

# RéfleXions

Rhumatologiques

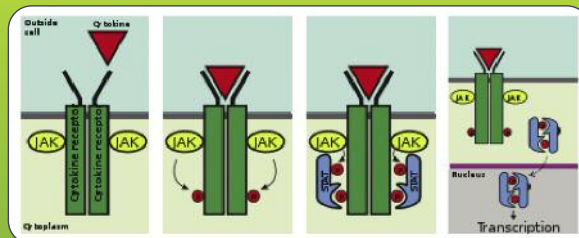
129

mai  
2010  
Tome 14

- Arthrose**  
Perspective d'avenir  
dans le traitement de l'arthrose
- Pathologie osseuse**  
Ostéocondensation
- Pathologie péri-articulaire**  
Les tendinopathies  
des gestes de la vie quotidienne
- Vie professionnelle**  
Le point de vue du médecin  
responsable de pôle sur  
l'évolution des réformes hospitalières
- Les vingt questions  
que vous vous posez  
...sur l'acupuncture**

## Dossier

### Les voies de signalisation intracellulaire



Coordination scientifique :  
Eric Toussirot

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

Ces dernières années ont été marquées par une progression importante de la compréhension des mécanismes physiopathologiques des pathologies rhumatismales et notamment de la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'identification des molécules ou cellules majeures de l'inflammation synoviale a abouti au développement **de nouveaux agents thérapeutiques (anticorps monoclonaux, protéines de fusion)** dirigés spécifiquement vers ces cibles thérapeutiques, cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1 et IL-6) ou cellules ayant une place centrale **dans l'inflammation (lymphocyte T activé ou lymphocyte B)**. Ces outils thérapeutiques soulèvent cependant quelques difficultés, telles l'immunisation secondaire (en particulier pour les anticorps chimériques), la voie d'administration (parentérale) et le coût élevé (valable pour tous ces agents biologiques).

Les médiateurs de l'inflammation ont comme caractéristique commune de se fixer à un récepteur et de provoquer à l'intérieur de la cellule une série d'événements qui vont modifier (activer) certaines protéines pour avoir des conséquences finales au niveau du noyau. Cette série d'événements définit **la signalisation intracellulaire**. En effet, le stimulus extérieur en se liant à son récepteur va voir son message délivré (« *transduit* ») à l'intérieur de la cellule, mettant en jeu diverses voies et activant des protéines ou *facteurs de transcription*. Ces derniers vont être transportés (« *transloqués* ») dans le noyau et agir en se liant à l'ADN sur les sites promoteurs des gènes, pour provoquer l'activation (ou l'inhibition) de la transcription des gènes, dont ceux des cytokines pro-inflammatoires, mais aussi des métalloprotéases, des facteurs de croissance, de molécules d'adhésion, d'autres médiateurs tels

que le NO... , soit à un ensemble de molécules intervenant dans la réaction inflammatoire ou la dégradation de la matrice ostéo-cartilagineuse<sup>(1)</sup>.

Les voies de signalisation intracellulaire sont complexes, mais cette complexité est de mieux en mieux comprise. Ce sont des voies ubiquitaires, mais certaines sont spécifiques d'un type cellulaire

## Ciblage des voies de la signalisation cellulaire et inflammation articulaire : vers un objectif réaliste ?

(comme par exemple la *Spleen tyrosine kinase* -SYK-, exprimée par les cellules du système immunitaire, lymphocytes et macrophages, mais aussi mastocytes et polynucléaires). Il existe des interactions entre ces voies qui communiquent entre elles (« *cross-talk* »). Elles n'ont pas de spécificité vis à vis du stimulus les mettant en jeu, puisque des stimuli différents peuvent emprunter la même voie (cytokines, agents infectieux bactérien ou viral, agent physique tels que chaleur ou rayons UV ...) <sup>(2)</sup>. Enfin, elles font l'objet d'une régulation par l'intermédiaire d'inhibiteurs naturels (exemple des *suppressors of cytokine signaling* -SOCS-). Rappelons également que ces voies de signalisation sont impliquées dans divers processus physiologiques, mais également pathologiques et notamment dans la réponse inflammatoire.

**Les 3 voies majeures de la signalisation cellulaire** qui méritent d'être connues, car à l'origine de nombreux travaux ces 10 dernières années **dans les domaines de la PR et de l'arthrose**, sont les voies du *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), des *mitogen activated protein kinase* (MAP kinases) et de *Janus kinase* (JAK)/*signal transducer and activator of transcription* (STAT). L'article de Georges Herbein fait le point général sur ces 3 voies, en insistant sur NF- $\kappa$ B qui reste le facteur de transcription ubiquitaire et majeur de l'inflammation, pivot dans l'activation des gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$  et le TNF $\alpha$ , mais aussi les molécules d'adhésion, la NOS inducible, la COX-2, ainsi que les métalloprotéases.

Chemins empruntés par les molécules phares de l'inflammation, les voies de signalisation ont des implications physiopathologiques dans des pathologies inflammatoires comme la PR. Claire Daien et Jacques Morel font le point sur l'implication de ces différentes voies et facteurs de transcription, NF- $\kappa$ B et *activating protein-1* (AP-1), les différentes MAP kinases, les voies JAK/STAT et du *phosphatidylinositol-3 protein* (PIP3) kinase, leur expression dans la synovite rhumatoïde et contribution à la physiopathologie de la PR, ainsi que leur ciblage thérapeutique.

L'arthrose est un autre cadre pathologique impliquant ces mêmes voies de signalisation qui sont exprimées au niveau du chondrocyte. L'intervention de ces voies de signalisation et leur contribution aux mécanismes physiopathologiques de l'atteinte cartilagineuse sont abordées par Odile Gabay. Le rôle (principalement catabolique) de ces voies est en effet un aspect important de la physiopathologie de la maladie arthrosique, même si leur ciblage thérapeutique n'a pour le moment pas fait l'objet d'un développement avancé<sup>(3, 4)</sup>.

Il est en effet clair que c'est dans la PR que le ciblage thérapeutique des voies de signalisation est le plus étudié et attendu<sup>(2)</sup> : le blocage des cytokines pro-inflammatoires, outre les écueils signalés ci-dessus, a comme inconvénient de neutraliser les effets d'une seule molécule, bien que les cytokines fonctionnent en réseau. L'inhibition des voies de signalisation permettrait d'abolir ou de contrôler toute une cascade d'événements qui conduit à la production ou l'activation de plusieurs médiateurs de l'inflammation. **Cette stratégie de blocage des voies de signalisation** suppose cependant que ces voies et leurs facteurs de transcription soient suffisamment connus, que leurs mécanismes de régulation soient appréhendés, mais aussi que la (les) voie(s) jouant un rôle central dans la physiopathologie des pathologies rhumatismales (PR, arthrose) soit(en)t identifiée(s). Ce pré-requis est en grande partie validé dans la PR, ce qui rend compte des essais thérapeutiques entrepris ces dernières années (ref : 5-7 et article de Claire Daien et Jacques Morel). Différentes stratégies de blocage des voies de signalisation ont été proposées (inhibiteur pharmacologique d'une activité enzymatique de type kinase, stimulation de la production d'un inhibiteur physiologique des voies de signalisation et diminution de l'expression d'une enzyme qui active la voies de signalisation par des oligonucléotides anti-sens ou des ARN interférents)<sup>(2)</sup>. Ainsi, après les résultats prometteurs chez l'animal, les voies JAK/STAT, des MAP kinases et de la SYK kinase ont fait l'objet d'un ciblage thérapeutique ces 3 dernières années, avec des résultats intéressants pour certains (JAK, SYK)<sup>(5, 6)</sup> et décevants pour d'autres (p38 MAP kinase)<sup>(7)</sup>. Une nouvelle classe de médicaments est en train de voir le jour (baptisée *cytokine-suppressive antiinflammatory drugs* -CSAIDs-), mais leur utilisation devra passer les étapes de l'évaluation avant leur mise à disposition. Ces molécules ont en effet été évaluées sur des périodes courtes, sans analyse pour l'instant de leur impact sur le plan structural, et certaines molécules ont été à l'origine d'effets secondaires non négligeables (toxicité hépatique, neutropénie, élévation de la créatininémie, infections), ce qui soulève la question de leur tolérance immédiate et au long cours. Les résultats peu probants obtenus en bloquant la voie de MAP kinases est un peu surprenant, d'autant que cette voie se situe au centre de l'activation et des *cross-talk* entre ces voies de signalisation, assurant ainsi l'activation et la mise en jeu de divers facteurs de transcription. Ces données montrent que nous avons certainement encore beaucoup à apprendre de ces systèmes moléculaires.

Ainsi, le contrôle de la réaction inflammatoire ou des mécanismes conduisant à la dégradation des composants articulaires semble un objectif tout à fait réaliste pour la nouvelle décennie et nous disposerons peut être d'ici quelques années de produits bloquant la production de cytokines ou métalloprotéases **avec des avantages certains, tels l'administration orale et un coût de production moindre.** ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Lioté F. Cytokines et voies de signalisation cellulaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum [Ed Fr]* 2002; 69 (Suppl 5) : 206S-12S.
- 2- Morel J, Berenbaum F. Signal transduction pathways : new targets for treating rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2004; 71 : 503-10.
- 3- Bar-Yehuda S, Rath-Wolfson L, Del Valle L, et coll. Induction of an antiinflammatory effect and prevention of cartilage damage in rat knee osteoarthritis by CF101 treatment. *Arthritis Rheum* 2009; 60 : 3061-71.
- 4- Shakibaei M, Csaki C, Nebriich S, et coll. Resveratrol suppresses interleukin-1 $\beta$ -induced inflammatory signaling and apoptosis in human articular chondrocytes : potential for use as a novel nutraceutical for the treatment of osteoarthritis. *Biochem Pharmacol* 2008; 76 : 1426-39.
- 5- Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et coll. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis : Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009; 60 : 1895-905.
- 6- Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, et coll. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor : a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58 : 3309-18.
- 7- Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT. Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis : results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis Rheum* 2009; 60 : 1232-41.

## Auto-évaluation

### LES VOIES DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRE

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 24

**1** Parmi les propositions suivantes concernant la voie de signalisation NF- $\kappa$ B, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A. elle est impliquée dans les phénomènes inflammatoires ;
- ☐ B. elle est activée par la cytokine TNF $\alpha$  ;
- ☐ C. elle est contrôlée par des inhibiteurs de NF- $\kappa$ B ;
- ☐ D. elle se déroule à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau ;
- ☐ E. elle est composée uniquement d'une voie classique d'activation.

**2** Parmi les propositions suivantes concernant les voies des MAPKs et JAK/STATs, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A. elles jouent toutes les 2 un rôle dans la prolifération cellulaire ;
- ☐ B. elles jouent toutes les 2 un rôle dans l'apoptose ;
- ☐ C. seule la voie des MAPKs implique des mécanismes de phosphorylation ;
- ☐ D. seule la voie des JAK/STATs implique des phosphotyrosines ;
- ☐ E. les 2 voies sont impliquées dans la régulation génique.

**3** Parmi les inhibiteurs des voies de signalisation intracellulaire suivants, quel est (ou sont) celui (ou ceux) dont l'efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) est démontrée ?

- ☐ A. les anti-JAK (CP-690,550) ;
- ☐ B. les anti-MAPK p38 (VX-702) ;
- ☐ C. les anti-Syk (R788) ;
- ☐ D. les anti-PI3 kinase ;
- ☐ E. le bortezomib (inhibiteur de NF $\kappa$ B).

**4** De quelle(s) molécule(s) l'inhibition pourrait-elle s'avérer bénéfique dans la PR ?

- ☐ A. PTEN ;
- ☐ B. NF $\kappa$ B ;
- ☐ C. SOCS ;
- ☐ D. Ras ;
- ☐ E. PI-3 kinase.

**5** Parmi les propositions suivantes concernant le cartilage, l'arthrose et les voies de signalisation intra-cellulaires, laquelle ou lesquelles vous paraît ou paraissent exactes ?

- ☐ A. NF- $\kappa$ B est la principale voie de signalisation de l'inflammation dans le chondrocyte ;
- ☐ B. les caspases interviennent dans la voie de signalisation canonique de l'apoptose dans le chondrocyte ;
- ☐ C. la voie des MAPkinases n'est pas impliquée dans la pathogénie de l'arthrose ;
- ☐ D. le stress mécanique n'agit que sur la matrice cartilagineuse et ne modifie pas la signalisation intracellulaire du chondrocyte ;
- ☐ E. la voie Wnt/caténine n'agit que sur l'ostéoblaste ;
- ☐ F. il existe des interconnexions entre les 2 voies BMP et IL-1.

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

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

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1279-5690  
Commission paritaire : 0112 T 81080  
Dépôt légal : 2<sup>ème</sup> trim. 2010

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

# S O M M A I R E

- 3 Editio : Ciblage des voies de la signalisation cellulaire et inflammation articulaire : vers un objectif réaliste ? ———— *Éric Toussiot*

## DOSSIER

- 8 **LES VOIES DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRE**  
Aspects généraux ———— *Georges Herbein*
- 13 Implications  
dans la polyarthrite rhumatoïde ———— *Claire Immediato Daien, Jacques Morel*
- 19 Voies de signalisation intra-cellulaires dans l'arthrose ———— *Odile Gabay*

## ARTHROSE

- 25 Perspective d'avenir dans le traitement de l'arthrose ———— *Xavier Chevalier*

## PATHOLOGIE OSSEUSE

- 28 Ostéocondensation ———— *Marie-Christine de Vernejoul*

## PATHOLOGIE PÉRI-ARTICULAIRE

- 32 Les tendinopathies des gestes de la vie quotidienne ———— *Bernard Verlhac*

## LES VINGT QUESTIONS QUE VOUS VOUS POSEZ

- 38 Acupuncture ———— *Patrick Sichère*

## ANALYSE D'ARTICLE

- 42 La réparation des érosions est possible  
dans la polyarthrite rhumatoïde ———— *Pascal Hilliquin*

## CONGRÈS

- 43 Actualités sur le ranélate de strontium ( Protelos® ) à l' IOF WCO-ECCEO  
(Florence, mai 2010) ———— *Jacques Halimi*

## VIE PROFESSIONNELLE

- 44 Le point de vue du médecin responsable de pôle  
sur l'évolution des réformes hospitalières ———— *J.P Eschard*

## RÉFLEXIONS D'ARTISTES

- 46 Crise : du football au dessin,  
avec souffrance mais sans douleur ———— *Patrick Sichère*

## 36, 47 RENCONTRES...

## 31 ABONNEMENT

## Aspects généraux

GEORGES HERBEIN

Laboratoire de Virologie,  
UPRES 3186 « Agents Pathogènes et Inflammation », IFR 133 INSERM,  
Université de Franche-Comté, CHU Besançon

### résumé

Les voies de signalisation intracellulaire sont impliquées dans de nombreuses fonctions biologiques telles que la prolifération et la différenciation cellulaires, l'apoptose ou mort cellulaire programmée, l'inflammation et l'immunité en général. Les 3 plus importantes sont celles de NF- $\kappa$ B, des MAP kinases et JAK/STATs. Une compréhension fine de leur mode de fonctionnement permet de mieux comprendre nombre de phénomènes biologiques et notamment leur implication dans la pathogenèse des maladies inflammatoires.

### mots-clés

Signalisation intracellulaire  
NF- $\kappa$ B  
MAPK  
JAK/STAT

Les voies de signalisation intracellulaire permettent de transmettre une information de la surface cellulaire, le plus souvent à partir d'un récepteur cellulaire, vers le noyau cellulaire au niveau duquel l'expression des gènes va être modulée en passant par une cascade d'activation protéique intracytoplasmique.

Elles sont multiples et nous allons présenter dans cet article les plus importantes, qui sont notamment impliquées dans l'activation cellulaire et l'expression des cytokines pro-inflammatoires qui jouent un rôle critique dans les rhumatismes inflammatoires. Les voies de signalisation intracellulaire décrites ici concernent les voies d'activation du NF- $\kappa$ B (« nuclear factor kappa B »), des MAP kinases (MAPKs) et des JAK/STATs.

### La voie de signalisation NF- $\kappa$ B

Le facteur nucléaire NF- $\kappa$ B (*Figure 1*) est une famille composée de 5 protéines fixant l'ADN et qui régulent l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués

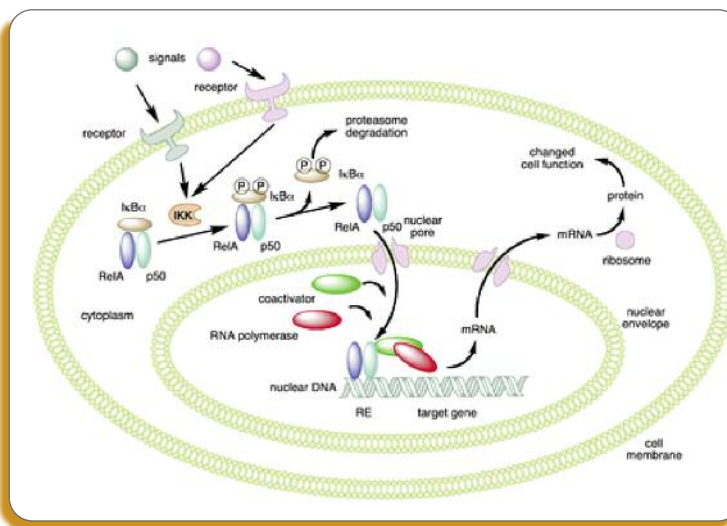


Figure 1 : Voie de signalisation NF- $\kappa$ B (voie classique).



dans des fonctions biologiques diverses telles que l'immunité, l'inflammation, le développement et l'apoptose. Elles se composent d'homodimères et d'hétérodimères qui sont séquestrés en l'absence d'activation dans le cytoplasme en s'associant à des protéines inhibitrices de NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B). I $\kappa$ B kinase (IKK) phosphoryle, ubiquitine et dégrade I $\kappa$ B, ce qui entraîne la libération de NF- $\kappa$ B qui pénètre dans le noyau où il active les gènes cibles. La transcription génique médiée par NF- $\kappa$ B est également régulée par des modifications post-transcriptionnelles. L'activation de IKK dépend de protéines adaptatrices se trouvant en amont de la voie de signalisation, telles que les protéines TRAF et RIP.

Ainsi la voie de signalisation de NF- $\kappa$ B est constituée de dimères NF- $\kappa$ B, de protéines I $\kappa$ B, de complexes IKK et de protéines adaptatrices intracellulaires notamment de la famille des TRAFs (TNF receptor associated factors).

### ■ Les composants de la voie de signalisation NF- $\kappa$ B

La famille NF- $\kappa$ B est composée de 5 membres chez les mammifères : p65 (RelA), RelB, c-Rel, p50 (NF- $\kappa$ B1) et p52 (NF- $\kappa$ B2). Les membres de la famille NF- $\kappa$ B partagent un domaine homologue Rel (RHD) au niveau de leur extrémité N-terminale qui permet la fixation à l'ADN et la formation d'homodimères ou d'hétérodimères. Les membres de la famille de NF- $\kappa$ B diffèrent au niveau de leur extrémité C-terminale et en fonction de leur mode de synthèse. RelA/p65, RelB et c-Rel possèdent un domaine de transactivation (TAD) qui est nécessaire à l'action transcriptionnelle de NF- $\kappa$ B et sont synthétisées sous leur forme mature. Au contraire, NF- $\kappa$ B1/p50 et NF- $\kappa$ B2/p52 ne possèdent pas de domaine de transactivation et sont synthétisées par protéolyse à partir de leur précurseur polypeptidique p105 et p100, respectivement. La protéolyse de p105 en p50 est constitutive, tandis que celle de p100 en p52 est étroitement régulée et inductible<sup>(1)</sup>. Les homodimères de p50 et p52 sont des répresseurs de la transcription à moins qu'ils ne soient associés à des sous-unités contenant un TAD<sup>(2)</sup>.

Les membres de la famille I $\kappa$ B sont des protéines structurellement proches qui possèdent des motifs répétés de type ankirine qui interagissent avec le RHD de NF- $\kappa$ B afin d'empêcher la localisation nucléaire des sous-unités Rel. Les dimères NF- $\kappa$ B sont associés avec 1 des 3 membres I $\kappa$ B dans le cytoplasme cellulaire : I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\epsilon$  qui sont dégradés en réponse à un stimulus. De plus les précurseurs p105 et p100 peuvent également agir comme des I $\kappa$ B. Les protéines I $\kappa$ B atypiques, telles que I $\kappa$ BNS (I $\kappa$ B $\delta$ ) et Bcl-3, ne sont habituellement pas exprimées dans les cellules quiescentes, mais sont induites lors de l'activation cellulaire et agissent dans le noyau. Bcl-3 est une oncoprotéine qui contient 2 domaines de transactivation et qui peut activer la transcription par le biais de

sites de fixation NF- $\kappa$ B au niveau des promoteurs géniques. Bcl-3 se fixe préférentiellement aux homodimères p50 ou p52 et active la transcription par le biais de ce complexe ternaire avec des co-régulateurs nucléaires tels que JAB1, Tip60 et Bard1.

Les membres de la famille IKK sont IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , NEMO (NF- $\kappa$ B essential modulator)/IKK $\gamma$ , IKKi (aussi appelé IKKe), TBK1 (TANK binding kinase) et T2K (TRAF2-associated kinase). IKK $\alpha$  et IKK $\beta$  contiennent un domaine kinasique au niveau N-terminal, tandis que l'extrémité C-terminale sert aux interactions protéiques. IKK $\beta$  et IKK $\gamma$  sont responsables de l'activation de la voie de signalisation classique de NF- $\kappa$ B en réponse notamment aux cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et les récepteurs Toll-like (TLR). Les 2 protéines présentent des similarités de séquence et phosphorylent I $\kappa$ B en réponse au TNF $\alpha$  et à d'autres stimuli de la voie NF- $\kappa$ B. Au contraire IKK $\alpha$  est responsable de l'activation de la voie non-classique ou alternative de NF- $\kappa$ B. Par ailleurs IKK $\alpha$  peut atténuer la signalisation médiée par IKK $\beta$ . IKKi et TBK1 activent les facteurs de transcription IRF-3 et IRF-7 résultant en leur phosphorylation et en leur translocation nucléaire. IRF-3 et IRF-7 sont impliqués dans l'induction de cytokines pro-inflammatoires et de gènes impliqués dans la défense antivirale tels que ceux correspondant aux interférons de type I<sup>(3)</sup>.

### ■ Voie classique d'activation de NF- $\kappa$ B

La voie classique (ou canonique) de NF- $\kappa$ B est activée en réponse à de nombreux stimuli endogènes ou exogènes. L'activation de la voie classique de NF- $\kappa$ B suite à l'activation cellulaire résulte en la translocation du complexe p50/p65 du cytoplasme vers le noyau suite à la phosphorylation et la dégradation d'I $\kappa$ B $\alpha$ .

L'activation des complexes IKK de la voie classique survient suite à l'activation de TAK1 (transforming growth factor  $\beta$ -activated kinase) médiée par ubiquitination. La transduction de signaux des récepteurs cellulaires vers TAK1 survient par le biais d'adaptateurs intracellulaires TRAF (TNF-receptor associated factors) et RIP (receptor-interacting proteins). La famille des protéines TRAFs est composée de 6 membres (TRAF1-6). Parmi ceux-ci, TRAF2, TRAF5 et TRAF6 sont des régulateurs positifs de l'activation de NF- $\kappa$ B, tandis que TRAF3 est un régulateur négatif. Après la fixation du TNF $\alpha$  au récepteur TNFR1, TRAF2 est recrutée dans le complexe et favorise la polyubiquitination de RIP, une protéine adaptatrice, qui favorise le recrutement et l'activation de TAK1. L'activation de TAK1 résulte en l'activation du complexe IKK qui est constitué de 2 sous-unités catalytiques à activité kinasique IKK $\alpha$  et IKK $\beta$  et d'une sous-unité régulatrice IKK $\gamma$ . IKK $\beta$  joue un rôle critique dans l'activation de la voie classique de NF- $\kappa$ B en phosphorylant I $\kappa$ B $\alpha$  au niveau des sérines 32 et 36. L'activation de IKK

nécessite la phosphorylation de IKK $\alpha$  et IKK $\beta$  au niveau des sérines de la boucle T, tandis que IKK $\gamma$  est requis pour l'activation de NF- $\kappa$ B en facilitant l'activité IKK kinase<sup>(2)</sup>. L'activation du complexe IKK favorise la phosphorylation d'I $\kappa$ B $\alpha$ , sa polyubiquitination et finalement sa dégradation dans le protéasome 26S. Ceci résulte en la libération du complexe NF- $\kappa$ B p50/p65 qui migre dans le noyau et va se fixer sur des sites spécifiques au niveau des promoteurs de nombreux gènes en coopérant avec des protéines co-activatrices ou co-répressives de la transcription<sup>(2)</sup>.

L'activité NF- $\kappa$ B est régulée à 2 niveaux : un rétrocontrôle négatif et des modifications post-traductionnelles.

Le rétrocontrôle négatif de NF- $\kappa$ B est important pour terminer l'activation de NF- $\kappa$ B et repose sur la resynthèse d'I $\kappa$ B $\alpha$  et l'expression de la protéine A20. Les gènes codant pour I $\kappa$ B $\alpha$  et A20 sont tous les 2 sous le contrôle de NF- $\kappa$ B. La protéine I $\kappa$ B $\alpha$  nouvellement synthétisée se fixe sur le complexe NF- $\kappa$ B dans le noyau et favorise sa translocation vers le cytoplasme. A20 est une protéine cytoplasmique qui possède des propriétés de déubiquitination qui a un rôle important pour limiter l'inflammation en stoppant l'activité de NF- $\kappa$ B. A20 est induite en réponse au TNF $\alpha$  via l'activation de NF- $\kappa$ B. L'activité de déubiquitination de la protéine A20 cible les molécules de signalisation de NF- $\kappa$ B polyubiquitinées au niveau de leur Lys63, telles que TRAF6 et RIP2. De plus, la protéine IKK $\alpha$  a été rapportée comme étant un régulateur négatif de NF- $\kappa$ B via la dégradation de p65. Une telle dégradation spécifique de la p65 pourrait résulter en une recombinaison du complexe dimérique NF- $\kappa$ B au niveau des gènes cibles<sup>(4)</sup>.

La régulation post-traductionnelle de NF- $\kappa$ B permet un contrôle fin et adapté de son activité et repose essentiellement sur la phosphorylation des protéines Rel<sup>(5)</sup>. La phosphorylation de la p65 est la mieux caractérisée et affecte son affinité de fixation aux sites  $\kappa$ B et le recrutement des co-activateurs ou co-répresseurs de la transcription. Les conséquences de telles modifications vont d'une augmentation de la transcription à son inhibition, en fonction du type cellulaire et du stimulus étudiés. De manière plus précise, la phosphorylation de la p65 sur des résidus distincts peut agir comme un « interrupteur » permettant à la protéine p65 de faire passer NF- $\kappa$ B d'une activité activatrice à une activité inhibitrice. La phosphorylation d'autres protéines du complexe NF- $\kappa$ B telle que la p50 a également été rapportée. En plus de sa phosphorylation, NF- $\kappa$ B peut être modifié par acétylation, ubiquitination, sumoylation, nitrosylation et isomérisation<sup>(6, 7)</sup>.

Etant donné que la transcription génique survient dans un contexte d'euchromatine, les modifications chromatiniennes, dépendant notamment du rôle des histones acétyl-transférases (HAT) et des histones déacétylases (HDACs), interfèrent également avec l'activité transcriptionnelle de NF- $\kappa$ B. Ces modifications ne seront pas étudiées ici.

## Voie non classique ou alternative d'activation de NF- $\kappa$ B

La voie de signalisation non classique ou alternative de NF- $\kappa$ B est activée par protéolyse de la protéine p100 qui permet la formation de dimères p52/RelB. Cette voie de signalisation est indépendante de IKK $\beta$  et IKK $\gamma$ , qui sont des régulateurs centraux de la voie classique d'activation de NF- $\kappa$ B, et dépend essentiellement de IKK $\alpha$  et NIK<sup>(8)</sup>. L'activation de membres de la famille des récepteurs du TNF tels que la lymphotoxine  $\beta$  (LT $\beta$ ), le CD40 ligand ou RANKL, résulte en l'activation de NIK<sup>(1)</sup>. NIK active IKK $\alpha$  et permet la fixation à la protéine p100. IKK $\alpha$ , sous forme d'homodimère phosphorylé et ubiquitine la protéine p100 qui est clivée en protéine p52 au niveau du protéasome 26S<sup>(1)</sup>.

## Les voies classiques et alternatives d'activation de NF- $\kappa$ B sont couplées

Les voies classiques et alternatives de NF- $\kappa$ B sont considérées comme indépendantes, mais en fait les stimuli qui activent NF- $\kappa$ B le font habituellement par les 2 voies à la fois. Comme les 2 voies d'activation de NF- $\kappa$ B peuvent réguler des gènes distincts ou similaires, l'induction des 2 voies de NF- $\kappa$ B par un même stimulus représente un niveau supplémentaire de complexité et de régulation fine de la transcription génique. Etant donnée que l'activation de la p65 transactive le promoteur *nfkB2*, l'activation de la voie de signalisation classique résulte en une activation de la voie alternative par le biais d'une régulation transcriptionnelle positive de *nfkB2* résultant en la production de la protéine p100 et finalement en augmentant la synthèse de la protéine p52<sup>(9)</sup>. Par ailleurs, la protéine TRAF3 régule négativement à la fois les voies d'activation classique et alternative de NF- $\kappa$ B<sup>(9)</sup>. De la même manière, la protéine p100, qui est le précurseur de la protéine p52, est une protéine de type I $\kappa$ B qui peut s'associer avec le complexe p50/p65 et ainsi interfère avec la voie d'activation classique de NF- $\kappa$ B<sup>(10)</sup>. Par ailleurs, dans un certain nombre de cas, la voie d'activation classique de NF- $\kappa$ B reposant sur la formation d'un hétérodimère p50/p65 peut être remplacée dans un second temps par un complexe p50/p50 ou p52/Bcl-3 permettant une activation alternative de NF- $\kappa$ B<sup>(4, 11)</sup>. Ainsi dans un même type cellulaire et faisant suite à un même stimulus, une activation de la voie classique de NF- $\kappa$ B peut être suivie par une activation de la voie alternative de NF- $\kappa$ B.

## La voie d'activation des MAP kinases (MAPK)

La voie des MAP kinases (« mitogen activated protein kinases ») constitue l'une des voies principales de transmission des signaux de prolifération apportés par les facteurs de croissance



tels le NGF ("nerve growth factor"). Cette voie (*Figure 2*) implique, après activation des récepteurs et par l'intermédiaire de protéines adaptatrices, l'activation d'une protéine Ras, à l'origine de la cascade des activités de phosphorylation : MAP kinase kinase kinase (MKKK ou MAP3K), MAP kinase kinase (MKK, MEKK ou MAP2K) et MAP kinase (MAPK). Une MAP3K qui est activée par des stimuli extracellulaires phosphoryle une MAP2K sur ses résidus sérine et thréonine, puis cette MAP2K active une MAP kinase par le biais de la phosphorylation de ses résidus sérine et thréonine. Cette dernière, transloquée dans le noyau cellulaire, phosphoryle alors les facteurs de transcription qui activent la transcription de l'ensemble des gènes responsables de la réplication de l'ADN et de la mise en route du cycle cellulaire (ADN polymérase, cyclines, etc.). Ainsi, les MAP kinases sont des protéines qui possèdent une activité kinasique qui phosphoryle des sérine/thréonines en réponse à des stimuli extracellulaires tels que des mitogènes et qui ainsi régulent des activités cellulaires variées telles que l'expression génique, la mitose, la différenciation, la prolifération et la survie cellulaires et son corollaire, l'apoptose ou mort cellulaire programmée<sup>(12)</sup>.

Six principaux groupes de MAPKs ont été identifiés chez les mammifères :

**1 >** les kinases régulées par un signal extracellulaire (ERK1, ERK2). L'activation de la voie des kinases ERK1/2 (aussi connues comme les MAP kinases classiques) est observée en réponse à des facteurs de croissance ou du phorbol ester, et régulent la prolifération cellulaire et la différenciation cellulaire.

**2 >** les kinases c-Jun N-terminales (JNKs). Elles comprennent les MAPK8, MAPK9 et MAPK10 et sont aussi connues sous le nom de protéines kinases associées au stress (SAPKs). Elles activent notamment les gènes pro-inflammatoires en permettant la fixation d'un complexe c-Jun/c-Fos au niveau du promoteur génique.

**3 >** les isoformes p38. Elles sont de plusieurs types : p38- $\alpha$  (MAPK14), p38- $\beta$  (MAPK11), p38- $\gamma$  (MAPK12 ou ERK6) et p38- $\delta$  (MAPK13 ou SAPK4). Les voies de signalisation p38 et JNK sont activées en réponse à des stimuli de stress tels que des cytokines, une irradiation aux ultraviolets, un choc thermique ou osmotique et sont impliquées dans la différenciation cellulaire et l'apoptose. L'activation de la MAPK11 résulte en une production accrue de TNF $\alpha$  par le macrophage stimulé par le lipopolysaccharide (LPS)<sup>(13)</sup>.

**4 >** ERK5 (MAPK7). Il s'agit d'une kinase découverte récemment qui est activée à la fois par des facteurs de croissance et par le stress et qui participe à la prolifération cellulaire.

**5 >** ERK3/4. ERK3 (MAPK6) et ERK4 (MAPK4) sont des MAPKs atypiques mais structurellement proches qui possèdent un motif SEG dans leur boucle d'activation et qui diffèrent uniquement au niveau de leur extrémité C-terminale. ERK3 et ERK4 sont des protéines essentiellement cytoplasmiques qui se fixent sur et activent MK5 (PRAK, MAPKAP5). ERK3 est instable, tandis que ERK4 est relativement stable<sup>(14)</sup>.

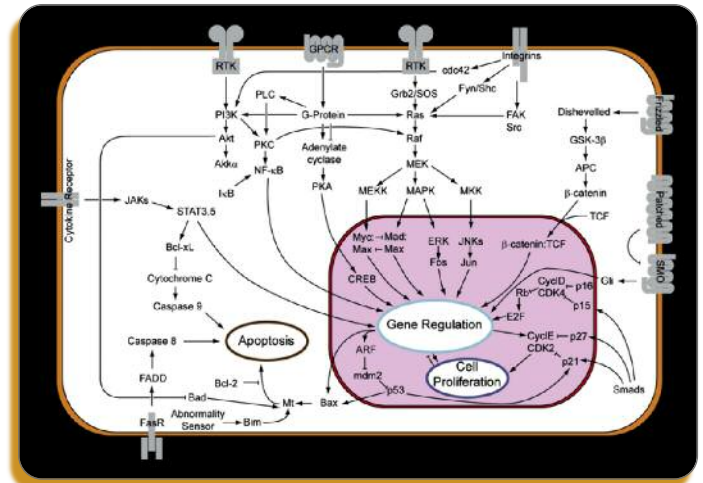


Figure 2 : Voie de signalisation des MAPKs et JAK/STAT.

**6 >** ERK7/8 (MAPK15). Il s'agit d'une MAPK découverte récemment qui se comporte comme les MAPKs atypiques et possède une extrémité C-terminale longue similaire aux ERK3 et ERK4.

## La voie de signalisation JAK/STAT

La voie de signalisation JAK/STAT (*Figure 3*) participe à la régulation de la réponse cellulaire aux cytokines et aux facteurs de croissance. Suite à l'activation par une cytokine ou un facteur de croissance, la voie de signalisation utilise les protéines JAK (Janus kinases) et STATs (Signal transducers and activators of transcription) pour transmettre le signal extracellulaire vers le noyau dans lequel les protéines STATs activées modulent l'expression génique. Cette voie de signalisation joue un rôle critique dans la prolifération cellulaire et la différenciation cellulaires et l'apoptose. Elle est particulièrement importante dans l'hématopoïèse.

Les protéines JAKs qui ont une activité tyrosine kinase se fixent sur certains récepteurs des cytokines. La fixation du ligand à son récepteur va activer JAK. L'activité kinasique de JAK étant augmentée va résulter en une phosphorylation accrue de résidus tyrosine sur le récepteur et ainsi créer des sites d'interaction avec des protéines qui contiennent des domaines SH2 fixant les phosphotyrosines. Or les protéines STATs possèdent des domaines SH2 capables de fixer ces résidus phosphotyrosine qui sont ainsi recrutés sur les récepteurs et sont eux-mêmes phosphorylés au niveau de leurs résidus tyrosine par JAKs. Ces phosphotyrosines vont ensuite servir de fixation pour les domaines SH2 d'autres molécules STATs, favorisant

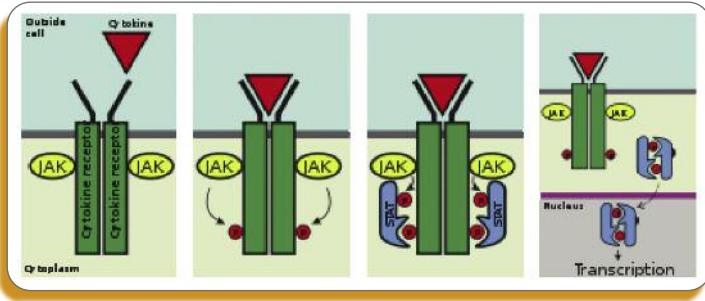


Figure 3 : Activation de la voie de signalisation JAK/STAT.

ainsi leur dimérisation. Ainsi différentes protéines STATs peuvent former des homodimères ou des hétérodimères. Ces dimères de STATs ainsi activés vont transloquer vers le noyau cellulaire et activer la transcription de gènes cibles (15). Par ailleurs les STATs peuvent aussi être directement phosphorylées au niveau de leurs résidus tyrosine par des tyrosines kinases présentes au niveau du récepteur (ex. récepteur de l'EGF ou « Epidermal growth factor ») ou par des tyrosines kinases de type c-src. La voie de signalisation JAK/STAT est régulée à plusieurs niveaux. Des phosphatases cellulaires peuvent ôter les phosphates des récepteurs cytokiniques ainsi que des STATs activés (15). Ont été récemment identifiées des protéines SOCS (« Suppressors of cytokine signaling ») qui inhibent la phosphorylation des STATs en se fixant et bloquant les JAKs ou en

entrant en compétition avec les STATs pour les sites de fixation des phosphotyrosines au niveau des récepteurs aux cytokines (16). Les STATs sont aussi régulées négativement par des protéines inhibitrices des STATs activées (PIAS) qui agissent au niveau du noyau (17). Ainsi les PIAS1 et PIAS3 inhibent l'activation transcriptionnelle médiée par les STAT1 et STAT3 en se fixant sur elles ou en bloquant leur accès aux séquences géniques qu'elles reconnaissent.

## Conclusion

Les voies de signalisation intracellulaire, notamment de NF- $\kappa$ B, des MAPKs et de JAK/STATs, jouent un rôle critique dans de nombreuses fonctions cellulaires telles que la prolifération, la différenciation, l'apoptose, l'inflammation et l'immunité. Leur compréhension moléculaire a beaucoup progressé depuis quelques années et permet d'expliquer les mécanismes à la base de nombre de pathologies. On peut également envisager que, dans un futur proche, elles puissent être la cible de nouvelles thérapeutiques, notamment dans les domaines de l'inflammation, de la cancérologie et des maladies infectieuses. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Xiao G, Rabson AB, Young W, Qing G, Qu Z. Alternative pathways of NF- $\kappa$ B activation: a double-edged sword in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 281-93.
- Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF- $\kappa$ B signaling. *Cell* 2008; 132: 344-62.
- Clement JF, Meloche S, Servant MJ. The IKK-related kinases: from innate immunity to oncogenesis. *Cell Res* 2008; 18: 889-99.
- Saccani S, Pantano S, Natoli G. Modulation of NF- $\kappa$ B activity by exchange of dimers. *Mol Cell* 2003; 11: 1563-74.
- Perkins ND. Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor kappa B pathway. *Oncogene* 2006; 25: 6717-30.
- Calao M, Burny A, Quivy V, Dekoninck A, Van Lint C. A pervasive role of histone acetyltransferases and deacetylases in an NF- $\kappa$ B-signaling code. *Trends Biochem Sci* 2008; 33: 339-49.
- Chen LF, Williams SA, Mu Y, Nakano H, Duerr JM, Buckbinder L, Greene WC. NF- $\kappa$ B RelA phosphorylation regulates RelA acetylation. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 7966-75.
- Dejardin E, Droin NM, Delhase M, et al. The Lymphotoxin-beta Receptor Induces Different Patterns of Gene Expression via Two NF- $\kappa$ B Pathways. *Immunity* 2002; 17: 525-35.
- Zarnegar B, Yamazaki S, He JQ, Cheng G. Control of canonical NF- $\kappa$ B activation through the NIK-IKK complex pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 3503-8.
- Basak S, Shih VF, Hoffmann A. Generation and activation of multiple dimeric transcription factors within the NF- $\kappa$ B signaling system. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 3139-50.
- Khan KA, Coquette A, Davrinche C, Herbein G. Bcl-2-regulated transcription from major immediate-early promoter of human cytomegalovirus in monocyte-derived macrophages. *J Immunol* 2009; 182: 7784-94.
- Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev* 2001; 22: 153-83.
- Mahlknecht U, Will J, Varin A, Hoelzer D, Herbein G. Histone deacetylase 3, a class I histone deacetylase, suppresses MAPK11-mediated activating transcription factor-2 activation and represses TNF gene expression. *J Immunol* 2004; 173: 3979-90.
- Kant S, Schumacher S, Singh MK, Kispert A, Kotlyarov A, Gaestel M. Characterization of the atypical MAPK ERK4 and its activation of the MAPK-activated protein kinase MK5. *J Biol Chem* 2006; 281: 35511-9.
- Hebenstreit D, Horejs-Hoeck J, Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulation by cytokines. *Drug News Perspect* 2005; 18: 243-9.
- Krebs DL, Hilton DJ. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. *Stem Cells* 2001; 19: 378-87.
- Shuai K. Regulation of cytokine signaling pathways by PIAS proteins. *Cell Res* 2006; 16: 196-202.

# Implications dans la polyarthrite rhumatoïde

CLAIRE IMMEDIATO DAÏEN, JACQUES MOREL

Département de Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie,  
CHU et Université de Montpellier

## résumé

Les principales voies de signalisation intra-cellulaires impliquées dans la polyarthrite rhumatoïde en réponse à des signaux comme le TNF-alpha, l'IL-1 et l'IL-6, responsables de l'inflammation et de la prolifération, sont essentiellement celles de JAK/STAT, des MAP kinases, de NIK/IkBK/NFkB, de PI-3 kinase et de Syk. Une meilleure compréhension de ces voies a permis le développement de nouvelles thérapeutiques ciblées sur leurs acteurs. Nous présentons ici les principales voies de signalisation et les inhibiteurs qui ont récemment fait l'objet d'essais cliniques dans la PR.

## mots-clés

Polyarthrite rhumatoïde  
Signalisation intracellulaire  
Kinases  
JAK  
Syk

Ces dernières années ont été marquées par une véritable révolution des traitements en immuno-rhumatologie avec l'avènement de nouveaux traitements directement issus des travaux de recherche fondamentale sur la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ainsi, des agents biologiques ou biothérapies ont été développés contre des cibles spécifiques identifiées à partir de ces recherches. Certaines neutralisent les cytokines comme le TNF-alpha (ex : étanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab), l'interleukine-1 (IL-1) (ex : anakinra, riloncept, canakinumab) ou plus récemment l'IL-6 (ex : tocilizumab). D'autres agents biologiques agissent directement sur les cellules de l'immunité soit en induisant la déplétion des lymphocytes B (rituximab), soit en inhibant l'activation du lymphocyte T par la cellule présentatrice de l'antigène (abatacept). Une 3<sup>ème</sup> stratégie consiste à inhiber les voies de signalisation intracellulaires induites par la fixation du ligand sur son récepteur<sup>(1)</sup>. Certains traitements ciblant les voies de signalisation sont déjà utilisés en cancérologie comme l'imatinib (Glivec) qui est un inhibiteur d'une tyrosine kinase et le bortezomib (Velcade) qui est un inhibiteur du facteur de transcription de NFkB.

Il est essentiel pour une cellule de pouvoir réagir de façon rapide et adéquate aux signaux envoyés par l'environnement. La transduction du signal entre la membrane plasmique et le noyau permet à la cellule d'être informée des données extérieures et de répondre en activant certains gènes qui vont permettre la production de messagers (cytokines, chimiokines), la prolifération cellulaire ou encore le déclenchement de l'apoptose. Sans ces messagers intra-cellulaires, la cellule pourrait difficilement s'adapter à l'environnement.

L'activation d'un récepteur suite à la fixation de son ligand (cytokine, protéine virale, hormone...) entraîne des changements conformationnels et l'activation en cascade de plusieurs effecteurs. Un effecteur a besoin d'être phosphorylé par une kinase pour être actif. A l'inverse, il est inactivé par une phosphatase qui le déphosphoryle. La plupart des effecteurs sont ainsi des kinases qui se phosphorylent les unes après les autres. Cette cascade conduit à la translocation du cytoplasme vers le noyau de facteurs de transcription qui contrôlent la synthèse de nombreuses protéines (cytokines, facteurs de croissance, protéases et autres). Les facteurs de transcription sont des protéines capables de se lier à l'ADN situé dans une région promotrice des gènes et de réguler positivement ou négativement leur transcription. L'inhibition des voies de signalisation intra-cellulaires empêche donc l'activation d'une cellule en réponse à un stimulus et la sécrétion de nouveaux

médiateurs pro-inflammatoires. Les voies de signalisation activées par les cytokines sont nombreuses et possèdent des inter-connexions. Plusieurs cytokines peuvent activer une même voie de signalisation et certaines protéines kinases ou phosphatases sont ubiquitaires. La réponse d'une cellule donnée à une cytokine dépend des différents récepteurs qu'elle possède et des facteurs de transcription dont elle dispose, ceux-ci pouvant interagir entre eux au niveau de l'ADN. Certaines voies de signalisation activent préférentiellement des gènes qui contrôlent l'inflammation, la survie ou l'activation cellulaire, favorisant ainsi le développement de la maladie.

Nous détaillerons dans un 1<sup>er</sup> temps les principales voies de signalisation intra-cellulaire impliquées dans la PR avec les voies de JAK/STAT, des MAP kinases, de NFκB et de la PI-3 kinase. Nous préciserons ensuite les différentes molécules en cours de développement basées sur la compréhension de ces mécanismes.

## Les principales voies de signalisation intra-cellulaire impliquées dans la PR

### La voie JAK-STAT

Les récepteurs de cytokines à l'IL-6 et à l'interféron gamma (IFNγ) sont liés par leur portion intra-cellulaire à la protéine janus tyrosine kinase (JAK). La liaison d'une de ces cytokines à son récepteur entraîne un changement conformationnel qui est responsable de l'activation de JAK (Figure 1). JAK activée va phosphoryler le récepteur et le facteur de transcription STAT. Les STAT phosphorylés se dimérisent et peuvent alors rejoindre le noyau. Ils se fixent sur un promoteur et activent la transcription de gènes cibles. Il existe plusieurs facteurs STAT qui activent différents gènes. Parmi les gènes régulés par la voie JAK/STAT, on retrouve des cytokines pro-inflammatoires mais

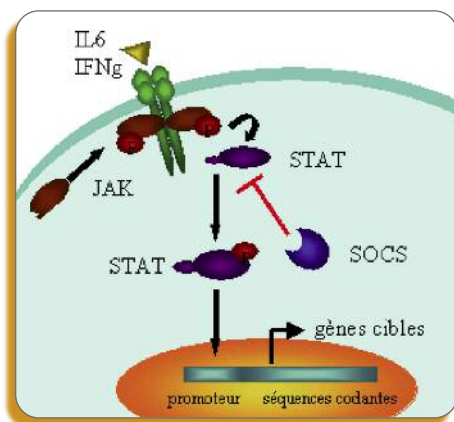


Figure 1 : La fixation de l'IL-6 et de l'interféron gamma entraîne l'activation de JAK et du facteur de transcription STAT.

également les protéines SOCS (suppressor of cytokine signaling) qui régulent négativement cette voie de signalisation. En effet, les SOCS se lient à la partie intracellulaire des récepteurs de cytokines et empêchent la fixation et l'activation de STAT. De plus, SOCS recrute des enzymes (ubiquitine ligases) qui vont engendrer la protéolyse de JAK. Ce mécanisme permet d'éviter la chronicisation de l'inflammation.

Dans la synoviale des patients atteints de PR, on retrouve une nette augmentation de l'expression de JAK3, STAT1 et STAT4 réversible après un traitement de fond conventionnel efficace<sup>(2)</sup>. Les taux sériques de SOCS 1 et 3 sont également augmentés, probablement en réponse à l'activation de la voie JAK/STAT<sup>(3)</sup>. Chez les souris infectées par un virus entraînant l'expression de SOCS3, l'arthrite au collagène ne se développe pas ou s'atténue si elle était déjà installée<sup>(4)</sup>.

### La voie des MAP kinases

Les MAP kinases<sup>(5)</sup> se divisent en 3 familles principales : extra-cellular signal regulating kinases (ERK 1/2), cJun N terminal kinase (JNK) et p38. La voie ERK est activée par les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs de croissance (epidermal growth factor). La fixation d'une cytokine sur le récepteur entraîne (Figure 2) sa dimérisation et la phosphorylation de sa partie intracellulaire qui recrute alors GRB2 et Sos. Sos active ensuite Ras qui active à son tour Raf. Ce dernier active alors la cascade des MAPK : une MAPK kinase kinase (MAPKKK ou MEKK) va phosphoryler une MAPKK (ou MEK) qui va elle-même phosphoryler la MAPK ERK1/2. ERK1/2 entraîne la translocation dans le noyau des facteurs de transcription c-fos et c-jun qui vont permettre l'expression de protéines de prolifération, de différenciation et de survie cellulaires.

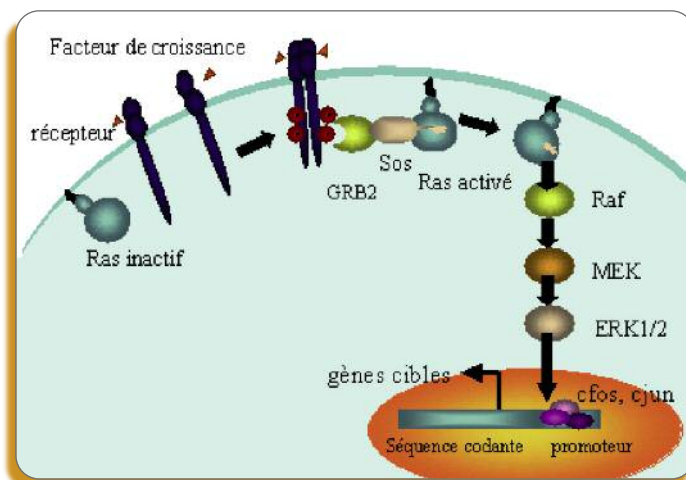


Figure 2 : Les facteurs de croissance entraînent l'activation de Ras via le complexe GRB2/Sos puis celle de Raf, MEK et enfin d'ERK1/2. Cette cascade permet la translocation nucléaire des facteurs de transcription c-fos et c-jun.



Les voies JNK et MAPK p38 sont activées par les cytokines pro-inflammatoires IL-1, TNF $\alpha$ , les chocs thermiques, les UV, les dérivés oxygénés ou encore les lipopolysaccharides. Après liaison avec leur récepteur, l'IL-1 et le TNF $\alpha$  entraînent le recrutement des protéines TRAF 2 et 6 qui vont permettre l'ancrage de MEKK puis l'activation en cascade de MEK, JNK et p38 (Figure 3). Ces MAPK activent ensuite des facteurs de transcription tels que Jun, Bcl2, p53, NF $\kappa$ B qui vont permettre l'expression de protéines de l'inflammation, de l'apoptose ou encore de la motilité cellulaire. La MAPK p38 est régulée par la MAPK phosphatase 1 (MP1) qui la déphosphoryle.

Les taux de protéine ERK sont augmentés dans le liquide synovial des patients atteints de PR. MP1 est retrouvée dans les synoviocytes rhumatoïdes et son expression est augmentée en présence de dexaméthasone. Cette augmentation conduit à l'inhibition de ERK, JNK et p38 et est probablement responsable d'une partie de l'efficacité de la corticothérapie. Dans un modèle d'arthrite induite par injection d'adjuvant, l'utilisation d'un inhibiteur de JNK (SP 600 125) a permis une réduction de la destruction ostéo-articulaire et la diminution des taux circulants de TNF $\alpha$ , d'IL-6 et de métalloprotéinases. Dans ce même modèle, des inhibiteurs de Ras améliorent l'arthrite et diminuent la destruction ostéo-articulaire.

### La voie NIK/ I $\kappa$ BK/ NF $\kappa$ B

Le facteur de transcription NF $\kappa$ B<sup>(6)</sup> contrôle la synthèse de nombreuses molécules comme l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, le TNF- $\alpha$ , des chimiokines et des molécules d'adhésion impliquées dans la PR. En l'absence de stimulation, NF $\kappa$ B est associé à I $\kappa$ B, protéine inhibitrice qui l'empêche de migrer vers le noyau. Les cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, TNF mais également le LPS bactérien, les protéines virales (Bax, HIV), les UV ou le stress cellulaire entraînent le recrutement de TRAF (TNF receptor-associated factor) qui aboutit à l'activation de la kinase NIK (NF $\kappa$ B inducing kinase). La NIK se lie à la kinase IKK (I $\kappa$ B kinase) et l'active. IKK phosphoryle I $\kappa$ B qui se détache de NF $\kappa$ B, celui-ci alors pouvant rejoindre le noyau et activer la transcription de certains gènes. Les molécules I $\kappa$ B phosphorylées se regroupent par ubiquitination avant d'être dégradées par le protéasome 26S (Figure 4).

IKK est augmentée dans les synoviocytes rhumatoïdes, entraînant une expression accrue de NF $\kappa$ B qui permet le recrutement et l'adhésion des leucocytes. Dans des modèles murins d'arthrite à adjuvant, l'administration orale d'un inhibiteur de l'IKK (ML120B) protège la souris de la dégradation cartilagineuse et de l'inflammation<sup>(7)</sup>. Des travaux réalisés ex-vivo sur des synoviocytes de patients atteints de PR ont montré que la surexpression d'I $\kappa$ B permet la diminution de l'IL-1, l'IL-6 et du TNF- $\alpha$ . La surexpression d'I $\kappa$ B réduit également l'expression des antigènes HLA de classe II et des molécules

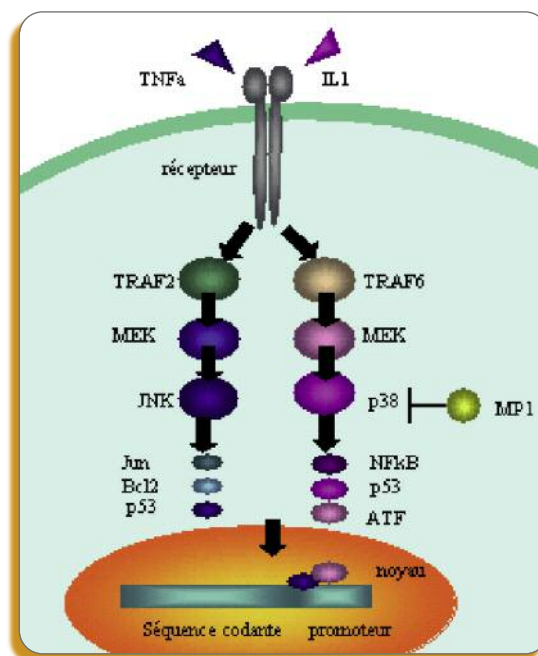


Figure 3 : La liaison du TNF-alpha et de l'IL-1 à leurs récepteurs entraîne respectivement l'activation de TRAF2 ou 6, MEK, JNK ou p38 et enfin de nombreux facteurs de transcription comme NF $\kappa$ B, p53 ou ATF.

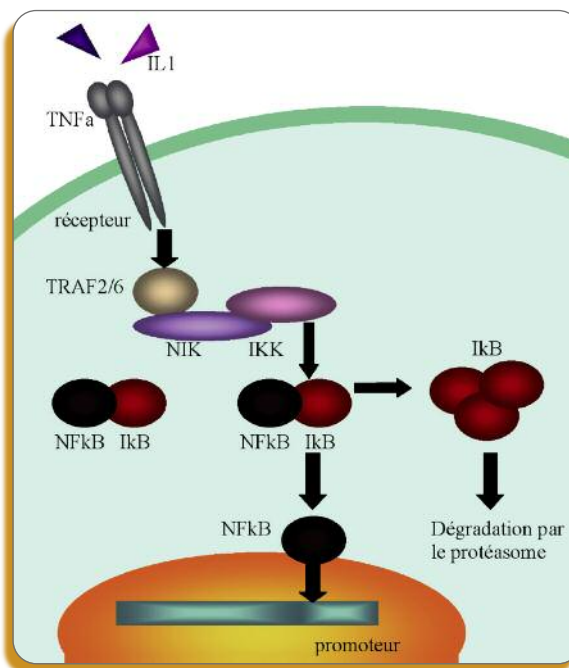


Figure 4 : L'activation de TRAF2 et TRAF 6, en activant IKK permet la dissociation de NF $\kappa$ B et de I $\kappa$ B, favorisant l'activation de NF $\kappa$ B. Le protéasome est responsable de la dégradation de I $\kappa$ B.



de co-stimulation CD80/CD86, essentiels à la présentation antigénique<sup>(8)</sup>. Enfin, l'inhibition de la traduction de NFκB par des oligonucléotides anti-sens dans le modèle murin d'arthrite au collagène empêche le développement de l'arthrite<sup>(9)</sup>.

### Voie de la PI3-kinase

La PI-3 kinase est une enzyme entraînant la phosphorylation des lipides membranaires, les phosphoinositides (PI). En fonction du nombre de phosphorylation, on distingue PIP, PIP2 et PIP3. Ces phosphoinositide phosphates vont activer la protéine kinase Akt (protéine kinase B) qui active à son tour les facteurs de transcription NFκB et AP-1 (Figure 5). Cette voie PI-3 kinase est activée par l'IL-1, le TNF-α et l'IL-18. Elle régule la prolifération et l'adhésion cellulaires, l'angiogénèse et l'apoptose<sup>(10)</sup>. Son action est régulée par la PTEN qui déphosphoryle les lipides phosphorylés par la PI-3 kinase.

La PI-3 kinase est activée dans la synoviale rhumatoïde où elle est responsable de son hypertrophie, de la sécrétion de nombreuses molécules pro-inflammatoires et anti-apoptotiques<sup>(11)</sup>. Les souris déficientes en PI3 kinase γ développent une arthrite au collagène moins sévère que les souris contrôles. Il en est de même lorsqu'on utilise un inhibiteur chimique spécifique de cette PI3 kinase γ<sup>(12)</sup>. Dans un modèle d'arthrite au collagène, l'injection intra-articulaire de PTEN par génie génétique donne également de bons résultats<sup>(13)</sup>.

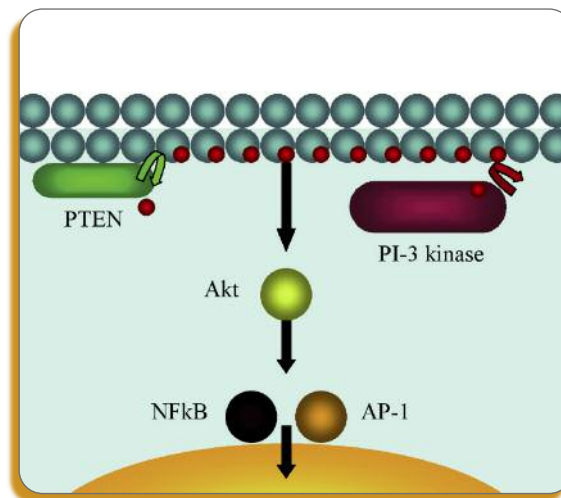
### Voies d'activation spécifiques des cellules B

Syk est un membre de la famille des kinases SRC. Il est impliqué dans la transduction du signal induit par l'activation du récepteur des cellules B (BCR). Il active entre autres les voies de la PI-3K, JNK et ERK. Dans la PR, il est essentiel à la production de cytokines pro-inflammatoires et de métalloprotéases en réponse au TNFα<sup>(14)</sup>.

## Essais thérapeutiques dans la PR

L'intérêt de connaître ces voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la PR est de mettre au point des thérapeutiques ciblées sur leurs différents acteurs.

L'une des stratégies possibles est d'inhiber l'expression des messagers intracellulaires impliqués dans l'inflammation comme JAK, ERK1/2, p38, JNK ou encore NFκB. Cette inhibition peut se faire soit en utilisant des inhibiteurs chimiques de l'enzyme soit en interagissant avec son expression à différents niveaux en utilisant un oligonucléotide capable de former un triplex avec un gène spécifique (Triplex Forming Nucleotide



**Figure 5 :** La PI-3 kinase phosphoryle les lipides membranaires, ce qui permet l'activation d'Akt puis des facteurs de transcription NFκB et AP-1. La PTEN déphosphoryle ces mêmes lipides, régulant ainsi l'activité de la PI-3 kinase.

ou TFO) et empêcher ainsi l'expression de la protéine. Une autre stratégie consiste à produire des oligonucléotides anti-sens ou des ARN interférents spécifiques de l'ARNm de la protéine et qui en induisent la dégradation. Enfin, des anticorps intracellulaires ou oligonucléotides aptamères dirigés contre une protéine spécifique peuvent être également envisagés. Ces technologies sont très élégantes mais leur application pratique pose encore de nombreux problèmes.

Une autre stratégie consisterait à augmenter l'expression des inhibiteurs naturels de ces voies de signalisation, comme par exemple SOCS ou IκB, grâce à une protéine recombinante, ou par thérapie génique en infectant un organisme avec un virus codant pour cette protéine. Enfin, il est également possible d'inhiber les organites (tel le protéasome) responsables de la dégradation d'inhibiteurs.

### Cibles thérapeutiques de la voie JAK/STAT

Des inhibiteurs de JAK (CP-690,550) ont récemment été évalués chez l'homme. Il s'agit de traitements oraux se prenant quotidiennement (2 prises/jour). Ils ont été testés chez 264 patients ayant une réponse insuffisante ou une intolérance au méthotrexate (MTX) et/ou aux anti-TNF dans un essai de phase IIa contrôlé randomisé contre placebo avec à 6 semaines une réponse ACR20 chez 70% à 80% des patients selon les posologies utilisées sans différence notable entre les doses de 30 mg et 60 mg par jour<sup>(15)</sup>.

Les résultats préliminaires de 2 essais de phase II du CP-690,550 ont été présentés au congrès ACR 2009 : l'un en monothérapie *versus* placebo chez 384 patients et l'autre en

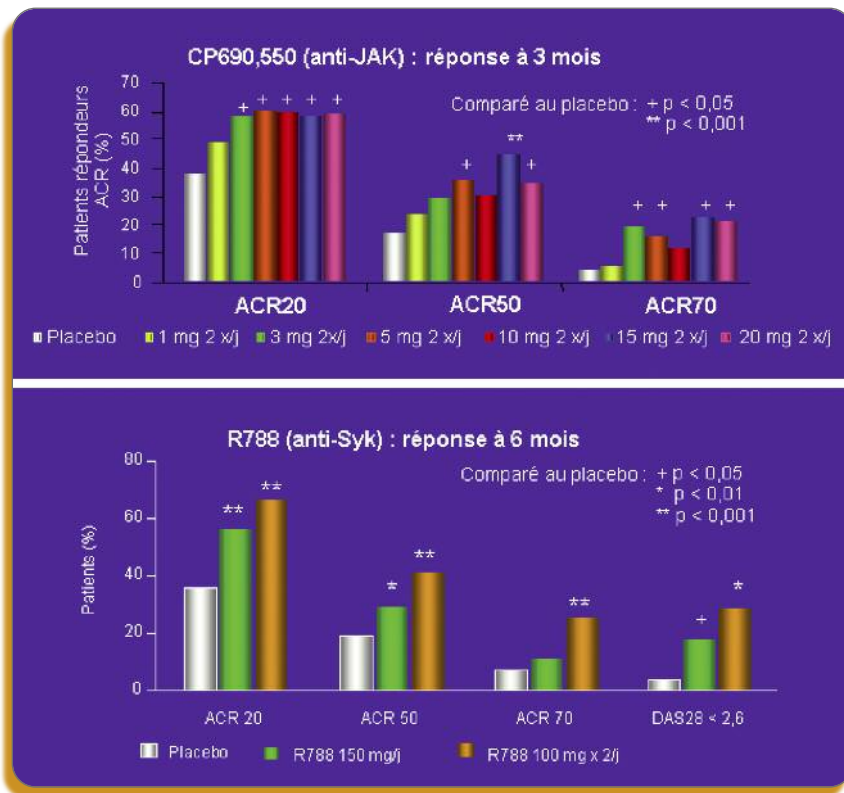


Figure 6 : Réponses ACR 20/50/70 à 3 mois de CP 690,550 (anti-JAK) et à 6 mois de R788 (anti-Syk).

association avec le MTX versus MTX seul chez 507 malades, avec dans les 2 cas une efficacité significative (surtout avec la posologie de 30 mg/jour) sur les critères de réponse ACR20, 50 et 70, et une bonne tolérance clinique<sup>(16)</sup> (Figure 6). Les effets secondaires recensés sont essentiellement des infections urinaires, une diarrhée et des céphalées ou encore une augmentation du taux de LDL et HDL cholestérol et de la créatininémie. Cinq cas d'infections sévères chez les patients traités par anti-JAK ont été rapportés dans chacun des 2 essais.

### ■ Cibles thérapeutiques des voies MAPK

L'inhibiteur de MEK1, le PD184352, permet de diminuer l'inflammation clinique, biologique et la destruction cartilagineuse dans un modèle d'arthrite au collagène<sup>(17)</sup>. De même, l'administration préventive de FR180204, un inhibiteur de ERK, permet d'atténuer le développement d'arthrite au collagène en agissant sur les réponses T et B<sup>(18)</sup>. Des inhibiteurs de la MAPK p38 (RO4399247 et AVE8677) ont été essayés avec succès chez la souris transgénique pour TNF en diminuant les signes d'arthrite<sup>(19)</sup>.

Le VX-702, inhibiteur de la MAPK p38, a récemment fait l'objet de 2 essais cliniques randomisés contrôlés de 12 semaines dans le traitement de la PR. Dans l'étude VeRA, 313 patients ont été inclus recevant soit 2 prises quotidiennes de VX-702 soit le placebo. Dans l'étude 304, 117 patients ont été inclus recevant soit une dose quotidienne de VX-702 en association au MTX, soit 2 prises hebdomadaires de VX-702 en association au MTX, soit le placebo. Aucun de ces schémas thérapeutiques n'a permis de montrer une amélioration statistiquement significative de la réponse ACR 20 chez les patients traités par VX-702 versus placebo<sup>(20)</sup>. Dans l'étude VeRA, le nombre d'infections sévères était plus important dans les groupes traités par VX-702 que dans le groupe placebo (2.4 % vs 0 %), mais ce n'était pas le cas dans l'étude 304 (2.6 % vs 4.9 %). De plus, si la CRP baissait rapidement au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement, elle revenait à son niveau initial au cours de la 4<sup>ème</sup> semaine. L'inhibition de la MAPK p38 ne semblait donc pas constituer une voie prometteuse dans le traitement de la PR et le développement de ces inhibiteurs a donc été arrêté.

D'autres inhibiteurs des MAPK ciblant JNK et Ras sont en cours d'évaluation.

### ■ Inhibition de Syk

Un essai contrôlé randomisé publié en 2008<sup>(21)</sup> a comparé au placebo 3 posologies différentes (50, 100 et 150 mg x 2/jour) de R788, un inhibiteur oral de Syk, chez 189 patients atteints d'une PR réfractaire à un traitement par MTX. A 12 semaines, la réponse ACR20 était significativement plus importante chez les patients traités par R788 aux 2 doses les plus fortes (300 mg/jour : 65 % ; 200 mg/jour : 72 % ; 100 mg/jour : 38 % placebo : 32 %). Il en était de même des réponses ACR50 (49 % et 57 % versus 19 % et 17 %) et ACR70 (33 % et 40 % versus 4 % et 2 %). L'efficacité clinique était notée dès la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement. Les principaux effets secondaires étaient les troubles digestifs (diarrhée) et la neutropénie.

Les résultats de 2 autres études de phase II du R788 dans la PR ont été présentés à l'ACR 2009. La 1<sup>ère</sup><sup>(22)</sup>, contrôlée versus placebo, a randomisé 457 patients, âgés en moyenne de 52 ans, atteints d'une PR évoluant en moyenne depuis 9 ans et insuffisamment répondeurs au MTX, en 3 groupes (R788 150 mg/jour + MTX, R788 200 mg/jour + MTX, et placebo + MTX). A 6 mois, les pourcentages de répondeurs s'avéraient plus

élevés dans les groupes R788 que dans le groupe placebo (**Figure 6**) et la réponse meilleure chez les malades naïfs de biothérapie (pourcentage de répondeurs ACR20 à 200 mg/jour = 71% versus 43%). La seconde <sup>(23)</sup> a évalué versus placebo (n = 73) l'efficacité et la tolérance du même R788 (200 mg/jour ; n = 146) dans une population différente, constituée de malades en échec de traitement biologique (anti-TNF, abatacept, rituximab ou anakinra ; au moins 3 mois d'exposition) et poursuivant à posologie stable le même traitement de fond. Les pourcentages de réponse ACR20 (critère principal) des 2 groupes ne différaient pas de façon significative ; en revanche, était observée une amélioration des paramètres biologiques et des critères IRM de synovite (mais pas d'érosions ni d'ostéite). Quant au profil de tolérance, il était comparable à celui de l'étude initiale.

## Conclusion

En conclusion, l'efficacité des biothérapies actuelles a montré qu'il était possible de ralentir un processus pathologique en empêchant une cytokine d'agir ou en agissant sur les lymphocytes. La mise en évidence ces dernières années de voies de signalisation intracellulaire dans la PR ouvre la porte à de nouvelles cibles encore plus puissantes puisqu'il s'agit de voies communes à plusieurs cytokines pro-inflammatoires. Des inhibiteurs pharmacologiques sont en essais cliniques dans le traitement de la PR, et notamment les inhibiteurs de Jak et de Syk. Le principal avantage de ces traitements est la facilité de leur synthèse, de leur mode d'administration et surtout leur moindre coût comparé aux biothérapies. Ces traitements pourraient donc être plus facilement accessibles que les agents biologiques, en particulier pour des patients ou des pays avec des difficultés économiques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Morel J, Berenbaum F. Signal transduction pathways : new targets for treating rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2004 ; 71 : 503-10.
- Walker JG, Ahern MJ, Coleman M, et coll. Changes in synovial tissue Jak-STAT expression in rheumatoid arthritis in response to successful DMARD treatment. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1558-64.
- Isomäki P, Alanrää T, Isohanni P, et coll. The expression of SOCS is altered in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1538-46.
- Veenbergen S, Bennis MB, de Hooge ASK, et coll. Splenic suppressor of cytokine signaling 3 transgene expression affects T cell responses and prevents development of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3742-52.
- Schett G, Zwerina J, Firestein G. The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 909-16.
- Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB : a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 7-11.
- Schopf L, Savinainen A, Anderson K, et coll. IKKbeta inhibition protects against bone and cartilage destruction in a rat model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3163-73.
- Feldmann M, Andreaskos E, Smith C, et coll. Is NF-kappaB a useful therapeutic target in rheumatoid arthritis ? *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 Suppl 2 : ii13-8.
- Tomita T, Takeuchi E, Tomita N, et coll. Suppressed severity of collagen-induced arthritis by in vivo transfection of nuclear factor kappaB decoy oligodeoxynucleotides as a gene therapy. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2532-42.
- Roymans D, Slegers H. Phosphatidylinositol 3-kinases in tumor progression. *Eur J Biochem* 2001 ; 268 : 487-98.
- Singh K, Colmegna I, He X, Weyand CM, Goronzy JJ. Synovial cell stimulation by the LFA-1-intercellular adhesion molecule-2-Ezrin-Akt pathway in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2008 ; 180 : 1971-8.
- Camps M, Rückle T, Ji H, et coll. Blockade of PI3Kgamma suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis. *Nat Med* 2005 ; 11 : 936-43.
- Wang C, Shiao A, Chen S, et coll. Amelioration of collagen-induced arthritis in rats by adenovirus-mediated PTEN gene transfer. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1650-6.
- Cha H, Boyle DL, Inoue T, et coll. A novel spleen tyrosine kinase inhibitor blocks c-Jun N-terminal kinase-mediated gene expression in synovial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 ; 317 : 571-8.
- Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et coll. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis : Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1895-905.
- Fleischmann RM, Genovese MC, Gruben D, et coll. Safety and Efficacy After 24 Week (wk) Dosing of the Oral JAK Inhibitor CP-690,550 (CP) as Monotherapy in Patients (pts) with Active Rheumatoid Arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (suppl 10) : 1924.
- Thiel MJ, Schaefer CJ, Lesch ME, et al. Central role of the MEK/ERK MAP kinase pathway in a mouse model of rheumatoid arthritis : potential proinflammatory mechanisms. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 3347-57.
- Ohori M, Takeuchi M, Maruki R, Nakajima H, Miyake H. FR180204, a novel and selective inhibitor of extracellular signal-regulated kinase, ameliorates collagen-induced arthritis in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2007 ; 374 : 311-6.
- Zwerina J, Hayer S, Redlich K, et coll. Activation of p38 MAPK is a key step in tumor necrosis factor-mediated inflammatory bone destruction. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 463-72.
- Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT. Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis : results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1232-41.
- Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, et coll. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor : a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3309-18.
- Weinblatt M, Genovese MC, Genovese MC, Grossbard E, Magilav D. Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) with An Oral Syk Kinase Inhibitor : A 6 Month Randomized Placebo Controlled Phase 2b Study in Patients with Active RA On Chronic Methotrexate. *ACR meeting. Philadelphia* 2009 : LB2.
- Genovese MC, Genovese MC, Peterfy C, Magilav D. An oral Syk Kinase Inhibitor in the Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) : A 3 Month Randomized Placebo Controlled Phase 2 Study in Patients with Active RA Who Have Failed Biologic Agents. *ACR meeting. Philadelphia* 2009 : LB3.

# Voies de signalisation intra-cellulaires dans l'arthrose

ODILE GABAY

*Cartilage Biology and Orthopedic Branch, Cartilage Molecular Genetic Group, National Institute of Health (NIH), National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), Bethesda, MD, 20892, USA*

## résumé

L'arthrose résulte d'un déséquilibre entre anabolisme et catabolisme du cartilage au profit du catabolisme. L'homéostasie du cartilage normal est un équilibre entre les voies de signalisation de l'anabolisme (BMPs et Smads) et du catabolisme (IL-1, stress mécanique au travers des intégrines et apoptose). Lorsque l'équilibre est rompu, les voies du catabolisme entraînent la transcription de gènes délétères pour le cartilage, comme les métalloprotéases et les médiateurs inflammatoires, ou bien la mort programmée des chondrocytes, qui aboutissent à la dégradation du cartilage observée dans l'arthrose. Ces signaux empruntent principalement les voies de NF- $\kappa$ B, des MAPKinases ERK1/2, JNK et p38 et de l'apoptose. Le système Wnt/ $\beta$ -caténine semble également impliqué dans la pathogénie de l'arthrose.

## mots-clés

Signalisation intracellulaire  
Arthrose  
NF- $\kappa$ B  
MAPKinases  
Apoptose

L'arthrose est classée dans les affections dégénératives inflammatoires. Plutôt que de parler d'arthrose, de nombreux auteurs préfèrent parler de syndromes arthrosiques, dans la mesure où l'arthrose peut être idiopathique (primitive) ou secondaire à de nombreux facteurs (traumatiques, métaboliques, congénitaux...). L'arthrose touche essentiellement les articulations portantes, genoux et hanches, mais également la main, le rachis, l'épaule, la cheville, le pied. Du point de vue anatomo-pathologique, elle est caractérisée par la perte progressive du cartilage articulaire, pouvant conduire à la mise à nu de l'os sous-chondral. L'unique type cellulaire du cartilage est le chondrocyte qui synthétise la matrice extra-cellulaire qui l'entoure. Lorsqu'une rupture de l'homéostasie survient dans ce tissu, les signaux biochimiques sont transmis au travers de la cellule jusqu'au noyau afin de réguler la transcription des gènes.

Nous allons aborder ici toutes les voies de signalisation qui sont impliquées dans la destruction de la matrice extracellulaire et donc dans la dégénérescence du cartilage dans la maladie arthrosique.

## Voies de signalisation dans le chondrocyte

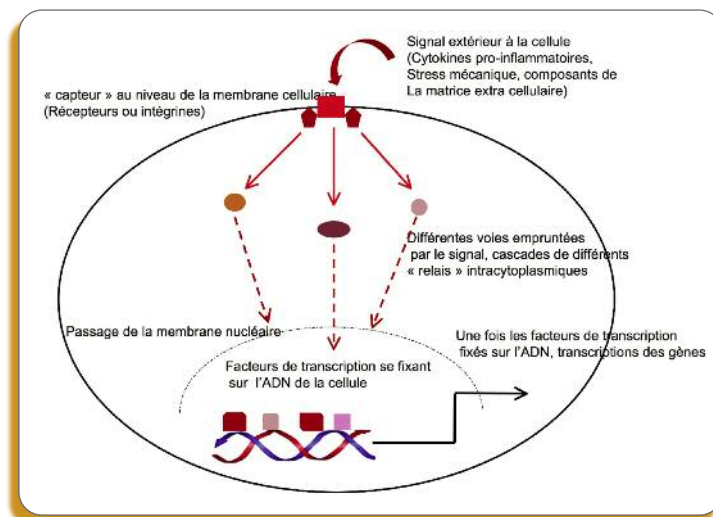


Figure 1 : Schéma d'une voie de signalisation



Une voie de signalisation est constituée par l'ensemble des événements biochimiques qui permet à des signaux extérieurs à la cellule, par l'intermédiaire de récepteurs situés sur la membrane, de se propager jusqu'au noyau et d'enclencher la transcription de gènes qui vont répondre à ces signaux extérieurs (Figure 1).

Lorsque le cartilage est normal, les voies anaboliques, la voie des Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), et cataboliques, la voie de l'Interleukine-1 (IL-1), sont en équilibre (Figure 2).

L'arthrose est le résultat d'une rupture de l'homéostasie du cartilage en faveur du catabolisme (Figure 3). Plusieurs voies de signalisation vont être impliquées : l'IL-1 fonctionne à travers les 3 voies des MAPKines (Mitogen Activated Protein kinase), ERK (Extra-cellular signal Regulated Kinase), p38 et JNK (Jun terminal kinase), ainsi qu'à travers la voie NF- $\kappa$ B (Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells) (Figures 4, 5).

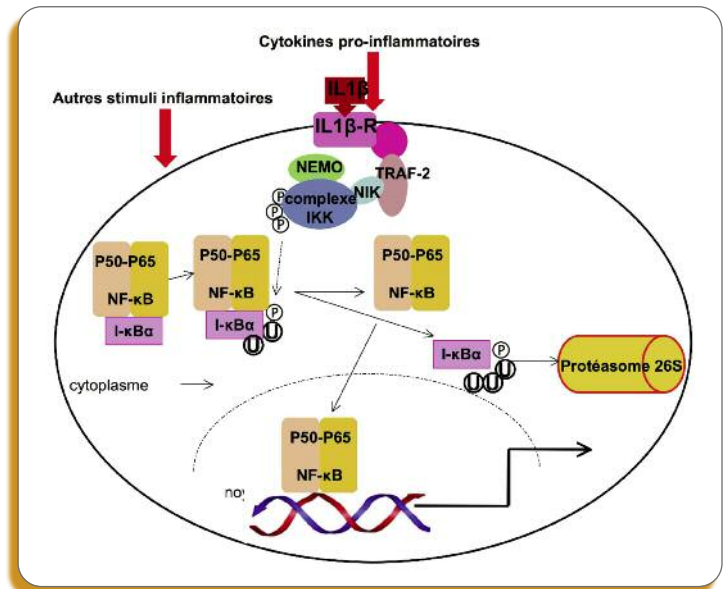


Figure 4 : Voie NF- $\kappa$ B

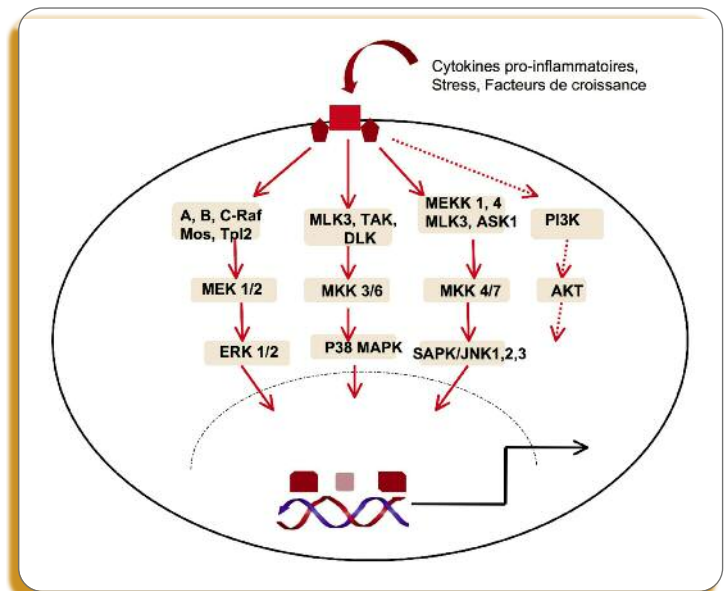


Figure 5 : Voie des MAPKines

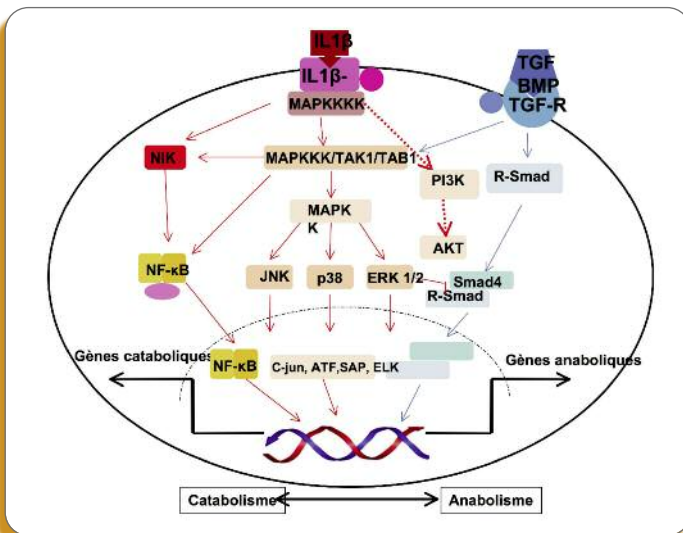


Figure 2 : Schéma de l'équilibre entre anabolisme et catabolisme dans le chondrocyte

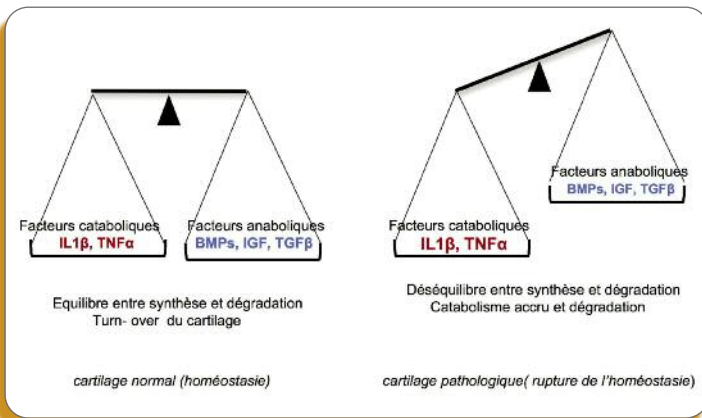


Figure 3 : Schéma de l'homéostasie du cartilage et de la rupture de celle-ci

Le stress mécanique semble emprunter les voies ERK, JNK et p38, et la voie NF- $\kappa$ B au travers des intégrines fixées sur la membrane du chondrocyte (Figure 6). L'apoptose est également un acteur dans la pathogénie de l'arthrose.

La voie de signalisation de l'apoptose est une voie différente impliquant les récepteurs de mort cellulaire (FAS, TNF, IGF-R) ainsi que la cascade des caspases (Figure 7).

Enfin, la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine semble également être impliquée dans l'arthrose (Figure 8).



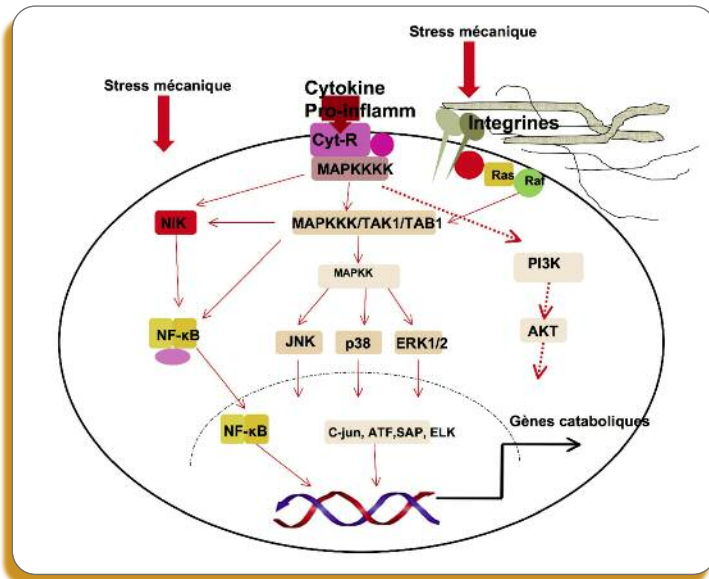


Figure 6 : Les voies de signalisation inflammatoires (+stress mécanique)

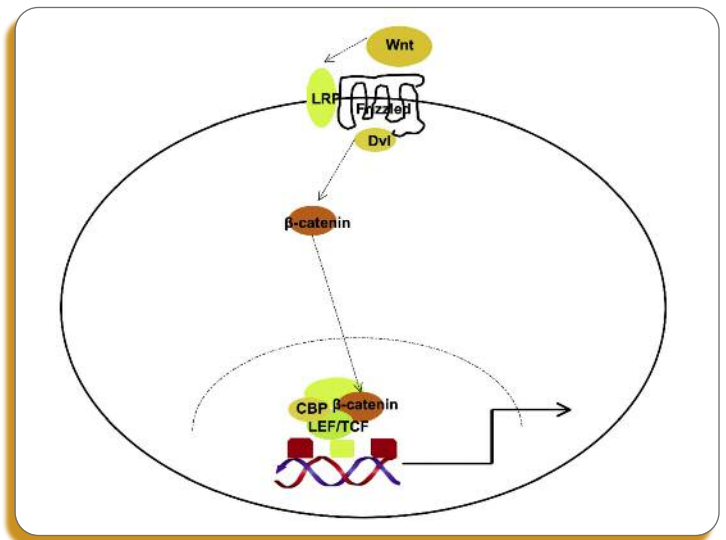


Figure 8 : Voie Wnt/beta-Catenin

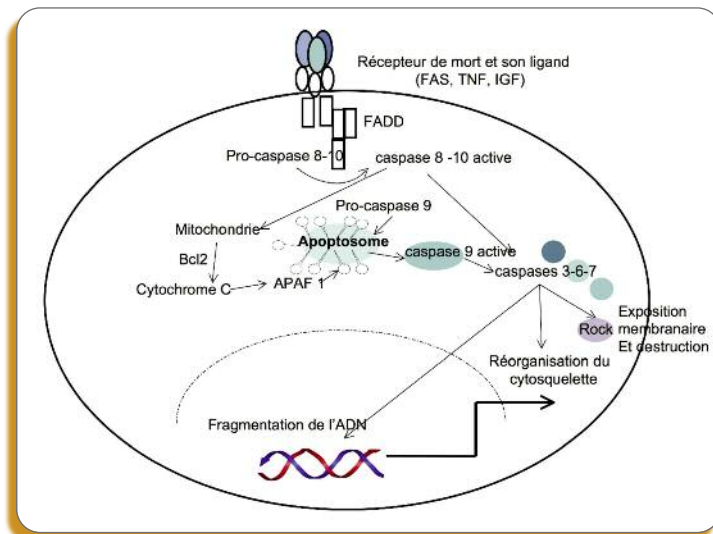


Figure 7 : Voies de signalisation de l'Apoptose

## L'homéostasie du cartilage

L'homéostasie de la matrice extracellulaire est le résultat d'une compétition entre l'expression des gènes anaboliques ou cataboliques. De plus, il existe de nombreux « cross-talk » intracellulaires entre ces 2 voies de signalisation qui sont très intriquées l'une dans l'autre.

La matrice extracellulaire est le principal composant du cartilage. Le chondrocyte, seul type cellulaire, y est responsable

de l'homéostasie. La matrice est formée principalement de 2 composés qui définissent ses propriétés mécano-physiques : le réseau de collagène (composé de collagènes de type III, IX et XI) et les protéoglycanes, dont le principal est l'aggrécane. Ces 2 composés sont capables de répartir la pression mécanique imposée à certaines zones localisées. En plus de ces propriétés physiques, la matrice représente le micro-environnement du chondrocyte.

Le cartilage donne l'impression d'un tissu plus ou moins élastique ; il présente cependant un turn-over très lent. Dans le cartilage articulaire normal adulte, il existe un équilibre entre anabolisme et catabolisme. Pour autant, du fait des activités enzymatiques et du stress mécanique imposé à l'articulation, des lésions moléculaires surviennent toujours. Si le catabolisme devient plus important que les activités anaboliques, la matrice dégénère et le cartilage articulaire est lésé. C'est ce qui se produit dans la maladie arthrosique<sup>(1)</sup>.

Les BMPs sont considérées comme les facteurs anaboliques les plus importants pour le cartilage articulaire. Elles appartiennent à la superfamille du TGF-β. Elles jouent un rôle prépondérant dans l'homéostasie du cartilage de l'articulation adulte. Cependant, il n'est pas clair aujourd'hui lesquelles sont impliquées dans le cartilage normal ou arthrosique. Il semble que BMP-2 et BMP-7 soient les principales. Les récepteurs des BMPs (ou BMP receptors) et les R-Smads (receptor associated Smad 1, 5 et 8) constituent, avec d'autres membres de la famille Smad (Figure 2), les principaux composants de la voie de signalisation des BMPs.

L'IL-1β est la principale cytokine pro-inflammatoire impliquée dans l'arthrose. Elle diminue l'activité anabolique et augmente

l'activité catabolique dans le chondrocyte. Les travaux de Mary Goldring sur le rôle prééminent de cette cytokine pro-inflammatoire ont éclairé son implication dans la pathogénie de l'arthrose<sup>(2, 3)</sup>. Le chondrocyte possède de nombreux récepteurs à l'IL-1 sur sa membrane et des récepteurs au TNF $\alpha$ . Alors que l'IL1 active les 4 voies (ERK, JNK, p38 et NF- $\kappa$ B), la régulation de gènes spécifiques implique seulement 1 seule des voies (prépondérance particulière d'ERK pour l'induction d'autres cytokines comme l'IL-6), alors que l'ensemble ERK plus NF- $\kappa$ B semble important pour réguler le collagène de type II et MMP-1 et -13 (Matrix métalloprotéinases 1 et 13).

Dans le cartilage normal homéostatique, il existe des « cross-talk » intracellulaires entre les voies de signalisation des BMPs et de l'IL-1. Ainsi, bien qu'elles paraissent séparées, les 2 voies BMP et IL-1 sont donc interconnectées.

## Quelles sont les voies de signalisation intra-cellulaires impliquées dans l'arthrose ?

Le déséquilibre observé dans l'arthrose est le résultat d'une activation des cellules de l'articulation par des médiateurs inflammatoires, des composants de la matrice extracellulaire ou par un stress mécanique. Ces médiateurs agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la membrane des cellules qui transmettent les signaux jusqu'au noyau, et activent la transcription de gènes de l'inflammation ou de métalloprotéinases<sup>(4)</sup>.

### ■ Inflammation : les voies NF- $\kappa$ B et MAPKinases, ERK 1/2, p38, JNK Kinases

▶▶▶▶

#### La voie NF- $\kappa$ B

La voie NF- $\kappa$ B est la principale des voies activées par l'inflammation<sup>(5)</sup>. Nuclear Factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), facteur de transcription nucléaire, a été identifié pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1986 par Sen et Baltimore<sup>(6)</sup>. Comme son nom l'indique, il s'agit d'un facteur nucléaire qui se lie à un élément enhancer de la chaîne légère kappa du gène de l'immunoglobuline, dans les lymphocytes B. D'abord considéré comme un facteur de transcription des cellules B, NF- $\kappa$ B est aujourd'hui connu comme une famille de protéines ubiquitaires.

Les inhibiteurs variés de NF- $\kappa$ B sont I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\gamma$ , I $\kappa$ B $\epsilon$ , Bcl-3, pp40 ; p100 peut également avoir la fonction de retenir les unités NF- $\kappa$ B dans le cytoplasme.

La forme de NF- $\kappa$ B la plus commune et la mieux comprise consiste en un hétérodimère p50-p65 lié à I $\kappa$ B $\alpha$ . I $\kappa$ B $\alpha$  médie une expression génique transitoire alors que I $\kappa$ B $\beta$  médie une

réponse persistante. Les protéines I $\kappa$ B sont exprimées de façon tissu-spécifique. Elles se lient au dimère NF- $\kappa$ B et bloquent par encombrement stérique la fonction de leur séquence de localisation nucléaire, causant leur rétention dans le cytoplasme. La plupart des agents activant la voie NF- $\kappa$ B médient la dégradation d'I $\kappa$ B induite par sa phosphorylation. Certaines des Kinases I $\kappa$ B (IKKs) ont été identifiées. Une fois qu'elles sont phosphorylées, les protéines I $\kappa$ B qui sont encore liées à NF- $\kappa$ B, vont presque immédiatement être poly-ubiquitinisées. Après ubiquitination, les protéines I $\kappa$ B sont dégradées dans le protéasome 26S, tandis que les dimères NF- $\kappa$ B sont relargués et transloquent dans le noyau<sup>(7)</sup>.

NF- $\kappa$ B est activé par divers stimuli, et notamment par les cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) et le stress physique ou chimique. L'activation de NF- $\kappa$ B est hautement complexe et peut faire intervenir des douzaines de kinases, comme la protéine PKC.

L'activation de la voie NF- $\kappa$ B est impliquée dans un grand nombre de maladies : cancer, diabète, maladies auto-immunes, asthme et arthrites. L'activation anormale de l'expression de NF- $\kappa$ B est donc clairement associée à une grande variété de conditions pathologiques<sup>(8)</sup> (Figure 4).

▶▶▶▶

#### La voie des MAPKinases

La voie des MAPKinases est la seconde des 2 grandes voies pro-inflammatoires. Elle est extrêmement complexe et possède une multitude de variations de la transmission du signal. Cette variation dépend de l'état de la cellule et va impliquer des kinases différentes<sup>(9)</sup>. Schématiquement, la transmission du signal inflammatoire par cette voie peut être résumée de la façon suivante : la fixation de la cytokine sur son récepteur, suivie par l'activation de TAK1, entraîne la phosphorylation en cascade de diverses Kinases ; phosphorylation des MAPKKs (MEK1/2, MKK3/6,4/7) par les MAPKKKs (TAK, RAF, MEKK), phosphorylation des MAPKinases par les MAPKKs ; le complexe MAPKinase est composé de C-Jun N-terminal Kinase (JNK), Extracellular signal related kinase 1/2 ou p44/42 MAPK (ERK1/2) et p38 MAP-Kinase.

Ces 3 voies MAPKinases peuvent être activées par l'IL-1 $\beta$  dans le chondrocyte. Il a également été montré qu'un stress mécanique active certaines de ces 3 voies. Les voies JNK et p38 MAPKinase sont impliquées dans l'activation de MMP-3, alors que l'expression de MMP-1 est médiée par les voies p38 et ERK (Figures 5, 6).

### ■ Apoptose : FAS, TNF, IGF-1 et récepteurs de mort

L'apoptose est la mort programmée de la cellule. Dans le cartilage, lorsque le nombre de cellules diminue, la régulation de la matrice extracellulaire est perturbée. Le cartilage arthrosique présente un taux d'apoptose plus élevé que le cartilage sain.

Les récepteurs de mort situés sur la membrane du chondrocyte sont les récepteurs au TNF, à l'IGF-1 et de FAS, ainsi qu'à certaines hormones. Lorsque le ligand se fixe sur son récepteur ligand-R, celui-ci recrute une protéine appelée ligand-R associated death domain. Cette protéine engendre une cascade de signaux dans le cytoplasme de la cellule. Certaines pro-caspases<sup>(8-10)</sup> sont activées par des enzymes et activent d'autres caspases. Pro-caspase 9 se lie à APAF1 afin de former un complexe enzymatique actif, l'apoptosome, et d'activer alors les caspases 3-6-7, qui sont les caspases effectives. Ces dernières vont permettre une réorganisation du cytosquelette, la fragmentation de l'ADN génomique et l'exposition de la membrane à la phosphatidylsérine qui va la désorganiser. Le phénomène de l'apoptose est beaucoup plus complexe et la voie NF- $\kappa$ B y joue également un rôle.

Comme le montrent les recherches actuelles, la résolution de l'inflammation semble être liée à l'apoptose des cellules. Le processus est synchronisé par un réseau interconnecté de voies de signalisation qui modulent les réponses inflammatoires (10) (Figure 7).

### ■ Voie Wnt-beta-caténine

La voie Wnt/ $\beta$ -caténine est impliquée dans la formation et le développement de l'articulation lors de la squelettogénèse. La biologie, et en particulier la mécano-biologie du cartilage articulaire et de l'os sous-chondral, sont d'une importance clef dans le processus arthrosique.

La voie de signalisation Wnt semble être une voie pivot car récemment impliquée dans la réponse du cartilage à des lésions mécaniques, et également associée au catabolisme de la matrice du cartilage post-natal, à la dé-différenciation des chondrocytes articulaires et à l'inhibition de l'apoptose des chondrocytes.

Les différents données *in vivo* et *in vitro* montrent que l'activation de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine induit la reprogrammation des chondrocytes articulaires à travers le catabolisme ou la perte de phénotype stable, accompagnée

d'une perte conséquente de structure tissulaire et de fonction<sup>(11)</sup>.

L'étude plus récente de 86 gènes menée par Velasco et coll. chez des patients souffrant de fracture de hanche et d'une arthrose de hanche ou de genou montre une augmentation de 7 gènes dans les échantillons osseux et confirme l'activation de la voie de signalisation Wnt. L'augmentation de ces gènes au travers de la voie Wnt suggère leur implication dans la déformation du cartilage<sup>(12)</sup> (Figure 8).

## Conclusion

Les voies de signalisation sont depuis quelques années l'objet des grands domaines de recherche. Elles représentent des cibles thérapeutiques importantes et l'inhibition de certains facteurs pourrait apporter des solutions afin de traiter l'arthrose. Cependant, les régulations et les cross-talk, et la complexité de ces voies de signalisation rendent la mise au point de ces inhibiteurs difficile. ■

### ►►►► Que retenir

Dans la maladie arthrosique, la dégénérescence du cartilage est sous le contrôle des métalloprotéases. Les gènes de ces enzymes sont transcrits après la transmission d'un signal spécifique envoyé à la cellule et acheminé jusqu'au noyau par une cascade de signalisation intra-cellulaire. Les voies de signalisation de l'inflammation, la voie NF- $\kappa$ B et des MAPKines (p38, ERK, JNK) sont fortement impliquées. La voie de l'apoptose et des caspases est également un acteur de la dégradation du cartilage dans l'arthrose. Enfin, la voie Wnt/ $\beta$ -caténine semble également participer à cette dégradation pathologique au travers de l'os sous-chondral.

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Aigner T, Soeder S, Haag J. IL-1 $\beta$  and BMPs-interactive players of cartilage matrix degradation and regeneration. *Eur Cell Mater* 2006 ; 12 : 49-56 ; discussion 56.
2. Goldring MB. The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis : lessons from animal models. *Connect Tissue Res* 1999 ; 40 : 1-11.
3. Goldring MB. Osteoarthritis and cartilage : the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2000 ; 2 : 459-65.
4. Berenbaum F. Signaling transduction : target in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004 ; 16 : 616-22.
5. Roman-Blas JA, Jimenez SA. NF-kappaB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006 ; 14 : 839-48.
6. Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986 ; 47 : 921-8.
7. Karin M. How NF-kappaB is activated : the role of the IkappaB kinase (IKK) complex. *Oncogene* 1999 ; 18 : 6867-74.
8. Aggarwal S, Ichikawa H, Takada Y, Sandur SK, Shishodia S, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates expression of cell proliferation and antiapoptotic and metastatic gene products through suppression of IkappaB kinase and Akt activation. *Mol Pharmacol* 2006 ; 69 : 195-206.
9. Rannou F, Corvol M-T, Berenbaum F. Cartilage breakdown in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2004 ; 73 : 29-36.
10. Hallett JM, Leitch AE, Riley NA, Duffin R, Haslett C, Rossi AG. Novel pharmacological strategies for driving inflammatory cell apoptosis and enhancing the resolution of inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2008 ; 29 : 250-7.
11. Luyten FP, Tylzanowski P, Lories RJ. Wnt signaling and osteoarthritis. *Bone* 2009 ; 44 : 522-7.
12. Velasco J, Zarrabeitia MT, Prieto JR, et coll. Wnt pathway genes in osteoporosis and osteoarthritis : differential expression and genetic association study. *Osteoporos Int* 21 : 109-18.

## Auto-évaluation

### Réponses au test de lecture

## LES VOIES DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRE

### Réponses :

**1 : Réponses exactes : A, B, C et D.**

**Commentaires :** en réponse au TNF $\alpha$ , l'activation de la voie NF- $\kappa$ B induit la synthèse et la sécrétion de différentes cytokines pro-inflammatoires. L'activité NF- $\kappa$ B est régulée à 2 niveaux : un rétrocontrôle négatif et des modifications post-traductionnelles ; le premier repose sur la resynthèse d'I $\kappa$ B $\alpha$  et l'expression de la protéine A20, les secondes sur la phosphorylation des protéines Rel. NF- $\kappa$ B est libéré dans le cytoplasme puis pénètre dans le noyau où il active les gènes cibles. La signalisation NF- $\kappa$ B se fait à travers 2 voies dites classique et alternative en fait couplées.

**2 : Réponses exactes : A, B, D et E.**

**Commentaires :** les 2 voies des MAPKs et JAK/STATs jouent effectivement un rôle dans la prolifération cellulaire, l'apoptose et la régulation génique. La MAP2K active une MAP kinase par le biais de la phosphorylation de ses résidus sérine et thréonine, les JAK/STATs exercent une activité tyrosine kinase, et donc les 2 voies impliquent des mécanismes de phosphorylation.

**3 : Réponses exactes : A et C.**

**Commentaires :** plusieurs essais contrôlés montrent l'efficacité à court terme (absence de données structurales) des anti-JAK (CP-690,550) et des anti-Syk (R788) dans la PR. Deux essais évaluant le VX-702 versus placebo ne permettent pas de retenir l'intérêt de l'inhibition de MAPK p38 dans cette indication. Certaines constatations impliquent les voies de la PI3-kinase et de NF $\kappa$ B dans la pathogénie de la PR et différents modèles animaux suggèrent l'intérêt de leur inhibition, mais nous ne disposons d'aucune donnée chez l'homme.

**4 : Réponses exactes : B, D et E.**

**Commentaires :** le PTEN et les SOCS étant des inhibiteurs naturels des voies de signalisation de la PR, il serait plus logique d'envisager de les activer. Comme le montre l'étude de différents modèles animaux, l'inhibition de NF $\kappa$ B, Ras et de la PI-3 kinase pourrait s'avérer bénéfique dans la PR.

**5 : Réponses exactes : A, B et F.**

**Commentaires :** la voie de signalisation NF- $\kappa$ B est considérée comme la voie majeure de l'inflammation dans le chondrocyte ; le complexe protéique NF- $\kappa$ B est composé de la protéine I- $\kappa$ B et d'un hétérodimère, généralement formé par les sous-unités p50-p65, complexés dans le cytoplasme du chondrocyte sous forme inactive ; lorsque la voie NF- $\kappa$ B est activée par un signal, la sous-unité I- $\kappa$ B est phosphorylée, se détache de l'hétérodimère, puis est ubiquitinisée et dégradée dans le protéasome ; l'hétérodimère libéré peut transloquer au niveau du noyau de la cellule et se fixer sur un fragment d'ADN ; cette fixation permet la transcription de gènes de l'inflammation et de médiateurs inflammatoires. La voie de signalisation de l'apoptose passe par les récepteurs de mort, sur lesquels viennent se fixer différents ligands, comme l'IGF-1, le TNF $\alpha$  et FAS ; ces récepteurs activent une cascade de caspases, ainsi que l'apoptosome qui permet d'activer les caspases finales qui déstabilisent la membrane cellulaire, fragmentent l'ADN et réorganisent le cytosquelette, résultant en une dégradation totale de la cellule. Les 3 voies MAPKines (ERK1/2, p38MAPK et JNK) peuvent être activées dans le chondrocyte par l'IL-1 $\beta$ , principale cytokine pro-inflammatoire impliquée dans l'arthrose, et par le stress mécanique. L'effet de ce dernier ne se limite donc pas à la matrice et active les 2 voies principales de l'inflammation dans le chondrocyte (NF- $\kappa$ B et MAPKines) via les intégrines membranaires. La voie Wnt/caténine participe au processus arthrosique à travers l'os sous-chondral et certains effets sur le cartilage (réponse au stress, catabolisme matriciel, dé-différenciation et inhibition de l'apoptose des chondrocytes). Il existe effectivement une interconnexion entre les voies anaboliques (BMP) et cataboliques (IL-1) du chondrocyte ; il s'agit là d'une donnée générale qui, quelle que soit la pathologie, complique l'utilisation thérapeutique éventuelle de molécules modulant les voies d'activation intracellulaire.

# Perspective d'avenir dans le traitement de l'arthrose

XAVIER CHEVALIER - Hôpital Henri Mondor, Créteil

Lorsqu'on parle de traitement de l'arthrose, notamment de traitement d'avenir, il faut savoir si on cible un traitement purement symptomatique, ou un traitement à visée structurale, l'idéal étant d'obtenir un traitement qui, bien sûr, réponde à ces deux objectifs.

De nouvelles prises en charge de la douleur voient le jour qui sont focalisées sur la modulation du seuil de déclenchement des nocicepteurs, notamment des récepteurs vanilloïdes.

Les nouveaux traitements de l'arthrose pourraient s'orienter dans trois directions.

- **La première vise à cibler**, de façon spécifique, des médiateurs de l'inflammation qui sont libérés par la synovite au cours de l'arthrose.
- **La seconde vise à cibler** l'os sous-chondral dont le métabolisme est accéléré au cours de l'arthrose.
- **La troisième vise à favoriser** la réparation du cartilage lui-même, soit en apportant localement de nouveaux lubrifiants dans l'articulation, soit en favorisant la réparation du cartilage par la thérapie cellulaire.

## Nouvelles pistes dans la prise en charge de la douleur

Parallèlement, des progrès considérables ont été faits dans les traitements de la douleur.

De très nombreux produits sont en cours d'étude visant à inhiber un certain nombre de récepteurs de la douleur. Le plus avancé est le Tanézumab qui est un anticorps anti-NGF qui a montré des résultats spectaculaires dans la gonarthrose avec des degrés de réponse antalgique jusque-là jamais obtenus.

Il faudra pour autant être vigilant sur l'incidence d'événements secondaires liés à ce traitement, notamment de dysesthésies.

## Bloquer l'inflammation synoviale

Nous avons la possibilité de thérapies ciblées dirigée contre les cytokines telles que l'IL1 ou le TNF $\alpha$ . Un premier essai randomisé contre placebo d'une injection unique intra-articulaire d'IL1-ra s'est avéré inefficace. Ce résultat négatif est confirmé par un autre essai

utilisant, cette fois-ci, un anticorps monoclonal anti IL-1 injecté par voie systémique.

Concernant les anti-TNF $\alpha$ , un essai récent par l'équipe belge de Verbruggen semble montrer des résultats intéressants dans le ralentissement de la progression radiographique de l'arthrose digitale. L'essai français (DORA) est en cours.

On peut également bloquer l'activité des enzymes et s'orienter vers une inhibition ciblée de certaines enzymes comme les agrégases. Un essai de phase 1 est en cours actuellement. On peut également bloquer d'autres médiateurs de l'inflammation comme le monoxyde d'Azote. Un essai de phase 2, 3 est en cours. Enfin, des traitements par réinjection locale de sérum autologue (Orthokine) ont fait l'objet de deux essais, dont le dernier randomisé contre placebo, montrent des résultats encourageants.

## Bloquer le renouvellement de l'os sous-chondral

Partant de ce principe, différents travaux chez l'animal ont montré des résultats encourageants, notamment avec des calcitonines injectables. Un essai de large envergure, européenne et



américaine utilisant le Risédronate sur deux ans, ne montre pas de ralentissement de la progression radiographique de la gonarthrose. Pour autant, il faut rappeler que l'Alendronate, dans les essais de prévention des fractures vertébrales de l'ostéoporose, a démontré un ralentissement de la lombarthrose. De nouveaux traitements sont en cours d'évaluation comme le Ralénate de strontium, et peut-être demain des inhibiteurs du système RANK/RANK-LIGAND.

## Favoriser la réparation du cartilage

On peut protéger le cartilage par l'injection de lubrifiant. Ainsi, l'injection intra-articulaire de Lubricine, qui est une glycoprotéine du liquide synovial qui protège le cartilage, montre des résultats très encourageants dans des modèles expérimentaux d'arthrose.

La réparation même de cartilage peut faire appel soit à l'injection locale intra-articulaire de facteurs de croissance, soit à l'apport de cellules avec, actuellement, des greffes dites de troisième génération de chondrocytes qui ont

différents supports matriciels. L'avenir appartiendra peut-être à l'implantation de ces matrices de cellules souches.

Au total, il existe de nombreuses voies d'avenir dans le traitement de l'arthrose qui sont en cours d'exploration. L'objectif étant certainement, dans un premier temps, d'essayer de ralentir la maladie, plutôt que de la stopper.

Au total, il y a des espoirs certains et fondés pour penser que la prise en charge de l'arthrose fera, dans les années à venir, appel à des traitements ciblés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Ostéocondensation

MARIE-CHRISTINE DE VERNEJOUL

INSERM U606, Pôle ostéo-articulaire, Hôpital Lariboisière, Paris

L'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) est une éventualité bien plus rare que la déminéralisation. Pour autant, elle correspond à toute une pléiade de pathologies acquises ou héréditaires qui ouvrent de nouveaux chapitres de la biologie osseuse et identifient de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour l'ostéoporose. Elles restent cependant rares et le clinicien est plus souvent confronté à une augmentation de la DMO artéfactuelle ou à des ostéocondensations radiologiques secondaires à des pathologies malignes.

## Augmentation de la DMO mesurée par absorptiométrie biphotonique aux rayons x (dexa)

En lui appliquant en miroir le critère de l'ostéoporose et en admettant une répartition gaussienne de la DMO, une ostéocondensation pourrait être définie comme un T-score supérieur à 2.5. Dans ces conditions, elle ne s'observerait que dans moins de 1% de la population de sujets jeunes.

Cependant, à l'inverse d'une diminution, une augmentation de la DMO est souvent artéfactuelle, due parfois à des calcifications aortiques ou plus souvent à une arthrose rachidienne. La discordance entre les DMO au rachis et au col rend aisé le diagnostic de ces

« fausses » ostéoscléroses. Au rachis lombaire, le Z-score était supérieur à 2.5 et le T-score à 1 chez environ 10% à 15% des 500 femmes âgées de plus de 60 ans de notre cohorte « Viggos » alors que, au col du fémur, le même Z-score ne dépassait 2.5 que chez seulement 3% des sujets âgés de plus de 60 ans.

Des valeurs de DMO élevées (Z-score > 3) au col du fémur et au rachis doivent conduire, surtout si elles s'accompagnent de manifestations cliniques et/ou évolutives, à faire pratiquer des radiographies du bassin, et donc éventuellement à considérer l'ensemble des causes d'ostéocondensation détaillées dans le **tableau 1**.

Pour terminer ce chapitre sur DEXA et ostéocondensation, il faut souligner que la mesure de la DMO peut être un élément qui permet de suspecter le diagnostic mais aussi une aide précieuse pour le **suivi** des pathologies héréditaires ou acquises qui comportent une augmentation de la densité osseuse.

## Diagnostic d'une ostéocondensation radiologique généralisée

Par convention, **ostéosclérose et hyperostose** réfèrent respectivement à une augmentation de densité de l'os

### MALADIES HEREDITAIRES

Ostéopétrose  
Pycnodysostose  
Déficience en anhydrase carbonique  
Dysplasie diaphysaire :  
maladie de Camurati-Engelman  
Hyperostose endostéale (syndrome de Worth)  
Maladie de Van Buchem  
Sclérostose  
Mélorhéostose  
Dysplasie cranio-diaphysaire  
Dysplasie cranio-métaphysaire  
Syndrome de Keanny- Caffey  
Syndrome tricho-osso-denteux  
Ostéopathie striée  
Ostéopoecilie

### PATHOLOGIES IATROGENES

Fluorose  
Hypervitaminose A et D  
Bisphosphonate  
Intoxication par les métaux lourds

### PATHOLOGIES MALIGNES

Lymphome  
Métastases osseuses (prostate, sein)  
Myélofibrose  
Myélome

### PATHOLOGIES METABOLIQUES

Ostéodystrophie rénale  
Ostéomalacie axiale  
Ostéoclérose associée à l'hépatite C  
Hypo- et pseudo-hypoparathyroïdie  
Maladie de Paget  
Osteonécrose  
Mastocytose  
Ostéomyélite

Tableau 1 : Ostéocondensations généralisées.

**trabéculaire et corticale.** Le diagnostic d'une augmentation de densité osseuse est souvent difficile. En l'absence d'arguments d'anamnèse pour une maladie héréditaire évidente, l'ostéocondensation secondaire à une autre pathologie, et tout d'abord à une pathologie cancéreuse primitive ou secondaire, doit être exclue. Le **tableau 1** détaille la plupart des pathologies qui peuvent induire une augmentation généralisée de la densité osseuse.

**Le bilan biologique minimum devant une ostéocondensation radiologique** devrait inclure une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation, une électrophorèse des protéines, un dosage plasmatique de la créatinine, de la calcémie, des phosphatases alcalines, des transaminases et des PSA. Il est bien sûr ensuite complété en fonction de la clinique et des premiers résultats biologiques.

Parmi les causes iatrogènes, une intoxication par le **fluor** est de loin la cause la plus fréquente. Un dosage sanguin et urinaire du fluor doit être demandé au moindre doute. Cette pathologie est cependant plus fréquente chez les insuffisants rénaux et est affirmée par un dosage du fluor osseux. Il est intéressant de noter que les intoxications fluorées induisent essentiellement une ostéosclérose et que la DXA montre dans de tels cas une densité osseuse élevée au rachis lombaire et normale, voire basse, au col du fémur.

## Les ostéocondensations héréditaires donnant des cibles thérapeutiques pour le traitement de l'ostéoporose

Les progrès effectués ces dernières années et, pour la majorité d'entre elles, l'identification des gènes impliqués, permettent aujourd'hui d'affiner le

démembrement des ostéocondensations héréditaires. Nous n'allons bien sûr pas détailler ici toutes ces pathologies rares<sup>(1)</sup>. Dans de nombreux cas, l'élucidation du gène responsable ne permet malheureusement pas de nouvelles avancées thérapeutiques pour les patients et soulève de nombreuses interrogations pathogéniques. C'est en particulier le cas de la maladie de Camurati-Engelman, une hyperostose due à une mutation du TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor beta), un facteur de croissance exprimé dans de nombreux tissus, alors que la symptomatologie de la maladie reste limitée aux os et aux muscles des cuisses<sup>(2)</sup>. Cependant, dans d'autres cas que nous allons citer, il s'est avéré que le gène muté codait pour une protéine spécifique ou très fortement exprimée uniquement dans les cellules osseuses, ce qui permet d'envisager des applications thérapeutiques dans l'ostéoporose.

### Les ostéopétroses

Parmi les maladies génétiques, le terme d'**ostéopétrose** se rapporte à une augmentation de la masse osseuse due à une **diminution de la résorption ostéoclastique**. Chez l'adulte, l'ostéopétrose la plus fréquente est la maladie d'Albers-Schonberg, que le clinicien reconnaît par l'aspect caractéristique de « vertèbre sandwich ». Elle est due à un défaut d'acidification de la matrice osseuse par l'ostéoclaste en raison d'une mutation du canal chlore 7<sup>(3)</sup>. La pycnodysostose résulte aussi d'un déficit de résorption qui relève pour sa part d'une inhibition du gène de la **cathepsine K**, indispensable à l'ostéoclaste pour dégrader la matrice. Les ostéocondensations héréditaires de l'adulte sont donc liées à un dysfonctionnement des ostéoclastes dont le nombre n'est pas diminué. Par ailleurs, ces 2 protéines sont très spécifiques de l'ostéoclaste.

Etant donné que la densité osseuse continuerait à augmenter à l'âge adulte

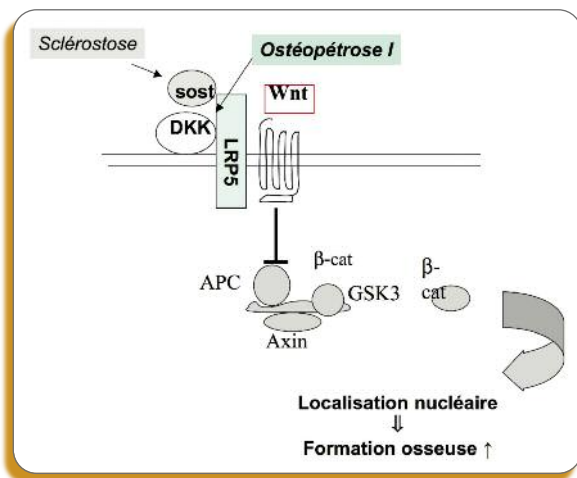


**Figure 1 :** La voie de Wnt dans les ostéoblastes et les ostéoscléroses monogéniques. La signalisation par la voie canonique de Wnt induit dans l'ostéoblaste une inhibition du complexe formé par 4 protéines (Axin, APC, GSK-3 et  $\beta$ -caténine). La  $\beta$ -caténine s'accumule dans le cytoplasme et se localise dans le noyau où elle agit comme un cofacteur qui induit la prolifération et la différenciation ostéoblastiques. LRP5 est un co-récepteur nécessaire à l'activité de Wnt sur les ostéoblastes. LRP5 est inhibé par sa liaison à DKK1 et Sost, 2 protéines inhibitrices de la voie de Wnt. Les mutations inactivatrices de Sost (maladie de van Buchen) et les mutations de LRP5 (syndrome de Worth, ostéopétrose I et « high bone mass syndrome ») qui inhibent la liaison à DKK1 induisent une augmentation de la formation osseuse et une ostéosclérose.

chez les patients atteints de ces maladies, leur formation osseuse ne serait pas diminuée et leur **balance osseuse serait positive**. Les agents thérapeutiques qui inhibent les protéines mutées dans ces pathologies héréditaires pourraient donc être des traitements intéressants pour l'ostéoporose<sup>(4)</sup>. Il est possible, sur ces bases, de formuler l'espoir qu'ils freineraient moins la formation osseuse que les thérapeutiques qui, comme les anticorps anti-RANKL ou les bisphosphonates, diminuent drastiquement le nombre d'ostéoclastes. Ces données rendent compte des essais actuels de phase III de la cathepsine K et des tentatives de développement d'un inhibiteur du canal chlore 7.

### Les ostéocondensations héréditaires dues à une augmentation de la formation osseuse

C'est le syndrome « ostéoporose-pseudogliome » (OPGG) qui a permis de découvrir l'importance de LRP5 et de la voie Wnt dans la pathogénie osseuse.



**Figure 2 :** Ostéopétrose de type I due à une mutation du gène codant pour LRP5. Condensation des corticales du fémur et du rachis cervical.

À l'inverse, 3 pathologies ostéocondensantes rares, qui partagent quelques caractéristiques radiologiques, résultent elles aussi de mutations de gènes qui interfèrent avec la voie de Wnt qui est décrite dans la **figure 1** et sa légende <sup>(5)</sup>.

▶▶▶▶

#### La maladie de Van Buchem et la sclérostéose

Le trait clinique le plus frappant de ces maladies est un agrandissement progressif et asymétrique des mâchoires qui survient durant la puberté. Les radiographies montrent un élargissement des mandibules. Une ostéosclérose affecte aussi la base du crâne, et les paralysies du nerf facial et la surdité sont fréquentes. Les os longs peuvent devenir douloureux à la pression, mais l'affection n'entraîne pas de fracture. L'épaississement de la face endostale des corticales les rend denses et homogènes et diminue la taille du canal médullaire. La sclérostéose survient essentiellement chez les afrikaners ou chez des personnes ayant des ancêtres hollandais.

Il s'agit de maladies autosomiques récessives, mais la DMO est élevée (Z-

score aux environs de + 2) chez les sujets hétérozygotes.

Une mutation inactivatrice dans le gène *SOST* est cause de la sclérostéose <sup>(6)</sup>. Le gène *SOST* code pour la **sclérostine, une protéine exprimée spécifiquement dans les ostéocytes** et qui inhibe la formation osseuse et induit l'apoptose des ostéoblastes. La maladie de Van Buchem est due à une délétion de 52 KB qui prévient la transcription de *SOST*. La sclérostine inhibe la formation osseuse principalement en inhibant la voie de Wnt de par sa liaison inhibitrice à la protéine LRP5 (**Figure 1**)

▶▶▶▶

#### L'hyperostose endostéale type Worth et les maladies proches

Trois maladies autosomiques dominantes diffèrent des précédentes par une présentation clinique plus **bénigne**, bien que certaines manifestations cliniques et les signes radiologiques (incluant des mandibules larges) puissent être identiques. Toutes se caractérisent par l'absence de fracture et l'épaississement des corticales des os longs. Il existe une ostéocondensation du squelette axial. Dans le syndrome de Worth, une métamorphose de la face survient durant l'adolescence, le front devient plat, les mandibules s'allongent et l'angle gonial diminue. Un autre signe clinique est le « torus palatinus » qui est une proéminence osseuse dans la voûte du palais. Le syndrome de Worth est dû à une mutation activatrice du gène *LRP5* <sup>(2)</sup>, également responsable du « syndrome de masse osseuse élevée » <sup>(7)</sup>. Chez les membres des familles affectées par cette 2<sup>ème</sup> maladie autosomique dominante, il existe, en l'absence de signe clinique, une

augmentation de la DMO trabéculaire et corticale (Z-score > + 5).

Finalement, l'ostéopétrose dominante de type I peut aussi être liée à une mutation du gène *LRP5* <sup>(8)</sup>. Elle se manifeste par une augmentation homogène de la masse osseuse sans bande dense et la voûte, et non la base du crâne, est dense. Il ne survient pas de fracture. Elle ne mérite donc pas le terme d'ostéopétrose, puisqu'elle est due à une augmentation de l'ostéoformation (**Figure 2**).

Toutes les mutations de LRP5 qui induisent ces maladies autosomiques dominantes sclérosantes sont localisées dans une région qui code pour la partie N-terminale de la protéine LRP5 où elle se lie à la protéine DKK1 qui, comme la sclérostine, inhibe l'activité de LRP5 (**Figure 1**). L'affinité réduite de LRP5 pour DKK1 induit une activation constitutive de la voie de Wnt et donc une augmentation de l'ostéoformation. L'activation de la voie Wnt est impliquée dans des pathologies malignes. Cependant, les affections que nous venons de décrire ne sont pas associées à une survenue plus fréquente de cancers. Par ailleurs, la sclérostine n'est exprimée que par les ostéocytes. Des essais de phase II actuellement en cours évaluent l'efficacité et la tolérance des anticorps anti-sclérostine dans le traitement de l'ostéoporose.

Pour terminer ce chapitre sur les pathologies héréditaires ostéocondensantes, il est intéressant de noter la fréquence des **fractures** dans les ostéopétroses <sup>(9)</sup> et leur absence dans l'ensemble des pathologies liées à la voie Wnt. Peut-être une inhibition trop forte de la résorption induit-elle une altération des compétences biomécaniques du squelette non observée dans les pathologies dues à une ostéoformation excessive.

### ►►►► A retenir

En pratique clinique, une ostéocondensation généralisée doit faire rechercher une pathologie maligne, métabolique ou iatrogène.

La densitométrie osseuse peut servir au suivi de ces pathologies.

Une augmentation de la DMO touchant le col du fémur et supérieure à + 3 doit faire pratiquer des radiographies du bassin.

L'identification des gènes responsables de pathologies héréditaires rares a permis la caractérisation de protéines osseuses, ostéoclastiques ou ostéocytaires, dont l'inhibition peut conduire à de nouveaux traitements de l'ostéoporose.

### RÉFÉRENCES

- 1- Whyte MP. Sclerosing bone disorders. In *Primers on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th Ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Editors, 2006 : 398-414.
- 2- Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M, et al. Camurati-Engelmann disease : review of the clinical, radiological, and molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet* 2006 ; 43 : 1-11.
- 3- Kornak U, Kasper D, Bosl MR, et al. Loss of the CIC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell* 2001 ; 104 : 205-15.
- 4- Karsdal MA, Martin TJ, Bollerslev J, Christiansen C, Henriksen K. Are nonresorbing osteoclasts sources of bone anabolic activity ? *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 487-94.
- 5- Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 1202-9.
- 6- Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, et al. Bone dysplasia sclerostenosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 577-89.
- 7- Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1513-21.
- 8- Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 763-71.
- 9- Benichou OD, Laredo JD, de Vernejoul. MCType II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg disease) : clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone* 2000 ; 26 : 87-93.

Conflits d'intérêts : aucun

# Bulletin d'abonnement

Réflexions Rhumatologiques

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

► Déductible de vos frais professionnels



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

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 63 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 100 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....  
.....  
.....

Email : .....

#### Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :



# Les tendinopathies des gestes de la vie quotidienne

BERNARD VERLHAC - Hôpital Sainte-Périne, Paris

Le terme de tendinopathie, plus général que celui de tendinite, évite de faire référence à un processus inflammatoire, qui n'est pas toujours présent. Le diagnostic clinique repose sur l'existence d'une douleur localisée à proximité d'une articulation, reproduite à la pression et limitant plus ou moins la mobilité active de l'articulation, alors que la mobilité passive est peu ou prou conservée. Les mouvements contrariés mettant en jeu le muscle supposé atteint reproduit la douleur.

Leur principale étiologie mécanique est une utilisation excessive du muscle chez les sportifs, chez le travailleur manuel, ... mais aussi lors des gestes répétés de la vie quotidienne. Autant il est souvent facile dans les 2<sup>èmes</sup> catégories de repérer le ou les gestes en cause, autant il est souvent difficile de le faire en ce qui concerne la vie quotidienne. Or ce repérage est primordial ! En effet, le traitement est tout d'abord « curatif », reposant sur différentes techniques, d'action antalgique plus ou moins rapide : infiltrations, réalisées en paratendineux dans les tendinopathies aiguës ou subaiguës à l'effet spectaculaire, AINS qui agissent en une dizaine de jours, techniques de kinésithérapie (massages transverses profonds, physiothérapie...) d'action plus lente mais bien adaptées aux formes subaiguës ou chroniques, voire attelles d'immobilisation - arme ultime - permettant la décharge temporaire et la mise au repos complet de l'articulation.

Mais il reste le versant préventif de la récurrence, reconnu indispensable dans tous les articles traitant des « tendinites » ! Il repose sur la correction de gestes techniques inadaptés, plus ou moins aisée chez le sportif, surtout si celui-ci a la chance d'avoir un entraîneur ; beaucoup moins facile chez le travailleur (lettre au médecin du travail avec étude du poste sur le plan ergonomique ...) ; et parfois extrêmement difficile chez le non sportif, non travailleur manuel...et non bricoleur. Dans ce dernier cas, le patient ne sait pas pourquoi il souffre de cette tendinopathie, il est néanmoins souvent soulagé par le traitement...mais récidive à brève ou moyenne échéance après l'arrêt thérapeutique curatif.

Il est donc indispensable de prendre du temps pour aider le patient à repérer le ou les gestes responsables. En effet, dans ce type de tendinopathie, en dehors « du gros bricolage », la douleur reste le plus souvent d'intensité modérée à moyenne, ne se produisant pas nettement lors du ou des gestes vulnérants.

Nous vous proposons de passer en revue les causes retrouvées en consultation de rhumatologie. Cette liste ne sera certainement pas complète mais le courrier des lecteurs pourra avantageusement l'enrichir... au bénéfice de nos patients. La base de la recherche est :

- d'expliquer au patient quel est le tendon en cause, quel est le (ou les

gestes) qui provoque(nt) la douleur et fait (font) perdurer la tendinopathie ;

- de passer en revue avec lui les causes les plus fréquentes de la vie quotidienne...qui correspondent peut être à son cas ;
- de proposer si possible une solution « ergonomique » pour suppléer le geste (en fait variation du geste) ... qui peut se révéler indispensable à la vie quotidienne.

## Membre supérieur

### Poignet et main



#### Ténosynovite de De Quervain

La ténosynovite de De Quervain correspond à l'atteinte des tendons abducteur et extenseur du pouce. La douleur est reproduite par la pression sur et au dessus de la styloïde radiale et la manœuvre de Finkelstein (inclinaison cubitale passive du poignet, pouce en adduction dans la paume).

Le diagnostic différentiel élimine la bursite située entre les radiaux et les muscles extenseurs du pouce, qui provoque une douleur de la face externe du poignet augmentée par les mouvements contrariés d'abduction et d'extension du pouce.

Différents gestes entraînent l'apparition de la symptomatologie :

- donner le biberon (main qui tient le biberon, et/ou main qui maintient le cou

du bébé) et/ou donner le bain à un nourrisson (main maintenant le cou) ;

- peindre au pinceau « en tirant bien la peinture » (souvent le patient s'en rend compte) ;

- cuisiner et porter de lourdes casseroles ou autres ustensiles de cuisine (pouce en extension) ;

- utilisation d'une souris d'ordinateur trop grosse pour la petite taille de la main du patient ;

- lire un gros livre en le tenant à 2 mains, feuilles tenues « en force » (Figure 1a) ;

- faire du vélo, pouce en abduction forcée sur le guidon ;

- conduire pouce en abduction forcée sur le volant.

Différentes solutions peuvent être proposées :

- main en cuillère ou au moins pouce en flexion pour maintenir le cou du nourrisson, autre main idem ;

- tenir le pinceau en fléchissant le pouce ;

- acheter des casseroles avec 2 anses, changer de souris d'ordinateur ;

- pincer les dernières pages lues ou à lire (Figure 1b) avec une pince à linge ;

- utiliser une liseuse ;

- conduire avec le pouce tenu en flexion.



Figure 1a et 1b

Remarque /anecdote: autant il est facile de penser à la cause « biberon » quand

il s'agit d'une jeune maman qui a amené son enfant à la consultation, autant c'est difficile quand le patient est un sérieux fonctionnaire de 45 ans avouant n'avoir aucune activité physique et ne pas être bricoleur. En désespoir de cause, quand on lui pose la question du nourrisson...il se détend et nous apprend qu'il est l'heureux papa de 2 jumelles, à qui il donne le biberon et le bain !

▶▶▶▶

### Styloïdite cubitale

Le déclenchement de la douleur à la palpation de la styloïde et contre résistance en flexion traduit l'atteinte du cubital antérieur sur la styloïde cubitale.

Les gestes en cause impliquent différents mouvements en flexion-inclinaison cubitale répétés :

- période d'excès d'écriture en flexion (gaucher surtout, stylo plume) ;

- frappe sur un ordinateur portable posé sur les genoux (voyage).

A ces situations peuvent être opposées des solutions simples : écrire avec un stylo bille (l'encre sèche de suite), poser l'ordinateur sur une tablette.

Remarque : par chance le patient qui paie la consultation par chèque vous donne la solution...

▶▶▶▶

### Ténosynovite des extenseurs du poignet, isolée sans épicondylalgie

La douleur siège à la face dorsale du poignet et est majorée par l'extension contre résistance.

Les gestes responsables comprennent des mouvements en extension soutenue du poignet :

- clavier d'ordinateur placé trop haut, à la hauteur de l'écran, coude fléchi (Figure 2a) ;

- port de charge à répétition poignet bloqué, coude fléchi.

Ils peuvent être évités par certaines dispositions : tablette de support de clavier située sous le plan de travail

(Figure 2b), voire confection d'une orthèse de soutien du poignet si activité nécessaire (activité artisanale).



Figure 2a et 2b

▶▶▶▶

### Doigt à ressort

Cette pathologie est secondaire à un conflit entre les tendons fléchisseurs et leurs gaines. Les tendons épaissis, parfois nodulaires, coulissent sur la première poulie annulaire, rétrécie, qui forme l'orifice d'entrée du canal digital. En résultent des blocages à répétition (surtout le matin après une nuit en flexion des doigts), provoqués par des mouvements répétés de flexion intense. Deux activités s'avèrent souvent impliquées :

- jardinier « du dimanche » ayant arraché des mauvaises herbes tout le week-end ;

- institutrice de maternelle maniant les petits ciseaux de ses élèves et devant finir impérativement le travail commencé (cadeaux de la fête des mères par exemple...).

S'y ajoutent d'autres causes potentielles :

- guitariste et violoniste souvent au fait de la cause ;

- maquettiste, travailleur du cuir.

Solutions d'évitement : moins forcer !

## ■ Coude



### Épicondylite

L'épicondylite résulte de l'atteinte des extenseurs du carpe, en particulier le 2<sup>ème</sup> radial à leur insertion épicondylienne. Les douleurs spontanée et provoquée siègent en regard de la proéminence osseuse de l'épicondyle. L'extension contrariée du poignet les majeure. Elles surviennent lors de nombreuses situations mettent en jeu l'extension du poignet souvent associée à celle du coude :

- port de charge, poignet tendu (sac à provision, valise...);
- position soutenue bras trop tendus lors de la conduire automobile ou d'un vélo, tenir une poussette d'enfant (en particulier pour jumeaux, plus lourde);
- gestes répétés effectués poignet en extension trop soutenue : bricoleur (tournevis), manivelle de rideaux à lamelles à fermer et ouvrir tous les jours, fer à repasser à vapeur...

En découlent les adaptations nécessaires : porter la charge en changeant de position (« accepter » une certaine flexion du poignet, même si la charge frotte un peu la cuisse ou faire une légère abduction d'épaule), pourquoi pas utiliser un poignet de force (tennisman), faire rapprocher le conducteur du volant pour avoir l'avant bras un peu fléchi (idem pour poussette d'enfant), moins bloquer le tournevis ou la manivelle (voire visseuse et pose d'un moteur électrique pour les volets), centrale à vapeur avec fer plus léger...

Remarque /anecdote : cas d'une psychologue non bricoleuse...mais qui avait un trajet de plus de 2 heures/jour et qui conduisait les bras trop tendus, geste retrouvé seulement avant la 3<sup>ème</sup> infiltration !



### Épitrochléalgie

L'atteinte des fléchisseurs cubitiaux du carpe entraîne une douleur de locali-

sation interne du coude, à irradiation descendante, provoquée par la mise en flexion contrariée du poignet, les doigts fléchis en pronation.

En dehors de la pratique occasionnelle du golf (relation moins évidente), l'interrogatoire peut retrouver différentes circonstances plus favorisant :

- frappe sur un ordinateur portable posé sur les genoux, donc trop près du corps ;
- port d'une sacoche un peu lourde en bandoulière avec maintien sous le bras main en pronation (*Figure 3a*) ;
- écrire en flexion coude levé (gaucher). Pour y remédier :

- poser le portable sur une tablette devant soi en train ou avion (en cas d'impossibilité, écarter au maximum du corps, raccourcir le temps de frappe dès que la gêne revient) ;
- maintenir la sacoche par la main posée en avant en flexion (*Figure 3b*).

Remarques /anecdotes :

- cas difficile d'une religieuse supérieure de couvent « moderne » qui voyageait beaucoup en tapant ses rapports avec un ordinateur portable !
- sacoche : mon propre cas !



Figure 3a et 3b



### Olécranite

L'atteinte de l'insertion douloureuse du triceps sur l'olécrane par hyperextension forcée et répétée du coude est souvent observée chez le jardinier du week-end, lors du port de brouette ou de la pratique de l'auto-gymnastique (faire des pompes).

A situations simples, solutions simples : moins forcer !

## ■ Epaule et cou

### ■ Angulaire de l'omoplate

Elévateur accessoire, ce muscle participe au maintien de la tête. La douleur sur la pointe supéro-interne de l'omoplate est déclenchée par la palpation et la flexion/extension contrariées de la tête.

La lecture d'un livre, la frappe sur un ordinateur posé trop bas de manière prolongée et le port de charges (série d'aide au déménagement d'amis observée chez des étudiants) en constituent de possibles circonstances de survenue.

Différentes précautions peuvent améliorer la symptomatologie :

- lecture en position de tête « plus haute », voire avec utilisation d'appui-tête dans un fauteuil relax ;
- ordinateur posé plus haut ;
- port de charges moins lourdes d'un coup (faire plusieurs allers et retours).

### ■ Supra-épineux

Les patients allèguent un point douloureux postéro-supéro externe de l'épaule réveillé par la manœuvre de Jobe provocatrice (aggravation par conflit sous-acromial).

La fréquente utilisation des mouvements associant abduction et élévation du bras rend compte de la diversité et du nombre élevé des activités en cause.

Citons en particulier la préhension d'objets en hauteur dans la cuisine et le maniement régulier de cartes de parking.

Le rhumatologue peut alors conseiller :

- le rangement « à portée » des objets utilisés fréquemment et/ou l'utilisation d'un petit escabeau bien stable pour éviter l'élévation du bras ;

- de bien positionner la voiture avant l'introduction de la carte de parking (voire sortie partielle du véhicule).

### ■ Sterno-cleido-mastoïdien

Le point douloureux est le plus souvent mastoïdien, parfois aussi claviculaire, reproduit par la rotation de la tête contre résistance et différents gestes provocateurs telle qu'une mauvaise position répétée et prolongée en rotation : regarder la télévision (matches de tennis), écran d'ordinateur de côté par rapport au siège, assistance à des cours assis sur le côté...

Dans ces conditions, bien se placer en face de ce que l'on regarde constitue une attitude des plus logiques...

## Ceinture pelvienne et membre inférieur

### ■ Hanche

▶▶▶▶

#### Tendino-bursite trochantérienne

La douleur intermittente qui résulte de l'atteinte de la bourse du moyen fessier est située sur le versant latéral externe de la hanche, touche 2 fois plus la femme que l'homme après 50 ans, et augmente lors de la palpation du trochanter et de la rotation externe et l'abduction contrariées, ce signe étant inconstant.

Elle est provoquée par l'accroupissement, la montée d'escalier trop rapide, l'accélération de la marche, le décubitus du côté atteint, la

gymnastique trop intense (« abdomino-fessiers »).

Une gestuelle plus mesurée évitant les cadences rapides (mieux vaut courir que marcher en se dépêchant) peut amener une amélioration.

▶▶▶▶

#### Bursite ischiatique/ischio-jambiers

Les ischio-jambiers permettent l'extension de la cuisse. La bourse séreuse ischiatique est située verticalement entre l'ischion et le grand fessier. La douleur est aggravée par la palpation de l'ischion et l'hyperextension (« fausse manœuvre de Lasègue »). Elle survient en position assise prolongée (surtout si siège trop dur) auxquelles soumettent certaines professions ou activités (moniteur d'auto-école, chauffeur de taxi, position en « tailleur »).

Le bon sens guide les conseils : siège plus mou (coussin, voire coussin gel) et changement de position.

### ■ Genou

▶▶▶▶

#### Tendinopathie de la « patte-d'oie »

La « patte d'oie » réunit 3 muscles : le couturier, le droit interne et le semi-membraneux qui assurent la rotation interne. Les algies spontanées et provoquées intéressent la partie antéro-interne de l'extrémité supérieure du tibia, à 2 travers de doigt en dessous de l'interligne fémoro-tibial. La contraction résistée au cours d'un mouvement de flexion-rotation interne du genou les reproduit (la cellulalgie à ce niveau n'est pas nettement douloureuse lors du test, « diagnostic différentiel » parfois un peu difficile). Différentes situations peuvent en favoriser la survenue :

- montée et descente des escaliers, surtout chez le gonarthrosique ;
- position soutenue, genou en varus : repas de fête avec pied de table gênant une position (Figure 4) normale, voyage

prolongé en position assise chez une patiente obèse.

Il faut donc éviter la position genoux écartés, se tenir pour les dames « comme si elles portaient une mini-jupe ».



Figure 4

▶▶▶▶

#### Tendino bursite rotulienne/quadriceps

Les signes de tendinite d'insertion du quadriceps traduisent l'action de ce muscle qui assure l'extension de la jambe sur la cuisse : douleur à la pointe de la rotule et/ou corporale, douleur lors de la contraction résistée du quadriceps, plus ou moins intense selon l'angle avec lequel elle est effectuée (très douloureuse genou fléchi, souvent moins genou étendu).

Cette tendinopathie est liée aux micro-traumatismes en position à genoux dont souffrent certains professionnels exposés (carreleurs, plombiers, maçons) et « les bricoleurs », et qu'accompagne l'effet du renouveau religieux et de la position de prière.

Il convient d'éviter la position à genoux, d'utiliser des coussins amortisseurs... Est parfois demandé au rhumatologue un certificat de contre-indication à cette position de prière « pour un temps donné » destiné aux co-religionnaires.

### ■ Cheville

▶▶▶▶

#### Tendinopathie d'Achille

La douleur siège à la partie moyenne du tendon de ce fléchisseur plantaire, spontanée à chaque effort de marche,

provoquée par la palpation et majorée lors de la flexion ventrale du pied contre résistance.

Elle résulte souvent d'une erreur de chaussage sur tendon d'Achille court, sur pied habituellement creux : absence de talon (**Figure 5a**), en particulier l'été pendant lequel les femmes portant généralement un talon de bonne hauteur se mettent à porter des chaussures de tennis, conflit chronique avec le contrefort de la chaussure (bursite parfois).

En découlent les solutions adaptées : porter des talons en toutes circonstances, même à la maison (**Figure 5b**), talon en caoutchouc amortisseur.



Figure 5

▶▶▶▶

#### Atteinte du tibial postérieur

Le tibial postérieur est adducteur et supinateur du pied. L'inversion active et l'éversion passive du pied provoquent la douleur.

Le valgus de l'arrière-pied (pied plat, port de chaussures « trop molles ») constitue un facteur favorisant, ce qui rend compte des dispositions préconisées : achat de bonnes chaussures avec contrefort et support de voûte, voire orthèse supinatrice.

▶▶▶▶

#### Atteintes des fibulaires

A l'inverse, les fibulaires exercent une action abductrice et pronatrice du pied. La douleur derrière la malléole externe, sur le tubercule calcanéen, ou encore sur le cuboïde, est reproduite lors de la flexion plantaire et de l'inversion.

Le pied varus (pied creux, port de talons trop hauts) aggrave l'effet de varus, ce

qui conduit à conseiller le port de bonnes chaussures avec talons de hauteur adaptée, voire d'une orthèse pronatrice.

## Conclusion

Le rhumatologue est fréquemment consulté par des patients non-sportifs pour des tendinopathies provoquées, en dehors de tout contexte professionnel, par des gestes de la vie quotidienne.

Quand le geste en cause n'a pas été identifié par le patient, en particulier s'il s'agit d'une récurrence après un traitement efficace, il est capital d'expliquer ce qui se passe et de donner des pistes de recherche étiologique avant de prendre en charge cette pathologie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Les Muscles, bilan et étude fonctionnelle. Kendall HO, Kendall FP, Wadsworth GE. Maloine 1983 Ed, Paris.
- 2- Nakache-Leichter S, Dumont-Fischer D, Guedes C, Boissier MC. Rhumatismes abarticulaires (épaule exclue). Encycl Méd Chir. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris. Appareil locomoteur 2000 ; 15-145-A-10 : 10 p.

## RENCONTRES . . .

### Abbott lance l'étude DECLIC

C'est une **étude transversale visant à évaluer, dans la pratique de tous les jours, les performances** (en termes de sensibilité et spécificité) **des critères de l'ASAS** pour la classification et/ou le diagnostic de spondylarthrite axiale. Réalisée sous la forme d'un questionnaire, DECLIC va permettre également de comparer les nouveaux critères ASAS à ceux d'Amor, de l'ESSG et de New York.

**500 rhumatologues français** sont invités à participer à DECLIC, avec l'objectif d'y inclure des patients venant consulter avec un antécédent ou une persistance de dorso-lombalgie chronique ayant débuté avant l'âge de 45 ans, et ce, quel que soit le diagnostic étiologique (pathologie mécanique, inflammatoire...).

Cette étude est menée sous l'égide de l'ASAS, et coordonnée par Maxime Dougados (Cochin, Paris), aux côtés de Pascal Claudepierre (Créteil), de Désiré Van der Heijde (Leiden), et de Martin Rudwaleit (Berlin). Les résultats sont attendus fin d'année 2010.

*D'après un communiqué de presse de Abbott*



# Acupuncture

QUESTIONS DE PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Hôpital Delafontaine, Saint Denis

RÉPONSES DE GÉRARD GUILLAUME - Rhumatologue, médecin de l'équipe cycliste de la Française des Jeux

## 1- Comment l'acupuncture s'est-elle introduite en occident et tout particulièrement en France ?

C'est aux missions jésuites du XVII<sup>ème</sup> siècle que nous devons les premiers rapports sur cette pratique médicale et au père Hervieu le 1<sup>er</sup> traité publié sous le titre *Les secrets de la médecine des chinois* (1671). Le 1<sup>er</sup> médecin à s'y intéresser fut Willem Ten Rhine, médecin hollandais de la Compagnie des Indes (1679).

Après une longue période d'extinction, l'acupuncture va s'implanter au XIX<sup>ème</sup> siècle en France et en Angleterre. A cette époque, l'intérêt que suscite l'acupuncture, malgré quelques succès intéressants, ne dépasse guère la frontière du pittoresque et de l'attrance pour l'exotisme. Les précurseurs ont pour nom Berlioz (père du compositeur), Cloquet, Dabry de Thiersant...

C'est à un consul français, en poste à Shanghai, Soulié de Morant (1878-1966) que nous devons les véritables débuts de l'acupuncture en France. De retour en France, il publia en 1939 le *Précis de la vraie acupuncture chinoise* et fut accusé d'exercice illégal de la médecine, ce qui ne découragea pas de nombreux médecins à s'initier auprès de lui. Parallèlement, les médecins militaires de retour d'Indochine contribuèrent largement à la promotion de cette pratique qui petit à petit avança sur les chemins de la reconnaissance. L'intérêt que la France porta à l'acupuncture, interdite en Chine depuis 1822 et réhabilitée tardivement par Mao Zedong,

ne fut pas étrangère à sa réhabilitation dans son pays d'origine.

## 2- Comment cette technique s'enseigne-t-elle ?

L'enseignement de l'acupuncture fut longtemps l'apanage des écoles privées qui en assurèrent la promotion. Dès le début des années 80, des facultés de médecine (Lille, Bordeaux, Bobigny, Toulouse, Marseille, Nîmes, Strasbourg...) accueillirent son enseignement, pour finalement aboutir à la création d'un DIU en 3 ans (1989) et d'un enseignement exclusivement universitaire qui délivre une capacité de médecine d'acupuncture depuis 2007.

## 3- Qu'est-ce qui distingue le médecin d'un praticien non-médecin dans l'application de cette thérapeutique ?

En France, le refus par les autorités de prendre en considération, pendant des décennies, l'acupuncture a eu pour conséquence l'apparition d'acupuncteurs non médecins. Paradoxalement, seuls les médecins sont aujourd'hui officiellement autorisés à pratiquer l'acupuncture. La pratique « parallèle » par des non-médecins continue toutefois d'être tolérée.

A signaler qu'il existe un DIU d'acupuncture obstétricale destiné aux sages-femmes depuis 2003.

Si la connaissance du corpus théorique de l'acupuncture ne requiert pas de

formation médicale particulière, sa mise en pratique dans un pays occidental ne se conçoit pas sans cette formation, dès lors qu'on considère qu'il s'agit d'un acte médical qui s'effectue après un diagnostic, souvent étayé par des examens complémentaires sophistiqués. C'est aussi pour cette raison que je suis un peu réservé sur la pratique exclusive de l'acupuncture par un médecin.

## 4- Acupuncture, électro-acupuncture, digitopuncture : comment choisir ?

Le terme acupuncture n'est pas la traduction littérale du chinois mais vient du latin « agu » « punctura » et remonte au XVII<sup>ème</sup> siècle. Il illustre bien le geste de piquer un point particulier à l'aide d'une aiguille.

L'électro-acupuncture caractérise une technique de stimulation des aiguilles, qui trouve toute sa dimension en analgésie. Elle est différente de la neurostimulation ou des TENS. La 1<sup>ère</sup> référence à l'électro-acupuncture que je connaisse est celle qui figure dans le *Traité de Thérapeutique* de Trousseau et Pidoux (1862).

Quant à la digitopuncture, il s'agit de la stimulation des points à l'aide des doigts, comme dans le shia-tsu. De toute façon moins efficace, cette méthode de stimulation peut paradoxalement parfois se révéler plus désagréable que la pose d'aiguilles.

D'autres modes de stimulation existent : traditionnels (moxibustion au cigare

d'arrose, ventouse, massage) ou plus modernes (laser).

#### 5- Est-ce la douleur provoquée qui distingue ces techniques ?

Dans tous les cas, la qualité de la stimulation d'un point d'acupuncture se juge par la survenue d'une sensation propagée à distance de ce point (en chinois : propagation d'énergie le long des méridiens-*deqi*) qui témoigne de sa justesse. Si la puncture d'un point, en fonction de la profondeur, peut être douloureuse, la recherche de la douleur n'est pas un objectif en soi. D'une manière générale, en dehors des points situés à l'extrémité des doigts ou orteils, l'acupuncture est peu douloureuse en dehors d'une sensation locale d'engourdissement.

#### 6- Et l'auriculothérapie ?

L'auriculothérapie appartient à ces micro-systèmes dérivés de l'acupuncture, manopuncture coréenne, podopuncture, craniopuncture. Il s'agit d'une acupuncture auriculaire, mise au point dans les années 1950 par le Dr Paul Nogier. Elle repose sur l'hypothèse qu'il existerait une correspondance entre l'oreille externe et les différents organes ou parties du corps, ou somatotopie. Il serait alors possible dans certains cas de soigner ces différents organes en piquant le pavillon de l'oreille à l'aide d'aiguilles stériles, qui sont très souvent laissées à demeure pour quelques jours.

#### 7- Quelles sont les précautions d'usage à exiger du praticien ?

Comme pour tous ses collègues, l'asepsie doit être au centre de ses préoccupations. C'est un problème qui ne se pose plus depuis de nombreuses années avec les aiguilles à usage unique.

#### 8- Une publication a montré que, pour une même technique, si le praticien est d'origine asiatique, comparé à un occidental, les résultats seraient meilleurs. Que faut-il en penser ?

Je ne connais pas cette publication, mais ces données me semblent plus relever d'idées reçues que de la réalité, encore qu'elles puissent être nuancées en fonction du lieu d'exercice. Cela dit, la qualité d'un praticien ne tient pas à son origine ethnique mais à son niveau de formation. Il est néanmoins indéniable que l'effet placebo fait partie de la relation médecin-malade et qu'il en est un des éléments.

#### 9- A partir de combien de séances doit-on considérer la technique comme un échec ?

C'est fonction de l'ancienneté de la pathologie. L'absence de résultats au-delà de 3 séances dans une pathologie aiguë doit être considérée comme un échec de l'acupuncteur... pas forcément de l'acupuncture ! En clair un traitement bien conduit doit donner des résultats rapides.

Une précision, les conditions d'exercice en Chine sont radicalement différentes de celles pratiquées en France ; il y est en effet de règle de faire des traitements par séries de 10 séances quotidiennes, ce qui rend les publications de ce pays guère transposables hors de ses frontières.

#### 10- La rhumatologie fait-elle l'objet d'indications privilégiées ?

Le traitement de la douleur reste un domaine privilégié de l'acupuncture et, de fait, la rhumatologie offre un champ d'intervention idéal. Quelle que soit l'origine de la douleur, le recours à l'acupuncture comme traitement symptomatique mérite d'être tenté. Des indications telles que canal carpien, sciatique ou autre radiculalgie,

lombalgie, cervicalgie, tendinopathie, arthropathie, neuropathies diverses, névralgie faciale... constituent des indications habituelles.

Au-delà de son apport thérapeutique complémentaire et par la physiologie spécifique qui la sous-tend, l'acupuncture est un sujet de réflexion sur la douleur. Elle offre une grille de lecture qui permet de la décrypter et, pour un même diagnostic classique, de conduire à un traitement différent. Par exemple, une douleur de l'épaule due à une tendinopathie du sus-épineux, selon ses caractéristiques cliniques (sourde ou aiguë, aggravée ou non par le mouvement, améliorée par une application chaude ou froide, aggravée ou améliorée par la pression : approche connue sous le nom des Huit Règles) aboutit à un diagnostic acupunctural (énergétique) différent et donc à un choix de point à traiter différent, pour une affection identique.

A ce titre, je pense que l'acupuncture devrait être intégrée dans tous les centres de la douleur, non seulement dans sa dimension thérapeutique, mais également comme grille de lecture. Cette approche singulière de l'acupuncture en fait toute la richesse et réduire cette dernière à des recettes toutes faites, c'est se priver de cette dimension ; telle est malheureusement la tendance de la quasi-totalité des publications qui visent à évaluer l'acupuncture.

#### 11- L'algoneurodystrophie est-elle une indication en phase chaude ou froide ?

La question est intéressante à plus d'un titre. Voilà une pathologie qui répond parfaitement à la grille de lecture que nous venons d'évoquer, qui devrait donc répondre parfaitement à cette approche thérapeutique. Or il n'en est rien. C'est un sujet qui donne à réfléchir et sur lequel je me penche actuellement. Comme quoi les choses ne sont pas aussi simples !

## 12- Certaines publications parlent d'effet placebo à propos de traitement de la douleur. Qu'en est-il avec l'acupuncture ?

Dans la prise en charge de la douleur, on ne compte plus les travaux qui confirment la réalité de l'effet placebo qui porte sur toutes les composantes de la douleur. Il est indéniable que la part de cet effet dans la mise en œuvre d'un traitement par acupuncture est importante, et les raisons sont faciles à comprendre. Mais je suis de ceux qui pensent qu'à effet équivalent, la méthode thérapeutique la plus intéressante est celle qui développe l'effet placebo maximal. Loin d'être péjoratif, cet effet placebo est une source de réflexion qui est loin d'avoir trouvé son aboutissement.

Le placebo pose encore la question de sa nature, qu'il convient d'opposer à l'acupuncture dans le cadre de son évaluation. Dans l'absolu, il serait de 1<sup>ère</sup> importance que le contrôle ait le même impact physiologique que l'acupuncture : or il est démontré qu'il n'existe pas de points inertes. Quels que soient les points, leur stimulation, électrique ou non, provoque une analgésie via le *diffuse noxious inhibitory control* (DNIC). Il est donc à ce jour très difficile de déterminer si l'efficacité de l'acupuncture relève d'effets spécifiques ou non spécifiques.

## 13- Quels sont les mécanismes physiopathologiques qui expliquent les bienfaits de l'acupuncture ?

Pour répondre à cette question, il faut dissocier acupuncture traditionnelle et acupuncture neurophysiologique. Dans la médecine traditionnelle chinoise, très succinctement, l'Homme, entre Ciel et Terre, est parcouru par des énergies qui circulent selon des trajets privilégiés, les méridiens, et pour les Chinois la libre circulation énergétique est équivalente de bonne santé. Des facteurs internes

(émotions, sentiments) ou des facteurs externes (climatiques, traumatiques..) sont à l'origine de perturbations de la circulation de l'énergie qui de ce fait peut se trouver en insuffisance, en excès ou en stagnation. Ces perturbations conduisent à un diagnostic spécifique rigoureux. Par exemple, la douleur est considérée comme l'expression d'une obstruction à la circulation de l'énergie. Dans cette approche, l'homme est toujours considéré dans sa globalité, d'où la qualité de l'écoute du thérapeute qui n'est pas étrangère à son efficacité. Bien entendu, la réalité de cette approche empirique fait toujours débat.

Néanmoins, les sciences médicales modernes ont permis de démontrer un certain nombre d'effets de l'acupuncture et contribué à en poser les bases neuro-physiologiques. Les découvertes sur la nociception ont permis d'expliquer une large part de ses indications. Dans le domaine des neuromédiateurs et des substances endogènes morphinomimétiques, la neurochimie occupe une place de choix dans l'explication du déclenchement, de la transmission et de la réception des stimulations nerveuses. Pour autant, l'acupuncture ne peut pas se réduire à la douleur, même si c'est une discipline qui dès son origine s'est attachée à prendre en considération ce symptôme et à lui donner toute son importance. On peut aller jusqu'à dire qu'elle était en avance sur l'Occident.

Nombreux sont les médecins qui aujourd'hui ne pratiquent l'acupuncture que selon les données neurophysiologiques. Aucun travail ne permet aujourd'hui d'affirmer la supériorité d'une méthode par rapport à l'autre. Des publications récentes tendent à accréditer la thèse que ce qui importe c'est de stimuler un point, même s'il n'est pas bien localisé ! Du point de vue de l'acupuncteur, ces travaux sont critiquables et comportent de nombreux biais.

## 14- On connaît l'importance des troubles du sommeil dans la chronicisation de la douleur. Traiter douleur et sommeil relève-t-il de la même technique ?

L'objet de la médecine chinoise et de l'acupuncture est de rétablir la libre circulation des énergies qui pour elle est synonyme de bonne santé. Nous avons dit que la douleur résulte d'une obstruction à cette libre circulation. L'insomnie est analysée comme un excès d'énergie en haut ou à l'extérieur, qu'il va donc falloir « canaliser ». Dans la compréhension « énergétique », un symptôme est bien souvent l'expression locale d'un désordre plus général et la régulation de l'un retentit sur l'autre. Sans être obligé d'adhérer à cette vision, elle est indiscutablement une source de réflexion profonde.

Pour reprendre une rhétorique chinoise, quand on traite un patient, il ne suffit pas de supprimer un symptôme, ce serait s'attacher à la « feuille », travail du « petit ouvrier », mais il convient de remonter à la « racine ». Là, plus que l'habileté de l'acupuncteur, plus que son savoir faire, c'est sa qualité d'être qui intervient. Quelle ambition !

## 15- Comment peut-on expliquer la diversité des indications de l'acupuncture ?

En 2002, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié une liste de 28 affections pour lesquelles l'acupuncture était vraisemblablement efficace. Cette liste se base sur les études cliniques contrôlées répertoriées dans la littérature scientifique. Dans cette liste, outre les affections rhumatologiques, nous trouvons des indications aussi diverses que les nausées post-chimiothérapie, les nausées de la grossesse, le déclenchement de l'accouchement, la version fœtale (un travail important est conduit à Strasbourg en obstétrique), la migraine, les rhinites allergiques... D'un point de vue traditionnel, cette diversité des indications se comprend aisément

dès lors que la « physiologie énergétique » chinoise ne fait pas de distinction entre énergie-matière-esprit. L'apport de la neurophysiologie permet également de comprendre cette diversité, ce qui n'en fait pas une panacée pour autant.

En revanche, l'état de relaxation induit par l'acupuncture justifie qu'elle puisse être utile dans des pathologies très diverses, d'autant qu'elle ne s'oppose pas à la mise en œuvre d'autres traitements, bien au contraire.

### 16- L'acupuncture a-t-elle des vertus anti-inflammatoires ?

Dans les textes fondateurs de la médecine chinoise, dont les plus anciens disponibles remontent à l'aube de la civilisation chinoise, la pathologie rhumatismale est déjà identifiée sous la terminologie « bi » qu'on peut traduire par obstruction. Selon que cette obstruction concerne l'énergie, le sang ou les liquides, les manifestations qui en découlent sont différentes, décrites dans un langage imagé, poétique et pertinent, très évocateur d'inflammation derrière la terminologie d'excès de yang, de glaires et de feu. Les traitements proposés relèvent bien plus souvent de la pharmacopée que de l'acupuncture. Les travaux expérimentaux qui ont tenté de valider une possible action anti-inflammatoire de l'acupuncture sont récents. La stimulation de substances corticomimétiques (ACTH-like ou

cortisone-like), l'intervention de neuro-médiateurs comme les encéphalines, la substance P, les prostaglandines... sont favorisées par l'acupuncture mais ne sont pas spécifiques. Ce volet est loin d'être fermé.

### 17- Pratiquez-vous l'acupuncture avant un geste pouvant induire une douleur ?

Aujourd'hui non, je n'exerce plus dans des conditions qui s'y prêtent, mais à une époque j'ai eu l'occasion de participer avec succès à des travaux expérimentaux : analgésie dentaire avant avulsion de dent de sagesse, préparation à la fibroscopie. Il faut rappeler que, par son côté spectaculaire, l'analgésie par acupuncture, même entachée d'enjeux idéologiques, a contribué à la diffusion de l'acupuncture dans les années 1970 ; elle est aujourd'hui cantonnée au domaine expérimental.

### 18- L'acupuncture présente-t-elle des effets secondaires ?

Même si les risques ne doivent pas être minimisés, l'acupuncture, pratiquée de façon compétente, est une intervention médicale qui offre une grande sécurité et les incidents sont rares. Une aggravation transitoire de la douleur comme réaction de séance est possible sans être péjorative, de même qu'une fatigue. La pratique sur un patient en décubitus évite les réactions vagales. Des rougeurs, voire un discret hématome

peuvent survenir sur un point de puncture. Des cas de bris d'aiguille *in situ* ont pu être décrits. Une pratique un peu brutale et agressive, fondée sur certains écrits chinois, a pu être à l'origine de pneumothorax. L'usage des aiguilles à usage unique met à l'abri du risque de transmission virale ou bactérienne.

### 19- Comment obtenir un remboursement des séances ?

L'acupuncture fait partie intégrante de la médecine et les actes professionnels sont des actes médicaux reconnus comme tels par la Sécurité Sociale. Seul un acte d'acupuncture dispensé par un médecin peut donner lieu à un remboursement. L'assurance maladie prend alors la séance d'acupuncture sur la base d'une consultation de médecin généraliste. La Sécurité Sociale remboursera donc 70% du tarif conventionnel. Certaines mutuelles proposent des forfaits spécifiques pour la prise en charge des séances d'acupuncture.

### 20- Acupuncture et rééducation : l'une peut-elle faciliter l'autre ?

C'est une complémentarité naturelle. Dans le même esprit, une séance d'acupuncture peut faciliter un acte de médecine manuelle, en levant un obstacle douloureux ou en induisant un état de relaxation. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Pathologie ostéo-articulaire, les points d'acupuncture. Editions Trédaniel-LaTisserande, Paris, 1997.
- 2- Dictionnaire des points d'acupuncture. Editions Trédaniel-LaTisserande, Paris, 1995.
- 3- Rhumatologie et médecine traditionnelle chinoise. Editions LaTisserande, Paris, 1990.
- 4- Pharmacopée et médecine traditionnelle chinoise. Editions Présence, Sistéron, 1987 ; réédition Désiris 2009.
- 5- Diététique énergétique et médecine chinoise. Editions Présence, Sistéron, 1984 ; réédition Désiris 2008.
- 6- Rheumatology and traditional chinese medicine. Eastland Press, Seattle (USA), 1996.
- 7- Les méridiens curieux. Co-auteur. Editions Trédaniel, LaTisserande, 1997.
- 8- Traité des pouls. Co-auteur. Edition LaTisserande, 1987.
- 9- Encyclopédie Médico-Chirurgicale : auteur de l'article sur l'acupuncture dans le volume "Thérapeutique", 1991.
- 10- Encyclopédie des Médecines Naturelles, comité scientifique et auteur :  
- volumes acupuncture, 1989.  
- volumes phytothérapie et aromathérapie, 1991.
- 11- Articles de l'auteur :  
- Revue Française d'Acupuncture (une cinquantaine d'articles depuis 1979).  
- Plus de 50 articles dans les revues suivantes: American Journal of Acupuncture, Revista Italiana di Medicina Tradizionale, Tradition Médicale Chinoise, Journal of Traditional Acupuncture, TMA, Medicina Traditional China, Le Généraliste, Les Archives médicales de l'ouest, Le Quotidien du médecin...

# La réparation des érosions est possible dans la polyarthrite rhumatoïde

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

**P**lusieurs essais réalisés dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) avec des agents biologiques, en particulier des inhibiteurs du TNF, ont montré l'absence de progression radiologique et même dans certains cas, des scores négatifs de progression, suggérant chez certains patients la possibilité d'une réparation des lésions. A l'échelon d'une articulation, il a été suggéré que la progression des lésions survenait sur des articulations déjà altérées et avec une inflammation persistante.

Les données à un an de l'étude TEMPO, comparant l'étaanercept seul, le méthotrexate seul (MTX) ou l'association des deux molécules, ont été utilisées pour évaluer à l'échelon de l'articulation les liens entre l'évolution des lésions radiologiques et l'existence d'une synovite. Les radiographies des mains et des pieds réalisées à l'inclusion dans l'étude et à 12 mois ont été analysées par le score de Sharp modifié par van der Heijde à deux reprises par deux lecteurs, en aveugle du traitement reçu et de la chronologie des clichés. Les articulations prises en compte sont les poignets, les métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales, les métatarsophalangiennes et les interphalangiennes des gros orteils. La réparation d'une lésion n'a été retenue que si au moins l'une des lectures indiquait la progression négative du score d'érosion et si les autres lectures n'indiquaient aucun changement.

Pour chaque articulation, deux catégories de réponse clinique ont été définies : aggravation ou persistance de l'inflammation ; amélioration ou

absence d'inflammation à l'inclusion et à un an. Sur le plan radiologique, deux catégories ont également été définies pour chaque articulation en fonction de la présence ou de l'absence d'érosions à l'inclusion.

Un total de 20.489 articulations a été analysé, correspondant à 495 patients, dont 150 traités par MTX, 169 par étaanercept et 176 par l'association des deux. Parmi l'ensemble des articulations analysées, 883 (4,3%) étaient à un an le siège d'une réparation. Une amélioration clinique a été observée pour 10.258 articulations (50,1%), avec pour 9290 d'entre elles, la disparition de la synovite. L'aggravation de l'inflammation n'a été constatée que pour 272 articulations (1,33%). La réparation des lésions a été observée pour 559 des 10258 articulations (5,45%) pour lesquelles l'inflammation s'était améliorée, et pour seulement 5 des 272 articulations s'étant aggravées au plan clinique (1,87%).

Parmi les 366 articulations avec réparation radiologique et pour lesquelles le score clinique est resté stable, 329 (89,9%) n'avaient pas de synovite à l'inclusion. Parmi les 512 articulations avec réparation radiologique et amélioration du score clinique, 449 (87,7%) n'étaient plus le siège d'une synovite à un an.

L'amélioration du score clinique était significativement associée à la réparation radiologique, comparativement aux articulations non améliorées sur le plan clinique (risque relatif [RR] = 1,36 ; IC 95% : 1,19-1,55), et à celles s'étant aggravées (RR = 2,72 ; 1,14-6,50).

Une diminution significative du score d'érosions n'a été constatée que pour les articulations initialement altérées et s'améliorant sur le plan clinique, contrairement aux articulations indemnes d'érosions à l'inclusion dans l'étude ainsi qu'à celles ayant initialement des érosions mais ayant une inflammation clinique persistante ou aggravée à un an. La probabilité de réparation des érosions est également apparue plus élevée chez les patients traités par étaanercept comparés à ceux recevant le MTX en monothérapie, sans différence significative entre les groupes étaanercept et étaanercept + MTX.

De même, l'analyse statistique a montré que l'aggravation ou l'apparition des érosions était corrélée à l'absence de réponse clinique ( $p < 0,001$ ), la progression des lésions étant significativement moins importante dans les deux groupes de patients traités par étaanercept.

**Les résultats de cette étude confirment la possibilité de réparation des érosions dans la PR. La réparation des lésions est observée au cours de cet essai sous l'effet l'étaanercept, pour les articulations non inflammatoires ou pour lesquelles une amélioration de la synovite a été obtenue sous l'effet du traitement. ■**

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

Lukas C., van der Heijde D., Fatenajad S., Landewé R. Repair of erosions occurs almost exclusively in damaged joints without swelling. *Ann Rheum Dis* published online 21 Oct 2009.



## Actualités sur le ranélate de strontium (Protelos®) à l'IOF WCO-ECCEO (Florence, mai 2010)

JACQUES HALIMI - Paris

De nombreuses communications au congrès de l'IOF WCO-ECCEO 2010, qui s'est tenu du 5 au 8 mai derniers à Florence, ont rappelé que la qualité osseuse (microarchitecture trabéculaire et corticale, qualité intrinsèque du tissu, remodelage) est un paramètre clé à prendre en considération pour mieux comprendre le risque fracturaire des patientes.

Il semble donc intéressant de disposer de traitements qui, au delà d'augmenter la DMO, améliorent la qualité osseuse des patientes. A cet égard, **le ranélate de strontium** semble répondre parfaitement à cette attente.

En particulier, l'équipe de R. Rizzoli (Genève) a présenté les résultats d'une étude comparative entre le ranélate de strontium et l'alendronate hebdomadaire.

Cette étude menée sur 2 ans a inclus 88 patientes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 64 ans. Dès le 3<sup>ème</sup> mois, le ranélate de strontium augmente très significativement l'épaisseur corticale, le volume osseux (BV/TV) ainsi que la densité corticale et trabéculaire, avec une amplitude d'effet qui se renforce à 1 et même 2 ans, alors que l'alendronate est sans effet significatif sur ces paramètres. L'augmentation de l'épaisseur corticale est particulièrement importante puisque l'on sait aujourd'hui que l'os cortical est responsable de plus de la moitié de la résistance des os, cette contribution atteignant même plus de 90% au niveau du col fémoral.

Par ailleurs, en utilisant les groupes placebo de l'étude TROPOS (étude pivot du ranélate de strontium), des travaux menés par K. Briot (Paris) et coll, utilisant l'analyse HSA (*Hip Structure Analyse*), ont permis de montrer que l'épaisseur corticale est un paramètre

prédictif du risque de fracture de hanche indépendant de la DMO. L'augmentation de l'épaisseur corticale induite par le ranélate de strontium, retrouvée par diverses études, est à mettre en lien avec son efficacité contre les fractures de hanche largement démontrée dans les essais pivots : - 45% à 3 ans et -43% sur 5 ans.

L'ensemble de ces données confirme le caractère ostéofacteur du produit, ce qui est également attesté d'une part par l'augmentation significative des phosphatases alcalines (*versus* inclusion) dans l'étude menée par R. Rizzoli et d'autre part par l'élévation soutenue du PICP (Propeptide C terminal du collagène de type I : marqueur de formation) démontrée par l'équipe de JY. Reginster (Bruxelles) à partir de l'étude pivot TROPOS.

Par ailleurs, sur la base de données déjà disponibles sur la capacité du ranélate de strontium à stimuler la formation d'os, une équipe portugaise de chirurgiens orthopédistes (DN Alegre) a instauré un traitement par ranélate de strontium chez une patiente présentant un déficit de consolidation fracturaire (fracture du tibia) malgré une chirurgie réitérée. Six mois après l'instauration du traitement, la consolidation était manifeste (cal osseux très net) et les douleurs de la patiente avaient disparu.

Enfin, des données nouvelles sur la très bonne adhésion à ce traitement dans la "vraie vie" a été soulignée lors du Congrès.

En effet, G. Bréart (Paris) et un groupe de coordinateurs internationaux ont présenté les données intermédiaires issues de la plus grande cohorte de patientes sous traitement anti-ostéoporotique jamais réalisée : plus de 13 000 patientes de 69 ans en moyenne sous

ranélate de strontium suivies dans 7 pays européens pendant 3 ans en conditions de « vraie vie ». Les résultats montrent que l'incidence des événements thrombo-emboliques est de 2,8/1000 patients-année ce qui est nettement plus faible que l'incidence retrouvée dans les études de phase III (SOTI-TROPOS). Par ailleurs, l'adhésion au traitement des patientes, dans ces conditions de « vraie vie » a été jugée excellente avec 80% et 70% des patientes toujours sous traitement après 1 et 2 ans de suivi respectivement.

Par ailleurs, sur le plan osseux, les travaux présentés par G Boivin (Lyon) ont pleinement confirmé la parfaite sécurité osseuse du médicament au long cours. Il est distribué de façon hétérogène dans l'os cortical et trabéculaire, il ne présente pas d'accumulation focale et n'est retrouvé que dans l'os nouvellement formé sous traitement. Le ranélate de strontium forme donc un os de qualité, parfaitement minéralisé.

**En conclusion, ces communications attestent que le ranélate de strontium a fait la preuve qu'en stimulant la formation d'os nouveau et de qualité, il améliore la microarchitecture, en particulier corticale, pilier de la résistance des os. Ces bénéfices osseux sont à l'origine de son efficacité anti - fracturaire rapide et soutenue sur tous les sites osseux. Enfin, la bonne tolérance tant générale qu'osseuse au long cours a été soulignée.**

*D'après les communications de R Rizzoli (Genève), K Briot (Paris), DN Alegre (Portugal), JY Reginster (Bruxelles), G Bréart (Paris) et G Boivin (Lyon) à l'IOF WCO-ECCEO 2010*

Conflits d'intérêts : aucun

# Le point de vue du médecin responsable de pôle sur l'évolution des réformes hospitalières

*J. P. ESCHARD - Chef de service de Rhumatologie et responsable du Pôle Locomoteur, CHU de Reims*

**V**oici quelques informations et réflexions sur l'organisation et le fonctionnement d'un pôle. Sans nier les contraintes croissantes qui nous éloignent de la prise en charge effective des malades, ces propos essaient d'illustrer que tout n'est pas négatif.

## Composition du pôle locomoteur du CHU de Reims

Ce pôle réunit les services d'orthopédie-traumatologie (109 lits) et de rhumatologie (45 lits). Les unités d'hospitalisation traditionnelle et de jour en rhumatologie sont indépendantes mais les secteurs d'hospitalisation de semaine et de consultation sont communs aux 2 services. Ne font pas partie du pôle le bloc opératoire et le secteur de chirurgie ambulatoire.

## Justification du pôle

Le pôle s'est constitué naturellement en raison de l'historique des 2 services qui travaillaient ensemble depuis de très nombreuses années, mais son fonctionnement est effectif depuis le rapprochement géographique des 2 services. Cette unité géographique est sans doute indispensable au bon fonctionnement d'un pôle.

Il s'agit d'un pôle médico-chirurgical, constitué de 2 services complémentaires, sans aucune concurrence d'un secteur par rapport à l'autre.

## Fonctionnement du pôle

La notion de service et de chef de service persiste et nous semble indispensable afin de permettre à chacun d'avoir ses repères et ses référents. Néanmoins, au fil des mois, on s'aperçoit que le pôle fonctionne de plus en plus comme un grand service avec une mutualisation de nombreux moyens : dossiers cliniques communs, échange possible de personnel, prêt fréquent de lits si un secteur ou l'autre est saturé...

Cette mutualisation de moyens est surtout sensible dans les secteurs communs : dans les secteurs d'hospitalisation de semaine, un nombre théorique de lits est attribué à chacun des services mais est adapté chaque jour en fonction de la demande, avec pour objectif d'aboutir à un remplissage optimum de l'unité. Il en est de même pour le secteur de consultation avec une occupation optimisée des salles de consultation et du personnel qui y est affecté.

Le coordinateur du pôle est alternativement l'un des 2 chefs de service pour 4 ans, l'autre étant coordinateur-adjoint.

Le fonctionnement administratif du pôle est loin d'être finalisé puisque, en 3 ans,

il a été géré par 3 directeurs délégués et 3 cadres administratifs différents. Il nous semble souhaitable qu'il y ait une mutualisation entre différents pôles de la gestion administrative. C'est ce qui s'organise depuis peu, puisque le directeur délégué est maintenant commun à plusieurs pôles. Cela devrait permettre une amélioration de la communication entre pôles et une harmonisation des orientations.

Depuis cette année, le nouveau directeur général a élargi le conseil exécutif aux directeurs de pôles avec une réunion mensuelle. Cette instance est particulièrement intéressante pour faciliter la circulation des informations et permettre des échanges sur les orientations de notre CHU et les difficultés éprouvées par chacun. C'est d'autant plus d'actualité à Reims que notre CHU est très déficitaire, avec pour conséquence un plan de retour à l'équilibre imposant des contraintes difficiles à gérer.

## Apports du fonctionnement en pôle

Le nouveau fonctionnement a induit une dynamique incontestable. Cela s'est du reste traduit par une augmentation significative du nombre d'entrées, sans doute aussi liée au rapprochement du service de rhumatologie du site central. La création du pôle a permis une mutualisation des compétences et des moyens.

La mutualisation des compétences existait déjà avant la création du pôle en raison de la complémentarité de nos disciplines prenant en charge des pathologies communes, mais le projet médical du pôle a été à l'origine de la mise en place de plusieurs structures : une rencontre de concertation pluridisciplinaire (RCP) de prise en charge des tumeurs osseuses ouvert aux autres services du CHU et à l'institut de lutte contre le cancer, mais aussi un centre de référence d'infections ostéo-articulaires coordonné par le service d'orthopédie-traumatologie.

Par ailleurs, nous essayons de créer une structure de prise en charge de l'ostéoporose fracturaire après chirurgie et avons recours à nos collègues orthopédistes pour les cimentoplasties et cyphoplastie. Le projet médical concerne aussi le personnel soignant avec discussions de protocoles communs sur la prise en charge de la douleur ou l'éducation thérapeutique du patient. Un travail sur la gestion du courrier et du délai d'envoi des lettres de sorties ou de consultation est en cours.

La mutualisation des moyens nous a permis de bénéficier de locaux communs et donc d'une proximité facilitant les échanges. Cette mutualisation concerne aussi le personnel soignant dont le nombre a pu être diminué en créant des secteurs communs de consultation et d'hospitalisation de semaine. Cette économie de personnel nous permet, du moins nous l'espérons, d'attendre plus sereinement les obligations de réduction de personnel imposées par le plan de retour à l'équilibre. Les échanges temporaires de personnel entre services sont souvent bien vécus par le personnel et permettent d'importer ou d'exporter certaines pratiques entretenant aussi une dynamique.

La constitution du pôle a par ailleurs permis ou va permettre une contractualisation avec d'autres pôles : pôle de moyen séjour afin de limiter les délais

d'attente de lits d'aval, pôle imagerie pour obtenir des examens dans des délais raisonnables, autres pôles médicaux afin que certains actes soient comptabilisés : densitométrie osseuse, échographie....

## Contraintes et imperfections du fonctionnement en pôle

La principale contrainte est celle de la gestion du temps administratif des coordinateurs de pôle mais également des médecins de plus en plus sollicités à rentrer des données administratives (codage...). Ces obligations diminuent nécessairement le temps consacré à la prise en charge des malades.

L'augmentation d'activité du pôle, de 20% environ en 3 ans, s'est réalisée à effectif constant, tant pour le personnel médical que para-médical. Toutes ces occupations sont au détriment de la recherche, des publications et de l'enseignement. Nous sommes actuellement contraints d'essayer de limiter l'augmentation de l'activité, afin d'éviter qu'elle ne se fasse au détriment de la qualité des soins.

La tarification à l'acte et les contraintes imposées par la caisse primaire d'assurance maladie sur les hospitalisations de jour nous ont conduit à diminuer certaines prises en charge, notamment celles qui concernent la rhumatologie interventionnelle. Une grande partie des infiltrations sous scopie télévisée ne peuvent plus se faire en secteur d'hospitalisation traditionnelle, mais ne sont pas rentabilisables en ambulatoire, si bien que cette activité comme d'autres risque de disparaître si on ne lui attribue pas une tarification adaptée.

Par ailleurs, certaines activités pourtant chronophages ne sont pas valorisées en T2A : éducation thérapeutique du patient, échographies des malades

hospitalisés, entretien avec un psychologue. . .

La plupart des médecins n'ont pas la culture de la gestion administrative et beaucoup de praticiens hospitaliers se sont orientés plutôt vers le secteur public afin de pouvoir se libérer des contraintes budgétaires. Ils sont hélas maintenant rattrapés par les exigences liées au déficit de notre secteur public et vivent très mal cette évolution qui se fait nécessairement au détriment de leur vocation première.

## Conclusion

En fonction du tempérament de chacun, on peut être optimiste ou pessimiste sur l'évolution de notre système de santé. Il est impossible de faire l'impasse sur les contraintes budgétaires imposant de nouvelles règles de fonctionnement. On peut certes critiquer l'organisation en pôle, mais je crains qu'elle ne soit irréversible et si elle est en difficulté dans certains hôpitaux, elle sera remplacée par un autre système d'organisation qui imposera les mêmes contraintes.

Il est possible que le pôle dans lequel nous travaillons soit privilégié par sa petite taille qui ne comporte que 2 services et 2 chefs de service, par sa complémentarité et son unité géographique. Cette nouvelle organisation nous a permis de créer une dynamique incontestable, la création de nouvelles structures et nous permet de fonctionner au quotidien malgré les contraintes administratives et l'augmentation de l'activité avec un personnel constant, voire en diminution. Notre préoccupation actuelle demeure la préservation de la qualité des soins et d'une activité suffisante de recherche et d'enseignement malgré les impératifs budgétaires. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## Crisse : du football au dessin, avec souffrance mais sans douleur

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris



Certains dessinateurs sont devenus, par leur talent, de véritables références pour leurs lecteurs. Crisse est de ceux-là. Quand un œil averti découvre sur la couverture d'un album l'image d'une jeune femme aux formes séduisantes et avantageuses, il se dit : c'est du Crisse. Même si la signature est celle d'un autre, d'un élève donc.

**> Patrick Sichère : Le dessin a-t-il été toujours votre principale activité ?**

**Crisse :** J'ai d'abord voulu être footballeur professionnel dans l'équipe d'Anderlecht. Et quand je n'étais pas

sur le terrain, je passais le reste du temps à dessiner, au détriment du travail à l'école évidemment. Donc lors de mes 18 ans, mon Père m'a demandé de faire un choix entre le foot, l'école ou le dessin. Comme j'étais le plus souvent assis sur le banc des remplaçants, que je n'étais pas un bon élève, j'ai opté pour la bande dessinée.

**> PS : Comment vous est venu cet intérêt pour le 9<sup>ème</sup> art ?**

**Crisse :** Les rares fois où j'obtenais de bonnes notes à l'école, donc dans les petites classes, mon Oncle m'offrait des albums de BD. Je me jetais sur *Boule et Bill*, *Lucky Luke* ou les *Schtroumpfs* que je copiais et recopiais encore.

**> PS : Et à quelle période de votre vie remonte donc votre entrée officielle dans le 9<sup>ème</sup> art ?**

**Crisse :** Le fait d'avoir quitté et le football et l'école, m'orientait donc soit vers la manutention, soit vers l'illustration. Pour éviter d'avoir à choisir, j'ai accepté tous les travaux possibles en matière d'illustration ou de publicité. Je répondais donc à toutes les petites annonces qui me permettaient de travailler pour l'une ou l'autre. Et ma première publication en bandes dessinées a été publiée dans l'hebdomadaire *Spirou* en 1979. A cela s'ajoute un an plus tard la chance de voir paraître chez le concurrent, le magazine *Tintin*, un conte de Noël.

**> PS : Vous voilà donc désormais reconnu par le monde de la bande dessinée ?**

**Crisse :** Pas encore. D'abord parce que ce monde n'est pas si ouvert que cela et qu'un confrère, lors d'une séance de dédicaces, me désigne avec mépris comme auteur commercial. Piqué au vif, je me lance aussitôt dans une histoire « non commerciale » intitulée *les Ombres du Passé*. L'album paraît, c'est un échec...commercial. Devant ce ratage, ne décollant toujours pas, la bande dessinée ne me faisant pas vivre, je dois alors décider : soit je m'oriente vers les petits boulots manuels, soit je fais une dernière tentative en bande dessinée.

**> PS : Et ce fut ?**

**Crisse :** *L'Épée de Cristal* aux éditions Vents d'ouest. Un album qui me faisait entrer dans le monde de l'héroïc Fantasy. Cela a tout de suite été un succès. Heureusement, c'est le genre que j'aime, que j'ai plaisir à illustrer et finalement qui correspond bien à mon trait.

**> PS : En quoi l'Heroïc Fantasy vous séduit ?**

**Crisse :** C'est un genre qui me plaît graphiquement bien que je le trouve pauvre du point de vue scénaristique. Je l'aborde donc le plus sérieusement possible et avec respect même si ce style demande moins d'effort et ne me

séduit pas le plus en matière de bande dessinée.

> **PS :** Grâce à *l'Épée de cristal*, plus de vaches maigres ?

**Crisse :** Presque. Il y a eu encore des ratages comme avec *Cosmos Milady*, une bande dessinée présentée comme un clip-vidéo. Le problème est venu du format qui a changé avant la sortie. Il s'est élargi et le concept n'était plus adapté, donc un nouvel échec.

> **PS :** Autre sujet, autre véritable vedette en BD : *Atalante*. Comment est venue cette série déclinée en plusieurs volumes ?

**Crisse :** C'est une commande d'éditeur. Comme je viens de le préciser, je suis connu dans la profession comme auteur d'*Heroïc Fantasy*. Il est difficile de faire autre chose quand on a une étiquette. Les lecteurs eux-mêmes m'en voudraient si je m'orientais vers d'autres choix.

> **PS :** Vous vous êtes mis aussi à travailler pour d'autres auteurs. Pouvez-vous nous donner quelques exemples de ces rencontres ?

**Crisse :** J'ai écrit pour Serge Carrère, le célèbre dessinateur de *Léo Loden*, l'histoire de *Private Ghost* en 2000. *Luuna*, pour Kéramidas, qui plait beaucoup et c'est tant mieux. *Ishanti*, nouveau défi grâce à une mise en couleur exceptionnelle. Dernièrement *Les Secrétaires* sur des textes de Jartance. Ce n'est pas de la BD. Il s'agit là de plutôt s'amuser sérieusement. Une merveilleuse expérience. Tout cela aux éditions du Soleil.

> **PS :** Vous citez Kéramidas pour *Luuna*. Voilà un exemple d'élève digne du Maître. Comment expliquez-vous le nombre de séries directement ou indirectement inspirées par votre trait si reconnaissable ?

**Crisse :** Quand j'ai débuté dans le milieu BD, personne ne m'a ouvert la porte de son atelier pour me donner des conseils, pour m'encourager. Alors j'ai pris la décision inverse. Ma porte est toujours ouverte à qui a besoin de conseils, de tuyaux pour avancer dans le métier. J'ai plaisir à recevoir les scénaristes ou dessinateurs. Je donne ce qui m'a manqué et j'en suis ravi.

> **PS :** Parmi vos travaux, quel est celui dont vous êtes le plus fier ?

**Crisse :** Incontestablement *Perdita Queen* paru aux éditions Vents d'Ouest en 1995. Je suis très fier de cet album qui est venu à une période où les éditeurs ne juraient que par les séries. J'ai justement voulu faire un seul album sur un genre que je n'avais pas encore exploité ou comment ramené en 46 pages une histoire qui aurait pu être déclinée en plusieurs tomes. J'ai mis deux ans à finir le scénario. J'ai donc souffert mais avec quel plaisir !

> **PS :** A propos de souffrance, le fait que cette interview paraisse dans une revue de rhumatologie vous inspire quelle réflexion ?

**Crisse :** Comme tout le monde je côtoie dans mon entourage des personnes qui ont besoin de soins, mais j'ai une bonne constitution et je ne souffre guère de quoique ce soit actuellement. Par contre je remarque, comme au sein du monde professoral, qu'il y a dans le corps médical beaucoup de médecins collectionneurs de bandes dessinées. ■

Propos recueillis par Patrick Sichère  
Conflits d'intérêts : aucun

## RENCONTRES...

### La nouvelle Ceinture de Soutien Lombaire Lombogib Double Action

Cette ceinture aux 3 brevets de Gibaud a reçu le caducée de l'innovation 2010 lors du Salon Pharmagora.



**Pour l'efficacité**, cette ceinture procure un renforcement du caisson abdominal par l'action double serrage optimisée.

**Pour garantir le confort**, le dossard matelassé breveté est morpho-adaptable au bassin (amovible).

**Quant à son design**, sa facilité de mise en place, ainsi que des passe-doigts ergonomiques brevetées permettent une mise en place intuitive.

D'après un communiqué de presse de Gibaud