

Rhumatologiques

juin
2012
Tome 16

Infiltrations thérapeutiques du pied dans les rhumatismes inflammatoires chroniques

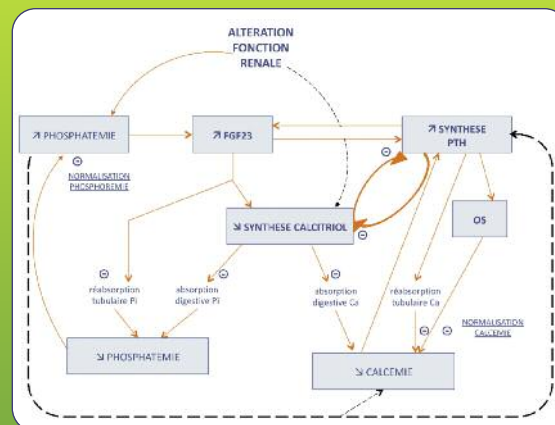
Le HAQ de Renoir ?

Savez vous ce que vos patients ont lu avant vous ?

Jacques Tardi, la colère de père en fils

Fédération de Rhumatologie
d'Ile de France
Président : Dr P.H. Benamou
8 et 9 février 2013
Automobile Club de France, Paris

Ostéoporose et insuffisance rénale



Coordination scientifique :
Bernard Cortet

4
Crédits
FMC
par an

Ostéoporose, insuffisance rénale et denosumab

La prévalence de l'**insuffisance rénale chronique (IRC)**, tout comme celle de l'ostéoporose, augmente avec l'âge. Il a par ailleurs été bien démontré en population générale la relation existant entre le niveau d'altération de la fonction rénale et le niveau d'abaissement de la densité minérale osseuse (DMO).

Par ailleurs, les interactions entre le rein et le tissu osseux sont nombreuses et complexes.

Deux situations très différentes doivent être envisagées. La 1^{ère} concerne les sujets ayant une altération de la fonction rénale dûment authentifiée constituant alors une véritable néphropathie

telle que l'on peut la rencontrer chez les sujets diabétiques ou bien évidemment dans d'autres circonstances. Dans ces conditions, de nombreux mécanismes sont susceptibles d'expliquer l'existence d'altérations du métabolisme phosphocalcique d'une part et du métabolisme osseux d'autre part. Concernant ce dernier, la situation est en fait très complexe et différentes situations étayées en fonction, essentiellement, de critères histomorphométriques ont été définis. Les deux extrêmes sont représentés par l'ostéopathie adynamique d'une part et l'hyperparathyroïdie secondaire autrefois appelée ostéodystrophie rénale. Le terme consacré actuel est « **troubles du métabolisme minéral et osseux associé à la maladie rénale chronique** ». Cette terminologie correspond à une entité tout à fait réelle et introduit également le parallélisme entre l'atteinte osseuse et l'atteinte cardiovasculaire. Il a en effet été bien démontré que chez les patients ayant une ostéopathie adynamique, il existe une augmentation de la prévalence des calcifications vasculaires elle-même à l'origine de complications cardiovasculaires. Compte tenu des éléments précédemment mentionnés, il n'est pas licite d'utiliser dans ces conditions un traitement inhibiteur de la résorption osseuse quel qu'il soit. Tous ces aspects, et notamment les concepts les plus récents, sont détaillés dans la mise au point du Dr **D. Pagniez**.

Une situation tout à fait différente concerne les rhumatologues. Il s'agit des patientes ostéoporotiques le plus souvent âgées pour lesquelles les altérations constatées de la fonction rénale sont le reflet du vieillissement du tissu rénal. Cette éventualité est malgré tout assez fréquente, et comme l'indiquait le Dr **I. Legroux** dans ces conditions l'existence d'une clairance de la créatinine < 30 mL/mn constitue une contre-indication à la mise en œuvre d'un traitement antiostéoporotique. Pour autant, les données présentées issues essentiellement d'analyses post-hoc provenant des grands essais cliniques sont plutôt rassurantes en termes de sécurité d'utilisation des traitements anti-ostéoporotiques en général et tout particulièrement des bisphosphonates dans ce type de situation.

L'élimination rénale des bisphosphonates constitue cependant un frein à leur utilisation dans ces circonstances. Le denosumab, qui est un anticorps anti-RANK-ligand humain, constitue dans ces conditions une thérapeutique anti-ostéoporotique de choix car cette molécule n'a pas de métabolisme rénal. Par ailleurs, à travers notamment l'étude FREEDOM, il a été bien démontré que les altérations de la fonction rénale (y compris lorsque la clairance est inférieure à 30 mL/mn) ne nuisaient pas à l'efficacité du traitement (que celle-ci soit évaluée en termes densitométriques ou en termes de diminution du risque fracturaire) et s'accompagnaient d'une tolérance satisfaisante.

Puisse ce dossier vous apporter tous les éclaircissements sur une thématique d'actualité à laquelle, pour les raisons précédemment mentionnées, nous sommes tous confrontés de manière régulière.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Marc MARTY, Créteil
Véronique BREUIL, Nice	Julien PACCOU, Amiens
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISSET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Jérémie SELLAM, Paris
Roland CHAPURLAT, Lyon	Raphaële SEROR, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Thomas FUNCK-BRENTANO, Paris	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Eric THOMAS, Montpellier
Pierre KHALIFA, Paris	Eric TOUSSIROT, Besançon
Véra LEMAIRE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris
Thierry LEQUERRÉ, Rouen	

Rédacteurs en chef : 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, Rita BERRADA
Site Web : Camille FONTAINE
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0117 T 81080
Dépôt légal : 2^{ème} trim. 2012

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 : Ostéoporose, insuffisance rénale et denosumab ——— Bernard Cortet

DOSSIER

OSTÉOPOROSE ET INSUFFISANCE RÉNALE

- 6 Conception physiopathogénique actuelle du retentissement osseux de l'insuffisance rénale chronique ——— Dominique Pagniez
- 11 Traitements anti ostéoporotiques et Insuffisance rénale ——— Isabelle Legroux-Gérot
- 16 Ostéoporose, insuffisance rénale et denosumab ——— Bernard Cortet

PODOLOGIE

- 19 Infiltrations thérapeutiques du pied dans les rhumatismes inflammatoires chroniques ——— F. Flaisler-Barcheath

RHUMATO-CULTURE

- 24 Le HAQ de Renoir ? ——— Ronan Houitte

KIOSQUE

- 26 Savez-vous ce que vos patients ont lu avant vous ? ——— Patrick Sichère

REVUE DE PRESSE

- 28 Immonogénicité des inhibiteurs du TNF : quelles implications en pratique ? ——— Pascal Hilliquin

RÉFLEXIONS D'ARTISTES

- 30 Jacques Tardi, la colère de père en fils ——— Patrick Sichère

18 CONGRÈS FRIF 8 et 9 Février 2013 - Paris

10 ABONNEMENT

27,31 RENCONTRES

Conception physiopathogénique actuelle du retentissement osseux de l'insuffisance rénale chronique

DOMINIQUE PAGNIEZ

Service de Néphrologie, Hôpital Huriez, Lille

résumé

On regroupe sous le terme d'ostéodystrophie rénale un ensemble hétérogène de maladies métaboliques osseuses, dominé par l'hyperparathyroïdie secondaire et l'ostéopathie adynamique, rencontrée chez les patients en insuffisance rénale avec une fréquence croissant avec la sévérité de celle-ci. La prise en charge des patients en insuffisance rénale légère à modérée (stade 2 et 3) peut être calquée sur celle de la population générale. Chez les patients en insuffisance rénale sévère ou terminale (stade 4 et 5), le type d'ostéodystrophie rénale sera présumé à partir des données de la surveillance biologique. Cependant, le diagnostic d'ostéoporose ne pourra reposer sur les critères habituels, l'hyperparathyroïdie secondaire comme l'ostéopathie adynamique pouvant causer une densité minérale osseuse basse et des fractures. Dans les cas difficiles, une biopsie osseuse avec histomorphométrie quantitative sera nécessaire. Leur physiopathologie étant analogue, on tend actuellement à intégrer l'ostéodystrophie rénale dans un cadre plus vaste comprenant les calcifications vasculaires et valvulaires, étroitement liées aux complications cardio-vasculaires qui dominent le pronostic chez les patients en insuffisance rénale avancée.

mots-clés

Ostéodystrophie rénale,
Ostéopathie adynamique,
Hyperparathyroïdie secondaire,
Ostéoporose,
Insuffisance rénale chronique,
Calcifications vasculaires

Encart 1 : les stades de l'insuffisance rénale

Les néphrologues ont la prétention de caractériser le fonctionnement des reins par une grandeur unique, le débit de filtration glomérulaire (DFG). Celui-ci est calculé par la mesure de la clearance de l'inuline, ou en clinique de la créatinine, ce qui nécessite un recueil sanguin et urinaire. Pour éviter ce dernier, des formules (Cockcroft, MDRD) permettent de prédire le DFG à partir de la seule mesure de la créatinine plasmatique et des caractéristiques du patient, au prix d'une incertitude non négligeable.

Une fois le DFG obtenu, le patient présentant une maladie rénale chronique peut être classé dans l'un des cinq stades suivants :

stade 1	fonction rénale normale	DFG ≥ 90 ml/mn
stade 2	insuffisance rénale légère	DFG de 89 à 60 ml/mn
stade 3	insuffisance rénale modérée	DFG de 59 à 30 ml/mn
stade 4	insuffisance rénale sévère	DFG de 29 à 15 ml/mn
stade 5	insuffisance rénale terminale	DFG < 15 ml/mn

Encart 2 : KDIGO

Les KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcome) sont une initiative internationale destinée à améliorer la prise en charge des patients présentant une insuffisance rénale chronique. En 2009, un groupe d'experts internationaux a émis des recommandations de bonne pratique clinique, succédant aux recommandations américaines de 2003 (KDOQI). Dans le domaine osseux, ces recommandations élargissent le concept classique d'ostéodystrophie rénale, qui regroupait les différents types d'atteinte osseuse et les perturbations biologiques associées, à celui de « troubles du métabolisme minéral et osseux associés à la maladie rénale chronique » (TMO-MRC). Les calcifications vasculaires et valvulaires partageant des mécanismes physiopathologiques similaires, ce dernier concept envisage également les complications cardiovasculaires de l'IRC, sources majeures de morbidité et de mortalité. Dans le domaine des TMO-MRC, faute d'études satisfaisantes, les recommandations des KDIGO sont de faible niveau.

Dans la population générale, la détermination de la densité minérale osseuse (DMO) permet la stratification du risque fracturaire. Une valeur en dessous du seuil fait parler d'ostéoporose, aboutissant le plus souvent à un traitement par bisphosphonates. Pour plusieurs raisons, une telle approche n'est pas applicable chez le patient porteur d'insuffisance rénale chronique (IRC) avancée, bien que son risque fracturaire soit supérieur à celui de la population générale. En effet, ces patients présentent généralement l'une ou l'autre des atteintes osseuses liées à l'insuffisance rénale chronique, regroupées sous la dénomination classique d'ostéodystrophie rénale (ODR), et justifiables de thérapeutiques spécifiques. De plus, la détermination de la DMO ne permet pas de stratifier le risque fracturaire. Enfin, le traitement par bisphosphonates est généralement contre-indiqué.

Nous envisagerons successivement les différents types de lésion rencontrés dans le cadre de l'ODR, puis la « boîte à outils » osseuse du néphrologue, et enfin la conduite à tenir pratique. Les problèmes osseux du transplanté rénal ne seront pas traités ici.

Les différentes lésions de l'ODR : analyse chronologique

■ Au début : hyperparathyroïdie et ostéomalacie

Lorsque, dans les années 1970, on a commencé à traiter des patients au long cours par épuration extra-rénale, on s'est aperçu que certains d'entre eux présentaient des fractures, et parfois des calcifications extra-osseuses. La biopsie osseuse (BO) montrait le plus souvent des lésions d'hyperparathyroïdie, avec une augmentation du nombre des ostéoclastes et de l'étendue des surfaces de résorption, l'os de remplacement étant de structure normale (hyperparathyroïdie modérée) ou anormale, mélange de tissu fibreux et d'os « tissé » (ostéite fibreuse). On pouvait également retrouver une ostéomalacie, avec augmentation considérable du volume ostéoïde par augmentation de l'épaisseur des surfaces ostéoïdes, ou des lésions mixtes.

La physiopathologie faisait intervenir pour l'ostéomalacie une carence en calcitriol, due à la diminution de la 1- α hydroxylation rénale. L'hyperparathyroïdie était classiquement considérée comme secondaire à la tendance hypocalcémique induite par la rétention phosphorée. On décrira ensuite une action stimulante directe de l'hyperphosphorémie et de la carence en calcitriol sur les parathyroïdes. Le traitement de l'ostéomalacie était, bien sûr, la vitaminothérapie. Pour l'hyperparathyroïdie secondaire, deux approches médicales étaient possibles : le traitement vitamino-calcique, visant à augmenter

la calcémie, et l'inhibition de l'absorption digestive du phosphore par l'utilisation de complexants du phosphore à base de gels d'alumine. Si nécessaire, une parathyroïdectomie subtotale était pratiquée.

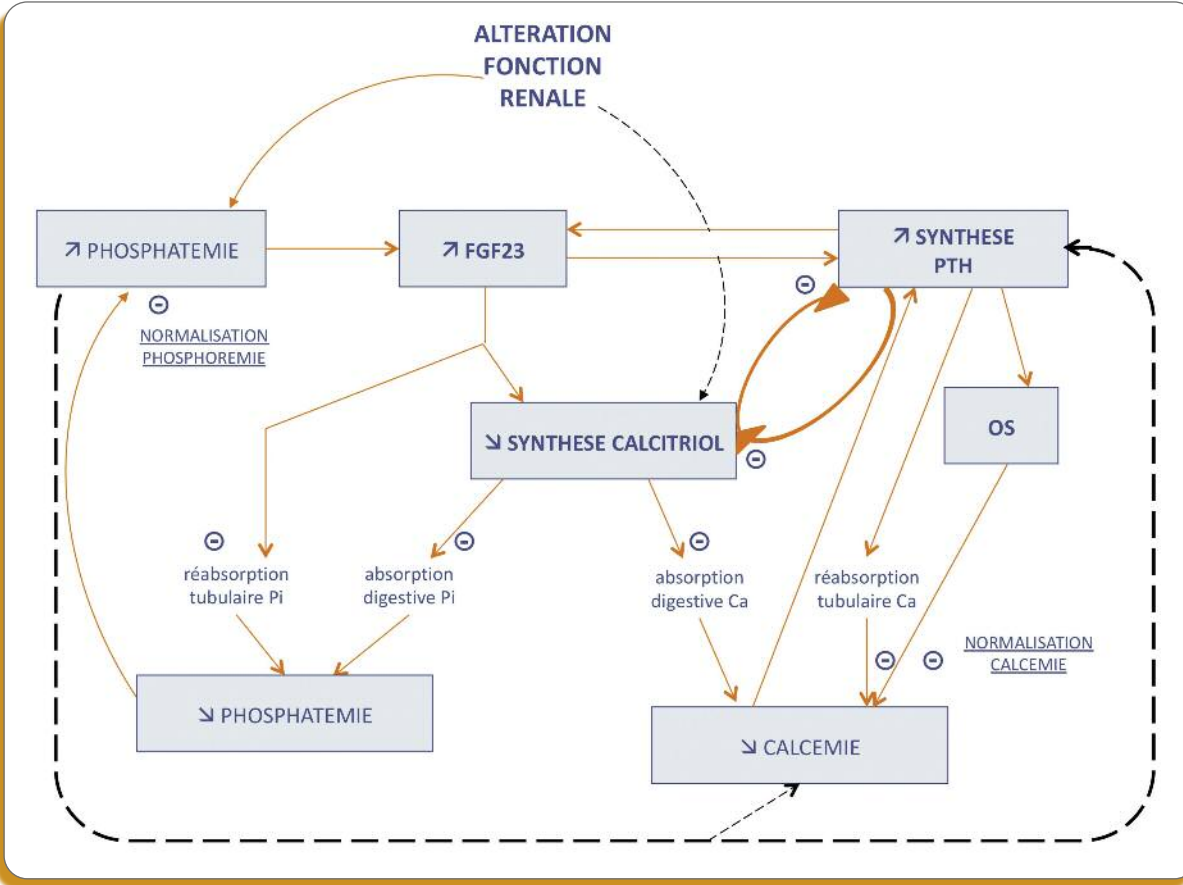
A la fin des années 1980, on individualisait une forme d'ostéomalacie résistant à la vitamine D, avec des fractures fréquentes, parfois une encéphalopathie associée, une élévation des phosphatases alcalines, une anémie microcytaire, et des hypercalcémies faciles en cas d'apport de calcium ou de calcitriol. La coloration à l'Aluminon du fragment osseux obtenu par BO montrait la présence d'aluminium au niveau du front de minéralisation. Il s'y ajoutait une raréfaction extrême des ostéoclastes et des ostéoblastes. Dans le but de prévenir cette ostéomalacie à l'aluminium, les sels de calcium ont remplacé les gels d'aluminium comme complexants du phosphore.

■ Les années 1995 : l'ostéopathie adynamique

L'ostéopathie adynamique⁽¹⁾, ou ostéopathie à bas remodelage, se définit par une formation osseuse basse ou absente après un double marquage à la tétracycline, associée à une pauvreté en ostéoclastes et ostéoblastes. Elle a d'abord été mise en évidence dans le cadre de l'intoxication à l'aluminium. Alors que celle-ci devenait rare, elle était retrouvée de plus en plus fréquemment, jusqu'à devenir la lésion prédominante. Ceci a conduit à incriminer d'autres facteurs favorisants, tels que l'âge, le diabète, la dénutrition, l'acidose métabolique, et surtout les apports calciques. Elle est associée à des taux de PTH bas pour un insuffisant rénal. Cliniquement, les fractures sont rares, mais on a mis en évidence une tendance à l'hypercalcémie, et des calcifications vasculaires, comme si l'os était incapable de tamponner les charges calciques qui se fixent alors sur les vaisseaux. Le traitement repose d'abord sur la limitation des apports calciques dans le bain de dialyse ou per os. Ceci a été rendu possible par l'apparition de nouveaux complexants du phosphore non aluminiques et non calciques : une résine, le sevelamer, puis le carbonate de lanthane.

■ Les points d'intérêt actuels

L'identification puis le clonage du récepteur du calcium ont permis de comprendre comment la calcémie régulait la sécrétion de parathormone, et également comment se produisait l'hyperplasie des parathyroïdes au cours de l'insuffisance rénale. Un agoniste du récepteur du calcium, le cinacalcet, a été mis au point. Il s'est montré capable de diminuer la concentration de parathormone, sans causer d'hypercalcémie. Les conséquences cliniques de cette activité biologique sont en cours d'investigation.



Outre son rôle classique dans le métabolisme minéral et osseux, on reconnaît actuellement à la vitamine D un grand nombre d'activités, au niveau de l'immunité et de la lutte contre l'infection, du contrôle de la prolifération cellulaire, et au niveau cardiovasculaire, où elle contribue à diminuer la tension artérielle, et à lutter contre l'hypertrophie ventriculaire gauche. Ces différentes fonctions reposent sur une large diffusion du récepteur de la vitamine D, et sur la capacité de nombreuses cellules à synthétiser le calcitriol, suggérant des activités auto-crines et paracrines. Dans l'ODR, la carence en calcitriol est une des causes de l'hyperparathyroïdie secondaire. Sur le plan thérapeutique, on utilise volontiers la vitamine D native ou le 25OH cholécalférol. Le calcitriol fait courir un risque d'hypercalcémie. Des dérivés actifs de la vitamine D, moins hypercalcémians, sont utilisés aux Etats-Unis.

Le FGF23 est une hormone peptidique synthétisée par les ostéocytes et les ostéoblastes, et permettant la régulation du métabolisme du phosphore. Il diminue la réabsorption rénale du phosphore, et diminue la concentration sanguine de calcitriol. Sa synthèse est augmentée par les apports digestifs en phosphore, et par le calcitriol. Il est impliqué dans la physiopathologie actuelle de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'IRC. Aux stades précoces de celle-ci, la diminution du DFG

entraîne une élévation du taux de phosphate, menant à une augmentation du FGF23. Celle-ci va permettre une normalisation du taux de phosphate, par augmentation de son élimination urinaire, et par baisse de son absorption digestive due à la baisse du calcitriol. Cette dernière entraîne également une baisse de l'absorption digestive de calcium ; la synthèse de PTH due à l'hypocalcémie qui en résulte va permettre la normalisation de la calcémie.

Les différentes lésions de l'ODR : synthèse

L'ODR constitue ainsi un groupe hétérogène de maladies osseuses, qui ne peuvent en toute rigueur être identifiées que par la réalisation d'une histomorphométrie osseuse quantitative. Celle-ci permet de caractériser l'atteinte osseuse selon trois dimensions ⁽²⁾, le volume osseux, la minéralisation, et le remodelage. Nous verrons que cet examen n'est, en pratique, que rarement réalisé, le type de l'atteinte osseuse étant habituellement présumé à partir des résultats biologiques. Une étude récente ⁽³⁾, portant sur des biopsies réalisées chez 630 patients non sélectionnés, participant à des protocoles, retrouve

une prévalence importante d'ostéopathie à bas remodelage et d'ostéopathie à bas volume osseux, alors que l'ostéomalacie est rare, et présente les profils biologiques associés à ces diverses atteintes.

La boîte à outils

L'anamnèse doit s'attacher à retrouver des causes de fragilité osseuse : corticothérapie prolongée, ménopause précoce après traitement par le cyclophosphamide, hypogonadisme masculin fréquent chez l'insuffisant rénal. Le suivi de la taille, l'utilisation du score FRAX sont trop souvent négligés.

Les concentrations plasmatiques de calcium, de préférence ionisé⁽⁴⁾, et de phosphore sont mesurées régulièrement chez les patients en IRC. Celle-ci majore la concentration sérique de nombreuses substances telle que l'ostéocalcine, et diminue l'élimination urinaire d'autres substances ; l'hypocalciurie est par exemple un signe précoce d'insuffisance rénale chronique.

On utilise le plus souvent des dosages de parathormone de deuxième génération (parathormone 7-87, parathormone intacte, iPTH). Les dosages de troisième génération n'ont pas de supériorité avérée. En raison d'une insensibilité progressive de l'os à la PTH, les valeurs rencontrées sont, dans l'ensemble, nettement supérieures à celles de la population générale. Pour les patients stade 4 et 5, les anciennes recommandations américaines (KDOQI) fixaient une cible étroite d'iPTH (150 à 300 pg/ml), en faisant référence au kit de dosage Nichols qui n'est plus disponible. Les différents kits actuellement disponibles donnent des résultats disparates, non standardisés. De plus, les résultats obtenus avec un kit donné varient avec le temps. Les recommandations actuelles (KDIGO) proposent une cible beaucoup plus large (2 à 9 fois la limite supérieure de la normale, soit environ 120 à 500 pg/ml) ; surtout, elles insistent sur l'intérêt de l'analyse de tendance par des dosages répétés de iPTH avec le même kit, et de la surveillance conjointe des phosphatases alcalines osseuses (PAO). Les marqueurs du remodelage osseux ne sont pas d'utilisation courante. Le FGF23 sera sans doute utilisé comme marqueur du pronostic.

Les radiographies de squelette ne sont plus de réalisation systématique ; elles permettent de rechercher les calcifications vasculaires, et de les quantifier sur le cliché d'ASP de profil. La densitométrie n'est pas indiquée en première intention chez les patients insuffisants rénaux stade 4 ou 5. Ceux-ci sont généralement porteurs d'une pathologie osseuse chronique liée à l'IRC, à type d'hyperparathyroïdie secondaire ou d'ostéopathie adynamique, qui toutes deux peuvent entraîner une diminution de la DMO. La densitométrie osseuse n'apporte donc pas d'argument discriminatif ; d'autre part, elle ne permet

pas de quantifier le risque fracturaire chez ces patients. Dans l'avenir, l'étude de la microarchitecture osseuse par tomodensitométrie ou IRM pourrait permettre d'identifier les patients à risque de fracture⁽⁵⁾.

La biopsie osseuse est pratiquée après un double marquage à la tétracycline, permettant une histomorphométrie quantitative. Elle est notamment indiquée en cas de fracture, de douleurs osseuses, d'hypercalcémie ou d'hypophosphorémie inexpliquées, de suspicion de toxicité aluminique. Elle est nécessaire si on envisage chez un patient stade 4 ou 5 un traitement par bisphosphonate, contre-indiqué en cas d'OA.

Conduite à tenir pratique

L'insuffisance rénale chronique est le plus souvent totalement asymptomatique, ce qui doit mener à des dosages faciles de la créatininémie chez le patient qui consulte pour une pathologie osseuse. Il sera ainsi possible, avec les limites que l'on connaît à cet exercice, de prédire le DFG au moyen des formules de Cockcroft ou MDRD, et de classer le patient dans un des cinq stades évolutifs de la maladie rénale chronique. Chez les patients présentant une IRC légère à modérée (stade 2 et 3), une supplémentation en vitamine D native apparaît souhaitable ; l'intérêt d'une limitation systématique des apports en phosphore par la diététique, voire par des complexants du phosphore, est actuellement discuté. En l'absence, habituelle, de signe biologique d'ODR tel qu'une élévation de la PTH, ces patients peuvent être pris en charge comme la population générale, une DMO basse menant à un diagnostic d'ostéoporose et, fréquemment, à un traitement par bisphosphonates.

Chez les patients présentant une IRC stade 4 et 5, en l'absence de fracture, il n'y a pas d'indication à la réalisation systématique d'une densitométrie. Dans tous les cas, il faut ramener la concentration de 25OH vitamine D au dessus de 30 ng/ml. La prise en charge de ces patients est ensuite guidée par les résultats de dosages répétés de la iPTH et des PAO, permettant de présumer des lésions d'ODR sous-jacentes. Une iPTH inférieure à 150 pg/ml est hautement prédictive d'une OA, menant à la limitation des apports calciques. Une élévation nette de la iPTH, au delà de six fois la limite supérieure de la normale, ou une augmentation progressive aux dosages répétés, sont en faveur d'une hyperparathyroïdie secondaire, à traiter par apports de calcium et si nécessaire de vitamine D active, ou par cinacalcet. Une élévation des PAO permet d'exclure une OA ou une ostéoporose. Des PAO normales, ou une élévation modérée de la iPTH, ne permettent pas d'exclure une OA. La biopsie osseuse, théoriquement nécessaire dans les cas difficiles, est en pratique rarement réalisée dans ce cadre.

Traitements anti-ostéoporotiques et Insuffisance rénale

ISABELLE LEGROUX-GÉROT

Département Universitaire de Rhumatologie, Hôpital Roger Salengro,
CHR Lille, 59037, Lille

résumé

L'ostéoporose et l'insuffisance rénale chronique sont deux pathologies dont la fréquence augmente avec l'âge. L'insuffisance rénale entraîne des troubles du métabolisme et de la minéralisation de l'os qui peuvent conduire à une augmentation de la fragilité osseuse nécessitant une prise en charge spécifique. Dans certains cas le traitement de l'ostéoporose n'est pas différent chez l'insuffisant rénal par rapport à la population générale (stade 1 à 3 d'IRC) mais parfois l'utilisation des traitements anti ostéoporotiques est délicate (stade 4 et 5). Les précautions ne sont pas les mêmes en fonction des molécules prescrites et certains auteurs ont dans la littérature évalué la réponse et la tolérance des traitements selon la fonction rénale. Dans des cas difficiles la biopsie ostéomédullaire trouve encore sa place dans l'arsenal diagnostique de ces patients.

L'ostéoporose est la pathologie la plus souvent associée à une fragilité osseuse et sa prévalence augmente avec l'âge. L'insuffisance rénale augmente également avec l'âge et chez les patients ostéoporotiques, certaines études ont rapporté jusqu'à 85% des femmes et 58% des hommes ayant une altération de leur fonction rénale⁽¹⁾. L'insuffisance rénale entraîne des altérations métaboliques notamment acidose métabolique chronique, hypogonadisme, hyperparathyroïdie, anomalie du métabolisme de la vitamine D.....qui concourent à la déminéralisation osseuse et des études ont bien démontré que c'était un facteur de risque de fractures avec un risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) x2 lorsque le débit de filtration glomérulaire (GFR) était <30ml/min^(1,2). Chez l'hémodialysé est rapporté une hyperparathyroïdie chez plus de 65% des patients et au contraire un os adynamique chez 19% des patients. Bien que ces deux pathologies entraînent un remodelage osseux totalement opposé, augmenté dans le premier cas et diminué dans le second, dans les deux cas il existe une augmentation du risque de fracture et dans les études la prévalence des fractures chez les patients en hémodialyse varie de 10 à 50%⁽³⁾.

Qu'en est-il des traitements anti-ostéoporotiques lors d'insuffisance rénale (IR) ? Finalement tous les traitements actuellement disponibles en France sont contre-indiqués en cas d'IR sévère⁽⁴⁾. La raison principale est que nous disposons de très peu de données en termes d'efficacité et de tolérance de ces molécules dans cette population. En effet, dans les essais cliniques de phase 3, figure dans les contre-indications, l'IR sévère.

La problématique n'est néanmoins pas la même en fonction du type de traitement anti-ostéoporotique considéré. Les données les plus complètes concernent les bisphosphonates.

Les bisphosphonates :

▶▶▶▶

Métabolisme

Il faut souligner que leur absorption digestive est faible seulement 1% de la molécule, 40 à 60% du produit se fixe sur l'os et le reste est éliminé tel quel par le rein soit par filtration glomérulaire soit par sécrétion active par le tubule proximal. C'est

ce dernier mécanisme qui expliquerait les cas rapportés d'IR aiguë lors de prescription à forte dose de pamidronate ou d'acide zolédronique lors de pathologies malignes. Le relargage par l'os est ensuite très lent et > à 10ans.

Le seuil retenu d'insuffisance rénale contre indiquant l'utilisation des bisphosphonates diffère selon les études. Il est de 30 ml/min pour le risédronate (RIS) et l'ibandronate (IBD) et de 35 ml/min pour l'alendronate (AL) et l'acide zolédronique (ZOL).

▶▶▶▶

Le Risédronate (RIS)

Que peut-on dire à partir des essais cliniques sur l'efficacité et la tolérance du RIS lors d'IR ? Miller et al⁽⁵⁾ en 2005, à partir de 9 études de phase III soit 9883 patients traités par RIS 5mg/j, ont regardé l'évolution de la créatinine en fonction de l'IR à baseline et l'ont comparée au groupe contrôle. Dans cette étude 7% des patients avaient une clairance de la créatinine (Cl creat) >15 et <30ml/min, 45% Cl creat ≥ 30 et < 50 ml/min et 48% Cl creat ≥ 50 et < 80 ml/min. Les auteurs n'ont pas rapporté de différence d'évolution de la créatinine dans les 3 groupes par rapport au groupe contrôle. Il n'y avait pas non plus de différence concernant les effets secondaires ni pour les gains densitométriques ou l'efficacité anti fracturaire dans les 3 groupes traités selon la fonction rénale initiale.

▶▶▶▶

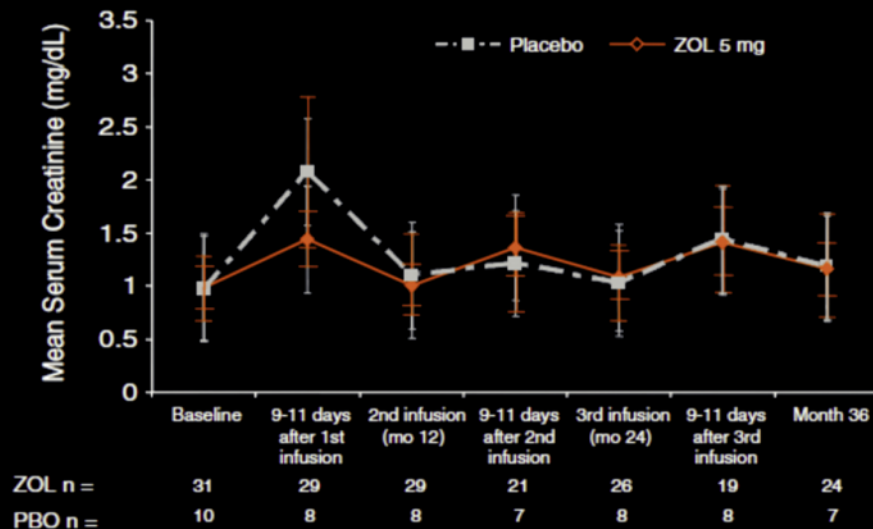
L'Alendronate (AL)

A partir de l'étude FIT, soit 6458 patients, Jamal et al⁽⁶⁾ ont, sur une analyse post-hoc, regardé la fonction rénale des patients et 581 soit 9,9% avait une Cl creat < 45ml/min. Le gain densitométrique à la hanche était plus important dans le groupe traité par rapport au placebo mais ceci était significativement plus marqué dans le groupe présentant une IR (+5,6% versus +4,8% ; p=0,04).

On notait bien sûr un gain significatif également dans le groupe traité pour le rachis et le col fémoral par rapport au placebo mais pas de différence selon la fonction rénale. Pendant les 4 ans de suivi 907 fractures dont 76 FESF ont été colligées. Les patientes dont Cl creat < 45ml/min étaient plus à risque de fractures avec pour les fractures cliniques un odds-ratio à 1,3 [IC 95% : 1-1,6] et pour les fractures rachidiennes à 2,5 [IC 95% : 1,6-3,9] mais la réduction du risque de fractures était identique.

Il n'y avait pas de différence concernant les effets secondaires et une augmentation identique de la créatinine a été mentionnée au cours de l'étude, dans le groupe placebo et le groupe traité quelque soit la fonction rénale 1,05 ± 0,16 mg/dl baseline versus 1,06 ± 0,16 à 3 ans (p<0,00001).

HORIZON-PFT: Mean Serum Creatinine Levels From Baseline in Patients with Pre-to Post-infusion Change of >0.5 mg/100 dL (Overall Safety Population): 7,714



n, number of patients affected from the overall safety population (N = 7,714)
Boonen S, et al. *Kidney Int.* 2008;74:641-648

▶▶▶▶

Acide Zolédronique (ZOL)

A partir de l'étude Horizon, Boonen et al⁽⁷⁾ ont analysé en post hoc l'évolution de la créatinine chez 7714 femmes traitées par 5mg de ZOL pendant 3 ans en perfusion intra-veineuse de 15 min. Ils n'ont pas retrouvé d'augmentation de la créatinine à 12, 24 et 36 mois. Une mesure de la créatinine chez 5500 patientes a été réalisée entre le 9ème et 11ème jour après l'injection. Une augmentation ≥ 0,5mg/dl de la créatinine a été notée dans 1,2% des cas dans le groupe traité versus 0,4% dans le groupe placebo (p<0,05). Mais cette augmentation était seulement significative après 2 infusions et on assistait à un retour à la normale avant l'infusion suivante (Figure 1).

Figure 1 : Evolution de la créatinine entre 9 et 11 jours après une injection de ZOL à 5mg et avant l'injection suivante pendant 3 ans chez 7714 patients.

Par ailleurs avec le ZOL a été rapporté des cas d'IRA (18 cas/100 000 patients-année). Des facteurs de risque ont été identifiés : âge avancé, diurétiques, méd néphrotoxiques (AINS...) comorbidités (maladie CV, infection, altération préalable de la fonction rénale, déshydratation). En pratique ceci a conduit à une modification du RCP

- Mesure de la clairance de la créatinine
- Ne pas utiliser Aclasta si CI Créatinine < 35ml/min
- Précautions d'emploi si associé à d'autres médicaments néphrotoxiques
- Hydratation correcte
- Dose maximale 5mg et la durée de la perfusion d'au moins 15min

▶▶▶▶

L'ibandronate (IBD)

A partir de l'étude DIVA, Delmas et al⁽⁸⁾ ont regardé l'évolution de la fonction rénale des patientes traitées par IBD. Cette analyse a été réalisée chez 1395 femmes traitées par IBD à la posologie de 3mg/3mois ou 2mg/2mois. Les auteurs n'ont pas retrouvé de variation de la créatinine, ni de différence concernant les effets secondaires ou des gains densitométriques quelle que soit la fonction rénale.

▶▶▶▶

Chez les patients dialysés ?

Il y a peu de données dans la littérature sur traitements anti-ostéoporotiques chez le dialysé. Pourtant ces patients ont une augmentation de leur risque de fracture. La population est très hétérogène avec des niveaux de remodelage osseux très différents. Il y a peu d'étude avec en général 13 à 16 patients et des traitements de durée courte 6 à 12 mois. Et bien sûr il faut absolument avant d'envisager un bisphosphonate avoir éliminé une adynamie.

Dans une première étude, 31 patients en hémodialyse (HD) >3 mois ont été traités par AL (n=16) 40mg/semaine pendant 6 semaines versus Placebo (n=15)⁽⁹⁾. Leur taux de PTH était compris entre 100 et 300pg/ml. Une mesure de leur DMO a été réalisée à baseline et à 6 mois. Ils ont également bénéficié d'un bilan biologique phosphocalcique avec phosphatases alcalines, ostéocalcine, PTH à baseline, M1, M3 et M6. La DMO reste stable sous traitement à tous les sites. La DMO baisse significativement seulement au niveau du triangle de Ward dans le groupe contrôle. Mais ce site est également source d'erreur de reproductibilité et n'a pas été retenu comme site de diagnostic d'ostéoporose. Biologiquement on notait une diminution de l'ostéocalcine dans le groupe traité mais pas de variation des autres paramètres biologiques.

Dans un second travail 16 patients ayant une DMO rachis basse (T score <-1) ou une fracture vertébrale prévalente ont été traités par IBD 2mg/4 semaines pendant 48 semaines associé à rocalcitol⁽¹⁰⁾. Leur taux de PTH était >120pg/ml et la durée moyenne d'HD était de 53,8 mois. L'évolution de la DMO a été

étudiée par QCT au rachis à baseline et après 48 semaines de traitement. Des marqueurs du remodelage osseux et un dosage de PTH ont été réalisés à S0 ; S4 ; S12 ; S48. Les auteurs ont noté une augmentation de +5,1% de la DMO rachidienne, une baisse des CTX sériques, une augmentation de la PTH de S0 à S12 puis diminution. Il n'y avait pas d'effets secondaires significatifs ni de modification du bilan phosphocalcique. Un troisième travail a inclus 13 patients en HD avec hyper PTH II (PTH >500pg/ml) et hyper calcémie Ca>110mg/l et présentant une ostéopénie densitométrique (T score <-1)⁽¹¹⁾. Ces patients ont été traités par pamidronate 60mg/ 2 mois pendant 1 an. Les auteurs ont constaté une augmentation de la PTH à 3 mois puis diminution de plus de 50% chez 10 patients, une augmentation de la DMO rachidienne et fémorale à M6 et M12 et aucun effet secondaire significatif.

En conclusion, les bisphosphonates peuvent être proposés aux patients à risque de fracture ostéoporotique ou ayant des fractures ostéoporotiques lors d'IRC de stade 1 à 3. Il n'est pas nécessaire d'adapter les doses. On s'assurera par un bilan biologique de l'absence de troubles de minéralisation et osseux liés à l'IRC (CKD-MBD) et on corrigera une éventuelle carence vitamino-calcique. Pour les stades plus évolués d'IR des recommandations ont été proposées par le KDIGO (*kidney disease improving global outcome*)⁽¹²⁾ avec pour cible une calcémie normale, un taux de PTH de x2 à x9, une correction de la carence en vitamine D. Pour les stades 4 d'IR soit un GFR <30-15ml/min si le patient est à risque de fracture ou présente une ostéoporose établie, le traiter soit par bisphosphonates oraux à doses usuelles, seulement pour l'IV augmenter le temps de perfusion (>30 min) et réduire la durée du traitement à 2-3 ans. En cas IR terminale GRF < 15 ml/min (stade 5 CKD) chez les patients fracturés et ayant une ostéoporose établie, après éventuellement une biopsie ostéomédullaire (BOM), on peut proposer un traitement par bisphosphonates pendant 2-3 ans et en réduisant les doses de moitié oral ou en IV en allongeant dans ce dernier cas la durée de la perfusion (>60min). (Figure2)

Bisphosphonates et altérations de la fonction rénale

- | | |
|---|--|
| ■ GFR < 30-90ml/min (stade 1-3 CKD) | ■ GFR <30-15ml/min (stade 4 CKD) patients à risque et OP établie |
| ■ Traiter les patients à haut risque de fracture comme l'OPM avec doses usuelles de bisphosphonates | oral : doses usuelles 2-3 ans
IV : doses usuelles > 30 min |
| ■ Eliminer CKD-MBD par bilan biologique | ■ GRF < 15 ml/min (stade 5 CKD) patients fracturés et OP établie +/- BOM |
| ■ Corriger carence vitamine D calcium | oral : ½ doses 2-3 ans
IV : ½ doses > 60 min |

Figure 2 : Recommandations proposées par le KDIGO 2009⁽¹²⁾

Le Raloxifène (RAL)



Métabolisme

Son absorption digestive est rapide de 60% de la dose orale ingérée. Puis le RAL est largement distribué dans l'organisme. Il subit un important métabolisme en métabolites glucuroconjugés lors du premier passage hépatique. Son élimination et celle de ses métabolites glucuroconjugés est essentiellement dans les 5 jours et dans les fèces, moins de 6 % étant excrétés dans l'urine.

A partir de l'étude MORE, Ishani et al⁽¹³⁾ ont dans une analyse post hoc regardé l'évolution de la réponse au traitement en fonction de la fonction rénale initiale chez 7316 femmes dont 5675 ont été suivies pendant 3 ans. Parmi elles 1480 avaient une CI Creat <45 ml/min (20% dont 55 entre 20 et 30 ml/min), 3493 une CI Creat entre 45-59 ml/min (48%) et 2343 une CI Creat ≥ 60ml/min (32%). Les femmes ayant la CI Creat la plus basse sont les plus âgées, ont l'IMC le plus bas, la DMO la plus basse et également un nombre de fractures prévalentes plus conséquent. Bien que cela ne soit pas significatif, la perte osseuse était plus importante dans le groupe placebo au col fémoral si CI Creat était <45ml/min. Dans le groupe traité c'est le contraire avec un gain plus marqué dans le groupe CI Creat <45ml/min (p=0,012). En comparaison avec le placebo l'effet du raloxifène sur le gain au col fémoral était plus marqué si CI Creat <45ml/min (p=0,006). Mais ceci disparaît si on utilise la formule MDRD pour le calcul de la clairance et non Cockcroft (p=0,43). Pour le rachis, là aussi, une CI Creat <45ml/min était associée aux gains les plus conséquents (p<0,001) mais par rapport au placebo pas d'effet de la fonction rénale sur le gain densitométrique au rachis avec la formule de Cockcroft (p=0,53) ou MDRD (p=0,97). IL n'y avait pas de différence en termes de réduction de risque de fractures vertébrales selon la fonction rénale. Pour les fractures périphériques, il n'a pas été démontré d'efficacité anti fracturaire dans l'étude MORE en général. Si on regarde selon la fonction rénale, ce risque est diminué dans le groupe traité avec CI Creat ≥ 60ml/min et augmenté si CI Creat <45ml/min.

Le raloxifène a donc démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans l'IRC (stade 1-3)

Le Téréparatide (TPT)



Métabolisme

Son élimination se fait par clairance hépatique et rénale, sa demi vie est d'environ 1h après injection en sous-cutanée. Aucune étude de métabolisme ni d'élimination n'a été conduite avec le Forstéo

A partir de l'étude Neer, une analyse post hoc chez 1637 femmes (dont 1093 traitées) a été menée par Miller et al.⁽¹⁴⁾ Dans la population, 46% avait une altération de leur fonction rénale mais toutes les patientes avaient des taux normaux de PTH.

- CI creat ≥ 80 : 885 : 54%
- CI creat 50 – 79 : 648 : 40%
- CI creat 30 – 49 : 83 : 5%
- CI creat <30 : 21 : 1%

Pour l'analyse les patientes ont été divisées en deux groupes CI > 80ml/min et < 80 ml/min. L'efficacité anti fracturaire était identique quelque soit la fonction rénale tant pour les fractures vertébrales que périphériques. Il n'y avait pas de différence de gain densitométrique selon la fonction rénale (normale CI créatinine >80ml/min, moyennement altérée 50-79ml/min ou modérément altérée 30- 49ml/min) avec une augmentation significative par rapport au placebo quelle que soit la fonction rénale et sous TPT 20 ou 40µg. Concernant les effets secondaires, la modification de la clairance n'était pas non affectée par la fonction rénale initiale. On notait par contre sous TPT des hypercalcémies (>106mg/l) plus fréquentes que sous placebo : 2% placebo ; 11% TPT 20 µg ; 28% TPT 40 µg. Sous TPT 20 µg le plus souvent ces hypercalcémies étaient <110mg/l.



Téréparatide et adynamie osseuse

Au cours d'une adynamie on constate un franc hypomodelage osseux et les médicaments anti résorbeurs, qui bloquent bien sûr la résorption mais également la formation osseuse, sont bien évidemment contre-indiqués dans cette situation. Il paraît intéressant dans ce cas de figure de stimuler le remodelage osseux et certains auteurs ont, dans une étude, proposé de traiter 7 patients en HD présentant une adynamie osseuse et une DMO basse par TPT 20 µg par jour pendant 6 mois⁽¹⁵⁾. Leur PTH était en moyenne à 22 pg/ml. Les auteurs ont rapporté une augmentation significative de la DMO rachis à 6 mois : 0,884 +/- 0,08 vs 0,914 +/- 0,09 g/cm2 (p<0,02).

Ranélate de strontium



Métabolisme

L'absorption digestive est dose dépendante. Après 2g la concentration maximale est atteinte en 3h. La biodisponibilité est de 25% avec une très grande affinité pour l'os. La demi vie est de 60h avec une élimination de la moitié tel quel par le rein et le reste est éliminé progressivement par l'os.

Pour cette molécule il n'y a pas eu d'études spécifiques chez l'IRC⁽¹⁶⁾. Dans le RCP du médicament on ne conseille pas d'adaptation si la CI creat est entre 30 et 70 ml/min. Par contre il n'y a pas de données pour une CI creat < 30ml/min.

Conclusion

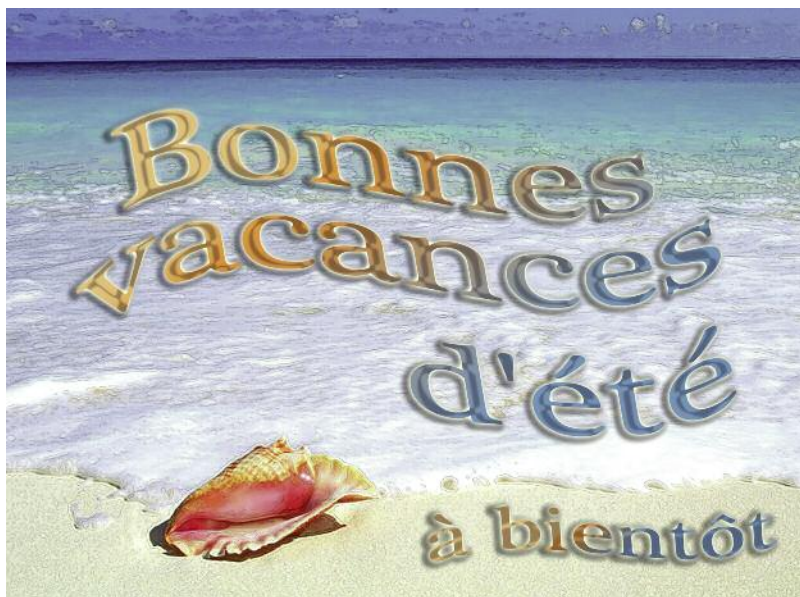
L'IRC et l'ostéoporose sont deux pathologies fréquemment associées. La plupart des études ont exclu les patients ayant une altération de la fonction rénale. Pour les stades d'IR de 1 à 3 il ne semble pas au vu des données de la littérature avoir de problème pour utiliser les traitements anti ostéoporotiques et il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie. La prise en charge de l'IRC terminale reste compliquée.

A ce stade l'ostéoporose n'est pas la seule pathologie responsable de fragilité osseuse et les troubles de minéralisation et osseux liés à l'IRC (CKD-MBD) sont très fréquents. Dans cas, si un traitement anti ostéoporotique est discuté, il reste une indication à la biopsie ostéomédullaire qui permettra alors d'éliminer un hypomodelage osseux qui contre-indiquerait la prescription de certaines molécules. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Gordon PL, Frassetto LA. Management of Osteoporosis in CKD stages 3 to 5. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 941-56.
- 2- Miller PD. Diagnosis and treatment of osteoporosis in chronic renal disease. *Sem Nephrol* 2009 ; 29 : 144-55.
- 3- Jamal SA, Hodsman AB. Reducing the risk of re-fracture in the dialysis population : is it time to consider therapy with PTH analogues? *Seminars in Dialysis* 2011 ; 24 : 12-15.
- 4- Cortet B. Traitements de l'ostéoporose et insuffisance rénale. *Rev du Rhum* 2011 ; 78 : 107-108.
- 5- Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of Risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by Cockcroft and Gault method : a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Mineral Dis* 2005 ; 20 : 2105-15.
- 6- Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, Cummings SR. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function : an analysis of fracture intervention trial. *J Bone Mineral Res* 2007 ; 22 : 503-508.
- 7- Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrinck P, Ericksen EF, Miller PD. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 641-648.
- 8- Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1838-46.
- 9- Wetmore JB, Benet LZ, Kleinstuck D, Frassetto L. Effects of short-term alendronate on bone mineral density in hemodialysis patients. *Nephrology* 2005 ; 10 : 393-399.
- 10- Bergner R, Henrich D, Hoffman M, Schmidt-Gayk H, Lenz T, Uppenkamp M. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. *J nephrol* 2008 ; 21 : 510-516.
- 11- Torregrosa JV, Moreno A, Mas M, Ybarra J, Fuster D. Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 2003 ; 85 : S88-S90.
- 12- Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR et al. KDIGO : clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl* 2009 ; 113 : S1-140.
- 13- Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE, For the More Investigators. The effect of Raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1430-38.
- 14- Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007 ; 18 : 59-68.
- 15- Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH (1-34)): a pilot study. *Kidney blood press res* 2010 ; 24 : 221-26.
- 16- Deeks ED, Dhillon S. Strontium Ranelate : A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2010 ; 70 : 733-759.



Ostéoporose, insuffisance rénale et denosumab

BERNARD CORTET

Département Universitaire de Rhumatologie
et EA 4490 Université Lille 2 – 59045 Lille cedex

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) s'accompagne de perturbations complexes du métabolisme phosphocalcique et osseux comme ceci a été rappelé dans la mise au point de D. PAGNIEZ. Dans ces conditions, les seuls examens biologiques ne rendent compte que très imparfaitement des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette insuffisance rénale.

En d'autres termes, la probabilité que l'on ait à faire à une banale ostéoporose en cas d'insuffisance rénale chronique avérée (surtout si elle évolue de longue date) est très peu probable. Dans ces conditions bien évidemment il n'y a pas de rationnel à utiliser un traitement anti-ostéoporotique ce d'autant qu'en termes statistiques, on sera assez fréquemment en présence d'une ostéopathie dynamique pour laquelle l'utilisation d'un inhibiteur de la résorption osseuse n'apparaît pas logique.

A contrario, nous sommes amenés à prendre en charge des patientes ostéoporotiques de plus en plus âgées, et on sait qu'avec l'âge la fonction rénale se dégrade de manière physiologique.

En outre, comme ceci a été rappelé par I. LEGROUX, dans ces conditions, tous les traitements anti-ostéoporotiques sont contre-indiqués lorsqu'il existe une insuffisance rénale sévère, et tout particulièrement les bisphosphonates. Cette classe thérapeutique apparaît importante car il s'agit des traitements les plus prescrits et qu'actuellement ils sont recommandés en première intention dans la prise en charge de l'ostéoporose. Le denosumab quant à lui a un métabolisme particulier qui dépend du système réticulo-endothélial. En d'autres termes, l'élimination du denosumab n'a pas lieu par voie rénale.

La question posée est donc de savoir si en fonction de divers degrés d'altération de la fonction rénale, le denosumab maintient son efficacité osseuse ainsi que sa tolérance satisfaisante.

■ Pharmacocinétique et pharmacodynamique d'une dose unique de 60 mg de denosumab chez des sujets ayant divers degrés d'altération de la fonction rénale ⁽¹⁾

Une étude, portant sur 55 sujets, a testé la pharmacocinétique, la pharmacodynamique ainsi que la tolérance de patients ayant soit une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 89 mL/mn), soit une IRC minime (clairance de la créatinine entre 50 et 89 mL/mn), soit une IRC modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 49 mL/mn), soit une IRC sévère (clairance de la créatinine < 39 mL/mn), soit une IRC terminale nécessitant une épuration extrarénale. La répartition des sujets était la suivante : 12 avaient une fonction rénale normale, 13 une IRC minime, 13 une IRC modérée, 9 une IRC sévère et 8 une IRC terminale.

Une mesure très précise de la concentration sérique de denosumab a été réalisée à des temps variés après injection sous-cutanée (à J1 puis ensuite toutes les semaines et ce jusqu'à la 16^{ème} semaine). Les concentrations étaient rigoureusement identiques dans tous les groupes et globalement comparables entre les sujets dont la fonction rénale était normale et ceux dont la fonction rénale était altérée et ce quel que soit le niveau d'altération de la fonction rénale.

Dans un 2^{ème} temps, compte tenu du mécanisme d'action du denosumab, les auteurs ont étudié l'évolution du taux de CTX. De manière logique, on a assisté à une diminution rapide, maintenue dans le temps, de la concentration de ce marqueur de la résorption osseuse sans différence flagrante entre les différents groupes. D'un point de vue plus qualitatif que quantitatif, il faut cependant noter que l'évolution du taux de CTX était un peu plus hétérogène chez les sujets dont la fonction rénale était la plus altérée. Malgré tout les taux restaient toujours bas (diminution d'au moins 60 % par rapport à la concentration initiale). Les auteurs ont également étudié l'évolution de la fonction rénale chez ces patients 43 jours et 113 jours après l'injection du denosumab. Le critère pris en considération était

une augmentation de la créatininémie de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale. A J43, ce taux n'a jamais été atteint. A J113, il a été atteint chez un patient ayant une IRC sévère. Enfin, 2 cas d'hypocalcémie sévère ont été constatés, ceci étant la conséquence des perturbations du métabolisme phosphocalcique au cours de l'IRC et du mécanisme d'action du denosumab.

Cette étude bien qu'intéressante ne doit pas bien évidemment nous engager comme indiqué précédemment à mettre en œuvre un traitement par denosumab chez les patients ayant une IRC sévère et *a fortiori* terminale. Elle apporte cependant des éléments rassurants dans ces conditions d'utilisation. Il faut également mentionner que les effectifs dans chacun des groupes étaient faibles, ce qui peut d'ailleurs expliquer un certain degré d'hétérogénéité de réponses notamment en ce qui concerne l'évolution du taux des marqueurs du remodelage osseux.

■ Efficacité et tolérance du denosumab en fonction de la fonction rénale initiale à travers l'étude FREEDOM⁽²⁾

L'étude FREEDOM avait pour but d'évaluer l'efficacité anti-fracturaire, mais aussi la tolérance du denosumab, dans une très large cohorte de femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique. Près de 8000 sujets ont été inclus. A l'inverse des essais thérapeutiques menés avec les autres traitements anti-ostéoporotiques, l'existence d'une insuffisance rénale et ce quelle que soit sa sévérité ne constituait pas une contre-indication à l'entrée dans l'étude. En fonction de la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft et Gault, les auteurs ont évalué la fonction rénale des patientes et les ont classé en 5 stades :

- stade 1 (clairance de la créatinine ≥ 90 L/mn),
- stade 2 (clairance de la créatinine entre 60 et 89 mL/mn),
- stade 3 (clairance de la créatinine entre 30 et 59 mL/mn),
- stade 4 (clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/mn),
- stade 5 (clairance de la créatinine < 15 mL/mn).

De manière assez logique, très peu de sujets avaient une insuffisance rénale sévère (stade 4, $n = 73$). Aucun n'avait une clairance de la créatinine < 15 mL/mn. De même compte tenu de l'âge de la population concernée par cette étude, le nombre de sujets ayant une fonction rénale normale était relativement modéré ($n = 842$). En d'autres termes, la majorité des patients avait une insuffisance rénale de stade 2 ($n = 4069$), 3 ($n = 2817$). En ce qui concerne les caractéristiques démographiques et ce de manière assez logique, plus la fonction rénale était altérée et plus l'âge de la population était élevé (Cf. supra). Ainsi pour les sujets ayant une IRC de stade 4, l'âge moyen était de 80 ans contre 68 ans chez ceux dont la

fonction rénale était normale. L'âge était intermédiaire en cas d'IRC de stade 2 (71 ans en moyenne) et 3 (75 ans en moyenne). En ce qui concerne les données densitométriques, le T-score n'était pas différent dans les 4 groupes au rachis lombaire. Les valeurs avaient une tendance à être un peu plus élevées chez les sujets ayant une IRC de stade 4. Il est probable qu'il s'agissait d'un artéfact lié à la présence d'une arthrose rachidienne plus conséquente dans ce groupe.

En revanche, tant au col fémoral qu'à la hanche totale, on observait un gradient pour ce qui concerne les T-scores du stade 1 au stade 4. Par exemple, en ce qui concerne la hanche totale, le T-score moyen était à -1,5 lorsque la fonction rénale était normale contre 2,8 en cas d'IRC sévère. Le T-score était quant à lui intermédiaire chez les sujets ayant une IRC de stade 2 (T-score = -1,8 en moyenne) et 3 (T-score = -2,2 en moyenne). Les résultats étaient équivalents au col fémoral.

En ce qui concerne les critères d'évaluation, on notait une élévation de la densité minérale osseuse (DMO) après 3 ans de traitement globalement comparable dans les différents groupes. Quelques nuances sont malgré tout à apporter à cette remarque générale. Ainsi pour les sujets ayant une IRC de stade 2 et 3, la DMO a augmenté dans des proportions équivalentes, soit 9,5 % en moyenne. Les résultats sont tout à fait superposables par rapport à ceux observés dans l'ensemble du groupe (gain moyen par rapport à J0 de 9,4 %). De manière logique, les gains osseux étaient également identiques chez les sujets n'ayant pas d'IRC (+8,9 % en moyenne). En revanche, chez ceux ayant une IRC sévère (stade 4), l'augmentation de la DMO était un peu moindre (6 % en moyenne). Il faut néanmoins être nuancé en ce qui concerne ce dernier résultat dans la mesure où les effectifs étaient très faibles ($n = 17$). En outre, l'augmentation de la DMO à la hanche totale sur les 3 années de l'étude était strictement identique dans chacun des groupes, et donc logiquement comparable par rapport à ce qui l'en était dans la population globale de l'étude FREEDOM. Ainsi à titre d'exemple, le gain était de 4,8 % en moyenne en l'absence d'insuffisance rénale contre 5 % chez les femmes ayant une IRC de stade 4. L'analyse des données d'efficacité anti-fracturaire apparaît particulièrement intéressante. Le message général est qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité en fonction de la clairance de la créatinine initiale. Les résultats du groupe placebo sont également utiles à analyser. Ainsi, comme ceci avait déjà été démontré dans d'autres études, le risque de fracture vertébrale était plus conséquent chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (9,1 % contre 7 % chez ceux ayant une IRC de stade 2 et 3). En revanche, chez les patients traités par denosumab, le taux de fractures vertébrales était globalement comparable : 3,1 % chez celles dont la fonction rénale était normale, 1,8 % en cas d'IRC de stade 2, 2,9 % en cas d'IRC de stade 3 et 3,2 % en cas d'IRC de stade 4).

Les résultats exprimés en termes de diminution du risque relatif (RR) étaient donc globalement comparables et ce quel que soit le niveau d'altération de la fonction rénale.

Compte tenu du très faible nombre d'événements fracturaires et de la faible population initiale en cas d'IRC de stade 4, la diminution du risque n'était pas significative (odds-ratio 0,31 : IC 95 % = 0,02 – 5,08).

La tendance était identique en ce qui concerne la réduction du risque de fractures non vertébrales. Ainsi, la diminution du risque était à peu près équivalente dans chacun des groupes. Elle n'était néanmoins significative que pour les patientes ayant une IRC de stade 2. Cette diminution était dans ce groupe de 31 % (IC 95 % = 0,11 – 0,46).

En ce qui concerne les événements indésirables, leur fréquence de survenue était identique dans chacun des groupes et comparable à chaque fois dans le groupe traité et le groupe placebo. Il en était de même en prenant en considération uniquement les événements indésirables sévères. De même, la fréquence de survenue des infections sévères n'était pas différente en fonction du degré d'altération de la fonction rénale. Pour chaque groupe défini selon les critères précédemment mentionnés, l'incidence des infections sévères n'était pas différente d'un point de vue général entre le groupe traité et le groupe placebo. Une seule exception est à mentionner ; elle concerne les patientes ayant une IRC de stade 4. Dans ce groupe, 4 infections sévères ont été constatées durant les 3 ans de suivi dans le groupe traité par denosumab (11,1 %) contre 1 seul dans le groupe placebo (2,7 %). Il est néanmoins très difficile de tirer des conclusions définitives de ce résultat compte tenu du faible

nombre d'événements indésirables constatés et globalement du nombre limité de patientes dans ce groupe tant en ce qui concerne les patientes ayant reçu du denosumab que celles ayant reçu le placebo.

Conclusion

Le denosumab n'est bien évidemment pas le traitement des patientes ayant une IRC évoluant de longue date et arrivant à un stade terminal. En effet, dans ces conditions, la situation est très complexe et il n'est pas possible au vu des seuls critères densitométriques ou biologiques de connaître la physiopathogénie du retentissement osseux.

En revanche, les résultats présentés donnent une marge de sécurité conséquente chez des patientes âgées dont l'altération de la fonction rénale est simplement le témoin de leur âge. Dans ces conditions, dans les cas où les bisphosphonates seront contre-indiqués, le denosumab représentera une solution thérapeutique parfaitement adaptée. ■

Conflits d'intérêts : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Daiichi-Sankyo, Ferring, GSK, Lilly, MSD, Medtronic, Novartis, Servier.
Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Amgen, Lilly, MSD, Novartis et Roche.

RÉFÉRENCES

1. Block G, Bone HG, L Fang, Lee E, Padhi D on behalf of the renal study team. A Single Dose Study of Denosumab in Patients With Various Degrees of Renal Impairment. *J Bone Miner Res.* 2012 Mar 28. doi: 10.1002/jbmr.1613. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22461041.
2. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang Y, Egbuna OI, Boonen S, Miller PD. The Effects of Denosumab on Fracture and Bone Mineral Density by Level of Kidney Function. *J Bone Miner Res.* 2011; 26:1829-35.

SAVE THE DATE

Fédération de Rhumatologie d'Ile de France Congrès FRIF

Vendredi 8 Février et Samedi 9 Février 2013

à l'Automobile Club de France
10 Place de la Concorde – 75008 Paris

Inscrivez-vous directement en ligne : www.jbhsante.fr

Infiltrations thérapeutiques du pied dans les rhumatismes inflammatoires chroniques

FRANÇOISE FLAISLER-BARCHECHATH

Service de Rhumatologie (Pr Leroux), Groupe Hospitalo-Universitaire Caremeau, Nîmes

Les infiltrations font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des pathologies mécaniques et inflammatoires du pied, structure articulaire particulièrement complexe. De nombreux rhumatismes inflammatoires sont concernés, qu'il s'agisse de rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique, les spondylarthropathies ou de pathologies microcristallines aiguës (goutte articulaire, chondrocalcinose).

Infiltration est le terme le plus souvent utilisé pour une injection de dérivés cortisonés dans une articulation, au contact d'un tendon, dans une bourse séreuse ou dans un canal fibreux en cas de compression neurologique.

On réserve le terme de synoviorrhèse à l'injection d'un dérivé isotopique dans une articulation.

Pour tous les autres produits, on parle généralement d'injection d'agent thérapeutique (par exemple l'acide hyaluronique).

Les infiltrations de corticoïdes sont toutefois les plus fréquemment utilisées. Introduites dans les années cinquante par Hollander⁽¹⁾, les techniques et les produits destinés aux infiltrations de corticoïdes ont progressé. Elles sont effectuées facilement et rapidement, comme le témoignent la modification des habitudes des rhumatologues et l'augmentation du nombre de gestes pratiqués.

Il faut toutefois préciser la nécessité :

- d'en connaître parfaitement la technique, les indications, les contre-indications potentielles ;
- d'une démarche diagnostique et thérapeutique globale, en association avec les autres soins, si l'on veut en tirer tout le bénéfice possible.

Le but des gestes infiltratifs

Il est basé sur l'effet anti-inflammatoire pour les corticoïdes, permettant une concentration locale importante de produit actif, pour :

- réduire ou éviter une corticothérapie orale ;
- anticiper l'action des traitements de fond d'un rhumatisme inflammatoire chronique ;
- compléter l'action d'un traitement de fond.

Il faut toutefois signaler que la littérature manque cruellement d'études contrôlées pour démontrer le niveau de preuves des infiltrations, qui est variable selon les sites articulaires⁽²⁾. On observe une discordance entre un effet bénéfique à court terme des infiltrations de corticoïdes contre placebo dans les essais contrôlés par rapport à des effets beaucoup plus significatifs et prolongés dans les études observationnelles⁽³⁾.

Concernant la cheville et le pied, les revues de la littérature et les méta-analyses sont rares. Il n'y a pas d'études sur l'effet des gestes infiltratifs à long terme chez l'adulte⁽⁴⁾. Les effets positifs à court terme sont parfois difficiles à distinguer d'effets placebo⁽⁵⁾. De nombreux facteurs entrent en ligne de compte : volume de l'articulation, technique et guidage, choix du produit, solubilité...

A notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude prospective évaluant à long terme l'efficacité des infiltrations de corticoïdes dans la cheville et le pied chez l'adulte. Ward rapporte les résultats de 36 infiltrations d'acétate de méthylprednisolone au niveau de la cheville et du pied (PR et arthrose), évaluées par un questionnaire de qualité de vie (FAOS : Foot and Ankle Outcome Score) rempli avant infiltration, puis 6, 9 et 12 mois après. Une amélioration significative de la douleur est observée dès 6 mois, et l'importance de la réponse à 2 mois est prédictive d'une bonne réponse à 9 et à 12 mois⁽⁶⁾.

Quoi qu'il en soit, les injections de corticoïdes retard ont une efficacité très significativement supérieure et prolongée par rapport aux corticoïdes à action immédiate ou semi-retard dans la PR⁽⁷⁾.

Malgré ces interrogations et la nécessité d'études supplémentaires, les gestes infiltratifs rendent de grands services en pratique quotidienne, si les indica-

tions sont bien posées, en sachant que leur efficacité paraît généralement rapide mais de courte durée dans les pathologies mécaniques, et volontiers plus prolongée dans les pathologies inflammatoires.

Quels produits injecter ?

Les dérivés cortisoniques

Il convient de distinguer les dérivés d'action courte (hydrocortisone, Hydrocortancyl®, 1/2 vie : 3 jours), d'action semi-retard (cortivazol, Altim®, 1/2 vie : 8 jours ; bétaméthasone, Diprostène®, 1/2 vie : 20 jours) et d'action retard, uniquement intra-articulaires (acétonide de triamcinolone, Kenacort® ; hexacétonide de triamcinolone, Hexatrione®, 1/2 vie : 45 jours).

Les synoviorthèses isotopiques

Il s'agit d'injections strictement intra-articulaires de produits radioactifs β -émetteurs, choisis pour une articulation donnée en fonction de leur pouvoir de pénétration locale. Au niveau du pied, l'articulation talo-crurale est la seule pouvant en bénéficier (2 mCi Erbium 186, dont la pénétration synoviale va de 1.2 à 3.7 mm, période 3.7 jours).

Le β -émetteur, fixé sur un support colloïdal, a une forte affinité pour le synovioyte, permettant de détruire une synoviale hypertrophique et pathologique, luttant donc contre l'inflammation locale et la destruction articulaire.

L'efficacité des synoviorthèses isotopiques a été évaluée dans une méta-analyse (2190 cas). Le taux de bons et très bons résultats à 1 an est évalué entre 89 et 55.5% (moyenne 72.5%), toutes pathologies, toutes articulations et tous produits confondus⁽⁸⁾. A noter qu'il n'est pratiquement plus réalisé de synoviorthèses à l'acide

osmique, dont l'utilisation se trouve limitée par l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché du produit, mais aussi par le risque d'impuretés, la fréquence de réactions douloureuses post-injection et par un manque de maniabilité.

Les autres injections thérapeutiques

Les injections d'acide hyaluronique n'ont pas d'indication dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

Des observations ponctuelles d'injections d'anti-TNF α sont rapportées : adalimumab avec succès dans une cheville (arthrite psoriasique)⁽⁹⁾ ou étanercept⁽¹⁰⁾. Une injection de 25 mg d'étanercept n'a pas montré de supériorité par rapport à 40 mg d'acétate de méthylprednisolone dans une étude randomisée en double aveugle (PR)⁽¹¹⁾.

Utilisation dans les rhumatismes inflammatoires

Infiltrations de corticoïdes à action courte ou semi-retard

En terme d'arthrites, toutes les articulations du pied peuvent être infiltrées : talo-crurale, sous-taliennne, talo-naviculaire, médio-tarsienne (Chopart), tarso-métatarsienne (Lisfranc). Il est classique d'éviter les MTP (risque d'affaiblissement articulaire avec décompensation et luxation des MTP) en dehors de la MTP du 1^{er} rayon, et les indications sur les interphalangiennes sont rares.

Le traitement local par corticoïdes des ténosynovites doit être effectué en infiltrant la gaine du tendon et en ne réalisant jamais d'infiltrations intra-tendineuses. Il faut éviter le tendon du tibial postérieur, muscle de soutien de la voûte plantaire.

Constituent encore de possibles indications les bursites intercapito-métatarsiennes, pré- ou rétro-achilléennes, les kystes synoviaux et les syndromes canaux (tunnel tarsien), le syndrome de Morton et l'aponévrosite plantaire.

Infiltrations de corticoïdes à action retard et synoviorthèses isotopiques

Ces techniques ne s'adressent uniquement qu'à l'articulation talo-crurale.

Au plan pratique

Les dérivés corticoïdes

Les corticoïdes à action courte ou semi-retard peuvent être utilisés dans toutes les articulations du pied et dans toutes les pathologies des parties molles, souvent difficiles à soigner par d'autres moyens.

Les corticoïdes à action longue sont employés en cas d'échec des premiers, ou en 1^{ère} intention selon les cas. Leur supériorité sur la douleur dans la PR a largement été démontrée au niveau du genou⁽⁶⁾. Ils peuvent être utilisés à tout âge et dans toutes les articulations, à la condition *sine qua non* d'être en position strictement intra-articulaire, ce qui limite leur emploi au niveau du pied à l'articulation talo-crurale. L'hexacétonide de triamcinolone paraît alors comme le traitement de choix. Ainsi, l'injection de 20 mg d'hexacétonide de triamcinolone dans des genoux rhumatoïdes est supérieure à 40 mg d'acétonide de triamcinolone et au succinate d'hydrocortisone à 12 semaines de suivi⁽⁷⁾.

Le geste doit être suivi d'une immobilisation de 48 heures, comme le suggère une étude prospective contrôlée et randomisée sur 6 mois⁽¹²⁾ : 48 heures de décharge par alitement strict sont indiquées, la cheville maintenue à 90° dans une attelle.

■ Les synoviorthèses isotopiques

Les synoviorthèses isotopiques sont envisagées en cas d'échec des infiltrations de corticoïdes retard.

Elles font l'objet d'un protocole très rigoureux impliquant le rhumatologue hospitalier, les services d'Imagerie Médicale et de Médecine Nucléaire.

Comme les précédentes, elles ne concernent au niveau du pied que l'articulation talo-crurale, avec la même nécessité d'une position de l'aiguille strictement intra-articulaire. L'association à un dérivé cortisoné potentialise l'efficacité du radio-élément et permet d'éviter le reflux du liquide radioactif par le point de ponction de l'aiguille. Une immobilisation de 48 heures s'impose, selon les mêmes modalités.

Elles sont d'autant plus efficaces que les destructions articulaires sont faibles ; un pannus synovial même peu douloureux est une bonne indication ⁽⁸⁾.

Elles sont très efficaces dans d'autres indications que les rhumatismes inflammatoires chroniques : l'arthropathie hémophilique, dont la localisation à la cheville est fréquente, et la synovite villo-nodulaire.

L'utilisation des synoviorthèses semble diminuer ces dix dernières années, sans que cela soit rapporté clairement dans la littérature. L'avènement des biothérapies et des anti-TNF α en tête de file, permettant un bien meilleur contrôle de la maladie rhumatoïde, semble en être la raison. Il faut bien sûr s'en réjouir, mais il restera certainement une place et un avenir pour les synoviorthèses dans notre arsenal thérapeutique.

■ Précisions techniques sur les infiltrations du pied

■ Les règles de base à respecter

Information du patient orale et écrite (médico-légale) sur le déroulement du

geste, les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels, la conduite à tenir avant, pendant et après le geste (repos, consultation rapide si exacerbation des douleurs ou fièvre).

Vérification des antécédents, des traitements en cours, du bilan biologique et des radiographies.

Asepsie (désinfection du site, lavage des mains, usage des gants stériles non encore consensuel) (Figure 1).

Bilan des contre-indications :

- liées à l'introduction de l'aiguille : infection cutanée, plaque de psoriasis, hémostasie ;
- liées au glucocorticoïde : infection en cours, à distance, matériel intra-articulaire, chirurgie prévue à court terme, fracture non consolidée, immunodépression...
- liées à des allergies : anesthésie locale, iode, excipient des corticoïdes ;
- relatives : diabète, ulcère gastro-duodénal, hémodialyse.

L'anesthésie locale n'est pas obligatoire, elle se discute au cas par cas.

■ Importance du bon positionnement de l'aiguille

Il n'y a jamais eu de démonstration de l'efficacité supérieure des infiltrations avec guidage radiographique, et maintenant échographique, mais il est logique de penser qu'une infiltration réalisée avec certitude au niveau du siège de la pathologie est plus efficace ⁽⁶⁾. L'abord de certaines articulations en l'absence de guidage est parfois difficile. De plus, les corticoïdes retard et les synoviorthèses doivent être réalisées en position intra-articulaire stricte ++, pour l'efficacité du geste bien sûr, mais aussi pour éviter des risques sur les structures extra-articulaires (hexacétone de triamcinolone, radio-isotopes).

■ Ponction du liquide articulaire

Ponctionner du liquide est un bon moyen de s'assurer que l'aiguille est en posi-



Figure 1 : Matériel d'infiltration.



Figure 2 : Infiltration de l'articulation talo-crurale.

tion intra-articulaire. L'existence d'un reflux par le point de ponction après avoir injecté un anesthésique local est également un bon moyen.

L'analyse du liquide d'aspiration est médico-légale : examen bactériologique et anatomo-pathologique, recherche de cristaux.

De plus, l'évacuation complète du liquide synovial diminuerait significativement le risque de rechute douloureuse à 6 mois ⁽¹³⁾.

L'injection préalable d'un produit de contraste intra-articulaire offre la sécurité la plus complète, surtout s'il est envisagé une injection de corticoïde retard ou une synoviorthèse.



Figure 3 : Infiltration de l'articulation talo-crurale : repérage radiographique.

Le guidage

Il peut être radiographique pour un geste intra-articulaire ⁽¹⁴⁾, notamment pour :

- l'articulation talo-crurale (par voie d'abord antéro-interne, en dedans du tendon du tibia antérieur, ou par voie antérieure médiane) (Figures 2 et 3) ;
- l'articulation sous-talienne, d'abord plus difficile, par voie externe ou postérieure (Figure 4).

Les articulations talo-naviculaire (Figure 5), médio-tarsienne, tarso-métatarsienne (1^{er} rayon en particulier), la 1^{ère} articulation métatarso-phalangienne sont plus faciles d'accès car plus superficielles.

L'échographie peut être utilisée en cas de ténosynovite ou de bursite, pré ou rétro-calcanéenne par exemple (Figure 6). Les infiltrations de la gaine du tibia antérieur, des fibulaires, du tendon d'Achille et du tibia postérieur seront évitées.

Pour certains auteurs ⁽¹⁵⁾, un bilan échographique préalable de l'ensemble du pied (avant-pied, médio-pied, arrière-pied) à la recherche de signes inflammatoires permettrait de mieux poser les indications des gestes infiltratifs, devant cette structure anatomique complexe.



Figure 4 : Infiltration de l'articulation sous-talienne par voie externe.



Figure 5 : Infiltration de l'articulation talo-naviculaire.

De nombreux gestes, surtout dans les parties molles peuvent cependant être effectués sans guidage, comme les bursites intercapito-métatarsiennes (Figure 7).

Suites et complications

Le ménagement articulaire, quel que soit le produit, dans les suites immédiates de l'injection, diminue le risque de réactions douloureuses et augmente l'efficacité du traitement ⁽¹²⁾ :

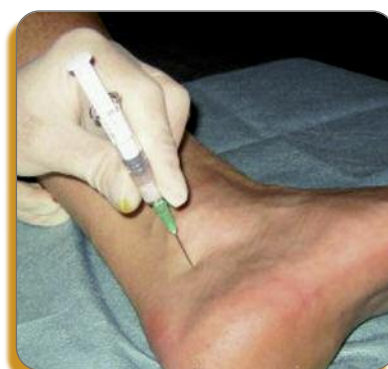


Figure 6 : Infiltration d'une bursite pré-achilléenne.



Figure 7 : Infiltration d'une bursite intercapitométrarsienne ou d'un névrome de Morton.

- repos sans alitement strict pendant 24 heures pour un corticoïde banal (prévoir que le patient soit accompagné, prévoir une journée sans travailler) ;
- 48 heures de décubitus strict pour les corticoïdes retard ou les synoviorthèses, généralement en hospitalisation.

Les complications possibles dont il faut informer le patient sont bien connues ⁽¹⁶⁾ :

- risque d'arthrite septique, heureusement très rare (matériel à usage unique), généralement à staphylocoque doré, survenant dans les 48 à 72 heures ;
- arthrite microcristalline (microcristaux en suspension dans les corticoïdes retard), aiguë mais transitoire, dans les 24 heures, cédant en 48 heures ;
- allergies : exceptionnelles ;
- signes généraux : flush, malaise vagal ;
- complications locales : hématome, lésions vasculo-nerveuses ;
- complications locales plus tardives : rupture tendineuse, atrophie sous-

cutanée avec dépigmentation, calcifications sous-cutanées (hexacétone de triamcinolone) ;

- poussée tensionnelle ;
- hyperglycémie ;
- aggravation d'un ulcère gastroduodénal évolutif ;
- hypercortisolisme exceptionnel (infiltrations multiples).

Conclusion

Les infiltrations d'articulations portantes comme celles du pied sont de réalisation simple, et leur efficacité est d'autant plus grande que les indications sont bien posées, que la technique est précise, et le patient bien informé. Il faut donc savoir les proposer, d'autant plus que

les complications sont rares si les précautions élémentaires sont respectées. Etant donné qu'il n'y a jamais de caractère urgent et vital de ces gestes, ces dernières peuvent être planifiées, pour que leur bénéfice soit le plus important possible. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Hollander JL, Brown EM, Jessor RA, Brown CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints. Comparative of use of hydrocortisone as local antiarthritic agent. *JAMA* 1951 ; 147 : 1629-35.
- 2- Peterson C, Hodler J. Evidence-based radiology (part 2) : Is there sufficient research to support the use of therapeutic injections into the peripheral joints ? *Skeletal Radiol* 2010 ; 39 : 11-18.
- 3- Creamer P. Intra-articular corticosteroid injections in osteoarthritis : Do they work and if so, how ? *Ann Rheum Dis* 1997 ; 56 : 634-6.
- 4- Cole BJ, Schumacher HR. Injectable corticosteroids in modern practice. *J Am Acad Orthop Surg* 2005 ; 13 : 37-46.
- 5- Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis : from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 478-82.
- 6- Ward ST, Williams PL, Purkayastha S. Intra-articular corticosteroid injections in the foot and ankle : a prospective 1-year follow-up investigation. *J Foot Ankle Surg* 2008 ; 47 : 138-44.
- 7- Blith T, Hunter JA, Stirling A. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection, a single blind comparison of hydrocortisone succinate, and triamcinolone acetate or hexacetonide. *Br J Rheum* 1994 ; 33 : 461-3.
- 8- Lellouche H, Renard P, Rain JD. Les synoviothèses : le point. *Actualités Rhumatologiques* 2003 ; 249-61.
- 9- Bouysset M, Coury F, Tavernier T, et al. Intraarticular injection of adalimumab in localized psoriatic arthritis. *Méd Chir Pied* 2009 ; 25 : 133-5.
- 10- Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, et al. Safety of intra-articular injection of etanercept in small-joint arthritis : an uncontrolled, pilot-study with independent imaging assessment. *Joint Bone Spine* 2006 ; 73 : 714-7.
- 11- Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, et al. A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006 ; 35 : 341-5.
- 12- Chakravarty K, Pharoah PDP, Scott DGI. A randomized controlled study of post injection rest following intra-articular therapy for knee synovitis. *Br J Rheum* 1994 ; 33 : 464-8.
- 13- Weitoft T, Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59(3) : 233-5.
- 14- Lefauveau P, Costes C, Cormier J, et al. Les infiltrations de corticoïdes dans la pathologie de l'avant-pied. *Méd Chir Pied* 2005 ; 21 : 83-6.
- 15- D'Agostino MA, Ayral X, Baron G. Impact of Ultrasound Imaging on Local Corticosteroid Injections of Symptomatic Ankle, Hind-, and Mid-Foot in Chronic Inflammatory Diseases. *Arthritis Rheum* 2005 ; 53 (2) : 284-92.
- 16- Peterson C, Hodler J. Adverse events from diagnostic and therapeutic joint injections : a literature review. *Skeletal Radiol*, in press.

Le HAQ de Renoir ?

RONAN HOUITTE - Service de Rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Où l'auteur, sans vergogne, s'infatue d'une certaine connaissance dans les beaux-arts ainsi qu'en rhumatologie pour s'attaquer à un pauvre peintre impotent. Ce dernier s'appelle Pierre-Auguste Renoir, est né dans la porcelaine en 1841 et mort dans les fleurs en 1919. Avec un talent certain, le grimaud de cette lettre présentera d'abord l'auteur dans son époque, plagiant éhontément les bons panégyristes, dans son mal, puis au milieu des médecins. Enfin, il tentera d'objectiver une influence de sa pathologie dans son art. Que le lecteur soit rassuré, l'auteur a fini d'utiliser des mots compliqués et va adopter pour la suite un vocabulaire simple voire vulgaire.

Du peintre

Fils de tailleur limougeaud, Pierre-Auguste Renoir (que nous appellerons désormais Renoir par fainéantise) va exercer dès l'âge de 13 ans, et pour 4 ans, la peinture sur porcelaine. Par la suite, il sera décorateur de stores et de rideaux d'église. Il a donc un certain bagage de préciosité picturale avant d'arriver aux beaux-arts à 19 ans où il se fait une chouette bande de potes parmi lesquels on retrouve Monet, Sisley et Bazille. Ils développent ensemble un style qui sera plus tard taxé ironiquement d'impressionniste : le but est effectivement de « collecter » l'impression, la vision et non de représenter l'exactitude et la réalité si tant est que l'on le puisse. Pour lui, « il ne faut pas que la peinture pue le modèle et il faut cependant qu'on sente la nature ». Renoir

peint donc par touches et le plus souvent possible en plein air pour retranscrire les jeux de couleurs sur ses modèles. Il sera d'ailleurs critiqué à l'époque par les tenants de l'art dit officiel sur l'absence de contours définitifs de ses sujets et sur ses innovations dans le choix audacieux de ses couleurs. Cette lecture d'un tableau est à l'opposé de l'iconographie ambiante qui veut « réfléchir » au lieu de sentir une toile.

Dans les années 80, vont débiter les années dites « sèches » ou de crise de l'impressionnisme durant lesquelles Renoir va se rendre compte des limites de son art ou plutôt de son style : le risque est de ne « chercher que l'effet ». Il s'en suit alors des huiles sur toile plus « réalistes », avec des couleurs plus uniformes et un trait plus précis laissant moins de liberté à l'œil du spectateur.

À partir des années 90, Renoir va d'une certaine façon mélanger ces deux phases de son art et le « momifier » probable-



Figure 2 : Les parapluies (1880-85; National Gallery; Londres).



Figure 1 : Portrait de Madame Claude Monet (1872-74; Museu Calouste Gulbenkian, Lisbonne).

ment en réaction aux nouveaux courants montants comme le symbolisme (Gauguin,...) ou le fauvisme (Matisse,...). Durant cette dernière partie de sa vie, il se vit de plus en plus comme un artisan à l'opposé des jeunes peintres plus impliqués politiquement et dans une vision « aventureuse » de leur art.

De son mal

Il y a peu de doute sur le fait que Renoir, tabagique, souffrait d'une polyarthrite rhumatoïde. Les premiers signes sont probablement à situer au début des années 90, à l'âge de 50 ans, avec des crises douloureuses qui vont être étiquetées goutte. On voit de nombreuses photographies avec des gonflement des articulations métacarpo-phalangiennes puis progressivement des déformations et à la fin des luxations impressionnantes. Des difficultés de marche vont également apparaître, avec le besoin ultime d'un fauteuil roulant. Sur les photographies, on note aussi une certaine cachexie dès les années 90, à opposer aux « rondeurs » des années 80. L'atteinte était plus diffuse puisque sont rapportés des nodules opérés ainsi qu'une paralysie faciale.

Le traitement médical était alors limité à des purges, de l'antipyrine et des cures

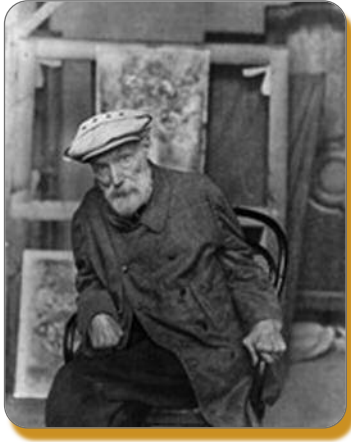


Figure 3 : Renoir en fauteuil roulant (1913).

thermales prescrites par ses médecins traitants (dont un certain Dr Gachet...). C'est au plan ergothérapique que l'on est émerveillé : pour se dérouiller les mains, Renoir s'était fait confectionner des bâtons en bois spécifiques et jouait au billard ou au bilboquet. Lorsque l'atteinte fut beaucoup plus évoluée, on réalisa un chevalet qui permettait de faire coulisser la toile pour éviter des mouvements trop amples, qui étaient limités apparemment à une aire de 30 cm sur 30 cm. Des aides préparaient probablement les couleurs du maître et aider à « ficeler » ses mains autour des pinceaux. Enfin, au plan psychologique, Renoir semble avoir géré son mal avec beaucoup d'optimisme vu la hargne avec laquelle il continua de peindre jusqu'à la fin, même s'il est fait référence d'épisodes dépressifs.

Des connaissances médicales de l'époque

Le terme d'arthrite rhumatoïde a été proposé par le Dr Garrod (1819-1907) en 1862. Toutefois, même dans son pays, ce cadre nosologique n'est pas passé avant de nombreuses années, en raison de la prépondérance de la goutte. En

France, lors du début des symptômes de Renoir, l'influence de Charcot est grande et étouffe ces avancées ; le Pr Bard dans son abrégé Masson de Pathologie (1899) divise encore les atteintes chroniques en hydarthrose, arthrite goutteuse, arthrite sèche ulcéreuse, arthrite déformante et arthrite tuberculeuse.

La prise en charge thérapeutique est également issue d'années de théorie des humeurs et il n'est pas étonnant que Renoir se soit vu prescrire des purges. La chimie moderne présente toutefois ses premiers succès avec l'antipyrine de Knorr en 1883 et l'aspirine de Bayer en 1899. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde se restreignait donc essentiellement à gérer les conséquences du rhumatisme avec plus ou moins de succès.

De l'influence de la polyarthrite rhumatoïde

Comme on l'a vu, Renoir a été sévèrement atteint tant au plan de la mobilité de ses membres supérieurs qu'inférieurs. De multiples et ingénieuses adaptations ont été réalisées et lui ont permis de continuer à peindre jusqu'à sa mort.

On peut chercher plusieurs niveaux d'influences de sa pathologie sur sa peinture : les sujets et la technique dont le choix des couleurs et le type de traits.

Concernant les sujets, la perte de mobilité va aller de pair avec la quasi-disparition des paysages et la préférence envers des portraits ou des scènes fantasmées (les baigneuses en 1918,...). Cependant, cela a pu être un choix artistique si l'on se réfère à sa période dite sèche. On note également que ses personnages ont tendance à prendre de l'embonpoint et perdre leurs habits : ce qui peut apparaître comme une faci-

lité n'en est pas vraiment une ; en pratique, les « rondeurs » font disparaître les points de repères naturels qui guident le dessin du corps humain (côtes, crêtes iliaques, clavicules,...).

Une vision très psychanalytique (science anachronique à cette époque) aurait probablement des idées à proposer devant ce peintre décharné de « grosses femmes ».

Le choix des couleurs peut difficilement avoir été changé par la maladie sachant que le peintre était secondé lors de ses peintures. De plus, il existait déjà de manière industrielle des tubes et le peintre n'avait plus à créer ses teintes lui-même à partir de pigments. Un point important est la lenteur forcée qui imposait de peindre plus « sèchement » qu'avant. Sans être un pointilliste comme Seurat, ce dernier élément n'a probablement pas été une grande gêne pour un impressionniste, puisque le dégradé de couleur est créé surtout par touches successives plus que par un étirement des couleurs (nécessitant dans ce dernier cas une substance « mouillée » comme l'aimait les « fauves »). Par contre, cela explique sans doute l'utilisation de couleurs plus unies qu'auparavant.

Les traits apparaissent quelque peu moins précis dans les dernières années de la vie du peintre, mais l'on reste émerveillé par la qualité de composition générale. Renoir aurait possiblement eu plus de mal s'il avait été dans un courant « réaliste ».

En somme, Renoir, atteint de polyarthrite rhumatoïde à la fin du 19^{ème} siècle n'a pas pu bénéficier d'autres traitements que des purges et de l'antipyrine. Cependant le génie « ergothérapique » a permis d'adapter ses outils à son art. On peut penser enfin que l'impressionnisme lui a permis de passer outre sa pathologie pendant de nombreuses années sans trop de conséquences. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Savez-vous ce que vos patients ont lu avant vous ?

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Hôpital Delafontaine, Saint Denis

■ Tout pour soulager les douleurs du dos

Commençons par *Femme Actuelle* de fin mai. L'hebdomadaire au féminin apporte des solutions en fonction de l'évolution dans le temps de la douleur. Si celle-ci est transitoire, laquelle correspondrait à une contracture, chaleur, antalgique et repos doivent suffire au soulagement. Si 48 heures plus tard elle persiste, il faut songer à la prise d'anti-inflammatoire mais sous conseil médical, sinon manipulations douces et indolores. Au-delà, il est nécessaire de vérifier le bon état de la literie... Plus dynamique dans son discours, le mensuel *Santé Magazine* de juillet envisage des activités physiques appropriées comme la gymnastique *Pilates*, du nom de son inventeur américain, laquelle privilégie étirements et exercices de postures. Pour illustrer le sujet, des exemples sont donnés, photos à l'appui où l'on voit une gymnaste mince et musclée faire l'avion, le cygne, la nage (à sec) etc. A propos du *Pilates*, dans un autre de ses numéros de juin, *Femme Actuelle* revient sur ses bienfaits mais pour tonifier la circulation de retour des jambes.

■ Les anti-inflammatoires et les protecteurs gastriques

Concernant les anti-inflammatoires justement, le *Figaro* du 27 avril se penche sur l'intérêt des protecteurs gastriques associés à la prise d'anti-inflammatoires. On peut y lire le rapport d'une enquête publiée par la revue *Arthritis et Rheumatism*, chez 81000 patients prenant ou pas avec leur Coxib un inhi-

biteur de la pompe à protons. Résultat : ceux ou celles qui prennent leur protecteur gastrique ont deux fois moins de complications gastriques que les autres. Et l'auteur de l'article de conclure en conseillant de respecter les conseils de l'Afssaps.

■ Hospitalisation après 65 ans = danger !

L'hebdomadaire *Paris-Match* du 31 mai s'est intéressé à une autre étude américaine portant sur le retentissement d'une hospitalisation chez 1870 patients âgés de plus de 65 ans. Constatation alarmante : le déclin cognitif, même en cas d'hospitalisation courte, est multiplié par 2,4. Il reste que le célèbre magazine ne donne pas à ses lecteurs la définition de ce déclin.

■ Qu'est-ce que la bibliothérapie ?

Voilà une thérapie de choix comme aime à le faire découvrir à ses lectrices le magazine *Elle* en cette fin du mois de mai. La bibliothérapie consiste donc à conseiller un patient dans sa lecture de romans ou d'ouvrages afin d'optimiser une thérapie en court. Par exemple, on conseillera un roman divertissant pour lutter contre l'anxiété afin d'éviter la prise d'anxiolytiques parce que « le livre apaise et permet de prendre du recul. » S'identifier à un personnage de roman ou à un témoin d'une situation conflictuelle aide ainsi le lecteur ou la lectrice à se sentir moins seul et à envisager des solutions à ses problèmes. Plus ciblés, des ouvrages de psychologie ou

de santé compléteront avantageusement une prise en charge de type cognitivo-comportementale.

■ « Les cartables trop lourds peuvent-ils provoquer des scolioses chez les enfants ? »

Ainsi titre le supplément santé du *Figaro* du 14 mai dernier. La réponse est claire : aucun rapport. Alors comment explique-t-on les 70% de scoliose idiopathique ? Par un terrain génétique particulier associé à des mécanismes neuro-hormonaux. Ceci survenant que chez l'homme puisque cette anomalie est absente des quadrupèdes. Rappel est fait de l'importance de dépister la scoliose, susceptible de s'aggraver, surtout au moment de la puberté.

■ « Ostéoporose : êtes-vous à risque ? »

Le dossier du mois de juin intitulé ménopause, de *Santé Magazine*, tente donc de répondre à cette question. Résumons l'article en deux conseils : soit la lectrice a des facteurs de risque, l'ostéodensitométrie lui sera remboursée, soit il s'agit d'un simple bilan de dépistage, l'examen restera à sa charge. Dans tous les cas les mesures d'hygiène s'imposent comme la pratique régulière d'exercices physiques, la prise d'aliments riches en calcium.

■ Des bienfaits du taï-chi...

Grâce à nouveau au mensuel *Santé Magazine* dans son numéro de juin, les

lecteurs apprennent que le tai-chi est un art martial bénéfique pour lutter contre le stress et ses conséquences. Qualifié d'art martial « interne » il fait appel au souffle et non à la force musculaire, enchaînant gestes et postures au rythme de la respiration et de la concentration.

■ ...Et d'une mouche pour étudier le syndrome des jambes sans repos

Vous prenez une mouche mutante souffrant de cette pathologie, vous la privez d'un gène suspecté d'être à l'origine du syndrome chez l'homme, et vous constatez en effet que ce gène contrôle le niveau de la dopamine dans le cerveau. Voici donc résumé un entrefilet paru à ce sujet dans le quotidien *Le Monde* du 1^{er} juin.

■ Arthrose et deux traitements à venir

En cette semaine du 3 mai, *Paris-Match* ouvre sa page santé sur ce sujet en apportant de l'espoir à ses lecteurs. Le rhumatologue interrogé rappelle d'abord que l'arthrose est bien une maladie de l'articulation et pas seulement du cartilage. Cette constatation explique que l'on ait affaire non pas à une mais à plusieurs arthroses. Passons sur la

description du diagnostic et l'évolution de la maladie pour retenir le nom de ces deux nouveaux traitements : le ranélate de strontium et le tanezumab. Les premières études sont encourageantes mais nécessitent d'être poursuivies avant d'envisager la commercialisation des produits dans cette indication.

■ Il faut chouchouter les pieds

Ce conseil vient du mensuel *Notre Temps* en son numéro d'avril. D'abord bien tailler les ongles en carré puis arrondir les angles afin d'éviter l'ongle incarné. Ensuite bien se chausser en choisissant 2 à 4 cm de talon pour les femmes, un laçage élastique, une semelle intérieure en cuir et éviter le port d'une chaussure trop souple. Allusion est faite aussi à l'hallux valgus lequel peut bénéficier d'environ 80 interventions différentes, à l'hallux rigidus dont le traitement ultime est l'arthrodèse.

■ Amour, optimisme et muscle

« L'Amour est-il un trouble psychique ? » Le quotidien *Le Figaro* pose cette question dans sa rubrique santé du 14 mai. Première constatation : les psychana-

lystes sont gênés quand une patiente leur déclare avoir rencontré l'homme de leur vie, la questionnant alors pour chercher ce qui liera amour et souffrance. Deuxième constatation, les personnes narcissiques ne savent pas éprouver d'amour ni d'empathie. Ajoutons alors l'optimisme préconisé par le *New York Times* du 1^{er} juin dans sa version française publiée par le *Figaro*. La Mayo Clinic définit l'optimisme comme la conviction que la vie est faite de bonnes choses et que les épisodes négatifs ne sont que des revers temporaires à dépasser. L'intérêt de l'article est de montrer que des chercheurs trouvent chez l'optimiste une faculté à faire front en cherchant les moyens de construire des ressources existentielles. Alors que le pessimiste baisse les bras et a tendance à fuir. Ainsi pourrait-t-on résumer le fameux « coping » anglo-saxon ou comment faire face (à une douleur par exemple) en agissant d'abord puisque les effets suivront. Pour terminer sur une autre note positive, n'oublions pas que, comme le rappelle ce même supplément du *New York Magazine*, se muscler tonifie le cerveau en augmentant les neurones et la mémoire. ■

Conflits d'intérêts :

Réalisation : Docteur P. Siché avec le soutien logistique des laboratoires Expanscience

RENCONTRES...

Place des études en « vie réelle » dans l'évaluation des médicaments : exemple de l'étude ECLAIR dans la PR



Dans le nouvel environnement politico-économique, scientifique et industriel, la question de l'accès et du maintien des produits sur le marché prend un nouveau tournant, l'accent est mis sur l'évaluation post-inscription. Aujourd'hui, s'ajoute une nécessité de produire des données en « vie réelle » montrant le bénéfice et la sécurité de l'emploi des médicaments dans les populations de patients traitées. Le but est d'évaluer l'utilisation des médicaments en « vie réelle », dans des conditions d'utilisation normales plutôt qu'expérimentales, afin d'accompagner la mise à disposition de nos médicaments d'innovation pour les malades, de développer la transparence et de contribuer à la gouvernance.

Avec l'étude ECLAIR, qui permet l'évaluation de la prise en charge des patients atteints de PR active et traités par **Cimzia**®, UCB répond à ces nouvelles exigences.

Ainsi, l'étude ECLAIR, étude post-inscription validée par l'HAS est une étude d'impact de Cimzia® sur la santé de 750 patients atteints de PR et suivis sur trois ans, en termes de morbi-mortalité, de handicap, de qualité de vie et d'événements indésirables.

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, menée par 250 praticiens à l'hôpital et en ville. Elle a pour objectif de décrire les modalités de prescription et la stratégie thérapeutique, les conditions de prescription et d'utilisation, et l'impact sur le recours aux soins et services de santé.

Au final, une telle étude est d'une richesse considérable à la fois pour UCB, mais aussi pour les soignants et les institutions afin d'accompagner la mise à disposition de **Cimzia**®, optimiser la prise en charge des malades et contribuer à une meilleure sécurité sanitaire. Elle permet aussi de développer la transparence vis-à-vis des professionnels de santé par un retour d'expérience, en leur donnant les moyens d'adapter l'information concernant l'utilisation de Cimzia®. Enfin, elle contribue à la bonne gouvernance de la santé en répondant aux demandes des institutions. Mais avant tout, cette recherche doit être une source de bénéfices pour les patients traités.

D'après une conférence de presse de UCB

Immunogénicité des inhibiteurs du TNF : quelles implications en pratique ?

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

L'immunogénicité correspond au développement d'anticorps dirigés contre des protéines reconnues comme appartenant au « non soi ». Cette situation peut être rencontrée vis-à-vis de traitements utilisant des protéines (érythropoïétine, facteurs de croissance) possédant une séquence d'acides aminés identique à la protéine humaine, en raison de changements conformationnels ou de phénomènes de glycosylation, ou en raison de l'exposition de nouveaux épitopes. Des réactions sévères à type d'aplasie concernant uniquement la lignée érythrocytaire ont été décrites lors de l'utilisation de l'érythropoïétine, les anticorps produits déplaçant non seulement la molécule utilisée à but thérapeutique mais également l'érythropoïétine endogène. Les anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique comportent de plus des régions complémentaires uniques ; leur structure est reconnue comme étrangère par l'organisme et conduit à la formation des ADA (Anti Drug Antibodies).

La survenue d'effets indésirables dans ce contexte peut être en rapport avec la formation des ADA, mais aussi être due à des réactions à médiation cellulaire ou à la formation de complexes immuns.

Une diminution de la biodisponibilité des anti-TNF administrés par voie sous-cutanée peut survenir en présence des ADA, indépendamment du caractère neutralisant des anticorps formés, en

raison de la formation d'immuns complexes anti-TNF/ADA limitant le relargage systémique de la molécule anti-TNF. Les ADA influencent également la pharmacocinétique des anti-TNF et limitent potentiellement leur diffusion vers des tissus cibles, en raison notamment de la formation de complexes immuns et de leur captation splénique. Ainsi, la biodisponibilité des anti-TNF est susceptible d'être limitée par la formation des ADA, indépendamment du caractère neutralisant de ces anticorps. De même, des effets indésirables en rapport avec la formation des ADA et de complexes immuns molécule anti-TNF-ADA peuvent survenir, que la molécule anti-TNF lie toujours ou non le TNF.

Les traitements biologiques inhibant le TNF- α peuvent être à l'origine d'une réponse immune, avec production d'anticorps anti-médicament (ADA, *anti-drug antibodies*). La présence de ces anticorps induits a été associée à une moins bonne réponse à l'infliximab et l'adalimumab, et à la survenue de réactions de type allergique à l'infliximab. Des techniques ont été mises au point ces dernières années pour déterminer les concentrations sériques de biomédicament et permettre la détection des ADA. Le suivi de ces paramètres pourrait permettre un suivi personnalisé du traitement en fonction de la réponse obtenue et de la survenue éventuelle d'effets indésirables.

Positivité des ADA au cours du traitement par inhibiteur du TNF : quelles conséquences ?

La positivité des ADA a été rapportée au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou de la spondylarthrite ankylosante (SA) par infliximab ou adalimumab. Une étude espagnole a inclus 85 patients atteints d'une PR, traités par infliximab, avec une période de suivi d'au moins 4 ans. Des anticorps anti-infliximab ont été détectés dans 33% des cas ; leur positivité était associée à une moins bonne réponse au traitement et à une durée médiane plus courte du traitement⁽²⁾. Une série de 272 patients traités par adalimumab pour une PR et suivis pendant 3 ans, montre également que la présence des ADA, détectés dans 28% des cas, est associée à un taux plus élevé d'échec au traitement⁽²⁾.

La présence d'anticorps anti-biomédicament n'a en revanche pas été mise en évidence au cours du traitement par étanercept. Ainsi, dans une série de 292 patients traités pour une PR, aucun anticorps anti-étanercept n'a été détecté au cours des 6 mois de suivi⁽²⁾.

La présence des ADA est également associée à la survenue d'effets indésirables, au premier rang desquelles les réactions allergiques survenant pendant ou au décours immédiat des perfusions d'infliximab.

Ces réactions sont le plus souvent bénignes, à type d'érythème ou de prurit, mais peuvent plus rarement à l'origine de réactions anapylactiques sévères nécessitant l'arrêt immédiat du traitement. Ces réactions sont en rapport avec la production d'IgE (réactions allergiques d'hypersensibilité) ou de complexes immuns (IgG).

La survenue de thromboses veineuses au cours du traitement par adalimumab n'a en revanche pas été imputée de manière évidente au développement d'anticorps anti-adalimumab.

Méthodes de détection des ADA – Interprétation des résultats

Plusieurs méthodes de détection ont été proposées mais aucune d'entre elles n'est capable de reconnaître l'ensemble des sous-classes ou idiotypes d'ADA. Les techniques ELISA, les plus couramment utilisées, sont sensibles et spécifiques ; elles ne reconnaissent toutefois pas les IgG4, souvent présentes au cours des immunisations prolongées. Le moment du prélèvement sanguin est par ailleurs capital, puisque la présence du médicament empêche la détection des ADA, conduisant à des résultats faussement négatifs. Des faux positifs, dus à la présence de facteur rhumatoïde IgM ou IgG de faible avidité, ont également été rapportés. Les variations plus ou moins importantes parfois constatées entre les études s'expliquent par l'absence de standardisation des méthodes employées, et par la variabilité des différents facteurs expliquant l'apparition des ADA, à savoir l'immunogénicité de la molécule, les caractéristiques de la maladie, le schéma thérapeutique et les traitements associés.

Ces éléments interviennent également dans la variabilité pharmacocinétique, parfois importante, mise en évidence

pour l'infliximab, l'étanercept et l'adalimumab.

Le traitement par méthotrexate (MTX) est susceptible de diminuer l'immunogénicité développée vis-à-vis des anticorps monoclonaux anti-TNF.

Dans la PR traitée par MTX et infliximab, les concentrations d'infliximab sont plus élevées et le taux d'ADA plus faible que chez les patients recevant l'infliximab en monothérapie. L'effet du MTX peut s'expliquer par son action « suppressive » sur les lymphocytes B et T.

Le MTX est par ailleurs susceptible, en raison de son action anti-inflammatoire, de diminuer la production de TNF, aboutissant à des concentrations de molécule anti-TNF plus élevées et à une élimination plus rapide des complexes molécule anti-TNF/ADA. Un statut inflammatoire élevé de la PR a par ailleurs été associé à une fréquence accrue de positivité des ADA.

Quelle utilité en pratique pour la détection des ADA et la mesure de la concentration de la molécule anti-TNF ?

La fréquence de positivité des ADA au cours des traitements anti-TNF par anticorps monoclonaux, et la variabilité de la pharmacocinétique justifient dans certaines situations la détermination de la concentration de la molécule anti-TNF et la recherche des ADA.

Un certain nombre de situations pratiques peuvent ainsi être envisagées :

- En l'absence de réponse initiale au traitement (échec primaire), en cas de perte secondaire d'efficacité ou de réponse jugée insuffisante, une concentration faible de la molécule conduit, *a fortiori* en l'absence d'ADA, à augmenter la dose d'anti-TNF et/ou à rapprocher les injections, si les AMM le permettent.

- Absence de réponse à un 1^{er} anti-TNF : en présence d'ADA, il n'est pas illogique de recourir à un 2^{ème} anti-TNF, alors qu'en l'absence d'ADA, la probabilité de succès d'un 2^{ème} anti-TNF est beaucoup plus faible.

- En cas de rémission, une concentration faible de la molécule anti-TNF peut faire envisager son arrêt.

- En cas d'évènement indésirable, la positivité des ADA peut conduire à un arrêt définitif du traitement, alors que leur absence peut faire envisager une reprise du même traitement en fonction du contexte clinique.

Conclusion

Le dosage sanguin de la molécule anti-TNF et la recherche d'anticorps anti-molécule ne font pas actuellement partie de la pratique courante. Ces outils sont certainement utiles dans la PR pour gérer les différentes situations rencontrées lors de l'utilisation des anti-TNF, à savoir l'absence de réponse primaire ou différée, l'obtention d'une réponse clinique jugée insuffisante, voire même d'une rémission. Ils ont également un intérêt potentiel pour décider de la poursuite du traitement lors de la survenue d'un effet indésirable. Une standardisation de ces techniques sera nécessaire avant leur utilisation en routine. Il sera utile de déterminer les indications de ces tests, à savoir leur utilisation systématique à des périodes pré-définies, ou uniquement en cas d'échec primaire ou secondaire. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Bendtzen K. Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? *Arthritis Rheum* 2011;63:863-70.
- 2- Krieckaert C., Rispen T., Wolbink G. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:1-6.
- 3- Mulleman D., Ducourau E., Paintaud G., Ternant D., Watier H., Goupille G. Doit-on mesurer les concentrations sériques d'anti-TNF- α et/ou d'anticorps anti-médicament au cours de la polyarthrite rhumatoïde ? *Joint Bone Spine* 2011.

Jacques Tardi, la colère de père en fils

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris

A l'heure où vous lirez ces lignes, Jacques Tardi, le créateur d'Adèle Blanc-Sec, sera en train de peaufiner les derniers chapitres de sa saga sur la deuxième guerre mondiale intitulée *Moi, René Tardi*, prisonnier de guerre au stalag IIB. Ou comment son père, vaincu de 1940, s'est retrouvé prisonnier pour 5 ans en Poméranie. Et pourquoi la colère du soldat humilié est désormais partagée par le fils, conteur en bandes dessinées.

> Patrick Sichère : Vous êtes une référence quant à votre connaissance et vos publications concernant la Grande Guerre. Pourquoi abordez-vous celle de 39-45 ?

Jacques Tardi : Mon Père m'a laissé des cahiers dans lesquels il a écrit et dessiné, à ma demande, son engagement dans les chars de combats en 1940 et ses 5 ans de sous-officier prisonnier dans le stalag 2 B en Poméranie. Je raconte donc son histoire en faisant intervenir de temps à autre un jeune garçon, image du lecteur ou de moi-même, l'interrogeant sur le pourquoi et le comment de cette parenthèse de 5 ans et 5 mois. Car une fois le camp évacué, il a mis 5 mois pour regagner à pied la France.

> PS : Quel est l'objet de la colère que vous partagez avec votre Père ?

JT : Non seulement je rends hommage à mon Père mais je partage aussi sa colère, notamment concernant l'administration. Il parlait du principe que s'il n'avait pas reçu le matériel demandé à temps, s'il s'est retrouvé prisonnier des

allemands, c'était à cause de ces scribouillards assis dans des bureaux incapables de prendre une initiative. Il détestait aussi ces maîtres, ces instituteurs, qui présentaient la France comme un pays hautement cultivé, chantre du bon goût, glorieux puisqu'à sa tête dominent les chefs les plus intelligents dirigeant la meilleure armée de monde. Je partage cette colère engendrée par ce pays riche de tous les superlatifs et pourtant balayé par ceux qui étaient présentés alors comme des bouffeurs de choucroute mal dégrossis.

pouvoirs, leurs défauts de petits chefs, mais aussi ces héros malgré eux qui n'ont pas choisi d'aller au casse-pipe. Dénoncer les Zola déclarant que la Semaine Sanglante de mai 1871 était un horrible mais nécessaire holocauste. Ce prétendu défenseur de la classe ouvrière prétextant pour les éliminer, que les parisiens étaient atteints de la fièvre d'obsidionale, cette psychose collective frappant les populations assiégées.



> PS : Est-ce la même motivation qui vous fait raconter la guerre des tranchées ou le Paris de la Commune ?

JT : Ce qui m'intéresse en effet est de dénoncer les travers de la nature humaine, ces personnages avides de

> PS : Fin 2011, est paru votre dernier opus intitulé *Ô Dingos, ô Châteaux* d'après un roman de Manchette. Comment est née votre affinité pour cet auteur à présent disparu ?

JT : J'ai rencontré Manchette dans les

années 70 ayant déjà lu certains de ses romans. Nous avons sympathisé en nous promettant de faire un jour un travail ensemble. J'ai donc adapté *Le Petit Bleu de la Côte Ouest*, puis *la position du tireur couché* et récemment *ô Dingos, ô Châteaux*. Tous les romans de Manchette ont été adaptés au cinéma mais en réinventant les récits sans respecter l'auteur. La bande dessinée permet le retour à une certaine authenticité.

> **PS** : Pourquoi ce style de roman vous attire-t-il ?

JT : Je trouve que Manchette a apporté un ton nouveau en injectant un contenu politique sans être militant. Il n'explique pas la violence, ne donne pas de leçons de morale. Avant lui il y avait le roman de déduction à la Sherlock Holmes ou Agatha Christie, le Maigret de Siméon ou le roman noir américain. Ici, pas de flic, pas d'enquête. D'ailleurs Manchette préférerait que l'on parle de lui comme auteur de roman noir et non de roman policier. Les tueurs de Manchette sont des malades, des inadaptés dont la folie

peut se révéler au contact de la nature comme Thompson dans *ô Dingos* qui découvre une certaine jouissance à dévorer une truite encore vivante !

> **PS** : Considérez-vous que votre travail d'auteur de bandes dessinées relève bien du 9ème art ?

JT : D'abord je me fous complètement de savoir si je fais de l'art ou pas. Ce qui compte pour moi c'est la planche de bande dessinée que ce soit l'adaptation d'un livre ou de mes propres scénarios. Et ce qui m'intéresse est de progresser. Je m'endors avec cet esprit et je me lève avec le matin, me mettant à ma table pour corriger ce que j'ai fait la veille. Je travaille quand je veux sans petite contrainte de livrer mon travail à temps. Mon Père m'a inculqué le sens du travail bien fait. Ce qui compte est à la fois le fond et la documentation. L'objet lui-même peut raconter une histoire. Pour vous donner un exemple, j'ai roulé en voiture toute une journée pour rencontrer un fermier qui collectionne des tracteurs de la marque Lans et des

machines à arracher les patates dont mon Père parle dans ses écrits. La bande dessinée est pour moi un mode de vie.

> **PS** : Une fois refermé votre récit sur la deuxième guerre mondiale, vers quels chemins nous emmenez-vous ?

JT : Il me reste à faire le 10ème et dernier album d'Adèle Blanc-Sec. Peut-être adapter un autre roman de Manchette. Mais surtout, je n'imagine pas laisser passer le centenaire de la guerre de 14 sans reprendre le sujet mais de façon différente. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Quelques ouvrages parmi tant d'autres aux éditions Casterman :
Les 9 albums des Aventures d'Adèle Blanc-Sec
Les récits sur la Grande Guerre comme C'était la Guerre des Tranchées ou Putain de Guerre
Des lendemains qui saignent Chansons D. Grange, dessins J. Tardi, textes JP Verney
Les passionnants 5 volumes sur l'histoire de la Commune de Paris avec Le Cri du peuple
Les haletantes adaptations de 3 romans noirs de Manchette

RENCONTRES...



Phytalgic Gel (Phythea)

La gamme Phytalgic de Phythea propose :

- sur le long terme, les **compléments alimentaires** pour maintenir confort et souplesse articulaire.
- de façon instantanée grâce à la nouveauté de la gamme, **Phytalgic Gel** avec son effet froid décontractant.

Phytalgic gel est un dispositif médical de classe I qui se présente sous la forme d'un gel semi-fluide à appliquer localement.

L'isopropanol, qui représente 67 % de la formule, produit un effet froid lorsqu'il est appliqué à la surface de la peau.

L'effet apaisant de Phytalgic gel est optimisé par le léger massage réalisé lors de l'application du produit. En effet, c'est l'association du massage et de l'effet froid qui permet de ressentir un apaisement local instantané.

Le menthol et l'eucalyptol contenus dans la formule de Phytalgic gel permettent de donner au produit une odeur de fraîcheur. Le menthol participe également à l'action rafraîchissante.

D'après un dossier de presse de Phythea

INSTITUT UPSA
DE LA DOULEUR

Un engagement de Béatrice Myers Squibb

Le PROgramme de Traitements Antalgiques en Urgence mis à jour et enrichi avec de nouvelles fiches (PROTAU)



L'Institut UPSA de la Douleur annonce la mise à jour du PROgramme de Traitements Antalgiques en Urgence (PROTAU).

Spécialement conçu pour les urgentistes et les professionnels de santé confrontés à l'urgence, le **programme PROTAU** propose des procédures antalgiques spécifiques des principaux syndromes douloureux rencontrés en situation d'urgence en fonction de l'origine de la douleur.

L'ensemble des fiches de ce programme est disponible sur le site internet de l'Institut UPSA de la

Douleur : www.institut-upsa-douleur

D'après un communiqué de presse de l'Institut UPSA de la Douleur