce travail, inspiré par 958 références bibliographiques, aboutit à la rédaction de 30 recommandations dans l'indication des opioïdes forts, leur mise en route, leur arrêt, les adaptations en fonction du terrain, les associations médicamenteuses, les effets indésirables, la dépendance et le mésusage.

Terminons en musique grâce à l'**Effet de la musicothérapie sur la douleur chronique de patients fibromyalgiques en milieu thermal. T066.** Les spécialistes français du sujet en question, *Guétin et coll.* rapportent une étude prospective chez 30 patients menée pendant les 3 semaines de leur cure. Ces derniers bénéficiaient de 5 séances selon une méthode déjà validée. Citons la conclusion : « les patients ont exprimé une grande satisfaction déclarant avoir obtenu des améliorations significatives des composantes algiques et anxieuses. » ■

Conflits d'intérêts : aucun

Gilles Chaillet : *Roma Aeterna*

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris

Avant de devenir le dessinateur attitré du créateur de *Guy Lefranc*, Jacques Martin, Gilles Chaillet est d'abord un passionné de la Rome antique, aujourd'hui reconnu comme tel par les plus grands spécialistes du genre, historiens comme archéologues. En témoignent par exemple, ses 8000 heures de travail pour reproduire le plan de la capitale du temps des césars que le lecteur pourra apprécier dans le splendide ouvrage *Rome au temps des césars* paru aux éditions Glénat.

> Patrick Sichère : *Comment vous a été inspiré ce remarquable travail sur la Rome Antique ?*

Gilles Chaillet : Tout a commencé à l'âge de 9 ans. Ma grand-mère me rapporte de Rome quelques cartes postales et un plan de la ville. Aussitôt j'essaye de reproduire la Rome antique. Plus tard vinrent d'autres étapes dont une essentielle quand, lors de mes 20 ans, j'ai enfin pu découvrir la ville éternelle. Tous les jours je me rendais au Musée de la Civilisation Romaine, situé au sud de la capitale, pour dessiner les maquettes reproduisant cette époque, ceci sous les yeux de la conservatrice. En 2002, 18 visites de Rome plus tard et après une trentaine d'années de recherche, je montre mon travail à des archéologues français qui me demande de l'exposer à Arles. Et comble d'honneur cette exposition s'est vue reprise au fameux Musée des



Avec toute mon amitié
Gilles Chaillet

Civilisations Romaines en 2005 ! A laquelle j'ai évidemment invité la conservatrice qui n'était alors plus en fonction.

> PS : *Et pourtant vous avez dessiné les albums Guy Lefranc, récits contemporains, et non les Alix de Jacques Martin !*

GC : L'histoire et la bande dessinée Alix font partis de mes deux passions depuis l'enfance. J'ai d'ailleurs hésité entre devenir historien ou faire de la bande

dessinée façon Martin. Ce sont les événements qui m'ont guidé dans mes choix. A 21 ans, je suis entré comme stagiaire aux éditions Dargaud. Chez cet éditeur, je suis devenu l'année suivante l'assistant d'Albert Uderzo pour dessiner ou colorier le merchandising d'*Astérix* ou *Idefix*. Un jour, j'apprends que Martin cherche un collaborateur pour reprendre la série *Guy Lefranc*. Me voilà présentant quelques dessins sans avoir d'illusion sur mon

talent. Martin me convoque, me déclare qu'effectivement je ne sais pas dessiner mais, il se reconnaît surpris par la ressemblance de mes croquis avec son style, et m'embauche quand même. Ce n'est en effet que bien plus tard, grâce à Rome, que j'ai travaillé pour lui sur les *Voyages d'Orion*, devenus ceux d'*Alix*.

> **PS** : Comment s'est déroulée votre collaboration ?

GC : Il m'adressait un scénario au découpage tout à fait rigoureux, ne tolérant aucune remarque ni modification. Je dessinais le crayonné préparatoire, l'encre puis la mise en couleur était effectuée par mon épouse.

> **PS** : A-t-il bien accepté votre propre série à succès intitulée *Vasco* ?

GC : J'avais déjà essayé de proposer à Dargaud cette série. Mais elle avait été refusée car jugée trop classique. Elle est donc parue plus tard, grâce à Greg, le créateur d'*Achille Talon*, lorsqu'il deviendra rédacteur en chef de l'hebdomadaire *Tintin*. Je me demande si Martin ne souhaitait pas un échec. J'avais en effet situé l'histoire dans une Italie médiévale et non antique évidemment, du temps des banquiers

lombards, inspiré en partie par la lecture des *Rois Maudits* de Maurice Druon. De ce fait, Martin croyait que ce dernier allait me faire un procès... Puis le premier album de *Vasco* a d'emblée bien marché et il a reconnu être surpris par ce succès.

> **PS** : Est-ce un problème d'ordre rhumatologique qui freine votre activité actuelle ?

GC : Les rhumatismes, avec les problèmes de vue, le cauchemar du dessinateur, surtout s'ils affectent la main ! J'en sais quelque chose. Un dicton assure qu'ils sont garants d'une longue vie, je voudrais bien le croire ! Plusieurs de mes collègues en souffrent et ne plus pouvoir dessiner, pour un dessinateur, est un véritable crève-cœur. Alors, si la rhumatologie peut venir à leur secours, leurs fans seront comblés.

> **PS** : Alors parlez-nous de vos travaux en cours et pas seulement en tant que dessinateur...

GC : J'aime travailler avec deux complices : un scénariste Didier Convard, un dessinateur Gine. Pour le premier, j'ai dessiné 14 planches pour un épisode du *Triangle Secret*, paru aux

éditions Glénat, se déroulant à l'époque de Philippe Auguste. Puis tous deux nous avons marché sur les traces de Léonard de Vinci afin que je dessine les deux albums intitulés *Vinci* parus aussi aux éditions Glénat. Récit qui m'a d'ailleurs permis de reproduire la Rome de la renaissance. Actuellement, nous collaborons sur un projet mettant en scène *Michel Ange*. Pour Gine, j'ai imaginé une sorte de western opposant Parthes et Romains, intitulé *Les Boucliers de Mars*, parution prévue évidemment en mars 2011 ! Avec lui, je travaille à présent sur une série racontant les rivalités de deux familles romaines de la Rome Antique à nos jours. Point de départ : l'histoire véridique d'une statue antique, la Paladium, qui garantissait l'éternité à Rome. Si le vulgum pecus la regardait, il devenait aveugle. Seules les jeunes filles vierges échappaient à cette malédiction...

> **PS** : Quel titre proposez-vous à cette nouvelle série romaine ?

GC : *Roma Aeterna*... ■

Propos recueillis par Patrick Sichère

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

Rhumatismes Inflammatoires Chroniques L'engagement de Pfizer dans la recherche

Pfizer poursuit un large programme de recherche clinique en rhumatologie avec plusieurs études évaluant les bénéfices de ses traitements. Ainsi 2 nouvelles études de phase IV évaluant l'élanercept dans le domaine des spondylarthrites vont être mises en place en fin d'année : « **AS Early** » et « **AINS Sparing** »

Pfizer s'est aussi engagé aux côtés de la SFR à travers deux études majeures :

- **La cohorte ESPOIR** : Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes.
- **La cohorte DESIR** : DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes en partenariat avec l'Inserm et l'assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Elle a pour but d'étudier les facteurs prédictifs diagnostiques, pronostiques et médico-économiques des spondylarthropathies.

Enfin c'est à travers la création d'une bourse de recherche (**Passerelle**), que se renforce son engagement en rhumatologie, avec cet appel d'offres annuel visant à soutenir des projets de recherche français.

Ainsi au travers de toutes ces initiatives, Pfizer se positionne en partenaire privilégié de la recherche en rhumatologie en France.

D'après une conférence de presse de Pfizer

Avant-propos

BERNARD CORTET

Du 15 au 19 Octobre 2010 s'est tenu à Toronto le **32^{ème} Congrès de l'ASBMR**. Ce rendez-vous incontournable des spécialistes de la pathologie osseuse s'est avéré particulièrement riche cette année avec, par rapport aux autres années, un nombre très conséquent de mises au point de haut niveau. Bien évidemment les communications originales n'étaient pas en reste. Nombre d'entre elles ont été consacrées aux fractures

atypiques sous bisphosphonates. Les conclusions comme vous pourrez le constater à la lecture de ce résumé de congrès ne sont pas toutes unanimes, certains considérant qu'il s'agit finalement de fractures par fragilité osseuse atypiques par leur siège, mais d'autres

Résumés ASBMR 2010

estimant avec des arguments indirects et parfois directs que ces fractures sont très particulières et bien la conséquence de la prise au long cours de bisphosphonates. Bien évidemment, au-delà de cette thématique, nous vous avons sélectionné les communications et posters les plus intéressants dans tous les champs de la pathologie osseuse : physiopathologie, facteurs de risque, ostéoporose secondaire sans oublier bien évidemment la thérapeutique. Dans ce domaine, les données présentées concernant une nouvelle classe, à savoir les inhibiteurs de la cathepsine K, apparaissent particulièrement encourageantes. Il faudra bien évidemment attendre les résultats des études de phase III pour pouvoir conclure de manière définitive. De même, et bien que les données soient pour l'heure préliminaires puisqu'elles ne concernent que des modèles animaux, les résultats présentés en ce qui concerne l'anticorps anti-sclérostine apparaissent particulièrement encourageants.

En espérant que cet avant-propos suscitera chez vous l'envie de lire *in extenso* notre résumé de congrès auquel ont participé nos fidèles rédacteurs :

Xavier Deprez, Isabelle Legroux, Eric Toussiro, Marie Vandecandelaere et moi même.

Très bonne lecture !

Les points forts du congrès : physiopathologie, diagnostic, thérapeutique

RAPPORTEURS :

BERNARD CORTET⁽¹⁾, XAVIER DEPREZ⁽¹⁾, ISABELLE LEGROUX-GÉROT⁽¹⁾,
ERIC TOUSSIROT⁽²⁾, MARIE VANDECANDELAERE⁽¹⁾

1 : CHU Lille

2 : CHU Besançon

Physiopathologie

Sérotonine et tissu osseux

Jusqu'à un passé relativement récent, personne n'aurait imaginé le rôle potentiel de la sérotonine dans le métabolisme osseux. C'est l'équipe du **Pr Karsenty** qui a attiré notre attention sur cette éventualité en précisant que ceci est sous-tendu par un certain nombre de **données humaines à travers des maladies rares**.

La sérotonine périphérique représente 95 % de la sérotonine totale. Elle est synthétisée par les cellules entérochromaffines du duodénum à partir du tryptophane qui est lui-même apporté par l'alimentation sous l'effet d'une enzyme Tph1. Il a été démontré que Lrp5 inhibe l'activité de Tph1 et par là même la synthèse de la sérotonine de telle sorte que cette dernière inhibe la formation osseuse ostéoblastique en diminuant l'activité du facteur de transcription Creb.

Ces données sont sous-tendues par des travaux animaux, mais aussi par des observations **issues de maladies rares caractérisées par des mutations inhibitrices ou activatrices de Lrp5**. Ainsi, dans le cadre du **syndrome ostéoporose-pseudogliome** lequel est caractérisé par une mutation inactiva-

trice de Lrp5, il a été constaté une élévation des taux de sérotonine. *A contrario*, le **syndrome de masse osseuse élevée** lui-même caractérisé par une mutation activatrice de Lrp5, les taux de sérotonine périphérique sont abaissés. En outre, d'un point de vue cette fois-ci expérimental, un régime pauvre en tryptophane (acide aminé précurseur de la sérotonine) corrige les anomalies osseuses des souris mutés pour le gène Lrp5.

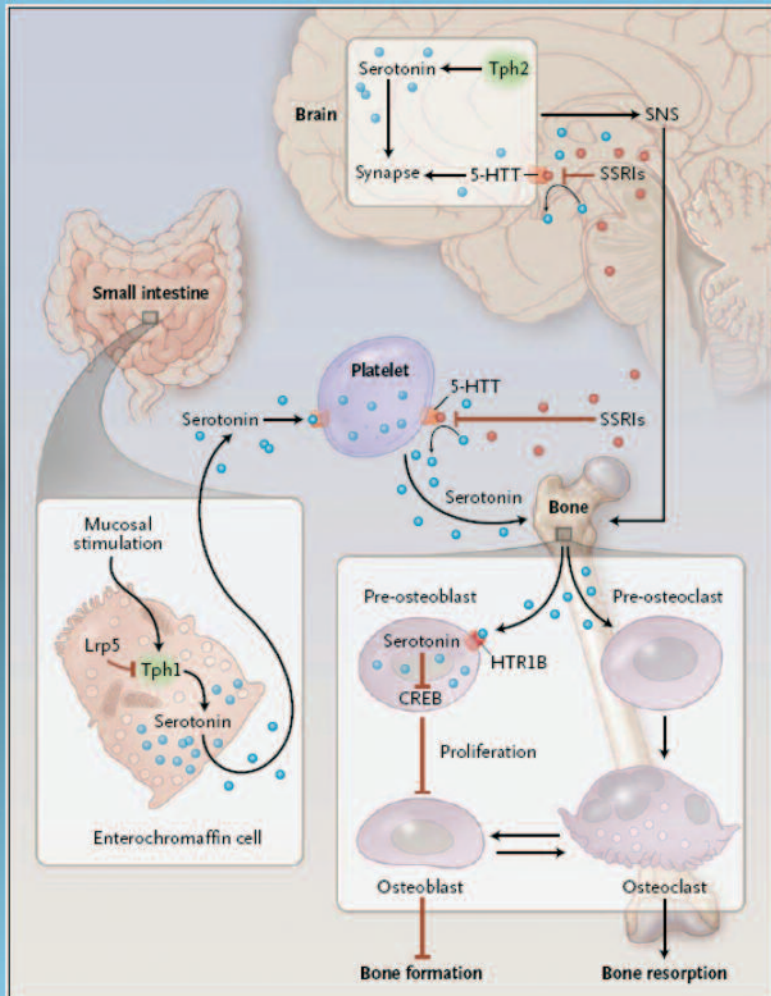
De même, l'invalidation de Tph1 au niveau du duodénum est susceptible de diminuer la perte osseuse induite par l'ovariectomie chez la souris. La sérotonine est également présente en intracérébrale. Elle est quantitativement négligeable (5 % de la sérotonine totale). Sa synthèse est sous la dépendance de l'enzyme Tph2. Cette dernière ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Il existe par ailleurs une interaction entre le métabolisme de la sérotonine centrale et celui de la leptine. Ainsi la leptine agit sur les récepteurs (OpRh) exprimés par les neurones sérotoninergiques présents dans le tronc cérébral et se projetant sur l'hypothalamus (noyau VHM et ARCUATE). L'action de la sérotonine centrale est opposée par rapport à la sérotonine périphérique. Ainsi elle stimule la formation osseuse en diminuant le tonus sympathique au niveau des noyaux VHM de l'hypotha-

lamus (le tonus sympathique joue un rôle dans l'action centrale de la leptine au niveau du tissu osseux). Par ailleurs, elle stimule l'appétit en agissant sur le noyau ARCUATE de l'hypothalamus. Elle diminue enfin la perte énergétique. Les interactions entre le métabolisme de la sérotonine centrale et celui de la leptine ont été démontrées par le biais de modèles murins.

L'invalidation du gène nécessaire à la fabrication de la sérotonine dans le cerveau est susceptible de corriger le phénotype des souris obèses (ob/ob) déficientes en leptine. Ces différentes hypothèses pourraient également rendre compte en clinique humaine de la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) avec augmentation du risque fracturaire ainsi que de l'augmentation de l'appétit des patients traités par inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Il convient enfin de préciser que les travaux expérimentaux du groupe du Pr Karsenty n'ont pas été retrouvés par tous. Notamment **Matthew Warman** (Children's Hospital Boston) a présenté ses résultats, lesquels s'opposent point par point à ceux du groupe du Pr Karsenty.

C'est donc dans ce contexte « électrique » que divers travaux relatifs au métabolisme de la sérotonine ont été présentés lors de ce 32^{ème} congrès de l'ASBMR.

Sérotonine et Tissu Osseux



Physiological Actions of Serotonin
Synthesis, Transport, Reuptake, and Receptor Activation
in the Mouse.

Yadav et al. Cell 2008
Rosen JC. NEJM2009
Yadav et al. Cell 2009

Compte tenu des relations existant entre l'intestin et le tissu osseux, **Sjögren et al. (1170)** ont mis au point **un modèle de souris sans germe intra-intestinal**. Les auteurs ont constaté que les souris sans germe intra-intestinal (comparativement aux souris témoins) avaient une augmentation du volume trabéculaire tibial ainsi que de la DMO (+33 %, $p < 0,01$). *A contrario*, ils ont démontré que la colonisation secondaire de ces souris par des germes intestinaux réduisait de 21 % la densité osseuse

volumique. De manière parallèle, les souris sans germe intra-intestinal avaient une augmentation de leur volume trabéculaire osseux (+49 % par rapport aux souris contrôles, $p < 0,01$). Il existait également une augmentation du nombre de travées osseuses (+45 %, $p < 0,01$). En revanche, l'épaisseur des travées osseuses était similaire dans les deux groupes. Il existait parallèlement une augmentation modérée de l'épaisseur corticale (+6 %, $p < 0,05$). Enfin, les souris sans germe intra-

intestinal avaient une diminution conséquente de leur taux de sérotonine périphérique (-67 %, $p < 0,01$). Malgré tout il est difficile de savoir si les modifications osseuses observées étaient liées à la baisse de la sérotonine ou à l'absence de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires dont on connaît les effets délétères osseux. La sérotonine pourrait également intervenir dans la résorption osseuse comme ceci a été suggéré par **un travail expérimental du groupe du Pr De Vernejoul (1600)**. Le modèle mis au point consistait en un modèle murin invalidé pour le gène codant pour Tph1 (Tph1^{-/-}). Les souris génétiquement modifiées avaient une augmentation de leur densité osseuse à la 6^{ème} et à la 10^{ème} semaine.

De manière parallèle, il existait à ces deux temps une diminution des marqueurs de la résorption osseuse (déoxypyridoline et Trap5). Les données histomorphométriques allaient dans le même sens avec une augmentation conséquente (+67 %) du volume trabéculaire osseux chez les souris génétiquement modifiées comparativement aux souris contrôles.

De manière parallèle, les auteurs ont constaté une diminution du nombre de travées osseuses. En revanche (et à l'encontre des travaux cités antérieurement), les auteurs n'ont pas mis en évidence de modification du taux de formation osseuse. Par contre, le nombre d'ostéoclastes et le nombre de surfaces trabéculaires des ostéoclastes était diminués. De plus, l'ostéoclastogénèse était restaurée après addition de 5-hydroxy-tryptophane.

La dernière phase du travail a consisté en l'étude du transporteur de la 5-hydroxy-tryptamine et de son récepteur. Les auteurs ont ainsi utilisé la paroxétine qui est un inhibiteur du transporteur de la 5-hydroxy-tryptamine. Dans ces conditions, ils ont observé une diminution du nombre des ostéoclastes chez les souris sauvages, mais pas chez celles génétiquement modifiées.

Enfin, ils ont constaté une diminution conséquente de l'ostéoclastogénèse chez les souris sauvages traitées par kétanserine qui est un antagoniste du récepteur de la 5-hydroxy-tryptamine mais aussi du transport monoaminergique vésiculaire. En résumé, ce travail a permis de démontrer que **la 5-hydroxy-tryptamine augmente la différenciation ostéoclastique**.

Ces modèles aussi brillants soit-il ne reflètent toujours ce qui se passe dans l'espèce humaine. En effet, de nombreux gènes sont impliqués dans le métabolisme osseux qui interfère les uns vis-à-vis des autres.

Afin de répondre à la question posée, une **équipe suédoise (FR 0370)** a mesuré la sérotonine sérique et le taux de plaquettes dans le cadre d'une vaste cohorte (MrOs Suède). En effet, un travail assez similaire avait montré des résultats intéressants chez des femmes. Les auteurs ont constaté une corrélation modérée entre le taux de sérotonine sérique et la densité osseuse à la hanche ($r = -0,08$, $p < 0,01$). De manière parallèle, il existait également une corrélation entre le taux de sérotonine et le poids ($r = -0,09$, $p < 0,01$) ainsi que la masse grasse ($r = -0,13$, $p < 0,01$). De manière logique, les auteurs ont également démontré une corrélation positive entre le taux de sérotonine sérique et le taux de plaquettes : $r = 0,28$ ($p < 0,001$). La corrélation entre la densité osseuse et le taux de plaquettes était plus forte que celle constatée avec la sérotonine. Ces résultats sont cependant assez décevants en ce sens que les corrélations constatées entre le taux de sérotonine et la densité osseuse disparaissaient après ajustement pour l'indice de masse corporelle.

Compte tenu de l'implication également de la sérotonine centrale dans le métabolisme osseux, **Diem et al. (FR 339)** se sont intéressés au rapport existant entre la prescription d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) et du risque fracturaire dans le cadre

de la cohorte SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*). Ils ont également étudié l'impact du degré d'inhibition du recaptage de la sérotonine sur ce même risque fracturaire. La cohorte initiale comprenait 7024 femmes âgées de plus de 65 ans. Les fractures incidentes ont été recueillies sur une période de 12 ans. Le suivi moyen était de $7,87 \pm 3,45$ ans. 10,1 % ont présenté une fracture dans le cadre du suivi. Plus de la moitié de ces fractures étaient des fractures de hanche (5,5 %). Les risques relatifs ont été calculés après ajustements multiples. Globalement, les auteurs ont constaté **une relation entre la prise d'IRS et l'augmentation du risque fracturaire** (fractures non vertébrales dans leur globalité, fractures de hanche, fractures du poignet). En revanche, lorsqu'ils ont séparé en 3 catégories les IRS en fonction de leur capacité à inhiber le recaptage de la sérotonine, ils n'ont pas constaté de différence.

Ostéoporose de l'homme

Une session entière a été consacrée à cette problématique compte tenu de l'intérêt des cliniciens par rapport à cette pathologie.

Un travail suédois s'est intéressé au **rapport existant entre le taux de**

vitamine D mesuré à J0 et le risque de décès dans la cohorte suédoise MrOS. Le rationnel de ce travail était lié aux résultats de travaux antérieurs concernant l'effet d'une insuffisance ou d'une carence en vitamine D sur la mortalité dont les résultats sont contradictoires.

Ce travail a porté sur un échantillon sélectionné au hasard de 3 014 hommes, âgés de 70 à 80 ans. La vitamine D a été mesurée par un dosage radioimmunologique. Un modèle de régression de Poisson a été utilisé pour étudier la relation. Il a également été effectué des ajustements multiples afin que les résultats soient pertinents. Le taux de vitamine D sérique à J0 était à 69,7 nmol/L, ce qui n'est pas très bas. Seuls 2 % de la population avaient un taux de vitamine D sérique < 30 nmol/L. La période de suivi a été de 4,5 ans. Durant celle-ci, 382 décès ont été observés.

Les auteurs ont montré une relation significative entre le taux de vitamine D sérique initiale et le risque de décès. Globalement, toute diminution d'un écart-type du taux de vitamine D était à l'origine d'une augmentation de 28 % du taux de décès (IC 95 % = 15 – 43 %). En prenant en considération les décès d'origine cardiovasculaire et d'origine néoplasique, l'association était également statistiquement significative, respectivement odds-ratio de 1,25 (IC 95 % = 1,04 – 1,50) et de 1,33 (IC 95 %

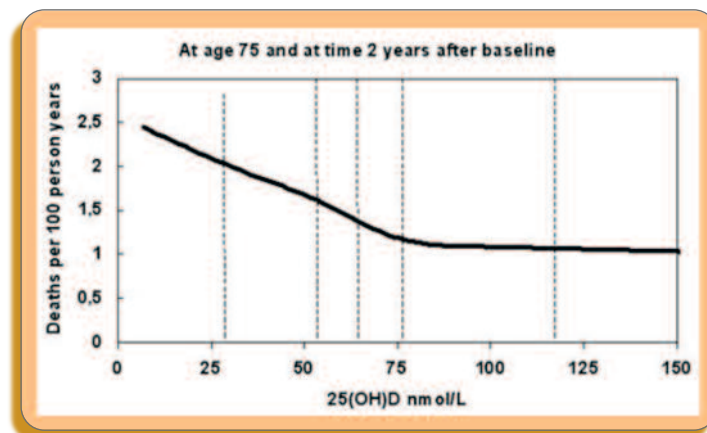


Figure 1 : Relation entre le taux de vitamine D et le taux de décès.

= 1,11 – 1,59). Une analyse multivariée a également été effectuée après ajustements multiples, le taux de vitamine D sérique demeurait très prédictif du risque de décès :

odds-ratio : 1,20 (IC 95 % = 1,07 – 1,34).

Le dernier élément intéressant est à nouveau l'effet seuil démontré d'un taux à 75 nmol/L. En d'autres termes, au-dessus de ce seuil il n'y avait pas d'augmentation du risque de décès. *A contrario*, en dessous de ce seuil il n'y avait pas une relation linéaire et le taux de décès était augmenté.

Cette étude intéressante sur une vaste cohorte confirme malgré tout un certain nombre de données antérieures. Les mécanismes qui sous-tendent cette association restent cependant à élucider.

Le ratio entre le fragment C télopeptidique du collagène de type 1 α (natif) et β (isomérisé) a donné lieu à quelques publications dans l'évaluation du risque fracturaire. Ainsi, il a été démontré que ce ratio était un facteur de risque indépendant de fractures de hanche chez des hommes âgés y compris après ajustement pour la densité osseuse. En revanche, cette relation jusqu'à présent n'a pas été démontrée en ce qui concerne le risque de fractures vertébrales. C'est donc dans ce contexte qu'à partir de la cohorte américaine MrOS que **Bauer et al.** ont étudié ce ratio α/β CTX.

Parmi la cohorte globale comprenant 5 995 hommes, des échantillons urinaires ont été prélevés chez 933 n'ayant pas eu dans le cadre du suivi de fractures vertébrales et 93 ayant présenté une fracture vertébrale. L'analyse statistique a consisté en une régression logistique. Globalement, les auteurs ont montré une association entre une élévation des taux de CTX urinaire α et le risque de fractures vertébrales. *A contrario*, un abaissement des taux de CTX β urinaire était à l'origine d'une augmentation du risque fracturaire. Le ratio α/β CTX était dans ces conditions à l'origine d'une augmentation très conséquente du risque de

fractures vertébrales avec un odds-ratio à 9,5 (IC 95 % = 4,2 – 21,6) en prenant en considération les patients situés dans le quartile supérieur par rapport à ceux situés dans le quartile inférieur.

Ces résultats intéressants d'un point de vue physiopathogénique méritent d'être confirmés d'une part. D'autre part leur application en pratique clinique pour l'instant semble difficile en ce sens que les dosages urinaires sont très difficiles à obtenir. Il est probable que des travaux futurs porteront sur ce même rapport obtenu cette fois-ci à partir du sérum et non pas des urines.

Vertébroplastie

La vertébroplastie est une technique couramment répandue et qui apparaît indéniablement rendre service à nos patientes. C'est du moins l'impression que nous avons jusqu'à la publication en 2009 de 2 études bien conduites d'un point de vue méthodologique ayant conclu à l'inefficacité de cette procédure. Ces études bien qu'intéressantes n'étaient néanmoins pas exemptes de critiques compte tenu du fait qu'il n'y avait pas de critère strict en termes de modification de signal sur l'IRM qui semble constituer un élément pertinent pour sélectionner les malades. En outre, les critères d'inclusion étaient assez larges puisque les patients pouvaient être inclus si la douleur évoluait depuis moins de 1 an. Afin de pallier à ces critiques, une étude hollandaise a été publiée récemment ayant conclu cette fois-ci à une efficacité de la technique pour des patients ayant une fracture vertébrale récente (c'est-à-dire évoluant depuis moins de 6 semaines) et particulièrement algiques (douleur ≥ 5 sur une échelle visuelle de 0 à 10).

C'est donc dans ce contexte qu'a été présenté un travail mené par une équipe espagnole. L'étude était bien conduite

d'un point de vue méthodologique et a inclus au total 128 patients. Les critères d'inclusion étaient représentés par la présence d'au moins une fracture vertébrale ostéoporotique algique, c'est-à-dire dont la douleur était ≥ 4 sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10. En outre, des modifications de signal étaient constamment présentes sur l'IRM préopératoire. 66 patients ont été randomisés dans le groupe vertébroplastie et 62 dans le groupe traitement conservateur.

Les résultats à 1 an ont été présentés soit 37 patients dans le groupe vertébroplastie et 40 dans le groupe traitement conservateur. Les auteurs ont constaté, en termes d'efficacité, une diminution progressive de la douleur dans les deux groupes. Il n'y avait une différence en faveur de la vertébroplastie que lors de l'évaluation à J2 mois. L'évolution en ce qui concerne la qualité de vie évaluée par le score Qualeffo était similaire dans les deux groupes. En outre, il a été effectué de manière systématique des radiographies 1 an après que la procédure ait été réalisée. Dans le groupe traitement conservateur, seule une fracture a été constatée (1,61 %) contre 12 (18,18 %) dans le groupe vertébroplastie. La différence était hautement significative ($p = 0,0023$). Cette étude intéressante nécessite que nous puissions avoir un suivi pour l'ensemble des patients inclus.

Par ailleurs, en ce qui concerne l'incidence des nouvelles fractures vertébrales, on est étonné par rapport à d'autres études antérieures par leur très faible taux chez les patients pris en charge par le traitement conservateur.

En conclusion, clairement, d'autres études méthodologiquement non critiquables doivent être menées dans ce domaine pour pouvoir conclure de façon définitive. L'une d'entre elles est actuellement menée en France dans le cadre d'une évaluation STIC qui nous l'espérons permettra de répondre à la question. ■

La sclérostine, un régulateur de la formation osseuse

La sclérostine est une protéine d'origine ostéocytaire qui interagit avec LRP5 et LRP6, empêchant la fixation de Wnt à son récepteur et bloquant donc sa fonction, soit la formation osseuse. La sclérostine est donc un inhibiteur de la voie Wnt et donc de la formation osseuse. Cette molécule est de plus en plus étudiée comme un régulateur de la formation osseuse :

> **Relations entre les taux circulants de sclérostine et l'âge, le sexe et la masse osseuse chez les hommes et les femmes (Moedder U, 1091)** : il y a peu de données sur les taux circulants de sclérostine chez l'homme et la femme. La sclérostine circulante a donc été mesurée (ELISA) chez 365 femmes (123 pré-ménopausées, 152 ménopausées sans traitement hormonal-THS- et 87 ménopausées sous THS) et 318 hommes. Une relation entre la sclérostine et l'âge était observée chez les femmes pré-ménopausées et ménopausées sans THS, ainsi que chez les hommes. Les taux étaient plus élevés chez les hommes que les femmes. Les femmes ménopausées sous THS avaient des taux plus bas comparativement aux femmes sans THS. Une association significative était observée entre la masse osseuse (évaluée par le contenu minéral osseux au corps entier) et la sclérostine chez les femmes et les hommes de plus de 60 ans. La sclérostinémie augmente donc avec l'âge, suggérant une activité plus importante des ostéocytes dans la production de ce régulateur de la formation osseuse.

> **Sclérostine, marqueurs du remodelage osseux et ostéoporose préménopausique idiopathique (Shane E, SU0371)** : les taux de sclérostine ont été évalués chez 64 femmes non

ménopausées avec ostéoporose idiopathique et 40 femmes témoins (âge moyen 37 ans dans chaque groupe). Les taux de sclérostine ne différaient pas entre les 2 groupes, la sclérostine ne corrélait pas avec la densité minérale osseuse ou les marqueurs du remodelage osseux dans les 2 groupes. En revanche, il existait une relation inverse entre sclérostine, l'IGF-I et paramètres histomorphométriques du remodelage osseux chez les femmes témoins. Ces données ne suggèrent pas l'implication de la sclérostine dans ces tableaux d'ostéoporose idiopathique de la femme jeune.

> **Modification de la sclérostinémie sous traitement hormonal substitutif (Mirza F, SA0368)** : cette étude a analysé l'effet de l'administration d'estrogènes chez des femmes ménopausées sur les taux de sclérostine. 10 femmes ménopausées ont été évaluées à l'inclusion puis 3 semaines après mise sous 17 bêta estradiol. Les paramètres évalués étaient la sclérostine, les taux d'estradiol (E2), d'estrone (E1), la *sex hormone binding protein* (SHBP) et les marqueurs de formation et résorption osseuse. Les taux d'E2, d'E1 et de SHBG augmentaient sous traitement estrogénique, alors que la sclérostine baissait. Parallèlement le ratio phosphatase alcaline osseuse/NTX augmentait. Ces données montrent une régulation négative de la sclérostine sous traitement estrogénique, avec un effet favorable sur le remodelage osseux.

> **Sclérostine et affections parathyroïdiennes (Costa A, SA0115)** : la parathormone (PTH) serait l'un des régulateurs de la production de sclérostine. Pour tester cette hypothèse, les taux de sclérostine ont été mesurés chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire (Hyper PTH) et d'hypoparathyroïdie (hypoPTH). Les taux de sclérostine étaient plus élevés

chez les patients hypoPTH comparativement aux hyper PTH et aux contrôles du kit de dosage, alors que les hyperPTH ne différaient pas des contrôles. Ces données vont dans le sens d'une production de sclérostine par stimulation des ostéocytes sous l'influence de valeurs basses de PTH, alors que des valeurs élevées freinent cette production. Dans les situations d'élévation chronique de la PTH, la production de sclérostine n'est pas modifiée. Cette étude est toutefois critiquable par l'absence de vraie population témoin.

Os et médicaments : bénéfices et iatrogénie

> **Effet bénéfique des inhibiteurs de l'angiotensine (Chen S, MO0436)** : certaines études épidémiologiques ont montré une réduction du risque fracturaire chez les sujets hypertendus traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les effets osseux du losartan ont été analysés chez l'animal (souris) avec une étude des paramètres histomorphométriques. Après 6 semaines de losartan, l'épaisseur corticale, le rapport volume trabéculaire osseux/ volume osseux total, l'épaisseur trabéculaire augmentaient avec une diminution parallèle du nombre d'ostéoclastes. Les animaux ovariectomisés présentaient également une amélioration des paramètres histomorphométriques. Ces données chez l'animal montrent donc des effets bénéfiques du losartan sur le plan osseux, par l'intermédiaire d'une réduction de la résorption osseuse.

> **Relation bêta-bloquants et risque fracturaire (Yang S, Sa 0333)** : il a été constaté une élévation de masse osseuse chez l'animal traité par des

bêta- bloquants. Cette étude australienne s'est intéressée à la relation entre la prise de bêta-bloquants et le risque fracturaire chez les femmes et hommes âgés. Les données provenant de 3536 sujets de plus de 50 ans ont été analysées (*Dubbo osteoporosis epidemiology study*). Dans cette cohorte, 270 hommes et 451 femmes prenaient des bêta- bloquants. L'incidence des fractures a été calculée pour la période de suivi, de 1989 à 2008. Une fracture par fragilité osseuse était notée chez 237 hommes et 681 femmes. Après ajustement (âge, densité minérale osseuse-DMO- et facteurs de risque communs), les hommes sous bêta-bloquants avaient un risque fracturaire plus bas que ceux sans bêtabloquants (Odd Ratio : 0,63 [IC 95% : 0,43-0,92]). Des résultats équivalents étaient observés chez les femmes, mais sans atteindre la significativité. Cette réduction du risque fracturaire serait associée à une augmentation de la densité osseuse. Ces résultats ont donc des implications pour les populations ostéoporotiques et qui ont parallèlement une hypertension artérielle.

> **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et risque de fractures chez la femme âgée (Diem S, Sa 0339).** La sérotonine jouerait un rôle régulateur dans la masse osseuse. La relation entre la prise d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et le risque fracturaire a été analysée sur une cohorte de 7024 femmes participant à l'étude SOF (*study of osteoporotic fracture*). Les traitements antidépresseurs ont été notés selon leur degré d'inhibition du transport de la sérotonine (faible, moyen élevé). La prise d'antidépresseurs était notée lors de chaque visite de suivi (entre 4,9 et 9,8 ans). Le modèle de Cox a été utilisé pour calculer le risque fracturaire selon la catégorie d'inhibiteur du transport de sérotonine (Hazard Ratio-HR-) et avec un ajustement pour diverses covariables (âge, race, indice de masse corporelle-IMC-, chute,

Type de fracture	Pas d'IRS (N= 6382)	IRS degré d'inhibition faible (N= 152)	IRS degré d'inhibition moyen (N= 206)	IRS degré d'inhibition fort (N = 272)
Fracture non vertébrale	1,00	1,43 (1,10-1,88)	1,15 (0,9-1,47)	1,68 (1,41-2,01)
Fracture du col fémoral	1,00	1,94 (1,29-2,92)	0,76 (0,46-1,25)	1,64 (2,22-2,2)
Fracture du poignet	1,00	1,92 (1,13-3,28)	1,12 (0,64-1,94)	1,58 (1,06-2,36)

Tableau 1 : Risque fracturaire chez les sujets sans ou sous inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et selon le degré d'inhibition du transport de la sérotonine (faible, moyen élevé). HR : Hazard ratio (intervalle de confiance à 95%) (d'après Diem SJ, SA0339).

fonction cognitive, dépression, fonction musculaire). 1992 femmes ont développé une fracture non vertébrale durant le suivi comportant 670 fractures du col et 383 fractures du poignet. Les femmes prenant des IRS avec un fort degré d'inhibition du transport de la sérotonine avaient le risque fracturaire le plus élevé pour les fractures non vertébrales (HR : 1,68 [IC 95% : 1,41-2,01]). Toutefois, la relation entre l'inhibition de la recapture de la sérotonine et le risque fracturaire n'était pas linéaire, puisque les femmes sous IRS avec un degré d'inhibition intermédiaire avaient un HR plus bas que celles prenant un IRS avec un faible degré d'inhibition (Tableau 1).

> **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et densité minérale osseuse chez les hommes (Haney E, MO 0351) :** la relation entre la prise d'IRS chez l'homme et les modifications de la DMO a été analysée à partir de la cohorte des fractures ostéoporotiques masculines (MrOS). Les patients sous IRS ont été comparés à ceux sans IRS, avec 4 points d'évaluation sur une période de suivi de 10 ans. En analyse multivariée et avec ajustement pour différentes covariables, les sujets sous IRS avaient une perte osseuse (col fémoral, trochanter) plus importante que les sujets sans IRS (perte osseuse

annuelle au col fémoral IRS versus sans IRS : - 0,72% versus - 0,57%). Cette différence n'était pas notée pour la densité osseuse vertébrale. Ces résultats illustrent bien l'influence des IRS sur la densité osseuse.

> **Risperidone et microarchitecture osseuse (Dick de Paula I, Sa0021) :** le rispéridone est un antipsychotique indiqué dans la schizophrénie. Il induit une prise de poids. Ce traitement a été testé chez l'animal pour évaluer son influence sur le plan de la masse grasse et le pic de masse osseuse. Les souris sous rispéridone présentaient une prise de poids comparativement aux souris contrôles, avec notamment une infiltration graisseuse hépatique, mais pas de distribution épидидymaire ou rétro-péritonéale. Les animaux sous rispéridone avaient une DMO totale (DEXA) et une épaisseur corticale plus basse (microCT) que les animaux sans rispéridone. En histomorphométrie, les paramètres de résorption étaient élevés pour les animaux sous rispéridone. Le rispéridone induit donc des modifications de la distribution graisseuse (au niveau viscéral) et une atteinte osseuse expliquée par une stimulation de la résorption osseuse. Ces données sont pertinentes car ce produit est utilisé chez des adolescents lors de l'acquisition du pic de masse osseuse.

> Voriconazole et atteinte osseuse

(*Kenney C SU0461 et Wermers RA SU0470*) : le voriconazole est un antifongique à large spectre utilisé dans le traitement de l'aspergillose. Il est associé à certaines atteintes osseuses qui méritent d'être connues comme des périostites. Une femme transplantée pulmonaire sous immunosuppresseurs et voriconazole pour une aspergillose pulmonaire a développé un tableau douloureux rachidien et le long des membres avec mise en évidence sur les radiographies des foyers de périostose sur les os longs et les côtes et hyperfixation scintigraphique sur ces pièces squelettiques et le rachis.

Cette pathologie a été reliée à une intoxication fluorée chez 4 autres patients transplantés sous voriconazole au long cours. Le voriconazole est en effet un produit fluoré. La fluorémie était élevée chez ces patients. Ces tableaux se présentent donc sous la forme de douleurs articulaires ou osseuses avec parfois des masses nodulaires palpables en regard de ces foyers périostés. L'accumulation de fluor contenu dans le voriconazole serait donc l'explication. Ces tableaux cliniques régressent à l'arrêt de la prise du médicament.

> Ténofovir et perte osseuse chez le sujet infecté par le VIH (*Mansky C, SA0463*) :

les patients infectés par le VIH ont une diminution de leur densité minérale osseuse, notamment en cas de prise de l'antiviral ténofovir (inhibiteur de la reverse transcriptase). Cette étude a analysé les effets du ténofovir sur l'expression des gènes des ostéoblastes et ostéoclastes murins. Le ténofovir induit des modifications de l'expression de certains gènes des ostéoblastes, notamment ceux contribuant à la voie Wnt. Des modifications étaient également observées au niveau ostéoclastique. Le ténofovir induit donc des modifications moléculaires portant sur les gènes codant pour des protéines régulant le remodelage osseux.

Marqueurs osseux

> L'hyponatrémie comme facteur de risque de fractures (*Zillikens M, 1092*) :

l'hyponatrémie a été associée à une augmentation du risque fracturaire par l'intermédiaire d'une baisse de la densité osseuse et/ou d'une augmentation du risque de chutes. Cette relation hyponatrémie- risque fracturaire, de chutes et baisse de la densité osseuse a été étudiée de façon prospective dans l'étude Rotterdam. La natrémie à l'inclusion était disponible chez 5208 sujets âgés de 55 ans ou plus. Ils ont été suivis sur une période moyenne de 7,7 ans.

Une hyponatrémie ($\text{Na} < 136 \text{ meq/L}$) était notée chez 399 sujets. Ils étaient plus âgés que ceux sans hyponatrémie, présentaient plus de chutes, étaient plus souvent diabétiques et utilisaient des diurétiques. Après ajustement pour l'âge, le sexe, l'IMC et d'autres covariables (indice fonctionnel, prise de diurétiques, de psychotropes, diabète), l'hyponatrémie était associée à une augmentation du risque de fractures non vertébrales (Hazard Ratio : 1,39 ; IC 95% : 1,11-1,73) et vertébrales (Odd Ratio : 1,61 ; 1,00- 2,59). En revanche, il n'y avait pas de relation entre l'hyponatrémie et la densité osseuse. La natrémie est donc à considérer dans l'évaluation du risque fracturaire chez le sujet âgé.

> Peptide N terminal du procollagène de type III et masse musculaire chez la femme (*Ramachandran V, SA096*) :

l'évaluation de la masse musculaire permet d'évaluer et de dépister une sarcopénie. Le procollagène de type III est un constituant du muscle et son peptide N terminal (P3NP) est relargué lors du turn over musculaire. Cette étude a analysé les relations entre les taux de P3NP et la masse musculaire. 251 hommes et 306 femmes (*Framingham offspring study*) ont

bénéficié d'une mesure de leur masse musculaire (total body DEXA) et du taux de P3NP, avec prise en compte du statut ménopausé chez les femmes. Les taux de P3NP corrôlaient négativement avec la masse musculaire (totale et des membres) chez les femmes (ménopausées notamment), mais pas chez les hommes. La mesure du P3NP chez les femmes ménopausées donnerait ainsi une indication de la masse musculaire et pourrait permettre ainsi le dépistage d'une sarcopénie.

> Relations entre l'ostéocalcine et le syndrome métabolique (*Jin Bae S MO0366 et Shin H MO0284*) :

l'ostéocalcine (OC) intervient dans le métabolisme glucidique et lipidique. Une étude coréenne a analysé les relations entre l'OC et le syndrome métabolique (définit pour les femmes par 3 ou plus de ces anomalies : glycémie à jeun $\geq 1 \text{ g/L}$, HDL cholestérol $< 50 \text{ mg/dL}$, triglycérides $\geq 150 \text{ mg/dL}$, TA $\geq 130/85 \text{ mm Hg}$, périmètre abdominal $\geq 88 \text{ cm}$) sur une série de 567 sujets. L'OC corrôlait avec l'âge, l'IMC, le périmètre abdominal, les paramètres glucidiques, l'indice d'insulino- résistance (HOMA-IR), les triglycérides et le HDL cholestérol. L'OC était plus basse chez les sujets avec syndrome métabolique. Les sujets avec un taux d'OC dans le quartile le plus bas avaient le risque de syndrome métabolique le plus élevé.

Une seconde étude a évalué les taux d'OC chez 176 femmes caucasiennes ménopausées en surpoids ou obèses. Comme dans l'étude précédente, les taux d'OC étaient plus bas chez les femmes avec syndrome métabolique. L'OC étaient plus basse chez les femmes obèses comparativement à celles en surpoids. Ces données suggèrent donc une fonction métabolique pour l'OC.

Ostéoporoses secondaires

> **Incidence des fractures chez les transplantés sous immunosuppresseurs (Edwards B, MO0341)** : cette étude s'est intéressée aux complications fracturaires chez les sujets ayant eu une greffe d'organe et recevant des traitements immunosuppresseurs et pour lesquels la corticothérapie a été brève, moins de 6 mois. Sur une série de 351 transplantés suivis pendant 6 ans, 175 rapportaient une histoire fracturaire dont 48 (27,4%) depuis la greffe. Les patients avec fracture se distribuaient de façon homogène selon les différents types de transplantation. Les localisations des fractures étaient les métatarsiens, le rachis, les mains, l'humérus et le poignet. Des complications fracturaires sont donc fréquentes chez les transplantés, y compris sans corticothérapie prolongée.

> **Sarcopénie et infection par le VIH (Buehring B, SA0469)** : les patients infectés par le VIH ont une diminution de leur DMO avec risque fracturaire augmenté et un syndrome lipodystro-

phique induit par les traitements antirétroviraux. Il y a peu de données sur l'atteinte de la masse musculaire. La sarcopénie est un indice de handicap, de morbi-mortalité chez les sujets adultes. Cette étude a évalué l'importance de la sarcopénie chez les sujets infectés par le VIH. 66 ont été explorés par DEXA corps entier. Une sarcopénie (rapport masse musculaire des membres/ taille $2 < 20\%$) était observée dans 21% des cas, une baisse de la densité osseuse dans 68% des cas et un syndrome lipodystrophique dans 53% des cas. La baisse de densité osseuse était reliée à la sarcopénie. La sarcopénie est donc fréquente au cours de l'infection par le VIH et peut contribuer à la perte osseuse de cette pathologie.

> **Syndrôme dépressif et perte osseuse au col fémoral chez l'homme (Dien S, SU0316)** : une association a été observée entre syndrome dépressif et baisse de la densité osseuse. Cette relation a été évaluée sur une série de 2460 hommes participant à une étude prospective avec un suivi de 3 ans. La densité osseuse était mesurée au col

fémoral et les patients classés selon un score de signes de dépression. L'analyse multivariée prenait en compte les paramètres suivants : âge, sexe, ethnie, statut fonctionnel, activité physique, fonction cognitive, prise de calcium, de vitamine D, tabagisme, prise de traitements anti ostéoporotiques, de corticoïdes et d'antidépresseurs. Avec cette analyse et après ajustement, il existait une relation entre dépression et perte osseuse au col fémoral. Cette association était largement expliquée par le syndrome dépressif lui-même.

> **Baisse de la densité minérale osseuse chez les femmes avec cancer du col invasif (Kim HY, SU0138)** : la DMO de 119 femmes avec cancer du col invasif mais sans atteinte métastatique osseuse a été mesurée au rachis comparativement à des femmes témoins. Après ajustement pour l'âge, la ménopause, les femmes avec cancer du col avaient une DMO plus basse que les femmes témoins. Les femmes avec cancer du col invasif et sans atteinte métastatique ont donc une perte osseuse.

Quelle est la valeur du FRAX... le jour de la fracture ?

K Briot et Coll (SA 0345) ont calculé, pendant un an, le FRAX® chez tous les patients hospitalisés en orthopédie pour fracture ostéoporotique périphérique dite majeure. Les malades recevant un traitement anti-ostéoporotique ont été exclus. Le FRAX® a été calculé chez 242 patients (207 femmes et 35 hommes) lors de la réalisation d'une densitométrie (DEXA avec VFA), à partir des informations recueillies lors de l'admission et, bien entendu, en ne prenant pas en compte la fracture justifiant l'hospitali-

sation. Parmi ces 242 malades, 134 (55 %) présentaient une fracture de hanche, 15 (6,2 %) se déclaraient fumeurs, 30 (12,4 %) et 96 (39,7 %) rapportaient respectivement un antécédent familial de fracture de hanche ou un antécédent fracturaire personnel. 128 (53 %) des patients avaient une ostéoporose densitométrique. Le MO-FRAX® exprimant le risque absolu à 10 ans de survenue de fracture ostéoporotique majeure (vertèbre, poignet, hanche, épaule) était en moyenne de $13,5 \pm 9,5$ % et ≤ 10 % et ≤ 15 % chez respectivement 42 et 62 % des sujets. Le H-FRAX® exprimant le risque absolu de fracture de hanche (moyenne : $7,2 \pm 5,8$ %) était

≤ 3 % et ≤ 7 % dans 28 à 60 % des cas. Ces résultats indiquent que 25 à 60 % des sujets venant de faire une fracture par insuffisance osseuse, n'auraient pas été détectés par le FRAX® comme étant un risque si celui-ci avait été réalisé la veille ! Par contre, la valeur prédictive du FRAX® a été nettement améliorée lorsque les fractures vertébrales prévalentes découvertes par la VFA ont été prises en compte : le MO-FRAX® moyen passant de 13,5 % à 22 % et H-FRAX® moyen de 7,2 % à 11,5 %. Ainsi **d'après ce travail le FRAX® apparaît peu efficace pour détecter les sujets risquant à court terme de se fracturer**. L'équipe néerlandaise de **P. Geusens (SA 0322)**

rapporte des résultats allant dans le même sens. Le FRAX® a été calculé sans, puis avec la densité minérale osseuse du col fémoral chez 509 patients (50 à 90 ans) venant de faire une fracture à faible niveau d'énergie. Les patients ont été classés selon les propositions du « *National Osteoporosis Guideline Group* » anglais comme étant un risque élevé de fracture (indication d'un traitement), à risque modéré (indication d'une densitométrie osseuse) ou à faible risque fracturaire. Selon le MO-FRAX® réalisé sans DMO, 44 % des sujets venant de se fracturer, sont considérés comme à faible risque de fracture, 43 seraient justifiables d'une DMO (risques modérés) et seulement 14 % justifieraient d'emblée d'un traitement anti-ostéoporotique ! La prise en compte de la DMO du col lors du calcul du FRAX® n'améliore pas la pertinence de celui-ci puisqu'un traitement ostéotrope n'apparaît alors indiqué que chez 17 % des malades de l'étude...

L'obésité protège-t-elle des fractures ostéoporotiques ?

Si la maigreur (BMI < à 17) est un facteur de risque bien établi de fracture ostéoporotique, par contre, le rôle supposé protecteur de l'obésité est actuellement contesté notamment depuis la publication du travail de PREMAOR (*JBMR 2010*; 25:292-7). J. Compston et Coll (*MO 0343*) ont rapporté les résultats d'une étude multicentrique internationale (USA et UE) visant à comparer la prévalence et la localisation des fractures rapportées comme survenues après l'âge de 45 ans chez 57 555 femmes âgées de plus de 55 ans, selon qu'elles étaient obèses (BMI ≥ 30 kgs/m²) ou non. Premier renseignement: les fractures ont été rapportées aussi fréquemment par les femmes obèses

(23 % des femmes) que non obèses : prévalence respective 23 et 24 %. Par contre, leurs localisations sont apparues différentes : les fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus, de la jambe et de la cheville ont été statistiquement plus fréquentes en cas d'obésité alors que celles du poignet, de la hanche ou du pelvis, le sont moins (respectivement 31 %, vs 39 %, 5,8 % vs 8,3 % et 2,9 % vs 4,9 % ; P < 0,0001 dans tous les cas). Par ailleurs, certains facteurs de risque de fractures sont apparus plus fréquents chez les femmes obèses : prise de corticoïdes (5,6 % vs 4,3 %), ménopause précoce (20 % vs 13 %), mauvais état de santé (39 % vs 29 %), difficultés locomotrices (63 % vs 40 %) et plus de 2 chutes durant l'année écoulée (26 % vs 21 %). **Ces résultats nous incitent donc à ne pas négliger l'évaluation du risque fracturaire chez les femmes obèses.**

Ostéoporose et cyphose

L'hypercyphose rachidienne, parfois révélatrice de fractures vertébrales passées inaperçues, entraîne des altérations de l'équilibre et de la mobilité. Malgré tout, le retentissement à moyen terme sur les capacités locomotrices des sujets âgés de l'aggravation physiologique de la cyphose reste méconnu. C'est ce qu'a essayé de préciser W. Katzman et Coll (*SA 0356*). Les 2735 femmes du groupe placebo de l'étude FIT ont bénéficié d'une mesure de leur cyphose dorsale (Kyphometer de Debrunner) et de la mesure du « *get up and go test* » chronométré en moyenne à 4,4 ans d'intervalle. La cyphose initiale a été chiffrée en moyenne à 48° ± 11,9°. Au terme de l'étude, l'aggravation moyenne de la cyphose a été de 4° (± 9,4°). Cette aggravation est associée à un allongement du « *get up and go test* » et ce, indépendamment des autres

facteurs pouvant l'altérer (âge, état de santé, force musculaire, BMI, nouvelle fracture vertébrale...). Chaque augmentation d'une déviation standard de la cyphose augment le « *get up and go test* » chronométré de 0,16 secondes ce qui est supérieur à l'augmentation annuelle attendue. Bien sûr, il reste à prouver que des exercices physiques visant à réduire l'hypercyphose participent à la préservation de la mobilité des sujets âgés.

En cas de fractures ostéoporotiques, les hommes sont moins souvent hospitalisés que les femmes

Il est classiquement admis, comparativement aux femmes, les conséquences à court et moyen terme des fractures ostéoporotiques sont plus sévères chez les hommes en raison de leur plus mauvais état de santé. Cependant, du fait d'une espérance de vie supérieure, les femmes vivent plus souvent seules à leur domicile que les hommes...

En pratique, les deux sexes sont-ils égaux en termes d'hospitalisation lors de la survenue d'une fracture ostéoporotique ? C'est ce qu'a essayé de préciser C. Marcelli et Coll (*MO 0338*) par un travail rétrospectif coligeant pendant un an tous les patients âgés de 55 à 90 ans, adressés aux urgences pour fractures vertébrales, fractures du fémur, radius ou de l'humérus. Parmi les 341 patients (22 % d'hommes et 78 % de femmes) recensés, l'hospitalisation était nécessaire pour 83 % des femmes mais seulement 70 % des hommes. De même, la fréquence du retour direct au domicile après le traitement orthopédique était plus élevée chez les hommes (33 %) que chez les femmes (17 %). Enfin, les hommes ayant dû finalement être hospitalisés, vivaient auparavant

moins souvent seuls au domicile que les femmes (27,5 % VS 42,6 %) mais plus fréquemment en institution (23,4 % VS 15 %). Ainsi ce travail confirme que les conditions de vie initiale conditionnent en partie les modalités de prise en charge des fractures ostéoporotiques. Il resterait à déterminer si les femmes s'occupant de leur mari récemment fracturé ostéoporotique ne risquent pas à leur tour de tomber et de se fracturer !

Y a-t-il des facteurs de risque de chutes et de fractures propres à l'homme ?

Une équipe japonaise, (*S. Muraki et Coll: SA 0354*) a estimé les capacités physiques de 1180 sujets de plus de 60 ans (431 hommes et 749 femmes) en mesurant la force de préhension, le temps nécessaire pour parcourir 6 mètres en marchant, le temps mis pour se relever d'une chaise et la longueur du pas.

Par ailleurs, l'existence de fractures vertébrales et d'une éventuelle gonarthrose, ont été étayées par des radiographies. Pendant l'année de suivi, 63 hommes (14,7 %) et 158 femmes (20,5 %) sont tombés au moins une fois. L'analyse en régression logistique multivariée après ajustement pour l'âge, révèle des facteurs de risque de chute différents selon le sexe. Ainsi, chez l'homme, le risque de chutes identifiés par cette étude est l'existence de fractures vertébrales prévalentes (OR : 2,08 ; 95 % CI : 1,08-3,88) tandis que chez la femme, il s'agit de la gonarthrose prévalente (OR : 1,56 ; 95 % IC : 1,05-2,30). Par contre, pour ce qui concerne les indices de capacité physique, les facteurs protecteurs sont respectivement chez l'homme la longueur d'un pas normal (OR : 0,94 ; 95 % IC : 0,89-0,98) et la force de la

préhension pour la femme (OR : 0,95 ; 95 % IC : 0,91-0,99).

Une autre équipe (*HA. FINK et Coll: SA 0350*) a recherché d'éventuels liens entre des situations de stress majeurs et l'incidence des chutes masculines. Il s'agissait d'une étude prospective réalisée chez 5705 hommes âgés de plus de 65 ans. Un questionnaire a renseigné la survenue d'un stress majeur durant l'année écoulée (décès ou maladie du conjoint, décès d'un proche ou d'un ami, problèmes financiers, déménagement, perte d'un animal de compagnie...). Puis les chutes ultérieures ont été colligées pendant 1 an. 55 % des patients ont rapporté au moins un événement stressant majeur. Pendant l'année de suivi, 13 % (n = 779) des hommes sont tombés au moins 2 fois et 2 % (n = 107) ont présenté une fracture. Après ajustement pour l'âge et les antécédents de chutes, l'analyse statistique que ces situations stressantes ne semblent jouer qu'un rôle très faible dans la genèse des chutes (RR = 1,09 ; 95 % IC : 1,01-1,18). Par contre, après ajustement pour l'âge et la BMD, la survenue de stress multiples (≥ 3) augment statistiquement le risque de fractures (HR = 2,61 ; 95 % CI : 1,25-5,42).

Les fractures de côtes ne doivent pas être négligées

La nature ostéoporotique des fractures de côtes demeure débattue. Une équipe de Rochester-USA (*Wuermser et Coll: SU0345*) a étudié l'association fractures de côtes-facteurs de risques ostéoporotiques, à partir d'une cohorte prospective de 699 patients représentant 8500 patients/année. 56 patients ont présenté, pendant les 14 ans de suivi moyen, 67 fractures de côtes dont 17 survenues après un traumatisme sévère. Après ajustement pour l'âge, le seul facteur de risque de

fractures de côtes est l'antécédent de fracture ostéoporotique (HR : 1,95 ; 95 % IC : 1,11-3,44) tandis que les autres facteurs de risque classiques de fractures ostéoporotiques (sexe, tabagisme, alcoolisme, DMO, IMC...) n'y sont pas significativement liées! Si ce travail ne met pas terme au débat, il ne faut cependant pas négliger ces fractures de côtes qui selon l'étude de *SHGEHLBACH et Coll (SA 0,3-60)* sont prédictives des fractures ostéoporotiques ultérieures. Cette étude prospective a permis le suivi pendant deux ans d'une cohorte de 60 400 femmes âgées de plus de 55 ans. Les antécédents de fractures survenues après l'âge de 45 ans pour un traumatisme mineur ont été recensés à l'inclusion (23 % des femmes). Pendant les deux ans de suivi, 2926 femmes ont présenté une ou plusieurs nouvelles fractures. Le risque de nouvelles fractures est statistiquement surtout augmenté en cas d'antécédent de fractures de côtes (OR : 2,2), de fractures vertébrales (OR : 2,2) ou de hanche (OR : 2,0). De même, l'antécédent de fractures de côtes apparaît prédictif des fractures vertébrales et fractures de hanches (OR : 1,9) et des fractures ostéoporotiques dites mineures (clavicules, poignets, chevilles, mains, pieds, coudes, ...) avec un odds ratio de 2,3, plus « puissant » que celui de la fracture du poignet (OR : 1,7), de l'épaule ou de cheville (OR : 1,4)... Oui, vraiment, ne négligeons les fractures de côtes !

Mortalité des fractures ostéoporotiques survenant en 2^{ème} partie de vie

Il est parfaitement établi que la survenue, chez le sujet âgé, d'une fracture de hanche est responsable d'une surmortalité élevée à très court,

court et moyen terme. Par contre, on ne sait pas bien si les fractures ostéoporotiques survenant en seconde partie de vie (à partir de 50 ans) sont à long terme à l'origine d'une surmortalité significative. Afin d'éclaircir ce point, **A.H. Holmberg et Coll (1202)** ont suivi en Suède jusque pendant 32 ans, 10902 femmes et 22444 hommes âgés initialement en moyenne de 50 et 44 ans. Pendant cette longue période, 19 % des femmes et 8 % des hommes se sont fracturés au moins une fois. Parmi les sujets ayant fait une fracture, 16 % des femmes et 36 % des hommes sont décédés. Le taux de mortalité à 25 ans a été calculé pour chaque classe d'âge et pour chaque type de fractures. C'est bien entendu la fracture de hanche qui apparaît la plus « dangereuse » puisqu'elle multiplie jusqu'à 6 chez la femme et par 2 à 3 chez l'homme le risque de décès à long terme. Chez l'homme, la survenue d'une fracture vertébrale s'accompagne d'une surmortalité significative dès la cinquantaine

tandis qu'elle est un peu plus tardive chez la femme (à partir de 60-69 ans). Mais en fait, dans ce travail, toutes les fractures ostéoporotiques quelque soit le site (épaules, poignets, chevilles, ...) s'accompagnent d'un degré de surmortalité et doivent, selon les auteurs, être toutes considérées comme un signe de fragilité et de mauvaise santé.

Diabète de type II et ostéoporose rachidienne

Le diabète de type II augmente le risque de fractures périphériques. Par contre, son influence sur la densité minérale osseuse rachidienne et le risque de fracture vertébrale reste imprécis. **E.J. Samelson et Coll (1057)** ont rapporté les résultats d'une étude réalisée chez 209 diabétiques de type II chez qui la densité

minérale osseuse volumique (vBMD) a été mesurée par scanner en L3, l'acquisition scanographique permettant par ailleurs de détecter la présence de fractures vertébrales. Chaque sujet a été comparé à 2 témoins non diabétiques, appariés pour l'âge et le sexe. La prévalence des fractures vertébrales est apparue strictement identique dans les deux groupes tant pour les hommes que les femmes. Par ailleurs, les valeurs de la vBMD de L3 quelle soit trabéculaire, corticale ou totale, apparaissent aussi identiques entre les deux groupes et même un peu supérieures (+ 6 %) pour ce qui concerne la vBMD totale des femmes diabétiques. Ce travail suggère donc que **le diabète de type II n'influence pas la densité minérale osseuse lombaire et n'augmente pas le risque de fracture vertébrale contrairement à ce qui a été décrit pour les sites périphériques.**

Thérapeutique

■ Efficacité du zolédronate à 6 ans

Résultats de l'extension de l'étude HORIZON-PFT à 6 ans.

Les 1233 patientes ayant reçu du zolédronate pendant 3 ans ont été randomisées en 2 groupes: 3 années supplémentaires de zolédronate (Z6, n=616) vs 3 années de placebo (Z3P3, n=617), l'objectif primaire étant l'évaluation de la DMO du col fémoral. Dans le groupe Z6, cette DMO est restée stable; dans le groupe placebo, on assiste à une décroissance significative (-1,04% à 6 ans entre les 2 groupes). Malgré cette décroissance, les valeurs restent supérieures à la DMO initiale. Des résultats similaires ont été obtenus sur les autres sites de mesure de DMO.

Les marqueurs du remodelage sont stables dans le groupe Z6 mais ré-augmentent discrètement dans le groupe placebo. Seul le taux de nouvelles fractures vertébrales morphométriques est inférieur dans le groupe Z6 (RR0,48), alors qu'aucune différence n'est constatée pour les fractures de hanche, les fractures périphériques et les fractures vertébrales cliniques. La tolérance est comparable parmi les 2 groupes. Présence d'une augmentation non significative (p=0,26) de la fréquence des fibrillations auriculaires dans le groupe Z6. Pas de différence concernant la fonction rénale, ni les ostéonécroses de mâchoire.

Les auteurs concluent sur l'intérêt de la poursuite du zolédronate, notamment chez les patientes à haut risque de fracture vertébrale. (*Black et coll.; abstract 1070*)

■ Réduction du risque de fractures cliniques après administration d'une perfusion unique de zolédronate

Les données ont été obtenues à partir de l'analyse *post hoc* des 1367 patients issus des études HORIZON -PFT et HORIZON -RFT, et n'ayant reçu qu'une seule perfusion de zolédronate. A 3 ans, il existe une diminution significative de 32% du risque de fracture clinique – toutes fractures confondues – comparativement au groupe placebo.

La diminution constatée n'apparaît pas significative si l'on isole les fractures vertébrales cliniques et les fractures non vertébrales (malgré une diminution proche de celle observée dans le groupe 3 perfusions). Les résultats sont similaires après ajustement sur l'âge et sur la DMO fémorale. (*Black et coll.; abstract 1028*)

■ Bisphosphonates et génériques

> **Vitesse de dissolution des comprimés.** L'objectif de ce travail canadien (*Olszynski et coll.; abstract FR390*) est d'apprécier les différences de dissolution des comprimés de Fosamax®, Fosavance®, Actonel® comparativement à celles de génériques (novo- alendronate 70mg, apo- alendronate 70mg). L'analyse a été réalisée sur 3 jours, l'effectif des groupes étant de 18 à 20 patients. Les génériques d'alendronate se désintègrent plus rapidement, alors que le Fosavance® a le temps de dissolution le plus long. **Cette dissolution accélérée des comprimés de bisphosphonates génériques pourrait être source de conséquences en terme de tolérance, notamment œsophagienne et en terme d'efficacité.**

Fractures atypiques et bisphosphonates

De nombreuses communications et posters ont été consacrés aux fractures atypiques fémorales et à la possible imputabilité des bisphosphonates.

> **Les fractures atypiques sont-elles associées à la prise de bisphosphonates ?** (*Girgis et coll.; abstract 1071*). Dans cette étude rétrospective australienne, réalisée entre 2003 et 2008, 152 dossiers de fractures fémorales autres que les fractures de hanche ont été revus. Parmi ces 152 fractures, 20 répondaient au diagnostic de fracture atypique. 17 patients recevaient des bisphosphonates (15 sous alendronate et 2 sous risédronate), avec une durée moyenne de traitement respectivement de 5,1 et 3 années. Pour les 132 autres patients, seuls 2 étaient sous

alendronate, et 1 sous risédronate. Les fractures atypiques étaient spécifiques de l'usage des bisphosphonates à 96,7%. Parmi les facteurs de risque de fractures atypiques retenus: un passé de fractures par fragilité osseuse, une corticothérapie de plus de 6 mois, la PR, et un taux de 25 OH D<16ng/ml. L'incidence moyenne des fractures atypiques est évaluée entre 11 et 33/10000 patients sous alendronate, 2,5 à 7,4/10000 patients sous risédronate alors qu'elle est estimée à 1,66/10000 chez les plus de 65 ans. Les auteurs concluent en l'association apparente entre fractures atypiques sous trochantériennes et la prise de bisphosphonates *per os*. Néanmoins la faible prévalence de ces fractures ne remet pas en cause l'utilisation des bisphosphonates et leur bénéfice antifracturaire.

> Les résultats diffèrent dans cette autre étude rétrospective, néozélandaise (*Warren et coll.; abstract 1030*), établie entre 2004 et 2008. 538 dossiers de fractures sous trochantériennes et diaphysaires ont été sélectionnés à partir du système de codage. Après élimination des fractures traumatiques, erreurs de codage, tumeurs...restèrent 61 fractures typiques (9 sous alendronate, 5 sous etidronate), 12 fractures atypiques (4 sous alendronate). Si le risque de présenter une fracture atypique sous alendronate est multiplié par 2,3, cette augmentation n'apparaît pas significative ($p=0,12$); **les auteurs concluent d'une part à la faible incidence des fractures fémorales atypiques (<0,1%), d'autre part à l'absence de lien significatif avec la prise d'alendronate.**

> **Comment évolue l'incidence des fractures fémorales?** (*Zong Wang et coll., abstract 1029*)

L'objectif de ce travail est d'apprécier l'évolution de l'incidence des fractures typiques et atypiques de hanche, ainsi

que la prise de bisphosphonates parmi la population américaine de plus de 65 ans, entre 1996 et 2007. La première constatation est la diminution de l'incidence des fractures typiques de 12,8% entre 1996 et 2007. Après ajustement sur l'âge, cette diminution atteint 31,6% chez la femme et 20,5% chez l'homme. A l'inverse, on assiste à une augmentation de 31,2% des cas de fractures atypiques sur la même période. Après ajustement sur l'âge, l'augmentation n'apparaît pas significative chez l'homme alors qu'elle est estimée à 20,4% chez la femme. Pendant cette même période, le pourcentage de femmes traitées par bisphosphonates est passé de 3,5% en 1996, à 16,6% en 2007 à la différence de la population masculine (seuls 2,3% des hommes sont sous bisphosphonates en 2007). Les auteurs soulèvent la possibilité d'un lien entre l'augmentation de l'incidence des fractures atypiques parmi les femmes ménopausées et l'usage croissant de bisphosphonates au sein de cette même population.

> **L'introduction des traitements anti-ostéoporotiques modifie-t-elle le risque de survenue de fractures sous-trochantériennes et diaphysaires?** (*Peter Vestegaard et coll., abstract 1072*)

Dans cette étude de cohorte danoise, ont été analysés l'ensemble des patients ayant reçu un traitement anti ostéoporotique entre 1996 et 2006 ($n=103\,562$). Les groupes contrôles ont été établis parmi la population générale ($n=310\,683$), avec un appariement sur l'âge et le sexe, et un ajustement en fonction de la présence d'une fracture prévalente, d'une hormonothérapie substitutive, d'une corticothérapie. Une augmentation du risque de fracture sous-trochantérienne est constatée avec l'alendronate (HR2,41, sur-risque qui diminue avec la durée du traitement), le risédronate (HR1,96) et le clodronate

(HR20,0) mais pas avec l'etidronate (HR1,06). Néanmoins, cette augmentation du risque était présente avant l'instauration de tous les traitements, et plus encore l'année précédant leur introduction. Les auteurs évoquent la possibilité de facteurs confondants: cette augmentation du risque de fracture sous-trochantérienne et diaphysaire, présente avant l'instauration des thérapeutiques, ne serait-elle pas liée à la maladie ostéoporotique sous-jacente ?

> Dans une large étude de cohorte californienne, **Dell et coll. (abstract 1201)** ont colligé les cas de fractures sous-trochantériennes et diaphysaires survenues chez les patients de plus de 45 ans entre 2007 et 2009. Ont été exclues les fractures traumatiques, périprothétiques ou pathologiques... Sur une population de 2,6 millions de personnes, plus de 15000 dossiers de fractures ont été étudiés et plus de 600 radiographies relues. 102 dossiers de fractures atypiques (99 femmes, 3 hommes, d'âge moyen de 72 ans) ont été retenus. Les fractures étaient sous-trochantériennes dans 39% des cas, et diaphysaires dans les 61% restant. 97% des patients recevaient un bisphosphonate per os, avec une durée moyenne de 5,5 années de traitement. En se basant sur le nombre de patients recevant des bisphosphonates au sein de la cohorte, l'incidence de ces fractures atypiques augmente en fonction de l'ancienneté du traitement. Elle progresse de 2/100000 patients par an après 2 années de traitement à 78/100000 patients par an après 8 années de bisphosphonates per os. D'après ces données préliminaires, si les fractures atypiques restent rares parmi la population générale, leur fréquence pourrait être plus élevée chez les patients sous bisphosphonates au long cours.

> **Quelle est l'incidence des fractures sous-trochantériennes et diaphysaires dans la cohorte SOF ? (Kelly et coll. ; abstract SA0355)** Parmi les 9704 femmes de plus de 65 ans recrutées et suivies depuis 1986, 1396 ont présenté une fracture fémorale soit une incidence de 103/10 000 femmes/années. Après exclusion des fractures traumatiques, périprothétiques ou pathologiques, 48 fractures sous-trochantériennes et diaphysaires chez 45 patientes ont été identifiées, soit une incidence de 3/10 000 femmes/années. Dans cette étude de cohorte, l'incidence des fractures sous-trochantériennes et diaphysaires est très faible. Elle est de loin distancée par les fractures du col ou inter-trochantériennes, représentant moins de 2% de l'ensemble des fractures fémorales. **Quel que soit le siège de la fracture, l'incidence augmente avec l'âge.**

La fréquence des cas rapportés de fractures atypiques fémorales lors de la prise prolongée de bisphosphonates ont amené un comité d'experts de l'ASBMR à établir une « task force ». Les objectifs sont multiples:

- proposer une définition de ces fractures afin d'harmoniser les études à venir
- réévaluer les données connues et manquantes sur ces fractures et leur lien potentiel avec les bisphosphonates
- proposer les meilleurs outils diagnostiques
- définir les questions clés qui aideraient la communauté scientifique à élucider la physiopathologie, la réelle incidence, les facteurs étiologiques et le rôle des bisphosphonates
- optimiser la prise en charge de ces fractures.

La définition des critères majeurs et mineurs retenus par la task force pour les fractures fémorales atypiques sont les suivants:

>>>>

Critères majeurs

- Siège fémoral entre la région sous-trochantérienne en proximale et supra-condylienne en distale
- absence de contexte traumatique ou notion d'un traumatisme mineur (équivalent à une chute de sa hauteur)
- trajet transverse ou faible obliquité (<30°)
- non comminutive
- les fractures complètes s'étendent entre les 2 corticales avec parfois une épine médiale; les fractures incomplètes concernent uniquement la corticale externe.

>>>>

Critères mineurs

- Réaction périostée locale de la corticale externe
- augmentation de l'épaisseur de la corticale diaphysaire
- douleurs prodromiques, sourdes ou aiguës, de la cuisse ou inguinales
- caractère bilatéral de la symptomatologie ou des fractures
- retard de consolidation
- comorbidités (telles qu'une carence en vitamine D, une polyarthrite rhumatoïde, une hypophosphatasie...)
- traitements en cours (bisphosphonates, corticothérapie, IPP).

L'ensemble des critères majeurs est requis pour le diagnostic de fractures atypiques. Les critères mineurs, bien que fréquemment présents, ne sont pas nécessaires au diagnostic.

Les radiographies standards sont souvent suffisantes pour établir le diagnostic révélant un trait de fracture transverse, associé à un épaississement cortical. Le cas échéant, le recours à la scintigraphie, à l'IRM ou encore à des coupes fines scanographiques sera nécessaire.

Quels que soient les résultats des études, les conclusions des auteurs

furent similaires: malgré l'augmentation de l'incidence des fractures atypiques (à l'inverse de ce qui est observé pour les fractures «classiques» de hanche), cette incidence reste faible et ne remet

pas en cause le bénéfice indéniable des bisphosphonates. Néanmoins, prudence est requise chez les utilisateurs au long cours, notamment en présence de douleurs diaphysaires ou

inguinales, ces dernières pouvant précéder la fracture de plusieurs semaines ou plusieurs mois, *a fortiori* s'il existe des facteurs de comorbidité. ■

Plusieurs travaux ont été rapportés cette année concernant le dénosumab.

■ Résultats de l'extension de l'étude FREEDOM à 5 ans (1025)

L'étude FREEDOM a permis d'établir l'efficacité et la bonne tolérance du dénosumab chez des patientes ménopausées ostéoporotiques traitées pendant 3 ans. Une extension de cette étude est prévue pour 10 ans, et les premiers résultats à 5 ans ont été communiqués lors de l'ASBMR à Toronto. Cette extension est ouverte. Toutes les patientes qui avaient complété l'étude FREEDOM recevaient après 3 ans un traitement par dénosumab à 60 mg tous les 6 mois et dans cette étude ont été évaluées les patientes qui avaient été traitées pendant 5 ans, soit 2343 patientes (groupe poursuite du traitement) et également les patientes sous placebo qui à 3 ans recevaient le dénosumab soit 2207 patientes (groupe de novo). Toutes les patientes continuaient à prendre une supplémentation vitamino-calcique comportant 1 g de calcium et plus de 800 U/j de vitamine D. L'évolution de la DMO et des marqueurs du remodelage osseux après 48 mois de traitement a été étudiée. Les auteurs ont noté une augmentation de la DMO rachidienne de 12,1 % *versus* baseline à 48 mois, soit un gain de 2 % supérieur par rapport à l'arrêt de l'étude FREEDOM. A la hanche, on notait également un gain supplémentaire de 0,8 % dans la phase d'extension, soit 6,5 % à 48 mois de traitement. Ces résultats étaient significatifs ($p < 0,0001$).

Dans le groupe qui n'était pas traité initialement et qui participait à l'extension, on notait une augmentation de la DMO rachidienne de 6 % et pour la DMO à la hanche de 1,7 % à 48 mois et les deux valeurs étaient également significatives. Les variations des marqueurs du remodelage osseux, notamment du CTX, ont été identiques pour le groupe *de novo* et pour le groupe poursuite du traitement. Les événements indésirables qui ont été rapportés n'étaient pas différents entre les deux groupes (effets indésirables 9,8% groupe poursuite du traitement *versus* 11,2% groupe *de novo*). Durant ces 4 ans de traitement, 31 et 51 fractures ostéoporotiques non vertébrales ont été rapportées respectivement dans le groupe poursuite du traitement et dans le groupe *de novo*. Pour les résultats à 5 ans, 2 343 patientes ont été incluses. On notait un gain de la DMO rachidienne de 14 % et à la hanche de 7 %. On notait toujours un maintien de la réduction du *turn over* osseux avec une diminution du CTX. Deux ostéonécroses de la mâchoire étaient retrouvées dans le groupe placebo, suivi par le dénosumab et on ne notait pas de différence significative pour les autres effets secondaires entre les deux groupes.

En conclusion, ces résultats à 4 et 5 ans suggèrent un maintien de l'augmentation de la DMO par un traitement prolongé sous dénosumab et également un maintien de la réduction du remodelage osseux. Le traitement reste bien toléré. Il a été rapporté 2 ostéonécroses dans le groupe placebo suivi par le dénosumab.

■ Effets du dénosumab sur la densité minérale osseuse et sur la réduction du risque fracturaire en fonction de la fonction rénale (1068)

L'incidence des fractures ostéoporotiques et de l'insuffisance rénale augmente avec l'âge. Il est donc important d'étudier l'efficacité d'un traitement antiostéoporotique en fonction de la fonction rénale. Ceci a été fait pour le dénosumab à partir de l'étude FREEDOM. C'est une étude multicentrique, randomisée, réalisée pendant 3 ans chez 7 808 femmes ménopausées ostéoporotiques qui a étudié l'efficacité antifracturaire et en termes de gain osseux du dénosumab. La clairance a donc été calculée à partir de la formule de Crockroft et ont été définis différents stades d'insuffisance rénale. Il a été examiné à partir de ces stades d'insuffisance rénale l'incidence des fractures, le gain de densité minérale osseuse (DMO), la calcémie, la créatinine et l'apparition d'événements indésirables après 36 mois de traitement *versus* placebo. La plupart des patientes étaient caucasiennes avec une moyenne d'âge de $72,3 \pm 5,2$ ans. La valeur moyenne de la créatininémie était de $70,8 \pm 15,3$ mmol/l et on notait plusieurs stades d'insuffisance rénale : 73 femmes avaient une clairance de la créatinine entre 15 à 29 ml/mn soit un stade IV d'insuffisance rénale, 2 817 entre 30 et 59 ml/mn soit un stade III, 4 069 entre 60 et 89 ml/mn soit un stade II et 842 une clairance supérieure à 90 ml/mn soit un stade I ou une absence d'insuffisance rénale. L'effet du dénosumab a été comparé avec le placebo sur l'incidence des fractures

vertébrales et non vertébrales et sur la DMO après 36 mois de traitement, en fonction de la fonction rénale. Il n'a pas été retrouvé dans cette étude de différence significative de l'efficacité antifracturaire ou du gain densitométrique en fonction de la fonction rénale. Les modifications de la fonction rénale, de la calcémie et l'incidence des événements indésirables n'étaient pas non plus différentes du groupe placebo en fonction des différents stades d'insuffisance rénale.

Ces résultats permettent donc de confirmer la bonne tolérance du denosumab et de son innocuité sur la fonction rénale, ce qui devrait permettre de l'instaurer chez des patients présentant une insuffisance rénale et de ne pas réaliser d'adaptation de la posologie thérapeutique en fonction des résultats de la clairance.

■ L'étude du remodelage OSSEUX chez des patientes ménopausées ostéoporotiques après arrêt d'un traitement par denosumab (1069)

Le denosumab a été étudié sur la réduction du risque de fractures vertébrales et non vertébrales ainsi que sur le gain de la densité minérale osseuse. Il a été démontré également qu'il y avait une forte diminution du remodelage osseux, en particulier de la résorption osseuse. Des biopsies trans-iliaques réalisées chez des patientes traitées pendant 1 à 3 ans ont confirmé un bas niveau du remodelage osseux. Il a été également montré que cet effet du denosumab sur les marqueurs du remodelage osseux était parfaitement réversible à l'arrêt du traitement. Cependant, l'effet d'un traitement discontinu sur l'histologie et l'histomorphométrie osseuse restait inconnu. Cette étude a donc été réalisée pour évaluer l'effet du denosumab en discontinu sur le remodelage osseux grâce à des biopsies de l'os iliaque. Les sujets étudiés ont complètement réalisé l'étude de phase III de la molécule. Les

biopsies avaient été réalisées après marquage à la tétracycline. L'évaluation étaient réalisées entre 12 et 36 mois après l'arrêt du traitement chez 15 patients. Toutes les biopsies ont montré une histologie normale, sans pathologie évidente. Le double marquage était présent dans toutes les biopsies suggérant un remodelage actif. Tous les paramètres histomorphométriques du remodelage osseux étaient dans la limite de la normale avec pour seule exception une augmentation du nombre d'ostéoclastes. Les marqueurs du remodelage osseux CTX pour la résorption et P1NP pour la formation étaient similaires aux valeurs préthérapeutiques.

Cette étude montre qu'à l'arrêt d'un traitement par denosumab le remodelage osseux revient à un niveau préthérapeutique, **ce qui confirme bien la réversibilité totale des effets du denosumab sur le remodelage osseux.**

■ Corrélation entre la modification de la DMO à la hanche à 1 an et la réduction du risque de fractures à 3 ans (1026)

La réponse aux traitements anti ostéoporotiques est très variable d'un patient à l'autre. Certains perdent en DMO, d'autres au contraire gagnent plus que prévu. Il y a peu de résultats concernant les variations de la DMO durant le traitement et la corrélation entre celle-ci et la réduction du risque de fractures. Cette étude a été réalisée à partir de l'étude FREEDOM chez 5 969 patientes suivies pendant 3 ans. 5 969 femmes ont été incluses et ont bénéficié d'un traitement par denosumab 60 mg en sous-cutané tous les 6 mois versus placebo. Il a été comparé l'incidence des fractures chez les 10 % de patientes qui perdaient le plus à la hanche pendant la première année avec l'incidence des fractures chez les 10 % de patientes qui perdaient le plus durant la 1^{ère} année dans le groupe placebo. Il a été également comparé l'incidence des fractures chez les 10 % de patientes qui gagnaient le plus de

DMO à la hanche sous denosumab pendant la première année avec également les 10 % de patientes qui gagnaient le plus sous placebo. Le denosumab permettait une réduction du risque de fractures vertébrales (76 %). La diminution du risque de fractures vertébrales était plus importante chez les patientes qui gagnaient de la DMO à la hanche durant la 1^{ère} année de 81 % par rapport à celles qui perdaient 48 % ($p=0,03$). De la même façon, le denosumab réduisait le risque de fractures non vertébrales de 22 % et cette réduction du risque de fractures apparaissait meilleure chez les patientes qui gagnaient de la DMO à la hanche ($> 6,5\%$) pendant la 1^{ère} année de traitement 47 % par rapport à celles qui perdaient de la DMO 18 % mais cette différence n'était pas significative ($p=0,11$).

En conclusion, chez les patientes traitées par denosumab qui gagnaient de la DMO à la hanche pendant la 1^{ère} année, on observait une réduction de 81 % du risque de fractures vertébrales. Cette réduction était significativement plus élevée par rapport aux patientes qui perdaient en DMO. Pour les fractures non vertébrales la différence n'était pas significative. Ces résultats peuvent faire suggérer un contrôle à 1 an de la densité minérale osseuse afin d'évaluer l'efficacité anti fracturaire sous denosumab.

■ Résultats du hip QCT de FREEDOM FR 410

A partir de l'étude FREEDOM ont été réalisées des études QCT à 0, 12, 24 et 36 mois. Les sujets recevaient 60 mg de denosumab tous les 6 mois versus placebo pendant 3 ans. Les images étaient analysées par l'analyse médicale de Framework (MIAF). L'indice permettait de déterminer la DMO à la hanche intégrale, au site trabéculaire, subcortical et cortical. L'analyse a été réalisée sur le fémur proximal ainsi que sur diverses régions avec une précision allant de 1,5 à 2,5 % et portaient sur 45 patientes sous denosumab et 36 sur

placebo. Les femmes étaient âgées de 74 ans. Le denosumab entraînait une augmentation significative de la DMO ainsi que du contenu minéral osseux entre baseline et 12 mois. A 36 mois, l'augmentation atteignait 6,3 % pour la DMO à la hanche et 4,8 % pour le contenu minéral osseux ($p < 0,001$ pour ces deux résultats). Dans le groupe placebo, la BMD intégrale à la hanche et le contenu minéral osseux à 36 mois diminuaient respectivement par rapport à baseline de 1,4 % et 2,8 % ; ces deux valeurs étaient significatives ($p < 0,0231$). La différence entre le placebo et le denosumab était tout à fait significative à 12 mois, 24 mois et 36 mois pour la hanche intégrale, le site cortical et trabéculaire concernant la DMO et le contenu minéral osseux, à l'exception de la DMO corticale à 12 mois.

En conclusion, le denosumab entraîne une augmentation significative du

contenu minéral osseux et de la DMO versus baseline et versus placebo sur le site intégral, cortical, subcortical et trabéculaire. L'augmentation de la DMO permet d'expliquer la diminution observée du risque fracturaire à la hanche dans l'étude FREEDOM.

■ Absence de retard de consolidation après une fracture chez des patientes traitées par denosumab MO405

L'apparition d'une fracture ostéoporotique doit faire discuter l'indication à la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique mais bien sûr celui-ci ne doit pas retarder la consolidation de cette fracture. Cette étude réalisée à partir de la cohorte FREEDOM a donc évalué les complications secondaires à la prise en charge d'une fracture récente et en

particulier un retard de consolidation des fractures non vertébrales chez les patients sous denosumab. Le retard de consolidation a été défini comme > 6 mois après une fracture. Un total de 851 fractures non vertébrales a été évalué chez 667 sujets de l'étude FREEDOM (465 placebo, 336 denosumab). Les patients étaient traités par denosumab une injection de 60mg tous les 6 mois. Les auteurs ont constaté 120 fractures, soit 26 %, dans le groupe placebo, 79 dans le groupe traité soit 21 %. Ils ont observé 6 retards de consolidation, 4 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe denosumab. Il n'y avait pas de différence significative. **Cette étude ne semble pas montrer de retard de consolidation sous denosumab après une fracture non vertébrale lorsque le traitement était administré au moins 4 semaines avant ou après l'événement fracturaire.**

Quelques travaux concernant les anticathepsines K ont été rapportés

■ Effets d'un anticathepsine K ONO-5334 sur la DMO mesurée par QCT 3D à la hanche et au rachis après 12 mois de traitement (FR 408).

Cette étude multicentrique a permis d'évaluer l'efficacité en termes de gain densitométrique (QCT) de l'anticathepsine K dans une étude randomisée en double aveugle. Dans ce travail, 285 patientes ont été incluses, âgées de 55 à 75 ans, présentant une ostéoporose sans fracture par fragilité osseuse ou une ostéopénie avec une fracture vertébrale. Les patientes étaient randomisées en 5 bras : 3 doses d'anticathepsine 50 mg en biquotidien, 100 mg ou 300 mg en dose quotidienne *versus* placebo ou *versus* alendronate 70 mg/s associé également à une supplémentation vitaminocalcique. Les QCT étaient réalisés sur le rachis L1 et L2 et sur le fémur proximal à baseline

et après 1 an de traitement. L'exploration a été réalisée par MIAF sur le site intégral, cortical et trabéculaire chez 188 patientes.

L'anticathepsine K permettait une augmentation significative de la DMO au rachis avec des variations plus importantes pour la dose de 300 mg/j et moindre pour le site cortical. Ces variations étaient comparables à celle de l'alendronate. Pour les autres doses, l'augmentation était moins importante, mais restait supérieure au placebo. Pour la hanche, on notait également des variations significatives sous anticathepsine surtout pour la dose de 50 mg en biquotidien ou 300 mg/j avec des variations également similaires à l'alendronate que ce soit pour le site intégral, trabéculaire ou cortical.

En conclusion, comparé à l'alendronate, l'anticathepsine K ONO-5334 permettait une augmentation équivalente à 300mg/j de la DMO rachidienne à tous les sites et à la

hanche pour les doses de 50 mg en biquotidien ou 300 mg/j.

■ Effets de l'anticathepsine K ONO5834 sur les marqueurs du remodelage osseux chez des femmes ostéopéniques ou ostéoporotiques ménopausées (1067)

Cette étude a donc évalué l'effet de l'anticathepsine K à la dose de 50 mg en biquotidien, 100 mg/j ou 300 mg/j sur le remodelage osseux *versus* placebo. Cette étude double aveugle, contrôlée avait été réalisée sur 1 an et a inclus 285 femmes ménopausées. L'alendronate a été utilisé comme référence. Les patientes ont donc été randomisées en 5 bras de traitement : 3 bras anticathepsine K, 1 bras placebo et 1 bras alendronate avec également une supplémentation en calcium et vitamine D. Les sujets étaient âgés de 55 à 75 ans et avaient soit une ostéoporose sans fracture par fragilité

osseuse, ou une ostéopénie avec des fractures vertébrales. Ont été étudiés dans le sérum, le CTX, les phosphatases alcalines osseuses, P1NP, ostéocalcine et ICTP, TRACP5b et dans les urines, CTX, NTX et DPD. La DMO à la hanche et au rachis a été également étudiée. L'anticathepsine K permettait une suppression de la résorption osseuse comme l'alendronate. Cependant, les effets sur la formation osseuse, phosphatases alcalines osseuses, P1NP, ostéocalcine apparaissaient moins conséquents que sous alendronate. L'anticathepsine K à la dose de 300 mg en quotidien supprimaient la formation osseuse d'environ 20 % avec une absence de changement significatif observé à la dose de 50 mg en biquotidien ou 100 mg/j. Toutes les doses permettaient une augmentation significative et dose dépendante de la DMO rachidienne et fémorale versus placebo. A 12 mois, 300 mg d'anticathepsine K permettaient une augmentation de la DMO rachidienne de 5,1 % ($p < 0,001$ versus placebo), à la hanche l'augmentation était de 3 % ($p < 0,001$ versus placebo). Sous alendronate l'augmentation était également significative et respectivement de 5,2 % au rachis et 3,6 % à la hanche ($p < 0,001$ versus placebo).

En conclusion, l'effet de l'anticathepsine K ONO-5334 sur le remodelage osseux permet de définir un nouveau mécanisme d'action par rapport aux antirésorpteurs standard comme l'alendronate avec moins de suppression des marqueurs de formation osseuse.

■ Effets de l'odanacatib sur la DMO et les marqueurs du remodelage osseux chez des patientes ménopausées ostéoporotiques pendant 4 ans (1247)

L'anticathepsine K odanacatib réduit les marqueurs de résorption osseuse et augmente progressivement la DMO durant 3 ans de traitement dans une étude précédente de phase IIb. Cette étude est une extension à 4 ans de cette phase initiale. Dans l'étude précédente, étaient incluses des femmes ménopausées présentant un T-score entre -2 et -3,5 au rachis ou au fémur à la hanche totale ou au trochanter, recevant soit du placebo, soit un traitement un odanacatib 3, 10, 25 ou 50 mg/semaine. A 3 ans, les patientes étaient randomisées pour recevoir 50 mg/s d'adanacatib ou du placebo. Pendant l'année 4 et 5, les patients qui recevaient du placebo ou 3 mg d'odanacatib années 1 et 2 puis placebo année 3 étaient switchés pour recevoir de l'odanacatib 50 mg/semaine aux années 4 et 5. Ce travail a été réalisé chez 141 patientes et 133 ont complété l'étude à 4 ans. L'objectif principal était l'évaluation de la DMO rachidienne, à la hanche totale et aux différentes régions de la hanche ainsi qu'au radius. Ont été également étudiés l'évolution des marqueurs du remodelage osseux ainsi que le profil de tolérance du traitement. Environ 100 patientes ont reçu 50 mg d'odanacatib durant 4 ans et 41 ont reçu du placebo. Les patientes ayant bénéficié de l'odanacatib pendant 4 ans à 50 mg/s ont vu une augmentation significative de la DMO

rachidienne de 10,7 %, à la hanche 8,3 % et au col fémoral 8,9 %, trochanterienne 10,3 %. On notait par contre des chiffres maintenus au tiers proximal radial avec une DMO à -0,1 %. Les CTX sériques étaient maintenus abaissés durant les 4 ans à -41 % avec une diminution initiale importante d'environ 62 %. Concernant les marqueurs de formation osseuse, on notait initialement une diminution de ceux-ci, puis une remontée vers le 27-30^{ème} pour arriver à des valeurs correspondant environ à baseline à 4 ans avec pour le P1NP -2,9 % et pour les phosphatases alcalines osseuse -2 %. Pour les patientes qui au bout de 2 ans avaient arrêté le traitement et étaient ensuite sous placebo, on assistait à une perte osseuse avec une DMO qui revenait à peu près à baseline à 4 ans de traitement. On notait également une réascension des marqueurs du remodelage osseux avec un retour à baseline à 4 ans.

En conclusion, à 4 ans, l'odanacatib permet une augmentation importante de la DMO rachidienne et fémorale avec une tolérance tout à fait satisfaisante. Concernant les marqueurs du remodelage osseux, on note une nette diminution des marqueurs de résorption osseuse, alors que les marqueurs de formation osseuse après 4 ans de traitement étaient revenus à des valeurs proches de baseline. L'interruption du traitement après 2 ans entraîne une disparition de l'efficacité du traitement sur la DMO et sur les marqueurs de résorption osseuse avec un retour à des chiffres proches de baseline.

Données récentes concernant le téraparatide

■ Impact du téraparatide sur l'os cortical fémoral (1250)

Un traitement par téraparatide chez des femmes ostéoporotiques augmente l'os cortical

Cette étude a identifié avec précision la localisation de la stimulation corticale osseuse chez des patientes traitées par téraparatide grâce à une cartographie de l'extrémité supérieure du fémur réalisée par μ scanner. Les femmes présentaient une ostéoporose sévère et étaient traitées par téraparatide dans l'étude de EUROFORS pendant 24 mois,

soit par téraparatide pendant 2 ans, soit par téraparatide pendant 1 an puis raloxifène pendant 1 an. Il était associé une supplémentation vitaminocalcique. Dans cette étude, 65 femmes ont été incluses et évaluées à baseline et 2 ans par μ scanner à haute résolution. La surface de chaque fémur était segmentée en utilisant des techniques

semiquantitatives et 7000 mesures indépendantes étaient réalisées concernant l'épaisseur de la corticale sur le fémur. Une cartographie en couleur de la déplétion corticale était obtenue et on notait une augmentation significative de la corticale sous traitement des zones bénéficiant d'un haut stress en compression durant une locomotion normale soit les zones d'insertion des tendons musculaires et également la partie supérieure de la corticale, zone critique dans la susceptibilité aux fractures.

■ Tériparatide transdermique FR0376

Cette étude a évalué l'évolution des marqueurs du remodelage osseux sous tériparatide en transcutané par rapport à une administration classique. Le tériparatide était délivré en sous cutané par des micro abrasions créées par radio fréquence permettant une rapide diffusion dans la circulation systémique à partir de patch.

Dans une première étude l'administration de PTH transdermique à la dose de 50, 70, 90 µg permettait des effets similaires sur le remodelage osseux à l'administration classique en sous cutané de 20 µg. Cette étude a été réalisée pendant 3 mois avec deux bras de traitement : un bras classique parathormone 20 µg, et un traitement par PTH transdermique à la dose de 50 ou 80 µg chez des femmes de 55 à 85 ans présentant une ostéoporose avec un T-score < 2,5 au rachis ou à la hanche. Dix patientes ont été traitées. Le suivi de l'évolution des marqueurs a rapporté une augmentation des P1NP et CTX dans les 3 groupes avec sous 20 µg de PTH par jour une augmentation extrêmement rapide, alors que l'augmentation est beaucoup plus progressive dans le groupe sous traitement transdermique et est proportionnelle à la dose de parathormone et plus importante dans le groupe 80 µg

par rapport au groupe 50. La tolérance a été bonne sans différence entre les groupes notamment concernant les hypercalcémies. Il n'y a pas eu d'effet secondaire.

Ce traitement transdermique pourrait être une alternative à la voie injectable mais des données au moins densitométriques seront indispensables pour son utilisation ultérieure dans l'arsenal thérapeutique de l'ostéoporose.

■ L'insuffisance en vitamine D est une possible explication d'une faible augmentation de la DMO chez des patients traités par PTH1-84 préalablement traités par bisphosphonates SA 0381

Le but de ce travail prospectif et ouvert était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la PTH1-84 chez des hommes à haut risque de fractures ostéoporotiques. Cette étude a été réalisée chez 15 patients âgés de 60,6 ± 16,2 ans, traités par PTH1-84 à la dose de 100 µg/j en sous-cutané pendant 24 mois. Tous les patients ont reçu 1000 mg de calcium et 800 U de vitamine D par jour. Parmi ces patients, 13 étaient initialement traités par un bisphosphonate avec une moyenne de durée de traitement de 7,6 ± 3,8 ans. Neuf d'entre eux avaient une fracture majeure ostéoporotique, 2 ont bénéficié d'une biopsie osseuse, 12 avaient des fractures vertébrales comme antécédents à l'inclusion et 3 avaient déjà eu une fracture de hanche. Les auteurs ont étudié la DMO, les marqueurs du remodelage osseux, le statut fracturaire, l'amélioration de l'activité et la réduction de la douleur.

Les résultats ont été évalués à baseline et à 12 mois. On notait une diminution des valeurs moyennes de PTH qui étaient significatives (49,6 ± 16,7 versus 36,3 ± 21 ; p = 0,03). On notait une augmentation également significative du P1NP (26,38 ± 9,64 versus 148,13 ±

35,45 µg/L ; p = 0,005) et une augmentation du CTX significative (0,29 ± 0,16 versus 0,75 ± 0,44 ng/ml ; p = 0,002). La DMO rachidienne de L1-L4 augmente de 3,6 % (p = 0,097) pendant que la DMO à la hanche n'était pas modifiée. Les patients étaient divisés en deux groupes : ceux qui avaient une valeur initiale de vitamine D normale (soit > 30 ng/mL) et ceux qui avaient une insuffisance en vitamine D (soit 7 patients et seulement 4 d'entre eux ont vu leur valeur de vitamine D augmentée jusqu'à au moins 30 ng/mL pendant le cycle thérapeutique. Deux sur les 8 sujets qui à l'inclusion avaient des valeurs normales de vitamine D voyaient leurs valeurs diminuées durant la durée de traitement. La valeur moyenne de l'augmentation de la vitamine D dans le groupe < 30 était de 4,75 g/mL pendant que la valeur moyenne de la diminution de la vitamine D dans le groupe > 30 était de 12,8 ng/mL (p = 0,032). Dans le groupe présentant une insuffisance en vitamine D, il n'y avait pas de variation de la DMO rachidienne. On ne notait pas d'hypercalcémie et aucune nouvelle fracture vertébrale n'est apparue dans ce groupe de 15 patients. Les patients rapportaient également une diminution des douleurs rachidiennes et une amélioration de leurs activités quotidiennes (p < 0,05).

En conclusion, il y a sous PTH une augmentation rapide des marqueurs de formation osseuse et également un gain de DMO qui est d'autant plus conséquent qu'il n'existe pas de carence en vitamine D initiale.

La vitamine D semble donc jouer un rôle inducteur important à l'initiation du traitement par parathormone et son insuffisance diminue l'effet anabolique de la PTH. Ces constatations impliquent une bonne réplétion en vitamine D à l'initiation du traitement. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les points forts en Rhumato Gériatrie

BERNARD VERLHAC - Praticien Hospitalier Hôpital Paul Brousse (AP-HP) 94800 Villejuif

> Fémoroplastie à l'aide d'un substitut osseux injectable et résorbable de phosphate de calcium avec bisphosphonates par technique mini-invasive visant à prévenir une récurrence contralatérale de fracture de hanche chez les personnes âgées : une étude biomécanique cadavérique.
Parratte S, Amphoux T, Kolta S, Gagey O. et coll France [MO0046]

L'incidence d'une fracture contralatérale de la hanche après une première fracture est de plus de 20%, avec majoration supplémentaire de la mortalité du sujet âgé. Les auteurs ont cherché à évaluer les conséquences biomécaniques préventives de la fémoroplastie utilisant ce nouveau substitut osseux.

Méthodes: Douze paires de fémurs de cadavres provenant de donneurs ayant un âge moyen de 86,3 ans (7 femmes et 5 hommes) ont été inclus dans cette étude. Un fémur de chaque donneur a été randomisé pour fémoroplastie (F) et a été testé pour évaluer la charge de rupture biomécanique versus leur contrôle contralatéral (C). Des radiographies et DXA ont été faites avant l'injection. Tous les fémurs ont été fracturés en simulant une chute latérale du grand trochanter par un observateur indépendant. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour tester les différences de charge de rupture entre les fémurs renforcés et les contrôles.

Résultats : Le T-score moyen des fémurs testés était -3,4 ($\pm 1,53$ DS). Toutes les fractures observées ont été

de type Kyle trochantériennes II. La charge de rupture moyenne était de 2786 Newton dans le groupe F par rapport à 2116 Newton dans le groupe C ($p < 0,001$). Les charges de rupture ont été toujours plus élevées dans le groupe F en moyenne de 41,6% (mini: 1,2% / maxi: 102,1%), différence très significative ($p = 0,00024$). L'effet de la fémoroplastie a été significativement supérieur pour les femmes (+ 57%) et corrélée à la DMO initiale ($p < 0,0001$). Une corrélation positive entre la DMO et de la charge de rupture a été observée à la fois dans des fémurs de contrôle ($R^2 = 0,74$) et les fémurs renforcés ($R^2 = 0,81$).

Au total cette fémoroplastie avec un phosphate de calcium injectable et résorbable de substitution osseuse chargée en bisphosphonate peut apporter un renforcement biomécanique important à court terme du fémur proximal pour prévenir une fracture ostéoporotique contralatérale.

Donc après la vertébroplastie thérapeutique, on attend l'étude prometteuse de fémoroplastie de prévention *in vivo*, a priori prévue d'après les confidences (en français) de Sami Kolta...

> Nécessité d'apports renforcés en Vitamine D chez les personnes âgées
Levis S. Miami FL USA [MO0446]

L'hypovitaminose D est devenue une préoccupation majeure dans la population âgée. Aux États-Unis, le taux de prévalence est de 50%. Le seuil optimal sérique de 25-hydroxy vitamine D3 (25-OH-VITD) est encore débattu,

mais la plupart des chercheurs pensent qu'un chiffre supérieur à 30 ng / ml peut être considéré comme satisfaisant. Toutefois, la question de la posologie optimale reste encore à déterminer, en particulier dans les populations à risque comme les personnes âgées et les personnes obèses. L'apport alimentaire « standard » (même l'apport usuel en multivitamines en Amérique du nord) ne semble pas être suffisant pour empêcher l'hypovitaminose D chez la plupart des adultes. L'étude a testé l'efficacité de deux doses de vitamine D pour ce maintien de la normale de 25-OH-VITD et/ou la prévention de l'hypovitaminose D avec randomisation de 66 personnes (82,6% de femmes) d'âge moyen $72,7 \pm 6,4$ (64 à 92), et apport de vitamine D3 à la dose de 400 UI/jour ou 2000 UI/j pendant 6 mois. Les résultats sont présentés dans le tableau (Cf. CD des résumés LoD= Low vitamine D). Aucun des participants n'a développé une hypercalcémie ou une hypercalciurie.

Conclusion : Chez les personnes âgées de 64 ans et plus, la vitamine D3 à 400 UI par jour pendant 6 mois n'augmente pas sensiblement le taux de 25-OH-VITD, tandis que 2000 UI par jour (= 60 000 UI / mois) élève la 25-OH-VITD à des niveaux > 30 ng / ml chez la plupart mais pas chez tous les individus.

Dans cette étude l'auteur ne dissocie pas une phase de correction du déficit en vitamine D et une d'entretien du résultat obtenu, comme il est actuellement préconisé en France.

Treatment arm	25-OH-D at baseline (ng/ml) ^a	25-OH-D at 6-months (ng/ml) ^b	% LoD at baseline ^c	% LoD at 6-months ^d
vitD3 400 IU/d	25.6 ± 7.7	28.7 ± 5.3	65.2%	55.2%
vitD3 2000 IU/d	27.0 ± 8.7	36.8 ± 9.9	60.5%	17.2%

> **Efficacité de remplacement rapide de vitamine D par voie orale: 300.000 UI et 150.000 pour un déficit sévère et modéré.** *Javadi M, Rance K, Toghill V, Fraser W. et coll. Royaume-Uni [FR0418]*

Pour la même problématique que ci-dessus, un essai de supplémentation en vitamine D3, soit avec 300 000 UI (50 000 UI D3 / j x6 jours), en cas de déficit

sévère (25 (OH) D3 < 25 nM) et 150.000 UI (50.000 D3 UI/j x 3 jours) si carence modérée - 25 (OH) D entre 25 et 50 nM). En 6 mois 201 patients ont été identifiés comme nécessitant une supplémentation. 92% parmi ceux qui avaient une déficience sévère ont eu leur carence corrigée ; 97% pour ceux avec carence modérée. En utilisant un seuil plus élevé de réplétion (> 75 nm = 30 ng/ml), seulement 14% des carences sévères

(après 300.000 UI) et 32% des déficients modérés (après 150.000 UI) ont atteint ce niveau.

Dans cette 2^{ème} étude, il y a bien une phase de correction, mais *a priori* trop rapide et néanmoins incomplète si on considère le taux reconnu actuellement satisfaisant de 75 nmol/l. Pour la phase d'entretien un des auteurs, présent dans son affiche, préconisait 50000 UI/ mois (hors étude) ce qui est bien équivalent aux 100000 UI tous les 2 mois qui semblent s'imposer actuellement en France. ■

Conflits d'intérêts : aucun

