

# Réflexions

Rhumatologiques

137

mars  
2011  
Tome 15

Dossier

## L'Année Rhumatologique : avancées et perspectives

Coordination scientifique :

Didier Clerc

2010

2011

2012

ISSN : 1279-5690



« Pour écrire un seul vers [...], il ne suffit même pas d'avoir des souvenirs. Il faut savoir les oublier quand ils sont nombreux, et il faut avoir la grande patience d'attendre qu'ils reviennent. »

Rainer Maria Rilke. Les cahiers de Malte Laurids Bridge.

« C'est là la vengeance même ; le ressentiment du vouloir contre le temps et l'irrévocable passé. [...]. Je vous ai détourné de cette ritournelle en vous enseignant : le vouloir est créateur. »

Friedrich Nietzsche. Ainsi parlait Zarathoustra.

Nous ne pouvons qu'accepter la réversibilité du temps... Ne croyant ni en sa circularité qui fermerait mon avenir, ni en l'éternité qui, promesse d'un avenir toujours ... à venir, entraverait mon présent, j'essaye d'exercer ma liberté dans l'interstice. Et... puisqu'il faut bien vous le dire, en un mot comme en un seul, j'ai décidé de partir en retraite, en somme de la « prendre », à la ville comme à la campagne, à l'hôpital comme au journal. Quel mot ! voué au langage prestataire ou, lorsqu'il sonne, au jargon militaire ou cynégétique exhalant des relents de reculade ou d'hallali. Certains proches ou collègues me jettent leurs sarcasmes (jaloux ?), me menacent d'un perpétuel ennui et me promettent la décrépitude physique. L'*Alice* de Lewis Carol s'étonne, au livre comme au cinéma, de voir une montre n'indiquer que le jour du mois et non pas l'heure, et le Chapelier lui rétorque de ne pas « gaspiller le temps comme une chose » car « le temps est une personne ». Mesure, réification et quantification pour la chose, rapport singulier, subjectif et affectif pour la personne. En somme temps scientifique et temps vécu. Le premier, nous le partageons. Quant au second, il est possible que les oiseaux de mauvais augure dont je vous entretenais ne mesurent pas leurs instants à la même aune que votre serviteur... et je ne ressens guère le sentiment du fugitif cherchant une... Pour le moins, même si ces deux temporalités ne représentent que des formes parmi d'autres notre rapport à la réalité, la seconde n'évolue pas au même rythme chez eux et chez moi... Les souvenirs et le vouloir pourvoiront à mon sauvetage d'une perte annoncée.

En 1997, dans un contexte de concurrence qui pouvait faire douter du bien-fondé de notre entreprise, nous décidions de créer une nouvelle revue de formation médicale continue et choissions le titre de *Reflexions Rhumatologiques*. Un titre pluriel pour une publication qui se voulait aller continûment et de façon explicative des données fondamentales à la pratique quotidienne et couvrir l'ensemble des aspects de notre discipline sans en considérer, au nom d'un scientisme malvenu, certains comme plus nobles que d'autres. C'est ainsi que chaque numéro associe un dossier abordant transversalement différents aspects d'un même sujet et, visant à coller à une actualité de plus en plus prégnante, des mises au point et, de façon plus épisodique, un kiosque. Des numéros spéciaux et des comptes rendus de congrès complètent cette ligne éditoriale. Même s'il existe fort heureusement une marge de progression, j'ai la faiblesse de croire que nous n'avons pas failli, tant auprès de nos collègues hospitaliers que libéraux de différentes spécialités, rhumatologues pour la plupart, mais aussi rééducateurs, internistes, radiologues, médecins du sport, chirurgiens orthopédistes..., comme le montrent, au delà de notre perception légitimement partisane..., les résultats de la dernière enquête de lecture et d'audience CESSIM/Automne 2010 (cf *Reflexions Rhumatologiques* n° 133).

En 2007, à l'occasion de la centième édition de *Reflexions Rhumatologiques*, nous propositions à nos lecteurs un numéro dit « de l'année » regroupant les analyses d'articles publiés dans les 12 mois précédents, embrassant les multiples dimensions de notre spécialité et choisis, sans prétendre à l'impossible quête de l'exhaustivité, par les différents membres de notre équipe de rédaction. Ce même concept prévaut à la présente édition de « L'année Rhumatologique » qui porte le numéro 137 après 13 ans d'existence.

A cette double occasion, je voudrais remercier Jacques Halimi, le directeur de la publication, les membres de J.B.H Santé, en particulier Louise Ascoli, Nathalie Borel, Yaëlle Elbaz, toujours à l'autre bout du téléphone ou du mail, avec lesquels nous avons toujours travaillé en bonne entente, excellente humeur et toute indépendance, mes collègues rédacteurs en chef, Bernard Cortet et Pascal Hilliquin, l'ensemble des membres de l'équipe de rédaction et bien entendu tous les lecteurs de la revue, et souhaiter à *Reflexions Rhumatologiques* « bonne fortune », au sens étymologique du terme, « ça va de soi ».

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

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

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1279-5690  
Commission paritaire : 0112 T 81080  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trim. 2011

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

Adhérent au CESSIM

# S O M M A I R E

3 Editio \_\_\_\_\_ Didier Clerc

## DOSSIER

### L'ANNÉE RHUMATOLOGIQUE AVANCÉES ET PERSPECTIVES

- 6 Immunologie fondamentale en 2011. La confirmation de l'existence de lymphocytes B régulateurs \_\_\_\_\_ Jean-Marie Berthelot
- 11 Polyarthrite rhumatoïde \_\_\_\_\_ Pascal Hilliquin
- 15 Spondylarthrites \_\_\_\_\_ Éric Toussiot
- 22 Maladies systémiques \_\_\_\_\_ Vera Lemaire
- 27 Myélome \_\_\_\_\_ Didier Clerc
- 31 Infections \_\_\_\_\_ Edouard Pertuiset
- 36 Pathologie osseuse \_\_\_\_\_ Bernard Cortet
- 45 Arthrose \_\_\_\_\_ Jérémie Sellam
- 49 Arthropathies microcristallines \_\_\_\_\_ Christophe Thépot
- 51 Acides hyaluroniques \_\_\_\_\_ Dominique Baron
- 55 Pathologie dégénérative du rachis \_\_\_\_\_ Marc Marty
- 59 Gériatrie \_\_\_\_\_ Bernard Verlhac
- 63 Fibromyalgie \_\_\_\_\_ Pierre Khalifa
- 66 Douleur \_\_\_\_\_ Patrick Sichère

69 CONGRÈS FRIF 4 et 5 Février 2011 - Paris

33,54 ABONNEMENT

# Immunologie fondamentale en 2011

## La confirmation de l'existence de lymphocytes B régulateurs

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

### Importance des systèmes de frein de la réponse immune

Il faut pour le système immunitaire savoir freiner à temps certaines réponses immunes, au moins à l'égard de pathogènes bien contrôlés, exposant au risque de réactions excessives, dont des maladies auto-immunes. S'il ne reste plus que quelques germes dans l'organisme, il n'est plus nécessaire d'inciter les lymphocytes T (LT) et B (LB) à proliférer davantage et à occuper dans les centres germinatifs des ganglions les places précieuses destinées à l'entretien d'un pool de lymphocytes mémoires. Il est donc bienvenu pour la réponse immune de pouvoir « couper les moteurs du paquebot un peu avant que celui ne rentre au port ».

Le caractère plutôt «freinateur» de la réponse immune de certaines cytokines, comme l'IL-10, et parfois le TGF- $\beta$ , avait été remarqué peu après leur découverte.

La possibilité que certains LT aient un rôle régulateur avait été proposée avant la découverte du rôle inhibiteur de ces cytokines. Elle a toutefois été longtemps contestée. Le concept des années 1970-80 de LT «suppresseurs» était d'ailleurs erroné, car il supposait que cette inhibition de la réponse immunitaire était surtout le fait de LT CD8 ayant un comportement cytotoxique à l'égard des LT CD4 (helpers). Il a fallu attendre la décennie 1995-2005 pour que la

réalité des T-régulateurs (Tregs) soit définitivement reconnue, et pour qu'il soit avalisé qu'il s'agissait surtout de sous-populations de lymphocytes non pas TCD8 mais TCD4, ayant une fonction régulatrice de manière soit transitoire (iTregs pour Tregs induits), soit pérenne (nTregs, ou Tregs naturels). Ces Tregs freinent la réponse immune de diverses manières : soit en synthétisant des cytokines inhibitrices comme l'IL-10 et le TGF- $\beta$ , soit en exprimant à leur surface des molécules inhibitrices (dont CTLA-4 qui peut se lier à la molécule de co-activation CD28 également exprimée par les Tregs). Cette fonction régulatrice s'exerce à l'encontre des LT et LB, mais aussi vis-à-vis des cellules présentatrices de l'immunité grossière ou «innée» (cellules dendritiques notamment).

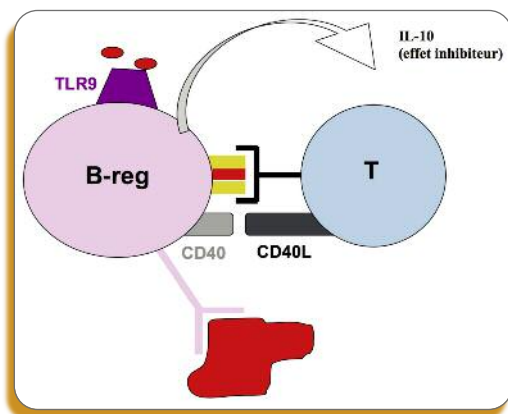
Les LT CD4 sont souvent présentés comme les chefs d'orchestre de la réponse immunitaire. Toutefois, ils ne sont pas en 1<sup>ère</sup> ligne (en ce qui concerne l'immunité fine ou «adaptative»), puisque ce sont les anticorps (secrétés par les plasmocytes, et aussi exprimés à la surface des LB) qui sont capables de reconnaître les premiers les antigènes sous leur forme native, à la différence des récepteurs T des LT CD4 qui ne reconnaissent que des peptides, après que les antigènes aient été «digérés» dans les macrophages, cellules dendritiques ou LB, puis «nichés» dans les présentoirs HLA. A l'inverse, les LT ne sont pas les dernières

cellules à être chronologiquement stimulées par les antigènes, puisque la dernière phase de la réponse immune est le développement de clones de LB encore plus affins pour l'antigène au cœur des centres germinatifs, afin que ces anticorps puissent rabattre bien plus rapidement ensuite les agents infectieux vers la rate et les ganglions lors d'une infection ultérieure.

Il ne serait donc par surprenant que les LB puissent aussi exercer une fonction régulatrice de frein de la réponse immune, en particulier dès les 1<sup>ers</sup> stades de cette dernière, afin de ne pas enclencher un processus de maturation de la réponse B quand celle-ci est déjà de bonne qualité, et parce que les LB «voient» l'antigène avant les LT.

### Découverte des B régulateurs dans les modèles murins

Un premier indice avait été apporté par la démonstration que les LB pouvaient aussi sécréter de l'IL-10. Il a ensuite été remarqué que certaines lignées de souris dépourvues de LB développaient des recto-colites hémorragiques (RCH) ou des encéphalomyélites auto-immunes plus précoces et plus sévères<sup>(1)</sup>. Le rôle régulateur de certains LB a ensuite été confirmé par la démonstration que des transfusions de



**Figure 1 :** Certains lymphocytes B (chez l'homme, surtout les CD24<sup>hi</sup>, CD27<sup>+</sup>), après avoir rencontré un (auto)-antigène, et présenté un de ses peptides aux lymphocytes T spécifiques de celui-ci, sécrètent la cytokine IL-10 en grande quantité, ce qui inhibe le développement d'une réponse (auto)-immune T et l'activation des autres cellules de la réponse immune présente à proximité. L'entretien de ce comportement « régulateur » du lymphocyte B passe par la stimulation de celui-ci via certains récepteurs TLR (Toll-like receptor), de type 9 chez l'homme (ces TLR9 reconnaissent entre autres des segments d'ADN répétitifs, dont l'ADN des cellules en apoptose).

clones B capables de sécréter beaucoup d'IL-10 pouvaient nettement réduire la sévérité de maladies auto-immunes murines, y compris celles induites par des anticorps, dont les arthrites au collagène<sup>(2-4)</sup>, et même après le début de celles-ci. Cet effet protecteur passerait surtout par la synthèse de grandes quantités d'IL-10 par certaines populations de LB.

Cette sécrétion d'IL-10 par certains clones B survient lorsque leurs récepteurs Toll-like (TLR) de type 2, 4 et 9 ont été engagés par des molécules provenant de parois de bactéries (dont les lipo-polysaccharides). Ainsi, autant les récepteurs Tolls sont nécessaires à l'activation des cellules présentatrices macrophagiques ou dendritiques (qui peuvent alors stimuler les T), autant ils pourraient avoir un rôle inhibiteur sur la capacité des LB à faciliter la réponse immune. La présence de ces stimuli bactériens n'est toutefois pas suffisante à induire durablement la libération de grandes quantités d'IL-10 par les LB, car il faut aussi, pour que la sécrétion d'IL-10 perdure, que ces LB reconnaissent un de « leurs » antigènes par

leurs anticorps de membrane, et ce avec assez d'affinité pour engager aussi la molécule de co-stimulation CD-40 (Figure 1)<sup>(1)</sup>. L'effet bénéfique des LB sécrétant de l'IL-10 sur la maladie auto-immune est de fait chez la souris d'autant plus marqué si ces clones B régulateurs sont porteurs d'anticorps de membrane capables de reconnaître les auto-antigènes cibles de la pathologie auto-immune (au moins dans le contexte des encéphalomyélites expérimentales, où les meilleurs B régulateurs sont ceux reconnaissant la protéine de la myéline la plus immunogène).

La libération de grandes quantités d'IL-10 peut non seulement inhiber l'action des LT et des NK, mais aussi s'opposer à la libération par les cellules dendritiques et les macrophages des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha, l'IL-6, l'IL-12 et l'IL-23.

Si la synthèse d'IL-10 par ces B régulateurs a été le mécanisme de suppression de la réponse immune le plus étudié à ce jour, d'autres modalités de régulation ont toutefois été suggérées, dont l'inhibition directe des LT par certains B, l'intervention du réseau idiotypique (anticorps dirigés contre certains récepteurs T, etc...), la sélection négative de certains LT auto-réactifs dans le thymus par des clones B autologues<sup>(5)</sup>, et l'inhibition des Th1 et Th17 par les lymphocytes B dans le modèle des encéphalomyélites allergiques<sup>(1)</sup>. Le phénotype de ces B régulateurs chez la souris serait CD1d(hi)CD5(+)/CD19(hi)<sup>(6)</sup>.

## Confirmation de l'existence de B régulateurs chez l'homme

Les arguments pour l'existence de B régulateurs humains se résument jusqu'à récemment à l'aggravation

possible de certaines pathologies auto-immunes par la déplétion B induite par le rituximab, et surtout, comme chez la souris, dans le contexte des RCH<sup>(7)</sup> et des scléroses en plaques (SEP), même si le rituximab peut aussi à l'inverse nettement améliorer certaines lésions inflammatoires des SEP en IRM. Plus indirecte est l'observation que l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (PR) peut être paradoxalement plus élevée lorsque le taux de LB dans le sang reste bas que quand il est normal ou haut<sup>(8)</sup>.

Il semble que le mécanisme de la protection offerte par certains LB humains pourrait passer, comme chez la souris, par la sécrétion d'IL-10 par ces lymphocytes B régulateurs, éventualité qui cadre bien avec l'observation que cette sécrétion d'IL-10 par les LB est à l'état basal moindre chez les patients souffrant de SEP. Toutefois, comme chez la souris, d'autres mécanismes plus « cellulaires », comme le contrôle de certains LT par des LB régulateurs, ne sont pas exclus. Un travail récent du laboratoire d'immunologie de Brest a confirmé qu'*in vitro* la délétion des LB de patients lupiques induisait un surcroît d'activation des LT et des cellules dendritiques<sup>(9)</sup>. Cette équipe a aussi montré, et pour la 1<sup>ère</sup> fois, en étudiant le sang périphérique de 4 malades lupiques et de 6 témoins que, s'ils gardaient la capacité de freiner l'activation des cellules dendritiques, ces LB lupiques n'étaient en revanche pas capables de freiner l'activation des LT stimulés par un anti-CD3 ou un anti-CD28. Une telle anomalie n'a pas été retrouvée dans les PR ou chez les contrôles<sup>(9)</sup>.

Le rôle des B régulateurs chez l'homme ne se limite certainement pas aux maladies auto-immunes et a, par exemple, déjà été étudié dans le contexte de la tolérance aux greffes<sup>(10)</sup> ou de la réponse immune en cancérologie<sup>(11)</sup>.

Un travail récent a conclu qu'une sous-population de LB CD24(hi)CD27(+), représentant environ 5% des LB du sang

chez les sujets normaux, correspondrait à l'essentiel des cellules B régulatrices humaines capables de sécréter précocement de grandes quantités d'IL-10<sup>(12)</sup>. Cette sous-population serait plus représentée dans 90% des maladies auto-immunes, mais sans pouvoir empêcher à elle-seule leur progression<sup>(12)</sup>.

## Perspectives thérapeutiques découlant de ces découvertes

L'utilisation thérapeutique de clones B spécifiques d'un auto-antigène cible de la maladie, préalablement activés par leurs récepteurs TLR-2, TLR-4 ou TLR-9 pour produire de l'IL-10, a déjà été menée avec succès dans plusieurs modèles murins de maladies auto-immunes<sup>(1)</sup>. L'effet de ces clones B est non seulement protecteur mais aussi curatif (régression partielle de la pathologie auto-immune une fois celle-ci amorcée). Un autre procédé testé a été de stimuler certains clones B par la voie de la molécule CD40.

Ces procédés ne seront pas tous transposables à l'homme, ne serait-ce que parce que les LB humains n'expriment que peu ou pas le récepteur TLR-4<sup>(1)</sup> ; il semble en fait que chez l'homme le récepteur Toll le plus à même d'induire des LB régulateurs soit le TLR-9<sup>(13-14)</sup>.

On peut craindre par ailleurs que la stimulation supplémentaire de clones B régulateurs ne puisse être suffisante chez l'homme à enrayer la progression de maladies auto-immunes déjà bien enclenchées, comme suggéré par la présence d'un nombre accru, mais pas assez opérant, de tels LB régulateurs dans le sang de 90% des PR, Sjögren ... dans le récent travail de Iwata et al<sup>(12)</sup>. Une limite encore plus importante à ce type de tentative tient aux faits que d'une part tous les clones B pourraient

avoir dans certaines circonstances (dont la stimulation préalable par certains TLR chez la souris) une fonction régulatrice, d'autre part et surtout qu'un clone B régulateur pourrait, après avoir été stimulé de manière différente, devenir à l'inverse effecteur, c'est-à-dire favoriser, et non plus freiner, la progression de la maladie auto-immune<sup>(1)</sup>.

L'utilisation de clones B régulateurs à visée thérapeutique pourrait donc avoir surtout du sens au tout début de la pathologie, et si possible avant l'apparition des signes cliniques. On peut s'interroger à ce sujet sur la signification des auto-anticorps qui peuvent être notés dans le sérum de certains patients des années avant les 1<sup>ers</sup> signes cliniques (par exemple anticorps anti-CCP dans les PR) : les clones B ayant donné naissance aux plasmocytes sécrétant ces auto-anticorps pourraient-ils avoir eu initialement une fonction plus régulatrice que pathogène ? Autrement dit, comme évoqué aussi pour les Tregs<sup>(13)</sup>, les clones B supposés les plus pathogènes seraient-ils des anges devenus démons ?

## Raisons d'être possibles des B régulateurs

Même s'il n'est pas exclu qu'il existe des B régulateurs naturels de longue demi-vie, éduqués dans la médullaire thymique (comme les Tregs) à freiner la réponse immune après liaison à leur(s) auto-antigène(s), il semble que la majorité des B régulateurs ne le soient que de manière transitoire et n'aient un effet inhibiteur qu'à la phase précoce de la réponse immune, la régulation à une phase plus tardive étant surtout le fait des Tregs<sup>(6)</sup>.

Les causes «logiques» de l'intervention de ces B régulateurs dès ce stade de la réponse immune pourraient être de 4 ordres :

> **éviter à la réponse immune** de s'emballer jusqu'à pousser les LB à devenir encore plus affins pour les antigènes de l'infection en cours : si l'infection peut être contenue par la seule réponse innée avec l'aide des LT CD4 et LT CD8, sans avoir à les activer davantage pour apporter leur aide aux B, il est peut-être préférable de faire l'économie de la création de nouveaux clones B encore plus spécifiques pour les antigènes rencontrés, car la place dans les «bibliothèques» de LB que sont les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate) n'est pas infinie ;

> **la 2<sup>ème</sup> raison à ce frein précoce** serait d'éviter que les LB autologues ne soient trop souvent stimulés du fait de l'apoptose permanente des cellules, car compte-tenu de la rémanence de beaucoup plus de LB auto-réactifs que de LT auto-réactifs dans l'organisme, le risque d'apparition d'auto-anticorps de trop fortes affinités serait grand si toutes les situations d'apoptose induisaient une stimulation des clones B correspondant jusqu'au stade lymphoblastique ; d'ailleurs les cellules en apoptose induisent normalement surtout la sécrétion d'IL-10 par les LB<sup>(14)</sup>, peut-être via la liaison de nombreuses molécules issues de l'apoptose aux TLR9 (stimulés électivement par les nucléotides) ;

> **la 3<sup>ème</sup> logique au frein précoce** exercé par certains LB sur les cellules macrophagiques et dendritiques pourrait être de paradoxalement permettre à cette réponse innée (libération de monokines, etc...) d'être plus brutale, «sachant» qu'elle sera freinée par la migration ultérieure de B régulateurs à proximité<sup>(1)</sup> ;

> **le 4<sup>ème</sup> et dernier motif au frein précoce** exercé par les LB sur la réponse immune adaptative serait de la contenir assez pour que l'effet freinateur des Tregs puisse s'exercer ; en effet, les Tregs mettent plus de temps à trouver leur cible, et un emballement de la réponse adaptative rend le frein ultérieur des Tregs moins opérant, voire inefficace<sup>(1)</sup>.



## La connaissance de l'existence de clones de LB régulateurs peut-elle modifier notre compréhension de la pathogénie des maladies auto-immunes ?

La déplétion de certains clones B régulateurs par le rituximab (et d'autres anticorps supprimant les B), conjointement à la destruction de B auto-réactifs « helper », pourrait contribuer à expliquer la déception qu'a globalement été le recours à ces molécules dans le traitement du lupus. Cette affection est pourtant a priori une des pathologies les plus médiées par un excès de fonctionnement des LB auto-réactifs. Un ciblage plus sélectif des B pathogènes, mais respectant les B régulateurs CD24(hi)CD27(+), pourrait peut-être procurer de meilleurs résultats dans certaines pathologies auto-immunes avec auto-immunité B, comme le lupus.

Le fait que certains LB exercent initialement une fonction régulatrice pourrait conduire aussi à l'hypothèse provocatrice déjà évoquée plus haut que

certains clones B auto-réactifs pourraient en fait plus freiner la réponse auto-immune que l'accélérer, du moins au début du processus. Cette notion d'auto-immunité bénéfique, déjà proposée par le passé à propos des anticorps anti-cytokines<sup>(16)</sup>, pourrait éventuellement valoir pour des clones B spécifiques des anti-ADN natifs ou des anti-CCP, au moins pour les clones d'isotype IgM (d'autant qu'il s'agit de cibles antigéniques libérées lors de l'apoptose). Si cette hypothèse était exacte, l'utilisation précoce de molécules comme le rituximab pourrait avoir au début de ces pathologies un effet plus délétère que favorable, si elle ne permettait pas de respecter ces clones. Réciproquement, la stimulation (paradoxale) de certains clones B auto-immuns par des auto-antigènes présumés jusque là seulement pathogènes, pourrait sous certaines conditions (conditionnement préalable de ces clones B auto-réactifs via certains récepteurs Toll, dont TLR-9 chez l'homme), déjà assez bien étudiées dans les modèles murins, permettre de différer la survenue ou d'atténuer la

progression de certaines maladies auto-immunes. Un des grands avantages de cette approche serait qu'il est bien plus facile de dépister les cibles antigéniques des auto-anticorps, que les peptides du Soi reconnus par les T auto-réactifs. Ce sujet d'étude n'en est en fait qu'à ses débuts. Beaucoup de travaux restent à mener pour mieux préciser l'importance des LB régulateurs dans la pathogénie des pathologies auto-immunes (des surprises quant au type de maladies concernées n'étant pas exclues, dont le rôle protecteur de certains B régulateurs dans la survenue du diabète de type I), et pour tester des modalités d'immunothérapies passant par la stimulation ciblée et contrôlée de certaines sous-populations B régulatrices. Il s'agit toutefois sans doute d'une avancée importante, d'autant qu'on retrouve dans le thymus des LB, curieusement concentrés, comme les T régulateurs, autour des corpuscules de Hassall<sup>(17)</sup>. Il ne serait pas très surprenant que ces LB thymiques aient des fonctions de B régulateurs. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Lampropoulou V, Calderon-Gomez E, Roch T, et al. Suppressive functions of activated B cells in autoimmune diseases reveal the dual roles of Toll-like receptors in immunity. *Immunol Rev* 2010 ; 233 : 146-61.
- 2- Mauri C, Gray D, Mushtaq N, Londei M. Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 489-501.
- 3- Mauri C. Regulation of immunity and autoimmunity by B cells. *Curr Opin Immunol* 2010 ; 22 : 761-7.
- 4- Mauri C, Blair PA. Regulatory B cells in autoimmunity : developments and controversies. *Nat Rev Rheumatol* 2010 ; 6 : 636-43.
- 5- Frommer F, Waisman A. B cells participate in thymic negative selection of murine auto-reactive CD4+ T cells. *PLoS One* 2010 ; 5 : e15372.
- 6- Matsushita T, Tedder TF. Identifying regulatory B cells (B<sub>10</sub> cells) that produce IL-10 in mice. *Methods Mol Biol* 2011 ; 677 : 99-111.
- 7- Goetz M, Atreya R, Ghalibafian M, Galle PR, Neurath MF. Exacerbation of ulcerative colitis after rituximab salvage therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 1365-8.
- 8- Wagner U, Kaltenhauser S, Pierer M, Wilke B, Arnold S, Hantzsche H. B lymphocytopenia in rheumatoid arthritis is associated with the DRB1 shared epitope and increased acute phase response. *Arthritis Res* 2002 ; 4 : R1.
- 9- Jamin C, Lemoine S, Morva A, Saraux A, Pers JO, Youinou P. La propriété régulatrice des lymphocytes B est partiellement défectueuse dans le lupus érythémateux disséminé. *Rev Rhum* 2010 ; Suppl 3 : A-70.
- 10- Le Texier L, Thebault P, Lavault A, et al. Long-Term Allograft Tolerance Is Characterized by the Accumulation of B Cells Exhibiting an Inhibited Profile. *Am J Transplant* 2010 ; doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03336.x.
- 11- Di Lillo DJ, Matsushita T, Tedder TF. B<sub>10</sub> cells and regulatory B cells balance immune responses during inflammation, autoimmunity, and cancer. *Ann NY Acad Sci* 2010 ; 1183 : 38-57.
- 12- Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in man that parallels mouse regulatory B<sub>10</sub> cells. *Blood* 2010 Oct 20. [Epub ahead of print]
- 13- Abdulahad WH, Boots AM, Kallenberg CG. FoxP3+ CD4+ T cells in systemic autoimmune diseases : the delicate balance between true regulatory T cells and effector Th-17 cells. *Rheumatology (Oxford)* 2010 ; Oct 28.
- 14- Gray M, Miles K, Salter D, Gray D, Savill J. Apoptotic cells protect mice from autoimmune inflammation by the induction of regulatory B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 14080-5.
- 15- Gray D, Gray M. What are regulatory B cells ? *Eur J Immunol* 2010 ; 40 : 2677-9.
- 16- Zohar Y, Wildbaum G, Karin N. Beneficial autoimmunity participates in the regulation of rheumatoid arthritis. *Front Biosci* 2006 ; 11 : 368-79.
- 17- Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Thymic Hassall's corpuscles, regulatory T-cells, and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010 ; 39 : 347-55.

# Polyarthrite rhumatoïde (PR)

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

## De nouveaux critères pour le diagnostic PR

Ces nouveaux critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde (PR) résultent d'une collaboration entre 24 experts, 12 européens et 12 nord-américains<sup>(1, 2)</sup>. L'objectif est de proposer des facteurs associés au risque de développer une PR, caractérisée par une arthrite persistante et/ou érosive, au stade d'arthrite indifférenciée.

Les précédents critères de l'ARA (*American Rheumatism Association*), datant de 1987, permettaient de distinguer une PR avérée d'autres affections rhumatismales, mais leur sensibilité au stade initial de la maladie restait médiocre.

L'intérêt d'un diagnostic précoce de la PR réside dans la possibilité d'instaurer rapidement un traitement ciblé, dans le but d'obtenir la rémission clinique et l'absence de progression structurale.

Les nouveaux critères (*Tableau 1*) retiennent des éléments cliniques et biologiques, en l'occurrence la répartition de l'atteinte articulaire, la positivité du facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps dirigés contre des peptides cycliques citrullinés (ACPA), la vitesse de sédimentation (VS), la C-réactive protéine (CRP) et la durée des symptômes.

Les grosses articulations comprennent les épaules, les coudes, les genoux, les

hanches et les chevilles. Les petites articulations sont les MCP, les IPP, les 2<sup>ème</sup> à 5<sup>ème</sup> MTP, l'IP des pouces et les poignets. Un score égal ou supérieur à 6 est requis pour le diagnostic de PR.

### > Atteinte articulaire

1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (avec ou sans atteinte des grosses articulations)	2
4-10 petites articulations (avec ou sans atteinte des grosses articulations)	3
> 10 articulations (dont au moins une petite articulation)	5

### > Sérologie

FR et ACPA négatifs	0
FR faiblement positifs ou ACPA faiblement positifs	2
FR fortement positifs ou ACPA fortement positifs	3

### > Protéines de la phase aiguë

VS et CRP normales	0
VS ou CRP anormale	1

### > Durée des symptômes

< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1

**Tableau 1 :** Critères de classification ACR/EULAR 2010 de polyarthrite rhumatoïde. La positivité du FR et des ACPA tient compte des normes du laboratoire. Un titre fortement positif est défini comme étant supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale.

## La mortalité est-elle modifiée au cours du traitement par anti-TNF dans la PR ?

Si la PR s'accompagne d'une augmentation de la mortalité, principalement d'origine cardio-vasculaire, le rôle protecteur des anti-TNF n'est pas clairement établi. A l'inverse, la majoration du risque d'infections sévères sous anti-TNF pourrait être à l'origine d'une mortalité accrue.

Le registre britannique de la BSR (*British Society of Rheumatology*), établi en 2001, inclut les PR traitées par infliximab, adalimumab ou etanercept. Une cohorte « contrôle » est constituée de patients atteints de PR et recevant un traitement de fond conventionnel.

Le suivi prospectif jusqu'au 31 Juillet 2008 concerne respectivement 12.672 et 3522 malades<sup>(3)</sup>.

L'ajustement effectué a pris en compte l'âge, le sexe et la sévérité de la PR, du handicap fonctionnel et des comorbidités. A l'inclusion dans la cohorte, les patients traités par anti-TNF étaient plus jeunes (57 *versus* 61 ans), souffraient d'une PR plus active (DAS 28 = 6.6 *versus* 5.1) et leur score HAQ moyen était plus élevé (2.1 *versus* 1.6). Le suivi cumulé était de 9445 patients années (PA) pour les traitements de fond conventionnels et de 50.803 PA pour les anti-TNF, le nombre de décès recensés dans chaque groupe étant respectivement de 204 et 856.



Un infarctus (4.8% *versus* 3.1%) et une bronchopneumopathie chronique obstructive (8.1% *versus* 4.8%) ont été recensés plus fréquemment chez les patients recevant un traitement de fond conventionnel. Le risque relatif de mortalité sous anti-TNF s'établit comme suit :

- **toutes causes confondues** : 0.86 (intervalle de confiance IC95% = 0.64-1.16) ;
- **maladie vasculaire** : 0.3 (0.44-1.23) ;
- **néoplasie** : 0.65 (0.39-1.09) ;
- **affection respiratoire** : 0.81 (0.36-1.83).

Les données de ce registre, censé avoir une exhaustivité de 80%, suggèrent que le traitement anti-TNF dans la PR, dans des conditions habituelles de prescription, ne s'accompagne pas d'un excès de mortalité.

## Morbidité et mortalité cardio-vasculaires et traitements de la PR

La PR augmente le risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires. Deux revues récentes de la littérature émanant de la même équipe se proposent d'évaluer l'effet du méthotrexate (MTX) et des anti-TNF sur ces manifestations qui constituent la 1<sup>ère</sup> cause de décès des malades atteints de PR.

La 1<sup>ère</sup> de ces 2 publications<sup>(4)</sup> repose sur 18 études observationnelles (8 cohortes, 6 études cas-contrôles et 4 études transversales) répondant aux critères d'inclusion pré-établis. Elle suggère que le traitement par MTX est associé à une diminution de la mortalité d'origine cardio-vasculaire, non observée pour les autres traitements de fond (DMARDs), de la morbidité globale correspondante et ce de façon dose-dépendante et possiblement précoce, en monothérapie comme en

combinaison, et du risque d'infarctus myocardique (IM) et d'insuffisance cardiaque (IC). Les données à disposition ne permettent pas de conclure pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'hypertension, le profil lipidique, l'insulino-résistance et l'athérosclérose.

À la lecture de la seconde<sup>(5)</sup>, l'impact des anti-TNF apparaît moins clair. L'analyse des 20 articles (11 cohortes, 7 études cas-contrôles, 1 étude transversale et 1 essai contrôlé) retenus laisse à penser que ces biothérapies diminuent « probablement » la morbidité cardio-vasculaire toutes causes confondues, encore que les sujets âgés pourraient ne pas bénéficier de cet effet protecteur. Il semblerait que les anti-TNF n'apportent dans ce cadre aucun bénéfice supplémentaire par rapport à la seule utilisation du MTX mais ajoutent à l'effet des autres DMARDs. Ils ne paraissent pas modifier le risque d'IM et d'AVC, qui pourrait être cependant diminué chez les répondeurs. L'hétérogénéité des résultats n'autorise pas à émettre de conclusions quant à l'IC dont le risque pourrait être majoré chez les patients âgés, tout en sachant que la plupart des études excluent les cas d'IC pré-existante.

Les résultats encore plus récents<sup>(6)</sup> d'une analyse de cohorte effectuée à partir du registre CORRONA ajoutent à la confusion. Cette étude utilise les 10 156 patients (% femmes : 75% ; âge moyen = 59 ans ; % séropositivité = 72% ; suivi médian : 22.9 mois) inclus pour constituer 3 groupes : anti-TNF (monothérapie ou association à un DMARD dont le MTX), MTX (monothérapie ou en association à 1 ou plusieurs autres DMARDs) et autres DMARDs (excluant le MTX), chaque malade pouvant appartenir selon la période de traitement considérée à un groupe différent. Après ajustement sur les caractéristiques des patients et de la

PR et les facteurs de risque cardio-vasculaire et par rapport au 3<sup>ème</sup> groupe, l'analyse fait apparaître dans le groupe anti-TNF une réduction significative (HR = 0.39 ; IC95% = 0.19-0.82) du critère principal composite prenant en compte les IM et les AVC non mortels, les AVC transitoires et les décès d'origine cardio-vasculaire, réduction non observée sous MTX (HR = 0.94 ; IC95% = 0.49-1.80).

En revanche, la corticothérapie est associée à une majoration dose-dépendante ( $p = 0.04$ ) de ce même risque. L'effet des anti-TNF est confirmé en termes d'indice composite excluant les décès (HR = 0.35 ; IC95% = 0.16-0.74). En considérant chaque événement de façon isolée, il demeure significatif pour les IM (HR = 0.24 ; IC95% = 0.06-0.95) et proche de la significativité pour les AVC transitoires ou permanents (HR = 0.44 ; IC95% = 0.18-1.09). Plusieurs analyses de sensibilité corroborent ces résultats. Les causes potentielles susceptibles d'expliquer les différences entre ces publications s'avèrent multiples<sup>(7)</sup> et il reste aujourd'hui difficile de statuer sur l'impact des anti-TNF sur le risque cardio-vasculaire des malades souffrant de PR et, s'il existe, sur sa nature spécifique ou indirecte via la diminution de l'inflammation liée à la PR.

## Quelles sont les causes de l'augmentation du risque de lymphome dans la PR ?

Il existe dans la PR un risque accru de lymphome, en particulier pour les formes les plus sévères de la maladie. La question d'un terrain génétique partagé par les 2 affections reste posée. La population à l'étude<sup>(8)</sup> concerne les patients atteints d'une PR évoluant depuis moins d'1 an et inclus dans un

registre suédois entre 1997 et 2006 ( $n = 6745$ ). Chaque malade a été apparié à 5 contrôles en tenant compte de l'âge, du sexe, du statut marital et du lieu de résidence. Pour tous les patients inclus, une recherche a été faite auprès du registre suédois du cancer entre 1958 et 2006.

Avant le début de la PR, il n'est pas observé d'augmentation du risque de lymphome ( $RR = 0.67$  ;  $IC95\% = 0.37-1.23$ ) ou de néoplasie ( $RR = 0.78$  ;  $IC95\% = 0.70-0.88$ ). Pendant les 10 premières années d'évolution de la PR, le risque de lymphome s'établit à 1.75 ( $IC95\% = 1.04-2.96$ ), ne soutenant pas l'hypothèse de facteurs génétiques partagés entre les 2 affections. Les résultats indiquent également que la survenue d'un cancer ou d'un lymphome n'accroît pas le risque ultérieur de développer une PR.

### Risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et traitements de la PR

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une affection démyélinisante liée à la réactivation du virus JC et à sa répllication dans les oligodendrocytes, aboutissant à une lyse cellulaire et à une dégradation de la myéline.

La LEMP est principalement observée en cas d'immunodépression, en particulier au cours de l'infection par le VIH, des syndromes lymphoprolifératifs et de maladies auto-immunes. Cinq cas ont été rapportés au cours du traitement de la PR ou du lupus par MTX par voie orale. Plus récemment, ont été également publiées des observations de LEMP au cours du traitement de la PR par rituximab.

S'y ajoute désormais<sup>(9)</sup> un cas de LEMP chez un patient de 72 ans traité par infliximab depuis 5 ans, en association

au MTX et à la prednisone. La survenue de troubles neurologiques d'évolution subaiguë doit faire évoquer le diagnostic de LEMP au cours d'un traitement anti-TNF, sachant que compte tenu de l'association des traitements reçus, il est difficile dans ce cas d'incriminer formellement l'infliximab.

### Que dire à nos patients polyarthritiques à propos de la consommation d'alcool ?

Le rôle de l'alcool dans le développement de la PR reste controversé, un effet protecteur ayant toutefois été rapporté pour de fortes consommations. Des modèles animaux ont également montré que l'alcool réduisait le risque de développer une arthrite érosive.

A cette question tente de répondre l'analyse d'un registre suisse<sup>(10)</sup> incluant 2908 PR et disposant d'un suivi radiographique des mains et des pieds (suivi moyen = 3.9 ans ; nombre moyen de radiographies réalisées = 4). Une tendance à une réduction de la progression radiographique a été observée chez les consommateurs d'alcool, le taux moyen de progression des érosions à 1 an étant de 0.99% ( $IC95\% = 0.89-1.09$ ) chez les buveurs d'alcool et de 1.13% ( $IC95\% = 1.01-1.26$ ) chez les non buveurs. L'effet bénéfique a en fait été mis en évidence chez les buveurs occasionnels et quotidiens (consommation 1 fois par jour), alors que la progression radiologique était plus marquée chez les sujets dont la consommation était au contraire élevée (plusieurs prises par jour). Cette influence de l'alcool semblait plus importante chez les hommes, la progression des érosions étant de 0.86% ( $IC95\% = 0.70-1.03$ ) chez les buveurs *versus* 1.35% ( $IC95\% = 1.02-1.67$ ) chez les non buveurs.

### Facteurs de risque d'infection sévère au cours du traitement par rituximab

Le registre AIR a permis de recenser 1303 patients avec au moins 1 visite de suivi après 3 mois de traitement, conférant un suivi moyen de  $1.2 \pm 0.8$  ans (1629 PA). Une infection sévère est survenue chez 78 malades, le risque étant évalué à 5/100 PA. La moitié de ces infections sont survenues dans les 3 mois suivant la dernière perfusion de rituximab.

Les facteurs prédictifs d'infection sévère identifiés<sup>(11)</sup> sont une atteinte pulmonaire chronique et/ou une insuffisance cardiaque ( $RR = 3.0$  ;  $IC95\% = 1.3-7.3$  ;  $p = 0.01$ ), des manifestations extra-articulaires ( $RR = 2.9$  ;  $IC95\% = 1.3-6.7$  ;  $p = 0.009$ ) et un taux sérique bas ( $< 6$  g/l) d'IgG avant l'instauration du traitement par rituximab ( $RR = 4.9$  ;  $IC95\% = 1.6-15.2$  ;  $p = 0.005$ ). Le dosage des IgG doit ainsi faire partie des examens systématiques à réaliser avant de décider d'un traitement par rituximab.

### Inhibition spécifique d'une tyrosine-kinase

Plusieurs thérapeutiques sont en développement dans la PR, inhibant spécifiquement l'action de cytokines pro-inflammatoires considérées comme ayant un effet délétère sur l'inflammation et la destruction ostéo-cartilagineuse (IL-1, IL-6, IL-17). Une autre voie de recherche repose sur le développement de molécules administrées par voie orale et inhibant l'action de certaines kinases.

Une étude de phase II, randomisée en double aveugle et d'une durée de 6 mois, a évalué l'efficacité et la tolérance

Doses	ACR20	ACR50	ACR70
100 mg x2/j	67% <i>p</i> < 0.001	43% <i>p</i> < 0.001	28% <i>p</i> < 0.001
150 mg/j	57% <i>p</i> < 0.001	32% <i>p</i> = 0.007	14% <i>p</i> = 0.34
Placebo	35%	19%	10%

**Tableau 2 :** Pourcentages de répondeurs ACR20, ACR50 et ACR70 à 6 mois dans les groupes R788, inhibiteur oral de Syk, et placebo.

du R788, un inhibiteur oral de Syk (*Spleen tyrosine kinase*), chez 457 malades souffrant d'une PR active malgré un traitement par MTX <sup>(12)</sup>. La proportion de répondeurs à 6 mois était significativement plus élevée avec les 2 doses de R788 (**Tableau 2**). Un effet significatif au plan clinique a été observé dès la fin de la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement. Les effets indésirables les

plus fréquemment rapportés sont la diarrhée, les infections respiratoires hautes, la neutropénie et une élévation de la pression artérielle systolique, nécessitant une adaptation ou initiation d'un traitement antihypertenseur chez 23% des patients sous traitement actif versus 7% sous placebo. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2569-81.
- 2- Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis. Phase 2 : methodological report. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2582-91.
- 3- Lunt M, Watson KD, Dixon WG, the British Society for Rheumatology Biologics register Control Centre Consortium, Symmons DPM, Hyrich KL, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 3145-53.
- 4- Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis : a systematic literature review. *Rheumatology* 2010 ; 49 : 295-307.
- 5- Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis : a systematic literature review. *Rheumatology* 2010 ; 50 : 518-31.
- 6- Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 576-82.
- 7- Askling J, Dixon W. Influence of biological agents on cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 561-2.
- 8- Hellgren K, Smedby KE, Feltelius N, Baecklund E, Askling J. Do rheumatoid arthritis and lymphoma share risk factors ? A comparison of lymphoma and cancer risks before and after diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1252-8.
- 9- Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leucoencephalopathy in a patient treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 3191-5.
- 10- Nissen MJ, Gabay C, Scherer A, Finckh A, for the Swiss clinical quality management project in rheumatoid arthritis. The effect of alcohol on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1265-72.
- 11- Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2625-32.
- 12- Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC, Musser TK, Grossbard EB, Magilav DB. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1303-12.

# Spondylarthrites

ÉRIC TOUSSIROT

Service de Rhumatologie et Pôle PACTE (Pathologies Aigues et Chroniques, Transplantation, Éducation),  
CHU Hôpital Minjoz, Besançon ; CIC-Biothérapies 506, CHU Hôpital St Jacques, Besançon ;  
Équipe d'Accueil 4266 Agents Pathogènes et Inflammation, Université de Franche-Comté

L'année 2010 a été, comme les précédentes, fertile dans le domaine des spondylarthrites (SAr) (pour adopter l'appellation anglosaxonne et laisser de côté la terminologie « spondylarthropathies » - SpA-). En consultant le Medline et PubMed, quelques 1500 articles apparaissent avec les mots clés « spondylarthrititis » ou « ankylosing spondylitis », témoignant de l'intérêt suscité par ce groupe de rhumatismes inflammatoires et de la richesse des travaux portant sur ce thème, tant au plan clinique que fondamental. Comme pour les précédentes années rhumatologiques de cette revue, les principales publications marquantes des SAr seront déclinées dans les chapitres suivants : *physiopathologie, évaluation et diagnostic, imagerie, co-morbidités et traitements*.

## Physiopathologie

Les travaux explorant les mécanismes conduisant aux ossifications ligamentaires, phénomène caractéristique des SAr, se poursuivent. Ils apparaissent d'autant plus justifiés qu'à l'heure actuelle l'effet sur ces ossifications des thérapeutiques dont nous disposons demeure imprécis (anti-TNF $\alpha$ ) ou discutable (AINS).

L'hypothèse d'une dissociation entre les phénomènes inflammatoires et la survenue d'un syndesmophyte a été avancée pour tenter d'expliquer la progression radiologique (développement de syndesmophytes) chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) traités par anti-TNF $\alpha$  (cad qu'il existe une progression radiologique alors que l'inflammation est contrôlée par les anti-TNF $\alpha$ , ce qu'atteste l'amélioration des signaux inflammatoires rachidiens). Les voies de régulation du fonctionnement de l'ostéoblaste restent les vedettes de ces explorations, notamment la voie Wnt (activatrice des ostéoblastes) et ses inhibiteurs DKK-1 et sclérostine. Les données publiées ces dernières années sur les taux circulants de DKK-1 dans la SA s'avèrent plutôt contradictoires. Une étude datant de début 2010 les retrouve plus élevés chez des patients souffrant de SA que chez des témoins et des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) ou de rhumatisme psoriasique. Fait intéressant, les taux de DKK-1 augmentent chez les malades atteints de SA après institution d'un traitement anti-TNF $\alpha$  (alors que c'est l'inverse chez les sujets du groupe PR). Cette situation pourrait donc freiner la survenue d'ossifications. Cependant, dans un modèle cellulaire (cellules T Jurkat), la voie Wnt est plus stimulée sous l'action du sérum

de SA que de témoins. Ces données indiquent que les facteurs favorisant la formation osseuse prédominent dans la SA<sup>(1)</sup>.

## Evaluation et diagnostic

L'année 2009 a été marquée par la publication des critères de classification de SAr axiales par le groupe de l'ASAS. En 2010 sont parus les critères de classification de SAr périphériques élaborés par le même groupe. Ces critères reprennent un certain nombre de paramètres bien connus des cliniciens puisqu'ils figurent dans les systèmes de critères de SpA d'Amor ou de l'ESSG (*Tableau 1*). Le mode d'entrée dans ces critères se fait par l'intermédiaire d'une arthrite (ayant les caractéristiques des arthrites des SAr), d'une enthésite ou d'une dactylite. S'ajoute à l'un de ces 3 signes d'appel l'IRM des sacro-ilaques, dont l'utilisation est désormais rentrée dans le domaine courant pour l'évaluation des SAr (axiales et donc également périphériques). Ce nouveau système de critères validé par le groupe ASAS est plus performant que les critères ESSG ou d'Amor en terme de sensibilité et de spécificité<sup>(2)</sup> (*Tableau 2*).

## Arthrite\*, enthésite ou dactylite plus

Au moins 1 signe de SAR	ou	Au moins 2 autres signes de SAR
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uvéite</li> <li>- Psoriasis</li> <li>- Maladie inflammatoire du colon ou de l'intestin</li> <li>- Infection récente</li> <li>- HLA-B27</li> <li>- Sacro-iliite radiographique ou en IRM **</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arthrites</li> <li>- Enthésite</li> <li>- Dactylite</li> <li>- Lombalgies inflammatoires</li> <li>- Antécédent familial de SAR</li> </ul>

**Tableau 1 :** Critères de définition de spondylarthrite (SAr) périphérique selon l'ASAS<sup>(2)</sup>  
 (\* : arthrite du type de celles observées dans les Sar, touchant les membres inférieurs, asymétriques, atteinte oligoarticulaire ; \*\* : sacro-iliite sur les radiographies selon les critères de New York ou sur l'IRM selon la définition actuelle : sacro-iliite active suggestive d'une atteinte inflammatoire IRM).

Rachialgies (EVA 0-10 cm, question 2 du BASDAI)

Déroutillage matinal (EVA 0-10 cm, question 6 du BASDAI)

Evaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA 0-10 cm)

Atteinte périphérique (EVA 0-10 cm, question 3 du BASDAI)

CRP (mg/l)

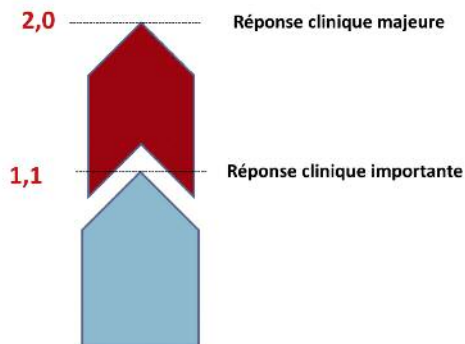
**Calcul de ASDAS :**  $0.121 \times \text{EVA douleur rachidienne} + 0.110 \times \text{EVA appréciation globale activité de la maladie par le patient} + 0.073 \times \text{douleur ou gonflement articulaire périphérique} + 0.058 \times \text{EVA durée raideur matinale} + 0.579 \times \text{Ln}(\text{CRP} + 1)$ .

**Tableau 3 :** Paramètres pour le calcul de l'ASDAS



**Figure 1 :** Score d'activité des spondylarthrites ASDAS et niveau d'activité de la maladie<sup>(3)</sup>

Variation du score ASDAS de:



**Figure 2 :** Variation du score ASDAS et seuils de réponse clinique<sup>(3)</sup>

Critères	Sensibilité	Spécificité
Amor	67.5%	86.7%
ESSG	79.1%	68.8%
SpA périphérique ASAS	79.5%	83.3%

**Tableau 2 :** Comparaison de la sensibilité et de la spécificité des critères de spondylarthropathie d'Amor et de l'ESSG et de spondylarthrites périphériques de l'ASAS<sup>(2)</sup>.

La grande nouveauté concerne l'évaluation des SAR. Un nouvel outil, l'ASDAS, est donc disponible depuis près de 2 ans, mais encore peu ou pas utilisé en pratique courante (**Tableau 3**). Il manquait notamment des valeurs seuils définissant l'activité et son niveau, à l'instar de ce qui est à notre disposition dans la PR avec le DAS28 et l'activité de la maladie (rémission, activité faible, moyenne et forte). Nous disposons désormais de seuils établis à partir du registre norvégien NOR-DMARD et des patients de l'étude ASSERT (infliximab dans la SA) et déterminés par évaluation clinique et statistique et concertation entre les membres de l'ASAS. Ils permettent de définir 4 niveaux d'activité (maladie inactive, activité modérée, activité élevée et très élevée) et 3 valeurs seuils (1.3, 2.1 et 3.5) pour les distinguer (**Figure 1**). Le seuil définissant l'amélioration clinique entre 2 évaluations est de 1.1 pour une réponse clinique importante et 2.0 pour une réponse majeure (**Figure 2**). La validité de ces différentes valeurs a été démontrée par leur utilisation sur les cohortes disponibles<sup>(3)</sup>. Des calculatrices commencent à être disponibles. L'outil ASDAS et ses valeurs seuils seront utilisés dans les essais cliniques, puis progressivement dans notre activité quotidienne.

## Imagerie

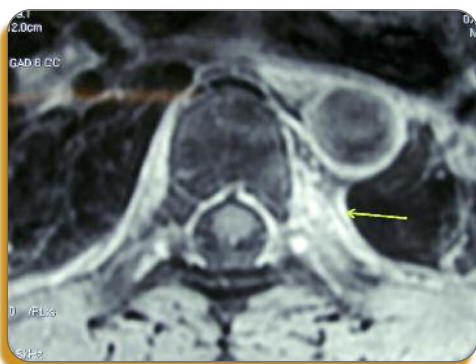
### IRM des sacro-iliaques

L'IRM conserve une place majeure dans l'évaluation des SAR, notamment pour le diagnostic précoce et elle fait partie intégrante des critères de classification (et donc pour le diagnostic au quotidien) des SAR axiales mais aussi périphériques (cf ci-dessus). Une évaluation systématique des IRM des sacro-iliaques (lecture par 5 investigateurs) a été réalisée chez 75 patients atteints de SA, 27 malades souffrant de lombalgies inflammatoires sans modifications radiologiques, 26 patients alléguant des lombalgies non spécifiques et 59 témoins. L'utilité de l'IRM des sacro-iliaques reste élevée d'un point de vue diagnostique, avec une sensibilité de



Lésions actives (aiguës ou inflammatoires)	Lésions structurales (chroniques)
Spondylite antérieure ou postérieure	Erosions
Spondylodiscite inflammatoire	Syndesmophytes
Arthrite costo-vertébrale	Ankylose
Arthrite zygapophysaire	Involution graisseuse
Enthésite du ligament vertébral postérieur	

**Tableau 4 :** Lésions inflammatoires rachidiennes en IRM des spondylarthrites (SAr) selon l'ASAS : la présence de 3 signaux inflammatoires des angles vertébraux est caractéristique d'une SAr à un stade actif, alors que les lésions d'involution graisseuse des coins vertébraux témoignent de la phase chronique de la maladie<sup>(7)</sup>.



**Figure 4 :** IRM du rachis thoracique, séquence T2. Arthrite costo-vertébrale (flèche).



**Figure 5 :** IRM du rachis lombaire, séquence T2. Lésion inflammatoire inter-épineuse L2-L3 correspondant à une enthésite des ligaments vertébraux (flèche).



**Figure 3 :** IRM du rachis lombaire, séquences T1 et T2 avec saturation de graisse. Lésions inflammatoires des coins vertébraux antérieurs (flèches).

90 %, une spécificité de 97 % et un rapport de vraisemblance positive (RVP) de 44.6 pour la SA, une sensibilité de 51 %, une spécificité de 97 % et un RVP de 26 pour les SAr au stade pré-radio-graphique. La lésion la plus pertinente reste l'œdème médullaire<sup>(4)</sup>. A noter tout de même que des lésions uniques d'œdème médullaire peuvent être observées chez 27 % des sujets témoins. Ces résultats confortent la place de l'IRM pour l'évaluation diagnostique des SAr débutantes mais soulignent également la nécessité d'une analyse rigoureuse et l'application des critères définis précédemment par le groupe ASAS pour retenir une sacro-ilite magnétique.

### ■ L'atteinte rachidienne postérieure

Ces dernières années, l'intérêt s'est porté sur l'analyse du segment rachidien postérieur et ses modifications inflammatoires en IRM dans les SAr. Deux études publiées en 2010 vont dans ce sens.

**La 1<sup>ère</sup> a été réalisée par l'équipe canadienne d'Edmonton** auprès de 32 patients ayant participé aux essais cliniques des anti-TNF $\alpha$  dans la SA, avec double lecture des coupes IRM. Quatre vingt sept pour cent des malades

présentaient au moins une lésion inflammatoire dans le segment rachidien postérieur, notamment à l'étage thoracique, avec un nombre moyen d'étages rachidiens atteints de 6.7 et une bonne reproductibilité de la lecture<sup>(5)</sup>.

**La seconde vient de Russie et a été effectuée chez 29 malades atteints de SA avérée.** Une inflammation rachidienne était présente dans 96 % des cas. Des lésions inflammatoires étaient plus fréquemment observées au niveau du rachis postérieur (91 %) que du corps vertébral (27 %), notamment chez les patients dont la maladie était récente<sup>(6)</sup>.

Ces données illustrent donc la fréquence des atteintes de l'arc postérieur, qui peut donc être plus fréquemment le siège d'une inflammation que le corps vertébral (**Figure 3**). Ces localisations inflammatoires sont d'ailleurs prises en compte dans les critères IRM d'atteinte rachidienne selon l'ASAS (**Tableau 4**) : arthrites costo-vertébrales (**Figure 4**), arthrites zygapophysaires, enthésites du ligament vertébral postérieur<sup>(7)</sup> (**Figure 5**). A côté de ces lésions vertébrales postérieures, rappelons aussi la possibilité d'atteinte vertébrale inflammatoire en coin antérieur ou postérieur et les spondylodiscites pour

les lésions actives, les dépôts graisseux, les érosions, les syndesmophytes et l'ankylose pour les lésions chroniques. La présence de 3 lésions inflammatoires actives des coins vertébraux est requise pour être considérée en relation avec une SAR. Les lésions de dépôts graisseux sont en faveur du diagnostic mais ne permettent pas de le retenir (**Tableau 4**)<sup>(7)</sup>.

### ■ Tomographie par émission de positrons

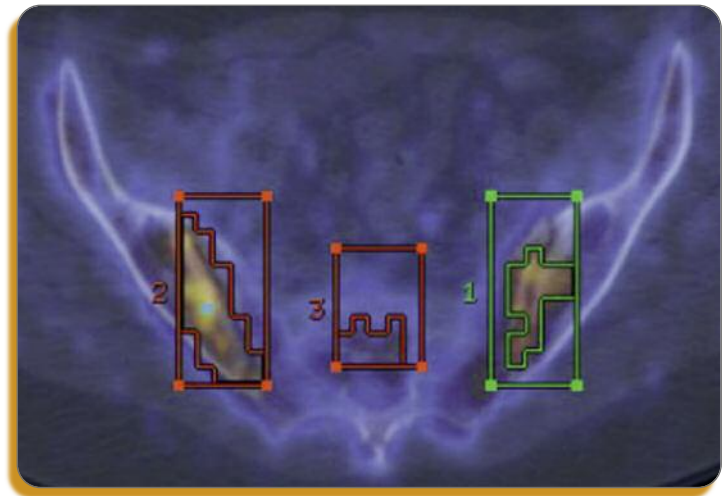
Une autre technique d'imagerie tente de percer dans l'exploration des SAR. Il s'agit de la tomographie par émission de positrons (PET-TDM). L'année dernière avaient été présentés lors du congrès ACR 2009 des aspects PET-TDM inflammatoires très intéressants siégeant au niveau des sacro-iliaques, des enthèses et du rachis (travail japonais non publié à ce jour). Une équipe suisse a utilisé cette technique d'imagerie pour explorer les sacro-iliaques dans la SA. Quinze malades souffrant de SA et 13 sujets lombalgiques indemnes de SA ont bénéficié d'un 18 fluorodeoxy glucose-PET TDM avec mesure de la fixation des sacro-iliaques et calcul du rapport de fixation sacro-iliaques/sacrum (SIJ/S) (**Figures 6 et 7**). Ce ratio SIJ/SJ était plus élevé dans le groupe SA que chez les témoins. La sensibilité et la spécificité de la méthode étaient respectivement de 80% et 77%. La sensibilité la plus élevée était observée chez les patients présentant une sacro-ilite radiologique de grade III<sup>(8)</sup>. Cette technique semble donc intéressante dans l'exploration des sacro-iliaques des SAR. Son intérêt pour l'exploration des enthésites et des localisations inflammatoires rachidiennes reste encore à préciser. Cette méthode est loin d'être validée pour l'instant, mais il est possible d'imaginer qu'elle aurait un intérêt dans un avenir proche pour explorer les cas de SAR au stade pré-radiologique et sans anomalie magnétique.

## Comorbidités

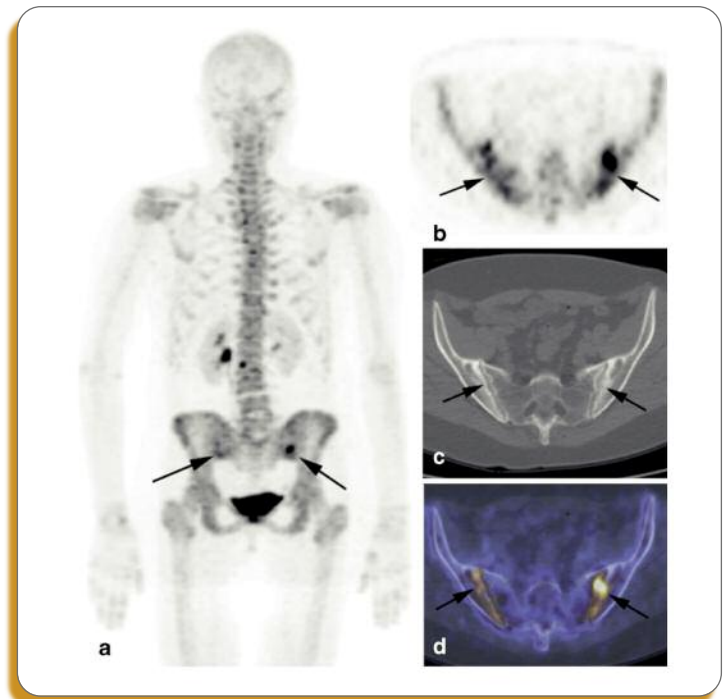
Le risque cardio-vasculaire de la SA et des SAR est désormais démontré, tout comme dans la PR pour laquelle la notion de cette association morbide est toutefois plus ancienne. Des études récentes viennent conforter ces données.

**Une large étude menée à Taiwan sur 11 701 SA**<sup>(9)</sup> a analysé les différentes co-morbidités de la maladie. Il en est retrouvé de multiples, dont une élévation du risque cardio-vasculaire et une fréquence élevée d'hypertension artérielle atteignant 16% des patients.

Une 2<sup>ème</sup> étude suédoise<sup>(10)</sup> s'est également intéressée aux co-morbidités de la SA, avec calcul d'un ratio de



**Figure 6 :** Quantification de l'atteinte inflammatoire des articulations sacro-iliaques avec le 18-Fluorodeoxyglucose PET TDM (d'après Strobel et coll. : ref 8).



**Figure 7 :** Atteinte inflammatoire bilatérale des sacro-iliaques prédominant à gauche chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante (d'après Strobel et coll. : ref 8).

morbidity standardisé. Ce ratio est élevé pour les pathologies comme les uvéites (34.3) et l'atteinte inflammatoire du tube digestif (9.3), mais également pour les pathologies coronariennes (2.2), l'hypertension artérielle (1.98) et le diabète (1.41).

Enfin, une méta-analyse réalisée sur ce risque de pathologies cardio-vasculaires dans la SA montre un sur-risque d'infarctus du myocarde. Les patients souffrant de SA sont caractérisés

par une augmentation de l'épaisseur média/intima et du risque de syndrome métabolique<sup>(11)</sup>.

Ces données montrent bien que le terrain cardio-vasculaire doit être une préoccupation chez les malades atteints de SAR.

## Traitements

### Facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF $\alpha$

Pas de grandes nouveautés dans le domaine de la thérapeutique des SAR, si ce n'est que les critères prédictifs de réponse aux anti-TNF $\alpha$  dans la SA sont de mieux en mieux étudiés.

**Une analyse des données des patients appartenant au registre anglais des biothérapies de la British Society for Rheumatology (BSR)** identifie comme prédictifs une élévation des marqueurs biologiques inflammatoires lors de l'initiation du traitement, un score BASFI peu élevé, le sexe féminin et l'utilisation concomitante d'un traitement traditionnel<sup>(12)</sup>.

**Une analyse équivalente danoise** met en évidence comme paramètres pronostiques de bonne réponse les facteurs suivants : le sexe masculin, une CRP élevée, une fatigue rapportée comme peu importante, un âge jeune et un score BASFI peu élevé<sup>(13)</sup>.

**L'analyse des données des études ASSERT (infliximab) et GO-RAISE (golimumab)** a pris en compte l'âge, le BASFI, le score d'enthésite (score de Berlin), la CRP et la présence de l'antigène HLA-B27. Après analyses univariées et multivariées prenant pour variables expliquées la réponse BASDAI 50 et la rémission partielle selon l'ASAS aux semaines 12 et 24, un âge jeune, un BASFI peu élevé, la présence de l'antigène HLA-B27, l'absence d'enthésite et une CRP élevée constituaient les meilleurs facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF $\alpha$ . Une

matrice de prédiction de réponse a été élaborée à partir de ces données<sup>(14)</sup>. Ces résultats complètent les données obtenues antérieurement sur les facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF $\alpha$  dans la SA mais utilisent une approche combinatoire sous forme d'une matrice, comme récemment proposé dans la PR (matrice de progression radiologique).

### Existe-t-il des biothérapies alternatives aux anti-TNF $\alpha$ dans les SAR ?

Cette question est légitime, en regard de la situation difficile d'un patient réfractaire aux 3 agents anti-TNF $\alpha$  ou intolérant à ces biothérapies. Les données récentes s'avèrent en fait plutôt négatives.

#### Ciblage du lymphocyte B dans la spondylarthrite ankylosante

Le lymphocyte B ne semble pas surreprésenté aux sites pathologiques de la maladie bien que des biopsies d'articulaires postérieures en aient montré la présence, notamment chez les patients présentant des signes persistants d'inflammation. Huit patients atteints de SA et faisant partie du registre français AIR ont reçu du rituximab sans résultats d'ensemble probants : seuls 2 étaient considérés comme répondeurs<sup>(15)</sup>.

Dans une étude ouverte de 24 semaines rapportée par l'équipe de Berlin<sup>(16)</sup>, 20 patients atteints de SA ont reçu du rituximab, en échec (n = 10) ou naïfs (n = 10) d'anti-TNF $\alpha$ . Le taux de réponse était plus élevé chez les seconds que chez les premiers (réponse ASAS20 : 50% vs 30%). Ces résultats ne sont pas très enthousiastes et, de plus, le groupe berlinois ne justifie pas l'indication du rituximab chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$ .

#### Blockage des voies de stimulation dans la spondylarthrite ankylosante

### Blockage des voies de stimulation dans la spondylarthrite ankylosante

Bien que ce fait n'ait pas été spécifiquement analysé dans la SA, les lymphocytes contribuant aux lésions inflammatoires sont activés, mais les voies de co-stimulation précisément impliquées et leur niveau d'intervention sont inconnus. L'utilisation de l'abatacept (CTLA-4 -Ig) dans la SA est pour l'instant très limitée.

Un patient atteint de SpA indifférenciée (atteinte axiale et périphérique et manifestations d'enthésopathie) et échappant aux 3 anti-TNF, a été traité par abatacept (750 mg/perfusion). Le résultat s'est avéré spectaculaire : après 4 mois de traitement, les différents paramètres évalués (BASDAI, BASFI, enthésopathies, nombres d'articulations gonflées et douloureuses, paramètres biologiques inflammatoires, intensité de l'hypersignal sur l'IRM des sacro-iliaques) étaient améliorés ; après 12 mois de traitement, le malade était en rémission<sup>(17)</sup>.

En revanche, sur une série de 30 malades, naïfs (n = 15) ou en échec (n = 15) d'anti-TNF $\alpha$ , aucune réponse satisfaisante n'a été notée, avec respectivement des taux de réponse ASAS20 de 26% et 20%<sup>(18)</sup>. Ces résultats sont donc peu encourageants. Il s'agit de plus d'études ouvertes.

#### Tocilizumab

L'utilisation du tocilizumab dans la SA est pour le moment confidentielle, limitée à quelques cas cliniques. Les taux d'IL-6 sont effectivement élevés dans la SA et l'expression de cette cytokine a été objectivée au niveau de prélèvements biopsiques de sacro-iliaques (chez 2 patients seulement). Le tocilizumab a été testé chez un malade atteint de SA et d'une maladie de Crohn qui était réfractaire aux anti-TNF $\alpha$  avec une réponse favorable<sup>(19)</sup>.





### Anti-IL-17 (secukinumab)

Plus intéressant est le travail présenté par D. Baeten lors du dernier congrès ACR 2010, portant sur le ciblage de l'IL-17. Cette cytokine pro-inflammatoire est potentiellement impliquée dans la physiopathologie des SAR. Vingt-quatre malades souffrant de SA et en échec des AINS ont reçu un anticorps monoclonal ciblant l'IL-17 (secukinumab) et 6 patients ont reçu un placebo. Trois perfusions ont été administrées. Les résultats sont très encourageants avec 60% de répondeurs ASAS20 à 6 semaines sous secukinumab comparativement à 17% dans le groupe placebo, avec une tolérance satisfaisante (Figure 8).

Ce ciblage thérapeutique est donc une piste intéressante et pourrait constituer une alternative en cas d'échec aux anti-TNF $\alpha$  ou même être proposé en 1<sup>ère</sup> ligne. Ces résultats nécessitent une confirmation sur une plus grande série et des données à plus long terme.

### Actualisation des recommandations

Enfin, Braun a présenté lors du dernier congrès EULAR 2010 l'actualisation des recommandations de la prise en charge des Sar (Tableau 5). Les nouveautés associent la prise en compte des nouveaux critères de l'ASAS pour le diagnostic de SAR axiale ou périphérique et le recours aux agents anti-TNF $\alpha$  après échec d'1 AINS pris pendant au moins 1 mois (alors que précédemment 2 AINS pendant au moins 3 mois étaient requis).

### Points forts

- Un dysfonctionnement de DKK-1, inhibiteur de la voie Wnt, pourrait favoriser le développement des ossifications rachidiennes dans la spondylarthrite ankylosante.
- Des niveaux d'activité de la spondylarthrite ankylosante sont définis avec le score ASDAS : maladie inactive, d'activité modérée, élevée et très élevée. De même, l'ASAS a établi des seuils définissant la réponse clinique (importante et majeure).
- Des atteintes rachidiennes inflammatoires siégeant au niveau de l'arc postérieur sont fréquentes au cours de la spondylarthrite ankylosante, plus que l'atteinte corporéale.
- Le risque cardio-vasculaire est une réalité dans la spondylarthrite ankylosante, à dépister et à prendre en charge.
- Les facteurs prédictifs de réponse aux agents anti-TNF $\alpha$  se confirment et incluent un âge jeune, une élévation des paramètres inflammatoires, un score BASFI peu élevé. Une approche combinatoire de ces facteurs prédictifs avec l'antigène HLA-B27 et l'atteinte enthésitique sous forme d'une matrice a été proposée par certains auteurs.
- Parmi les biothérapies alternatives aux agents anti-TNF $\alpha$ , seul le blocage de l'IL-17 paraît prometteur. ■

Conflits d'intérêts : aucun - Références en page 26

% de répondeurs  
ASAS 20

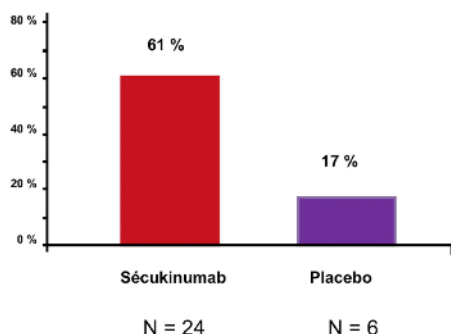


Figure 8 : Taux de répondeurs ASAS20 après 6 semaines de secukinumab (3 perfusions 10 mg/kg) ou de placebo chez 30 patients atteints de SA en échec des AINS<sup>(20)</sup>.

Le diagnostic de spondylarthrite repose sur les nouveaux critères de l'ASAS, comprenant l'existence d'une atteinte des sacro-iliaques en imagerie par IRM et un signe de spondylarthrite ou la présence de l'antigène HLA-B27 associée à 2 signes de spondylarthrite.

Le traitement repose sur un traitement non pharmacologique et pharmacologique basé essentiellement sur l'exercice physique et les AINS.

Chaque thérapeutique doit être adaptée au malade et aux manifestations de la maladie.

Le suivi clinique et biologique doit être assuré de façon régulière par un rhumatologue.

Les radiographies, en dehors des études cliniques ou en dehors de tout phénomène intercurrent inhabituel, ne doivent pas être répétées plus souvent que tous les 2 ans.

Le risque d'ostéoporose et le risque cardio-vasculaire doivent être évalués.

Les AINS restent la pierre angulaire du traitement. En cas de maladie active, on préférera les utiliser en continu en prenant en compte les risques cardio-vasculaire et digestif.

Les analgésiques peuvent également être utilisés.

Les injections locales de corticoïdes pourront être utilisées en cas d'atteinte périphérique ou enthésopathique.

La sulfasalazine et le méthotrexate n'ont pas d'efficacité sur l'atteinte axiale. La sulfasalazine peut être utilisée en cas d'atteinte périphérique.

Les anti-TNF $\alpha$  pourront être utilisés après échec d'un AINS pris pendant au moins un mois.

La chirurgie pourra également être utilisée le cas échéant.

Tableau 5 : Recommandations 2010 ASAS EULAR pour la prise en charge des spondylarthrites (Braun J et coll., EULAR 2010).

Nous avons testé cet agent bloquant l'IL-6 dans 2 cas de SAR également réfractaires aux anti-TNF $\alpha$ , sans amélioration après 3 perfusions de 8 mg/kg (D. Wendling D et E. Toussiot, poster Ma 124, Société Française de Rhumatologie 2010). Des essais contrôlés sont en cours dans la SA avec le tocilizumab et d'autres molécules inhibant l'IL-6.

# Maladies systémiques

VERA LEMAIRE - *Rhumatologue, Paris*

## Lupus sytémique

### > Traitement d'entretien de la néphrite lupique : azathioprine versus mycophenolate mofetil

Cent cinq patients atteints d'une néphrite proliférative lupique ( focale, diffuse ou mixte) et qui avaient reçu un traitement d'attaque associant bolus de corticoïdes et cyclophosphamide (CYC) pendant 6 mois ont été traités soit par 2 mg/kg/j d'azathioprine (AZT ; n = 52, 48 femmes), soit par 2 g/j de mycophenolate mofetil (MMF ; n = 53, 48 femmes) pendant 14 mois<sup>(1)</sup>. Les 2 groupes de traitement étaient comparables (âge = 33 ans ; altération de la fonction rénale = 10%, protéinurie supérieure à 3 g/24 heures = 39%). Respectivement 25% et 19% des malades traités par l'AZT et le MMF ont présenté une poussée rénale. Le délai d'apparition de la poussée rénale, d'une sévère poussée systémique, d'une poussée bénigne ou d'une rémission rénale ne différait pas statistiquement entre les 2 groupes. Sur une période de 3 ans, la protéinurie des 24 heures, la créatininémie, l'albuminémie, le taux sérique de C3, l'hémoglobine et le score d'activité de la maladie se sont améliorés de façon similaire. La créatininémie a doublé chez 4 patients traités par l'AZT et 3 par le MMF. Les effets secondaires étaient comparables, en dehors de la cytopénie plus fréquente avec l'AZT (14 épisodes *versus* 2 avec le MMF), mais 1 seul patient a dû arrêter le traitement.

Le MMF est au moins équivalent à l'AZT dans le traitement d'entretien de la néphrite lupique, qui est un traitement éprouvé, et il entraîne moins d'effets secondaires mais son coût est pour l'instant bien supérieur<sup>(2)</sup>.

### > Efficacité et tolérance de l'abatacept au cours du lupus sans manifestations graves

Cent dix huit patients, dont 91% de femmes, âgés en moyenne de 38.6 ans et souffrant d'un lupus sans complications menaçant la vie (polyarthrite : 50% ; lésions cutanées discoïdes : 33% ; pleurésie ou péricardite : 11.4%) ont été traités pendant 1 an par l'abatacept (10 mg/kg chaque mois) et 57 autres par un placebo<sup>(3)</sup>. Ils recevaient tous pendant 1 mois 30 mg/j de prednisone, dose progressivement diminuée si l'activité de la maladie le permettait ; 70% étaient traités par l'hydroxychloroquine (HCQ), 20% par le méthotrexate (MTX). Des bolus de corticoïdes étaient possibles si besoin. Au 57<sup>ème</sup> jour, si l'activité de la maladie persistait malgré la corticothérapie, d'autres traitements pouvaient être proposés par l'investigateur. La proportion de poussées BILAG A/B au cours des 12 mois était de 79.7% dans le groupe abatacept et de 82.5% dans le groupe placebo. Les poussées BILAG A ont été observées dans respectivement 40.7% et 54.4% des cas. La fréquence des poussées reconnues par le médecin s'élevait à 63.6% et 82.5%. Les différences étaient plus importantes pour la polyarthrite au bénéfice de

l'abatacept, également efficace sur le SF36, les problèmes de sommeil et la fatigue. Le pourcentage de patients indemnes de poussée après 9, 11 et 12 mois de traitement et ne recevant qu'une petite dose de prednisone (< 7.5mg/j) était moindre sous abatacept (42.4% *versus* 28.1%). La fréquence des effets secondaires était comparable dans les 2 groupes mais le taux d'effets secondaires sérieux plus élevé (19.8% *versus* 6.8%) avec l'abatacept. Dans cette étude, l'efficacité de l'abatacept dans le lupus sans manifestations graves s'est donc avérée modeste. Cette biothérapie pourrait peut-être rendre certains services, notamment comme traitement de la polyarthrite, mais l'augmentation de fréquence des effets secondaires ne plaide pas pour son utilisation dans cette indication.

### > Efficacité et tolérance du rituximab dans la maladie lupique

Le CRI (Club Rhumatismes et Inflammation) publie son expérience prospective mais ouverte du traitement du lupus par le rituximab<sup>(4)</sup> chez 136 malades, 111 femmes et 25 hommes âgés en moyenne de 39 ans et dont la maladie évoluait depuis 9 ans et le SLEDAI initial s'élevait à 11.3. L'activité de la maladie était très modérée dans 31% des cas, modérée dans 26%, élevée dans 28% et très élevée dans 15%. Une atteinte rénale (en moyenne protéinurie = 3 g/24heures ; créatininémie = 14 mg/l) était présente chez 42 patients ; la biopsie montrait dans 40



cas une néphrite lupique, active de classe IV dans 22 cas, III dans 8 cas et V dans 4 autres. Seize patients présentaient un purpura thrombopénique auto-immun (taux moyen de plaquettes = 46 000/mm<sup>3</sup>), 14 une anémie hémolytique (hémoglobininémie moyenne = 8.5 g/l), 3 un syndrome hémophagocytaire. Tous étaient traités par la prednisone et l'HCQ, 75% recevaient déjà un agent immuno-suppresseur (AZT, MMF, MTX ou CYC).

Au plan de la tolérance, il est à relever 2 réactions sévères à la perfusion (choc anaphylactique et hypotension) et 5 maladies pseudo-sériques. Douze malades ont présenté une infection sévère, ce qui correspond à 6.6% patients-années. La plupart des infections sont survenues dans les 3 mois suivant la dernière perfusion de rituximab. Cinq patients sont décédés, 3 d'infection sévère (endocardite, septicémie, cholangite), tous traités par les corticoïdes (dans 2 cas à forte dose), et 2 de la maladie auto-immune réfractaire.

Soixante et onze pour cent des malades ont répondu au traitement avec une diminution d'au moins 3 du SLEDAI. La corticothérapie a pu être diminuée de 30 à 12 mg/j en moyenne 6 mois après la perfusion. L'efficacité était comparable que le rituximab soit utilisé seul ou en association avec d'autres immuno-suppresseurs du fait d'une activité de la maladie plus élevée. Les auteurs concluent à une amélioration articulaire dans 72% des cas (complète 1 fois sur 2), cutanée dans 70% (complète dans la moitié des cas), rénale dans 74% (complète dans 45% des cas avec quasi disparition de la protéinurie) et hématologique dans 88%. Parmi les répondeurs, 41% ont présenté une rechute plus précoce en l'absence de traitement immuno-suppresseur et sensible dans 91% des cas à un retraitement par le rituximab.

L'efficacité du rituximab dans le traitement de la maladie lupique n'a pas

été démontrée par les essais contrôlés. Il semble d'après cette nouvelle étude qu'il puisse être efficace sur les différentes manifestations de la maladie.

## Sclérodémie

### > Association temporelle rapprochée entre la survenue d'un cancer et une sclérodémie en présence d'anticorps anti-polymerase ARN I/III

Cette étude<sup>(5)</sup> inclut 23 patients atteints d'une sclérodémie (dont 4 syndromes CREST) et d'un cancer, pratiquement toujours épithélial et le plus souvent mammaire (n = 13). A la présence d'anticorps anti-ARN polymérase I/III (n = 6), anti-topoisomérase I (n = 5) et anti-centromères (n = 8) correspondait un délai d'apparition du cancer de - 1.2, + 13.4 et + 11.1 ans. En l'absence d'anticorps (n = 4), ce délai était de 2.3 ans.

L'antigène polymérase I/III était présent dans les nucléoles de 4 des 5 tumeurs étudiées en présence de l'anticorps correspondant mais absent dans les 4 tumeurs des patients chez lesquels la recherche d'anticorps demeurait négative.

Le délai entre sclérodémie et cancer dépend du type d'anticorps : la réponse anticorps et l'expression de l'antigène par la tumeur sont associées. Dans ce sous-groupe avec anticorps anti-ARN polymérase I / III, le cancer semble « initier » la sclérodémie, ce qui n'est pas le cas avec les autres anticorps.

### > Causes et facteurs de risque de la mortalité au cours de la sclérodémie

Le groupe européen d'étude des sclérodémies, qui regroupe les données de 145 centres de 28 pays européens et 6 pays en dehors de l'Europe, suit depuis 2004 de façon prospective 5860 patients atteints d'une sclérodémie ; 284 (5.2%), dont 80.6% étaient des femmes, sont

décédés à un âge moyen de 60.7 ans ; dans 234 cas une réponse à un questionnaire sur la cause de la mort a été obtenue<sup>(6)</sup>.

La sclérodémie était cutanée diffuse ou limitée chez respectivement 54.6% et 40.5% des patients décédés et 34.7% et 60.1% des survivants. La durée de la maladie depuis la survenue du syndrome de Raynaud était de 7 ans pour la sclérodémie diffuse et de 15 ans pour la sclérodémie limitée. Au plan immunologique, 47.9% des malades décédés étaient porteurs d'anticorps anti-topoisomérase et 20.8% d'anticorps anti-centromères, ce qui était le cas de 35.3% et 32.9% respectivement des survivants.

La mort était liée directement à la sclérodémie dans 55% des cas mais est demeurée de cause indéterminée dans 4% des cas. Parmi les décès liés à la maladie, 35% étaient attribués à la fibrose pulmonaire, 26% à l'hypertension artérielle pulmonaire et 26% à une atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque ou arythmie). Parmi les causes non spécifiques de la sclérodémie, infections (33%), cancers (31%) et pathologies cardio-vasculaires (29%) constituaient les principales étiologies. Dans ces cas, chez un quart des malades, la sclérodémie pouvait avoir participé à l'évolution fatale : pneumonie, sepsis ou hémorragie gastro-intestinale.

Les facteurs de risque indépendants de mortalité étaient : une protéinurie (RR = 3.34), la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire à l'échographie (RR = 2), une diminution de la capacité pulmonaire vitale forcée inférieure à 80% témoignant d'un syndrome restrictif (RR = 1.64), une dyspnée de classe II (RR = 0.61), une diminution de la capacité de diffusion pulmonaire (RR = 1.20 pour une diminution de 10%), l'âge au moment de la survenue du syndrome de Raynaud (RR = 1.30 pour 10 ans) et une modification du score cutané de Rodnan (RR = 1.20 pour 10 points).

Cette étude montre bien que les principales causes actuelles de mortalité de la sclérodémie sont l'atteinte pulmonaire (fibrose et hypertension artérielle pulmonaire) et cardiaque et non plus la crise rénale (4% des cas dans cette série).

## Dermato-polymyosite

### > Dépistage conventionnel des cancers versus PET-SCAN dans la dermato-polymyosite

Ce travail<sup>(7)</sup> compare chez 55 patients (37 femmes et 18 hommes) âgés en moyenne de 57.5 ans et souffrant de dermato-polymyosite 2 stratégies de recherche d'un cancer : PET-SCAN au fluorodesoxyglucose ou bilan conventionnel par scanner thoraco-abdominal, mammographie, examen gynécologique et échographie, marqueurs tumoraux. La polymyosite était paranéoplasique dans 9 cas (cancer du sein : n = 5 ; du poumon : n = 1 ; du pancréas : n = 1 ; du vagin : n = 1 ; du colon n = 1). Le PET-SCAN était positif chez 7 patients dont 1 faux positif, négatif chez 44 malades dont 3 faux négatifs (2 cancers du sein survenus ultérieurement, 1 cancer du vagin) et ne permettait pas de conclure dans les 4 derniers cas. Le dépistage conventionnel était positif chez 9 patients dont 2 faux positifs, et négatif chez les 46 patients restants (2 faux négatifs : les 2 cancers du sein survenus secondairement). La valeur prédictive du dépistage conventionnel égalait celle du PET-SCAN.

Dans le dépistage d'un cancer, le PET-SCAN est aussi performant que la multitude d'examens nécessaires et beaucoup plus simple. Reste à en avoir l'accès.

## Syndrome de Sjögren

### > Efficacité du rituximab dans le traitement du syndrome de Sjögren primaire

Trente patients atteints d'un syndrome de Sjögren primaire et conservant un taux de sécrétion salivaire stimulée supérieur à 0.15 ml/mn ont été inclus dans une étude contrôlée<sup>(8)</sup> du traitement par le rituximab (1g J1 et J15 ; n = 20) ou un placebo (n = 10). Ils étaient âgés en moyenne de 43 ans, il s'agissait de femmes à 1 exception près dans le groupe rituximab. La maladie durait depuis 67 mois dans le groupe placebo, 63 dans le groupe rituximab. La perfusion était précédée par une administration de 100 mg de méthylprednisolone et les malades recevaient ensuite 60 mg de prednisone 2 jours, 30 mg 2 jours et 15 mg le 5<sup>ème</sup> jour après la perfusion. Ils étaient également traités par un anti-histaminique.

La 1<sup>ère</sup> perfusion de rituximab a entraîné une déplétion B. En dehors d'un patient qui n'a reçu qu'1 perfusion en raison d'une maladie du sérum, les cellules B sont réapparues dans les 24-48 semaines sans retrouver les valeurs initiales. Dans le groupe rituximab, le flux salivaire a significativement augmenté dès la 5<sup>ème</sup> semaine, alors que dans le groupe placebo la progression de la maladie a été marquée par une diminution. Les différences entre les taux de base et de la 12<sup>ème</sup> semaine des 2 groupes différaient de façon statistiquement significative. La fonction glandulaire s'est également améliorée aux semaines 5 et 48, mais le test de Schirmer ne montrait de différence significative dans aucun des 2 groupes. Le traitement par rituximab a engendré une forte baisse du score de fatigue et du SF36. Tous les scores sur échelle visuelle du syndrome sec oculaire ou oral se sont améliorés après rituximab alors qu'après placebo l'amélioration n'était significative qu'à la 5<sup>ème</sup> semaine.

Le nombre des manifestations extra-glandulaires, de même fréquence initiale dans les 2 groupes de traitement, a significativement diminué après rituximab pour les myalgies, les douleurs tendineuses et la vascularite. Toujours dans le groupe rituximab, les arthrites ont regressé chez 4 des 6 malades qui en présentaient avant le traitement et 1 patient a vu sa fonction thyroïdienne se normaliser.

Une patiente présentait une maladie sérique 14 jours après la 1<sup>ère</sup> perfusion, avec fièvre, purpura et arthralgies, a guéri sous traitement anti-inflammatoire et n'a pas reçu de 2<sup>ème</sup> perfusion ; la recherche d'anticorps anti-chimériques humains est demeurée négative. A déplorer encore 12 infections chez 11 malades dans le groupe rituximab et 7 chez 4 patients sous placebo.

L'efficacité du rituximab dans le syndrome de Sjögren primaire a déjà été montrée dans des études ouvertes et une étude contrôlée. Cette étude la confirme dans les syndromes de Sjögren actifs avec encore une sécrétion résiduelle.

## Vascularite

### > Traitement de la périartérite noueuse et de la vascularite microscopique sans facteurs de mauvais pronostic

Cent vingt quatre patients présentant une périartérite noueuse (PAN) ou une vascularite microscopique sans facteurs de mauvais pronostic (créatininémie supérieure à 15.8 mg/l, protéinurie supérieure à 1 g/24 heures, atteinte digestive sévère, cardiomyopathie et atteinte neurologique centrale) ont dans un 1<sup>er</sup> temps été traités par les corticoïdes seuls (1 bolus de méthylprednisolone à la dose de 15 mg/kg suivi de prednisone par voie orale à la dose de 1 mg/kg pendant 3 semaines diminuée de 5 mg tous les 10 jours

jusqu'à 0.5 mg/kg puis de 2.5 mg tous les 10 jours jusqu'à si possible l'arrêt). En cas d'échec du traitement ou de rechute, ils étaient randomisés<sup>(9)</sup> pour recevoir pendant 6 mois soit AZT (2 mg/kg) soit CYC (6 bolus de 600 mg/m<sup>2</sup>, 2 bolus le 1<sup>er</sup> mois puis toutes les 4 semaines avec association de mesna). En cas de lymphopénie (CD4 < 300/mm<sup>3</sup>), était instituée une prévention de l'infection par *Pneumocystis Carini* par le cotrimoxazole. Des ANCA étaient retrouvés dans 29% des cas (n = 36 dont 32 de vascularite microscopique). Tous les patients ont eu au moins 1 biopsie qui objectivait la vascularite dans 62% des observations.

Le recul moyen est de 62 mois. Sous corticothérapie seule, 98 malades ont eu une rémission, dont 50 (40%) une rémission persistante, 46 (37%) ont rechuté, 2 sont devenus cortico-dépendants (plus de 20 mg/j de prednisone), 9 ont développé une vascularite sévère (système nerveux central : n = 5 ; rein : n = 2 ; intestin : n = 1 ; cœur : n = 1). La corticothérapie seule a été tenue en échec dans 26 (21%) cas et le recours au traitement immuno-suppresseur s'est avéré nécessaire chez 49 (40%) patients.

Trente neuf malades ont été randomisés, 13 atteints de PAN, 26 de vascularite microscopique ; 13/19 ont eu une rémission sous CYC (4 ont rechuté) et 14/20 sous AZT (8 ont rechuté). Le taux de survie de l'ensemble de la population à 1 an était de 99% et à 5 ans de 92%, du fait de 6 décès sous CYC et 2 sous AZT. La durée de survie sans maladie était plus faible pour la vascularite microscopique.

Cinquante quatre pour cent des patients ont présenté des effets secondaires, 8% des manifestations secondaires liées à la corticothérapie (fractures ou ostéonécrose), 13% des infections.

Un certain nombre de vascularites sans facteurs de mauvais pronostic peut être traité par les corticoïdes seuls. Il serait intéressant de pouvoir isoler celles qui nécessitent un traitement immunosup-

presseur (40% d'entre elles) que l'on appliquerait alors d'emblée. L'AZT semble aussi efficace que le CYC dans cette éventualité au prix d'une toxicité moindre, mais peut-être le traitement devrait-il durer plus de 6 mois.

#### > Mortalité précoce au cours des vascularites systémiques à ANCA

Dans un groupe de 524 malades atteints d'une vascularite systémique associée aux ANCA récemment diagnostiquée rassemblé par le groupe d'étude européen des vascularites<sup>(10)</sup>, la probabilité de mortalité à 1 an était de 11.1% ; 59% de ces évolutions fatales résultaient d'effets secondaires à la thérapeutique et 14% de l'activité de la vascularite ; 11.3% des patients ont développé une insuffisance rénale terminale au cours de la 1<sup>ère</sup> année et 21/59 en sont morts. Les scores d'infection (surtout respiratoire et septicémie), d'effets secondaires, de leucopénie et de filtration glomérulaire étaient indépendamment significativement associés à la mortalité. Lorsque le score d'événements développé par les auteurs (combinaison de 3 composants, infection, leucopénie et autres événements secondaires) était supérieur à 7, le risque de mortalité à 1 an était très augmenté (OR = 14.4 ; CI95% = 8.4-24.8). Ce score d'événements était prédit par l'âge et la filtration glomérulaire. Le taux d'effets secondaires atteint 8% pour le diabète cortisonique, 2.5% pour les fractures, 0.4% pour la nécrose avasculaire de hanche, 2.5% pour les ulcérations peptiques, 2% pour la cataracte, 12% pour l'hypersensibilité à l'AZT et 1% au CYC, 1% pour la cystite chimique sous CYC auxquels il convient d'ajouter 5 cas d'aménorrhée (prévalence imprécisable) sous CYC.

Pour compléter, si besoin était, cette énumération, citons les chiffres de 3.7 pour 100 patients-années d'événements cardio-vasculaires (cérébral ou cardiaque) et de 3.4% de complications thrombo-emboliques (6 embolies pulmonaires sur 18 cas).

Les effets secondaires liés aux traitements représentent le plus grand facteur de risque de mortalité au cours de la 1<sup>ère</sup> année d'évolution des vascularites systémiques à ANCA plutôt que l'activité de la vascularite elle-même.

#### > Rituximab versus cyclophosphamide pour les vascularites associées aux ANCA

Le rituximab (375mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines) a été comparé<sup>(11)</sup> au CYC (2 mg/kg/j, adaptation à la fonction rénale), traitement de référence, chez 197 patients présentant une vascularite à ANCA (vascularite microscopique : 24% ; maladie de Wegener : 75%). Les 2 groupes étaient initialement comparables (activité de base, organes atteints, % de malades en rechute). Les patients recevaient, outre les traitements testés, des bolus de corticostéroïdes puis une corticothérapie orale (prednisone : 1 mg/kg/j, diminution puis arrêt après 5 mois en cas de rémission, objectif principal). Dans les 2 groupes, le traitement d'entretien était l'AZT.

A 6 mois, 64% des patients du groupe rituximab étaient en rémission et ne recevaient plus de corticoïdes, ce qui était le cas de 53% des malades traités par CYC. Le rituximab était plus efficace dans les rechutes : 34/51 soit 67% versus 21/50 soit 42% pour le CYC. L'efficacité des 2 traitements était comparable dans les 2 types de vascularite, en cas d'atteinte rénale majeure ou d'hémorragie alvéolaire. En dehors d'un taux de leucopénie plus élevé sous CYC, la fréquence des effets secondaires était similaire dans les 2 groupes.

Le rituximab est aussi efficace que le CYC dans le traitement des vascularites à ANCA et pourrait être supérieur dans le traitement des rechutes. Il n'a cependant été étudié que dans le traitement d'attaque.

#### > Maladie de Kawasaki de l'adulte

La maladie de Kawasaki est une vascularite aiguë qui survient habituel-

lement chez l'enfant et se caractérise par une prédisposition pour les artères coronaires. En l'absence de test diagnostique spécifique, le diagnostic est clinique. Plus récemment a été décrit une forme incomplète avec fièvre depuis plus de 5 jours et au moins 2 critères cliniques : éruption, conjonctivite, atteinte de la muqueuse buccale, modifications cutanées des extrémités (érythème ou desquamation), adénopathies cervicales sans autre diagnostic expliquant ces signes.

Une publication récente<sup>(12)</sup> rapporte 10 cas de maladie de Kawasaki chez

l'adulte dont 6 dans une forme incomplète. L'âge moyen s'élevait à 27 ans. Quatre cas remplissaient les critères de la maladie de Kawasaki classique. Dans la forme incomplète, coexistaient des signes d'inflammation majeure (hypoalbuminémie, anémie, élévation des aminotransférases, thrombocytose, hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm<sup>3</sup>), leucocyturie et/ou des constatations échocardiographiques. Dans 2 cas, le diagnostic n'a été porté que rétrospectivement devant la survenue, après une histoire médicale évocatrice d'une forme incomplète, d'un infarctus du myocarde dû à un

anévrisme coronaire. Sept patients ont été traités, après un délai moyen de 12.5 jours, par immunoglobulines intraveineuses qui ont semblé accélérer l'évolution.

Les médecins d'adulte n'ont pas l'habitude d'évoquer le diagnostic de maladie de Kawasaki. Cette étude montre qu'elle existe chez l'adulte et qu'il faut savoir reconnaître les formes incomplètes. Il faut la différencier des hypersensibilités médicamenteuses et du syndrome de choc toxique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Houssiau FA, Cruz DD, Sangle S, et coll. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 2083-9.
- 2- Boumpas DT, Bertasi GK, Balow JE. A decade of mycophenolate mofetil for lupus nephritis: is the glass half-empty or half-full? *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 2059-61.
- 3- Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et coll. The efficacy and safety of abatacept in patients with non life threatening manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 3077-87.
- 4- Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et coll. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 2548-66.
- 5- Shah AA, Rosen A, Hummers L, et coll. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 2287-95.
- 6- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et coll. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR database). *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 1809-15.
- 7- Selva-O'Callaghan, Grau MG, Gamez-Cenzamo C, et coll. Conventional cancer screening versus PET/CT in dermatomyositis/polymyositis. *Am J Med* 2010; 123 : 558-62.
- 8- Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et coll. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 960-8.
- 9- Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et coll. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 1186-97.
- 10- Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et coll. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 1036-43.
- 11- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et coll. N. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 : 221-32.
- 12- Gomard-Menesson E, Landron C, Dauphin C, et coll. Kawasaki disease in adults. *Medicine* 2010; 89 : 149-58.

## RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE DE LA PAGE 15

### Spondylarthrites

- 1- Daoussis D, Liossis SN, Solomon EE, et coll. Evidence that DKK-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 150-8.
- 2- Rudwaleit M, van der Heijde DM, Landewé R, et coll. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2010; 70 : 25-31.
- 3- Machado P, Landewé R, Lie E, et coll. Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 : 47-53.
- 4- Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, et coll. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritides: an international multicenter evaluation of one hundred eighty seven subjects. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 3048-58.
- 5- Maksymowych W, Crowther SM, Dhillon SS, et coll. Systematic assessment of inflammation by magnetic resonance imaging in the posterior elements of the spine in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 2010; 62 : 4-10.
- 6- Bochkova AG, Levshakova AV, Bunchuk NV, et coll. Spinal inflammation lesions as detected by magnetic resonance imaging in patients with early ankylosing spondylitis are more often observed in posterior structures of the spine. *Rheumatology* 2010; 49 : 749-55.
- 7- Herman KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, et coll. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial SPA. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl 3) : 104 (Résumé).
- 8- Strobel K, Fischer DR, Tamborini G, et coll. 18F-fluoride PET/CT for detection of sacroiliitis in ankylosing spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37 : 1760-5.
- 9- Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population based study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 1165-8.
- 10- Bremander A, Petersson IF, Bergman S, et coll. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 2010; Nov 30 [Epub ahead of print].
- 11- Mathieu S, Gossec L, Dougados M, et coll. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis. A systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res* 2010 Oct 1 [Epub ahead of print].
- 12- Lord PA, Farragher TM, Lunt M, et coll. Predictors of response to anti TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology biologics register. *Rheumatology* 2010; 49 : 563-70.
- 13- Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et coll. Predictors of treatment response and drug discontinuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 2002-8.
- 14- Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman R, et coll. Identification of anti TNF candidates based on predicted response and remission in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl 3) : 58 (Résumé).
- 15- Nocturne G, Dougados M, Constantin A, et coll. Rituximab in the spondylarthropathies: data of eight patients followed up in the french autoimmunity and rituximab (AIR) registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 471-2.
- 16- Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et coll. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocking naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed. A twenty four week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 1290-7.
- 17- Olivieri I, D'Angelo S, Mennillo GA, et coll. Abatacept in spondylarthritides refractory to tumor necrosis factor inhibition. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 151-2.
- 18- Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et coll. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open label 24 week study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl 3) : 60 (Résumé).
- 19- Brulhart L, Nisen MJ, Chevallier P, Gabay C. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine* 2010 Sep 16 [Epub ahead of print].
- 20- Baeten D, Sieper J, Emery P, et coll. Secukinumab (anti IL-17) in the treatment of active ankylosing spondylitis. *American College of Rheumatology, Atlanta* 2010 : L7 (Résumé).



# Myélome

DIDIER CLERC - Service de Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

## Pathogénie

L'hépcidine, produite par les hépatocytes, se lie à la ferroportine dont elle entrave la dégradation, ce qui entraîne *ipso facto* une rétention intracellulaire du fer. Ce mécanisme, responsable des troubles de l'érythropoïèse au cours de diverses affections inflammatoires, pourrait être impliqué dans la pathogénie de l'anémie du myélome multiple (MM). Le suggère un travail <sup>(1)</sup> utilisant un système *in vitro* permettant d'identifier les cytokines capables d'activer le promoteur humain de l'hépcidine transfectée dans des cellules d'une lignée continue d'hépatome et de différencier les voies d'activation en cause à travers la comparaison de formes sauvage et mutées du transfect. Les résultats confirment l'augmentation du taux sérique d'hépcidine au cours du MM et permettent de l'attribuer de façon prépondérante à la bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) dont la concentration dans le sérum est d'ailleurs plus élevée chez les patients atteints de MM que dans la population témoin. La nature des cellules sécrétant (cellules malignes, stroma, autres...) la BMP-2 au cours du MM reste toutefois inconnue. Comme le souligne l'éditorial correspondant <sup>(2)</sup>, l'anémie du MM relève de causes multiples et l'inhibition thérapeutique de BMP-2 (anticorps, noggin) ne paraît pas devoir être envisagée en regard de ses effets sur les ostéoblastes et, au moins *in vitro*, les cellules malignes dont elle favorise l'apoptose. L'hépcidine apparaît comme une cible plus logique.

Divers mécanismes et molécules concourent à l'atteinte osseuse du MM : RANKL, OPG, Dkk1, MCP1 $\alpha$  et, de façon directe, les plasmocytes tumoraux. Une étude nord-américaine <sup>(3)</sup> y ajoutent les lymphocytes T régulateurs (Treg) et Th17. Les auteurs constatent chez leurs malades souffrant de MM une diminution du pourcentage des Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> dans la moelle et de l'activité régulatrice des lymphocytes médullaires. Or les Treg surexpriment CTLA4 qui inhibe la différenciation des précurseurs ostéoclastiques. Par ailleurs, la comparaison de moelles de sujets normaux et atteints de MM montre des concentrations d'IL-6, d'IL-1 $\beta$ , d'IL-23 et d'IL-17 et un rapport IL-17/IFN $\gamma$  plus élevés chez les seconds. Chez les myélomateux, le taux médullaire d'IL-17 est corrélé à la sévérité de l'atteinte osseuse et la déplétion T et le blocage de l'IL-17 réduisent la formation d'ostéoclastes *in vitro*. Il en est de même des conditions favorisant la différenciation des lymphocytes médullaires vers un phénotype Th1 producteur d'IFN $\gamma$ . Les potentialités thérapeutiques en découlent naturellement...

## Traitement. Sujets âgés ou inéligibles pour la greffe

### ■ Bortezomib

Dans un précédent numéro de Réflexions Rhumatologiques (RR114 : 474-6), nous rapportons les données

de l'étude VISTA qui comparait, en 1<sup>ère</sup> intention et sur une durée de 9 cycles de 6 semaines, les protocoles melphalan-prednisone (MP) et VMP : melphalan (9 mg/m<sup>2</sup>, J1-J4), prednisone (60 mg/m<sup>2</sup>, J1-J4) seuls ou associés au bortezomib (V pour Velcade® : 1.3 mg/m<sup>2</sup>) à J1, J4, J8, J11, J22, J25, J29 et J32 durant les 4 premiers cycles puis J1, J8, J22 et J29 pendant les 5 derniers. L'analyse des résultats montrait la supériorité du protocole VMP en termes de délai de survie jusqu'à progression (DSSP), pourcentages de réponses partielles (RP) et complètes (RC), durée médiane de réponse et survie globale (SG), que confirme une récente actualisation à plus de 3 ans de suivi (J Clin Oncol 2010 ; 28 : 2259-66). Cependant, la fréquence des neuropathies périphériques, nulle dans le groupe témoin, atteignait 44% dans le groupe bortezomib.

Cette intolérance a conduit à l'évaluation de l'injection hebdomadaire de cet inhibiteur du protéasome, en particulier à travers un essai multicentrique, randomisé de phase 3 <sup>(4, 5)</sup> comparant initialement les protocoles suivants : d'une part VMP (9 cycles de 6 semaines aux mêmes doses que dans VISTA) et Thalidomide (T : 50 mg/j) suivi d'un maintien par l'association V (1.3 mg/m<sup>2</sup> tous les 14 jours)-T (50 mg/j) jusqu'à progression ou rechute, d'autre part VMP selon le même schéma sans maintien. Après inclusion des 139 premiers patients (pour un total de 511), une modification protocolaire est intervenue, diminuant la durée de chaque cycle à 5 semaines et la dose de V à 1.3 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15 et J22.



Le protocole VMPT-VT s'avère supérieur en termes de pourcentages de malades sans progression à 3 ans (56% vs 41% ;  $p = 0.008$ ), de RC (38% vs 24% ;  $p < 0.001$ ) et de très bonnes réponses (TBR ; 59% vs 50% ;  $p = 0.03$ ) après induction. La SG à 3 ans est similaire dans les 2 groupes (89% vs 87%). Le maintien ne majore pas les proportions de TBR et de CR. La tolérance est moindre dans le groupe VMPT-VT : neutropénie de grade 3 ou 4 (38% vs 28% ;  $p = 0.02$ ), événements cardiaques (10% vs 5% ;  $p = 0.04$ ) et thrombo-emboliques (5% vs 2% ;  $p = 0.08$ ) sans différence nette pour les neuropathies (8% vs 5% ;  $p = 0.19$ ). Une autre analyse de cet essai<sup>(6)</sup> objective la perte du bénéfice apporté par le schéma VMPT-VT chez les patients âgés de plus de 75 ans du fait de la toxicité hématologique et cardiologique.

La stratification post-hoc<sup>(7)</sup> des malades des 2 groupes selon les modalités de traitement par bortezomib (1 fois/semaine :  $n = 372$  ; 2 fois/semaine :  $n = 139$ ) montre clairement l'intérêt de la réduction des doses. Cette dernière ne modifie en effet ni le taux de réponse (réponse globale : 85% vs 86% ; CR : 35% vs 30% ; TBR : 55% vs 54%), ni le DSSP (33.1 vs 31.7 mois), ni les taux de malades sans progression (56% vs 41%) et de SG (88% vs 89%) à 3 ans. En revanche, en l'absence de différence en terme d'effets secondaires hématologiques de grade 3 ou 4, la posologie hebdomadaire permet une réduction significative des manifestations d'intolérance non hématologiques de grade 3 et 4 (51% vs 31% ;  $p = 0.003$ ), en particulier de la fréquence des atteintes neurologiques (28% vs 8% ;  $p < 0.01$ ) et des arrêts de traitement pour neuropathie (5% vs 15% ;  $p < 0.001$ ). Une analyse récente<sup>(8)</sup> de l'essai VISTA confirme l'importance de l'obtention d'une RC, associée par rapport aux RP à de plus longs DSSP, délai d'institution d'une nouvelle thérapeutique et laps de temps sans traitement, sans toutefois différence significative en terme de SG.

Elle montre surtout que cet objectif n'est atteint dans 28% des cas qu'au cours des 5 derniers cycles et que la durée de RC ne dépend pas du caractère précoce (cycles 1-4) ou tardif (cycles 5-9) de son acquisition.

### ■ Thalidomide

Les essais comparant les associations MPT et MP chez des sujets âgés de plus de 65 ans concluent à des taux de réponse plus élevés après adjonction de T mais divergent quant à l'effet de cette dernière sur la survie. Deux nouvelles publications<sup>(9,10)</sup> n'apportent pas la réponse attendue. Leurs protocoles diffèrent : cycles de 6 semaines, melphalan 0.25 mg/kg J1-J4, prednisone 100 mg/j J1-J4, thalidomide 400 mg/j jusqu'au plateau puis 200 mg/j dans la 1<sup>ère</sup>, cycles de 4 semaines, melphalan 0.25 mg/kg J1-J5, prednisone 1 mg/kg J1-J5, thalidomide 200 mg/j jusqu'au plateau puis 50 mg/j dans la seconde. Les 2 essais confirment l'augmentation significative des taux de réponse dans les groupes MPT mais seule l'étude hollandaise (10) objective un gain de durée de survie sans événement (13 vs 9 mois ;  $p < 0.001$ ) et globale (40 vs 31 mois ;  $p = 0.05$ ).

Une méta-analyse présentée au dernier ASCO<sup>(11)</sup> montre une importante et significative hétérogénéité des 6 essais retenus. Le DSSP médian s'élève à 14.9 (14.0-16.6) mois dans le groupe MP et 20.4 (18.8-21.6) mois dans le groupe MPT (HR = 0.67 ; 0.55-0.80). La durée de SG atteint 32.7 (30.4-36.5) mois dans le 1<sup>er</sup> et 39.3 (35.6-39.0) mois dans le second (HR = 0.82 ; 0.66-1.02). Dans tous les cas, l'intolérance conduit fréquemment à une réduction des doses.

### ■ Lénalidomide

Lénalidomide (R pour Revlimid<sup>®</sup>) en 1<sup>ère</sup> intention chez le sujet âgé ? Lors du dernier congrès de L'European Hematology Association fut

présentée<sup>(12)</sup> la 2<sup>ème</sup> analyse d'un essai comparant les protocoles MPR-R (9 cycles de 28 jours ; M : 0.18 mg/kg J1-J4 ; P : 2 mg/kg J1-J4 ; R : 10 mg/j J1-J21 ; puis R 10 mg/j jusqu'à progression), MPR (mêmes doses) et MP (mêmes doses). Les 2 groupes comprenant le lenalidomide entraînent des taux de réponse (réponse globale : MPR-R = 77%, MPR = 67%, MP = 49%,  $p < 0.01$  ; TBR : MPR-R = 32%, MPR = 33%, MP = 12%,  $p < 0.01$ ) plus élevés et un délai de réponse plus court (MPR-R = 1.9 mois, MPR = 1.9 mois, MP = 2.8 mois,  $p < 0.01$ ) et le DSSP, de 13 mois dans le groupe MP, n'est pas atteint dans le groupe MPR-R. Le traitement continu au delà des 9 cycles initiaux diminue de 75% le risque de progression sans toxicité notable. Cependant un commentaire paru dans un supplément de la revue Hématologie<sup>(13)</sup> attire l'attention sur la mauvaise tolérance dans les groupes lenalidomide, en particulier au dessus de 75 ans, et le fait que les courbes de survie sans progression des 2 groupes MPR et MP ne diffèrent pas.

### ■ Dexaméthasone

Un essai<sup>(14)</sup> comparant de fortes (40 mg/j J1-J4, J9-J12, J17-J20) et faibles (40 mg/j J1, J8, J15, J22) de dexaméthasone (D) associées au R (25 mg/j J1-J21, 4 cycles de 28 jours puis greffe ou poursuite jusqu'à progression) chez 445 malades sans restriction d'âge montre un taux de RC ou PR à M4 plus important (79% vs 68% ;  $p = 0.008$ ) pour la posologie la plus élevée du dérivé corticoïde. En revanche, du fait d'une moindre toxicité, le taux de SG à 1 an atteint 96% pour les doses les plus faibles mais ne dépasse pas 87% ( $p = 0.0002$ ) dans l'autre. Une étude de sous-groupe<sup>(15)</sup> aboutit à des conclusions similaires et invite à ne pas dépasser la dose de 40 mg/semaine chez les patients âgés de plus de 70 ans.

## Myélome. Traitements intensifs

### Traitements d'induction avant auto-greffe

L'essai IFM 2005-01 (J Clin Oncol 2010 ; 28 : 4621-9) montre que l'association VD (4 cycles de 3 semaines ; V : 1.3 mg/m<sup>2</sup> J1, J4, J8 et J11 ; D : 40 mg/j J1-J4 et J9-J12 aux cycles 1 et 2), traitement d'induction désormais recommandé en France, permet l'obtention d'un taux de réponse plus élevé que le classique VAD. L'efficacité remarquable de la combinaison VTD démontrée par 2 études espagnole (Blood 2009 ; 114 : abst.130) et italienne (Lancet 2010 ; 376 : 2075-85) est obérée par un fort pourcentage de neuropathies de grade 3 ou 4. Dans ce contexte, l'essai IFM 2007-02<sup>(16)</sup> compare sur 4 cycles (n = 191) le schéma VD du protocole IFM 2005-01 à une association VTD à doses réduites (V : 1.3 mg/m<sup>2</sup> J1, J4, J8 et J11 ; T : 100 mg/j J1-J21 ; D : 40 mg/j J1-J4 et J9-J12 aux

cycles 1 et 2). Les résultats favorisent de façon significative le groupe VTD (*Tableaux 1 et 2*) sans différence en terme de toxicité neurologique et même une diminution significative de l'incidence des neuropathies de grade 2 et 3. Il est néanmoins possible que la plus fréquente utilisation du cyclophosphamide dans le bras VTD du fait d'un taux supérieur d'échec de collecte de cellules souches sous G-CSF seul explique en partie ces résultats.

Ces données devront être comparées aux résultats d'un schéma RVD qui, dans un essai de phase II<sup>(17)</sup> rapporté à l'ASCO 2010, se révèle très efficace (> PR : 100 % , > TBR : 74 % , RC ou presque : 57%, DSSP et SG après 21 mois de suivi : 75% et 97%), au prix d'une toxicité acceptable et d'une mortalité nulle, sans impact des anomalies cytogénétiques et sans différence d'évolution entre les patients greffés ou non.

pendant 2 mois). La 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire, menée 24 mois après la randomisation et après un suivi médian de 34 mois, montre une augmentation significative de la survie sans progression à 3 ans (placebo : 24 mois ; lenalidomide : non atteinte ; p < 0.001) et du nombre de rechutes (68% vs 35% ; p < 10<sup>-6</sup>), et ce quels que soient le groupe cytogénétique pronostique et le traitement initial (VAD ou VD) et que la réponse post-greffe soit ou non complète.

Le protocole de l'étude CALGB 100104<sup>(20)</sup> est comparable en dehors de l'absence de phase de consolidation. Il en est de même des résultats qui objectivent une diminution du DSSP (placebo : 25.5 mois ; lenalidomide : non atteint ; p < 0.001) et une réduction de 58% du risque de rechute dans le groupe traité.

## Autres traitements

### Greffe d'emblée ou à la rechute ?

Se trouve ainsi posée, devant les résultats obtenues avec les associations des molécules les plus récentes, la question de l'intérêt de l'autogreffe d'emblée. Se propose d'y répondre une étude randomisée<sup>(18)</sup> comparant à cette dernière une combinaison MPR (melphalan : 0.18 mg/kg/j J1-J4 ; prednisone : 2 mg/kg ; lenalidomide : 10 mg/j J1-J21 ; 6 cycles de 28 jours). Après un suivi médian de 12 mois, trop court pour préjuger des conclusions définitives, les taux de CR et de TBR, les DSSP et SG s'avèrent comparables dans les 2 groupes.

### Entretien post-greffe

Le protocole IFM 2005-02<sup>(19)</sup> compare lenalidomide (10 mg/j jusqu'à progression) et placebo chez 614 patients auparavant traités par greffe autologue et consolidation par lenalidomide (25 mg/j, 21 jours par mois

### Bisphosphonates

L'étude MRC Myeloma IX<sup>(21, 22)</sup> compare de façon randomisée l'acide zolédronique (4mg IV, dose ajustée sur la fonction rénale, toutes les 3 à 4 semaines) au clodronate (1600 mg/j) au moins jusqu'à progression chez 1960 patients atteints de MM, âgés de 65 ans en moyenne et stratifiés en 4 groupes : traitement intensif après CVAD ou CTD, traitement non intensif par MP ou CTD à doses réduites. Au terme d'un suivi médian de 3.7 ans, le traitement par bisphosphonate IV s'accompagne d'un taux plus élevé de CR et TBR (20% vs 14.2% ; p = 0.03) en cas de traitement non intensif (sans différence chez les patients greffés), d'une diminution du DSSP médian (19.5 vs 17.5 mois ; p < 0.05), de l'incidence de nouvelles lésions ostéolytiques (non intensif : 5.2% vs 9.9% ; intensif : 4.3% vs 9.5%) et d'une réduction de 26% (HR = 0.74 ; CI95% = 0.62-0.87 ; p = 0.0004) du risque de survenue d'un 1<sup>er</sup> événement

	CR	> TBR	> PR
VD	12%	36%	81%
VTD	14%	50%	90%
P	0.68	0.047	0.09

Tableau 1 :  
ESSAI IFM 2007-02. Résultats après 4 cycles

	CR	> TBR	> PR
VD	26%	54%	84%
VTD	20%	66%	92%
P	0.33	0.044	0.33

Tableau 2 :  
ESSAI IFM 2007-02. Résultats après greffe

osseux. Enfin les malades traités par zolédronate bénéficient d'un allongement de SG de 5.5 mois (50 vs 44.5 mois ;  $p = 0.04$ ). C'est quasiment la 1<sup>ère</sup> fois qu'est démontré l'intérêt d'un bisphosphonate en terme de survie. A noter la faible incidence de l'insuffisance rénale dans chacun des 2 groupes et la survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire dans 3.6% des cas sous acide zolédronique et 0.3% sous clodronate.

L'attitude recommandée devant un MM asymptomatique est toute britannique : « wait and see ». Pourtant un essai prospectif randomisé publié en 2008 (cf *Réflexions Rhumatologiques* ; 114 : p 476) montrait une moindre incidence d'événements osseux au moment de la progression sous zolédronate que sous

simple observation.

Observant le même protocole (acide zolédronique : 4 mg IV toutes les 4 semaines vs simple surveillance) dans les mêmes circonstances, une nouvelle étude randomisée prospective ouverte <sup>(23)</sup> menée sur 48 mois ou jusqu'à progression conclut à l'absence de différence significative entre les 2 groupes, tant en ce qui concerne l'incidence des manifestations osseuses ( $p = 0.056$ ) que les pourcentages de progresseurs (zolédronate : 26.8% ; surveillance : 37.7%) et le DSSP ( $p = 0.34$ ). Bien que cette absence de significativité puisse résulter de la faiblesse de l'effectif (140 malades inclus, 220 prévus), il nous semble que la même recommandation reste valable.

Cette prudence est à mesurer à l'aune de la fréquence et de la gravité des

ostéonécroses de la mâchoire. Signalons à cet égard l'intérêt thérapeutique potentiel d'une part du téraparatide <sup>(24)</sup>, d'autre part du débridement par laser <sup>(25)</sup>.

## ■ Molécules en devenir

Nous ne détaillerons pas ici ce chapitre, nous contentant de citer quelques molécules déjà investiguées en phase I et II : pomalidomide, nouveau membre du groupe immuno-modulateur IMiD (thalidomide, lenalidomide), carfilzomib, nouvel inhibiteur du protéasome, élotuzumab, anticorps monoclonal anti-CS1 (protéine de surface du plasmocyte) et panobinostat et vorinostat, inhibiteurs d'histones désacétylases. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Maes K, Nemeth E, Roodman D, et al. In anemia of multiple anemia, hepcidin is induced by bone morphogenetic protein 2. *Blood* 2010 ; 116 : 3635-44.
- 2- Ludwig H. BMP-2 : a culprit for anemia in myeloma. *Blood* 2010 ; 116 : 3683-4.
- 3- Noonan K, Marchionni L, Anderson J, Pardoll D, Pardoll D, Roodman GD, Borrello I. A novel role of IL-17 producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 2010 ; 116 : 3554-63.
- 4- Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide followed by maintenance with Bortezomib-Thalidomide compared with Bortezomib-Melphalan-Prednisone for initial treatment of multiple myeloma : a randomized trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5101-9.
- 5- Boccadoro M, Bringhen S, Gaidano G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) followed by maintenance with bortezomib-thalidomide (VT) for initial treatment of elderly multiple myeloma patients. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5765 (abst.8013).
- 6- Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. A prospective randomized trial of bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by continuous bortezomib-thalidomide for initial therapy of multiple myeloma : effect of age and co-morbidities. *Haematologica* 2010 ; 95 : 235 (abst.0568).
- 7- Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once weekly bortezomib in multiple myeloma. *Blood* 2010 ; ahead of print on Aug 31.
- 8- Harousseau J-L, Palumbo A, Richardson PG, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy : analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood* 2010 ; 116 : 3743-50.
- 9- Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010 ; 116 : 1405-12.
- 10- Wijermans P, Schaafsma M, Tormshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma : the HOVON 49 study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3160-6.
- 11- Waage A, Palumbo P, Fayers P, et al. MP versus MPT for previously untreated elderly patients with multiple myeloma : a meta-analysis of 1682 individual patient data from six randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 6055 (abst.8130).
- 12- Palumbo A, Dimopoulos M, Delforge M, et al. A phase 3 study to determine the efficacy and safety of lenalidomide combined with melphalan and prednisone in patients = 65 years with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2010 ; 95 : 234 (abst.0566).
- 13- Leleu X, Roussel M, Facon T. Actualités dans le myélome à l'ASCO et à l'EHA 2010. *Hématologie* 2010 ; 16 (suppl 5) : 5-15.
- 14- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma : an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 29-37.
- 15- Jacobus S, Callander N, Siegel D, et al. Outcome of elderly patients 70 years and older with newly diagnosed myeloma in the ECOG randomized trial of lenalidomide/high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide/low-dose dexamethasone (Rd). *Haematologica* 2010 ; 95 : 149 (abst.0370).
- 16- Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Mary J, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib plus dexamethasone as induction prior to autologous transplantation in newly diagnosed myeloma. *Haematologica* 2010 ; 95 : 451 (abst.1097).
- 17- Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 2010 ; 116 : 679-86.
- 18- Palumbo AP, Cavallo F, Di Raimondo F, et al. A phase III trial of melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus melphalan (200 mg/m2) and autologous transplantation (MEL200) in newly diagnosed myeloma patients. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5765 (abst.8015).
- 19- Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5775 (abst.8018).
- 20- Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM) : CALB100104. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5775 (abst.8017).
- 21- Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC myeloma IX) : a randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1989-99.
- 22- Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. Zoledronic acid significantly increases progression free-survival (PFS) versus clodronate and may improve response rates in newly diagnosed multiple myeloma (MM) : MRC myeloma IX trial results. *Haematologica* 2010 ; 95 : 232 (abst.0563).
- 23- Sezer O, Jakob C, Alaudou A, et al. Zoledronic acid therapy versus control in patients with multiple myeloma in stage I (Durie and Salmon) : results of a phase III study in DSMM and OSO. *Haematologica* 2010 ; 95 : 145 (abst.0361).
- 24- Grey A. Teriparatide in bone loss in the jaw. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2458-9.
- 25- Rugani P, Acham S, Truschneegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws ; surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endol* 2010 ; 11 : e1-e6.

# Infections

EDOUARD PERTUISET - Service de Rhumatologie, Hôpital René Dubos, Pontoise

Le dépistage d'une tuberculose latente (TBL) constitue une nécessité avant la mise sous anti-TNF ou sous une autre biothérapie. Ce dépistage repose jusqu'à présent sur les recommandations de l'AFSSAPS (2005). La TBL est définie de la manière suivante :

- soit antécédent connu de primo-infection non traitée ;
  - soit sujet à fort risque de réactivation tuberculeuse : antécédent de tuberculose (TB) insuffisamment traitée (ou avant 1970), contage tuberculeux avec un sujet bacillifère, anomalie radiographique évocatrice et incertitude d'un traitement correct, intradermoréaction à la tuberculine (IDR-t) supérieure à 5 mm (plus de 10 ans après une vaccination par le BCG ou en l'absence de BCG ou de tuberculose traitée).
- Il faut y ajouter la notion de naissance dans un pays d'endémie tuberculeuse, ce qui n'implique pas forcément un traitement prophylactique selon l'AFSSAPS, mais incite à une vigilance particulière.

L'IDR-t joue un rôle majeur dans ce dépistage. Or ce test a 2 inconvénients potentiels majeurs :

- > il peut être faussement positif en cas de vaccination par le BCG ou d'infection/exposition à des mycobactéries atypiques. Cette situation conduit à une sur-prescription d'antituberculeux dont la toxicité est loin d'être négligeable, notamment si l'on utilise la rifampicine.

> il peut être faussement négatif chez les patients ayant une immunodépression liée à la maladie et/ou aux traitements. Ce cas expose à une sous-prescription et à un risque accru de réactivation tuberculeuse.

Dans l'expérience de Cochin des années 2002-2007, le taux de prescription du traitement anti-tuberculeux prophylactique avant mise sous anti-TNF était de 21%, la fréquence d'une cytolyse hépatique sous anti-tuberculeux de 18% et le traitement a dû être interrompu chez 11% des patients<sup>(1)</sup>.

Les tests de relargage de l'interféron gamma (IFN-γ) ou TIGRA<sup>(2)</sup> sont des tests biologiques sanguins ayant pour but de mettre en évidence une immunisation antérieure vis-à-vis du BK. Ils n'investiguent pas la même réponse de l'organisme que l'IDR-t qui utilise une préparation antigénique qui regroupe 200 antigènes de *M. tuberculosis* ayant des réactivités croisées avec d'autres mycobactéries et fait intervenir des cellules lymphoïdes mémoires ganglionnaires. En revanche, les TIGRA explorent la réactivité des lymphocytes T du sang périphérique, ex vivo, vis-à-vis de 3 antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* : ESAT 6, CFP-10 et plus récemment TB 7.7. La lecture du test se fait après 24 heures d'incubation. Actuellement, 2 TIGRA sont disponibles :

- le Quantiféron-TB Gold IT® (QTF-TB) qui mesure, par une technique ELISA,

l'IFN-γ relargué dans le plasma par les cellules mononucléées ;

- le T-SPOT.TB® qui mesure, par la technique ELISpot, l'IFN-γ dans le surnageant de culture de cellules mononucléées.

Si, dans la tuberculose bacillaire active, les TIGRA sont plus sensibles et plus spécifiques que l'IDR-t, ils ne permettent pas de distinguer une TB active et une TBL. De plus, les résultats obtenus dans la TB active ne peuvent pas être extrapolés à la TBL, car la charge bacillaire est différente et l'on connaît mal la réactivité des lymphocytes T périphériques vis-à-vis de ces 3 antigènes selon les stades de la maladie. Néanmoins, les TIGRA sont déjà recommandés dans de nombreux pays développés. Dans des pays comme la France, les Etats-Unis ou l'Australie, ils peuvent être utilisés au même titre que l'IDR-t. Dans des pays comme l'Allemagne, la Suisse ou le Danemark, ils doivent remplacer l'IDR-t, à l'exception des sujets en provenance d'une zone d'endémie tuberculeuse.

Les études transversales comparant IDR-t et TIGRA pour dépister la TBL sont difficiles, en l'absence de « gold standard » pour le diagnostic de TBL. En conséquence, elles utilisent comme référence les facteurs de risque de TBL issus de l'interrogatoire, de la radiographie pulmonaire, avec éventuelle pondération pour la vaccination par le BCG. Une étude américaine déjà



ancienne<sup>(3)</sup> avait comparé l'IDR-t et le QTF-TB chez 1226 adultes non immuno-déprimés, soit sains, soit atteints ou suspects de TB. Dans cette population, il existait une forte concordance (83%) entre les 2 tests (coefficient kappa = 0.60). La vaccination par le BCG multipliait par 7 le risque d'avoir une IDR-t positive avec un QTF-TB négatif. Ce dernier permettait de discriminer les mycobactéries atypiques de *M. tuberculosis*.

Jusqu'à présent, nous ne disposions que de très peu d'études transversales comparant les valeurs de l'IDR-t et des TIGRA dans le cadre du dépistage d'une TBL avant mise sous anti-TNF. Une étude irlandaise<sup>(4)</sup> a inclus 150 patients (82% ayant été vaccinés par le BCG) chez lesquels le dépistage avant mise sous anti-TNF utilisait à la fois l'IDR-t et les 2 TIGRA. L'IDR-t, le T-SPOT-TB et le QTF-TB étaient respectivement positifs dans 18%, 10% et 7% des cas. Dans cette étude, les TIGRA étaient associés aux facteurs de risque et à un moindre degré à l'IDR-t, mais pas à la radiographie thoracique (dont la valeur dans le dépistage des TBL était remise en question).

D'autres études (avec de faibles effectifs) semblaient montrer que, chez les malades atteints de pathologies inflammatoires chroniques, la concordance entre TIGRA et IDR-t n'était pas bonne et que les TIGRA étaient mieux corrélés aux facteurs de risque de TBL que l'IDR-t. En 2010, plusieurs travaux ont été rapportés aux congrès de l'ACR et de la SFR.

En Allemagne, 1529 patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) ont été évalués, lors du dépistage d'une TBL avant mise sous biothérapie, par IDR-t et l'un ou l'autre des TIGRA<sup>(5)</sup>.

Seulement 17% de ces malades avaient été vaccinés par le BCG. Les pourcentages de positivité s'élevaient à 11.3% (n = 173) pour l'IDR-t, 8.3% pour le

T-SPOT-TB et 7.3% pour le QTF-TB.

Les auteurs ont défini une TBL soit par une IDR-t positive en l'absence de vaccination par le BCG (n = 123 ; 8%), soit par la positivité d'un TIGRA (n = 120 ; 7.9%). Le 1<sup>er</sup> résultat est la mauvaise concordance entre IDR-t et TIGRA puisque l'IDR-t est positive et un TIGRA négatif dans environ 40% des cas, et vice versa. Des facteurs de risque cliniques ou radiographiques de TBL étaient présents chez 122 patients. Si l'IDR-t était influencée par la vaccination par le BCG, tel n'était pas le cas des TIGRA. Ici, de manière assez inattendue, l'association avec les facteurs de risque de TBL était plus forte pour l'IDR-t que pour les TIGRA.

Les auteurs concluent à l'intérêt des TIGRA chez les patients vaccinés par le BCG, mais soulignent que les TIGRA semblent incapables de détecter tous les patients à risque de TBL.

Des auteurs coréens<sup>(6)</sup> ont analysé de manière rétrospective les dossiers de 483 patients atteints d'un RIC (251 polyarthrites rhumatoïdes PR, 232 spondylarthrites SpA) et chez lesquels un dépistage de TBL avant mise sous anti-TNF avait été pratiqué de 2003 à 2009. La fréquence de positivité de l'IDR-t était nettement plus élevée dans la SpA (41.4%) que dans la PR (20.7%). En revanche, la fréquence de positivité du TIGRA n'était pas différente entre ces 2 pathologies (45.8% et 41.3%). La corrélation entre IDR-t et TIGRA était meilleure dans la SpA que dans la PR. Les auteurs concluent à l'intérêt du TIGRA, particulièrement au cours de la PR.

En session plénière du congrès de la SFR, Xavier Mariette a présenté les résultats de l'étude ETAT<sup>(7)</sup>. Dans cette étude prospective, 396 patients (PR : 31.8% ; SpA : 45% ; maladie de Crohn : 23.2% ; traitement immunosuppresseur : 60% ; corticothérapie : 36%) ont bénéficié, avant mise sous anti-TNF, d'un dépistage de la TBL à la fois par

l'IDR-t et par les 2 TIGRA. Les taux de positivité des tests étaient de 34.9% pour l'IDR-t et de 16.7% pour les TIGRA (l'un ou l'autre). Chez un tiers des patients, les résultats entre IDR-t et TIGRA divergeaient : IDR-t positive et un TIGRA négatif (24.5%) ou un TIGRA positif et IDR-t négative (6.3%). La concordance entre les 2 TIGRA était bonne (kappa = 0.61) mais le T-SPOT-TB était plus fréquemment positif (14.9%) que le QTF-TB (9.8%). En analyse multivariée, les facteurs influençant la positivité d'un TIGRA étaient la naissance en zone d'endémie tuberculeuse (OR = 2.9) et le fait de ne pas avoir été vacciné par le BCG (OR = 3.7). La fréquence des tests TIGRA indéterminés était supérieure avec le T-SPOT (7.3%) qu'avec le QTF-TB (2.8%). Si le pourcentage de positivité des TIGRA n'était pas différent entre PR et SpA, la fréquence de positivité de l'IDR-t était de 48% dans la SpA et de 27% dans la PR. Ces résultats sont en faveur du remplacement de l'IDR-t par un TIGRA, ce qui permet de diviser par 2 le nombre de patients nécessitant une prophylaxie anti-tuberculeuse. Ce d'autant plus que la prophylaxie chez les patients de cette étude a été basée sur le résultat du TIGRA et que, pour l'instant (suivi d'1 an), il n'a été observé aucun cas de TB sous anti-TNF.

On peut se poser la question de la valeur diagnostique respective de la radiographie thoracique et de la TDM thoracique pour le dépistage d'une TBL, particulièrement dans les populations à haut risque de TBL (sujets nés ou vivants en zone d'endémie tuberculeuse). L'équipe du CHU Avicenne, qui se situe dans un département à haute incidence de TB, a présenté les résultats d'une étude prospective dans laquelle 99 patients (44% étaient nés en zone d'endémie tuberculeuse) atteints d'un RIC et candidats à un traitement anti-TNF ont bénéficié d'un dépistage de la TBL pour lequel, en plus des recommandations officielles, étaient réalisés une TDM thoracique et un test QTF-



TB<sup>(8)</sup>. La fréquence de positivité des tests étaient de 40% pour l'IDR-t, 13% pour le QTF-TB, 3% pour la radiographie pulmonaire et 9% pour la TDM pulmonaire. Chez 3 des 28 patients dont l'IDR-t était positive et le QTF-TB négatif, le TDM montrait des images évocatrices de TB. Cette étude montre qu'un test TIGRA peut être négatif alors même qu'une TBL apparaît probable d'après la TDM thoracique.

**En conclusion**, il est difficile d'avoir actuellement des certitudes sur la supériorité des TIGRA par rapport à l'IDR-t dans le dépistage des TBL chez tous les patients. L'avantage principal du TIGRA est de diminuer par 2 le nombre de patients à traiter dans une population à forte prévalence de vaccination par le BCG. Il est possible que le meilleur dépistage de la TBL dépende de plusieurs paramètres

comme la pathologie (PR ou SpA), un traitement immunosuppresseur associé, le terrain et le risque absolu de TBL (naissance en zone d'endémie tuberculeuse). ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Bray MG, Poulain C, Dougados M, et al. Frequency and tolerance of antituberculosis treatment according to national guidelines for prevention of risk of tuberculosis due to tumor necrosis factor blocker treatment. *Joint Bone Spine* 2010 ; 77 : 135-41.
2. Lioté H, Lioté F. Dépistage et prévention de la tuberculose dans les biothérapies : le point. In : MF Kahn, T Bardin, O Meyer, P Orsel, F Lioté. *L'actualité rhumatologique* 2010 (pp 379-393). Elsevier Masson 2010.
3. Mazurek GH, Lobue PA, Daley CL, et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA* 2001 ; 286 : 1740-7.
4. Martin J, Walsh C, Gibbs A, et al. Comparison of interferon-gamma release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor alpha blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 181-5.
5. Kleinert S, Tony HPT, Krueger K, et al. Screening for latent tuberculosis infection (LTBI) – Performance of tuberculous skin test and interferon-gamma release assays (IGRA) under real life condition. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 (suppl) : S327 (abstract 782).
6. Jeong Y-G, Kim J-M, Moon S-J, et al. Agreement between tuberculin skin test and interferon- assay in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis before initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 (suppl) : S315 (abstract 756).
7. Mariette X, Lioté F, Goupille P, et al. Le remplacement de l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine par les tests sanguins spécifiques permet de diviser par deux la fréquence de la tuberculose (TB) latente : résultats de l'étude ETAT chez 396 patients avant mise sous anti-TNF. *Rev Rhum* 2010 ; 77 (suppl 3) : A37 (P.02).
8. Saidenberg-Kermanach N, Semerano L, Naccache JM, et al. Scanner thoracique et quantiFERON avant introduction d'un anti-TNF : impact sur la prescription d'un traitement antituberculeux préventif. *Rev Rhum* 2010 ; 77 (suppl 3) : A109 (O.134).

## Bulletin d'abonnement

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

► Dédutable de vos frais professionnels

Médecin

Institution

Interne/Étudiant (joindre un justificatif)

Etranger (Dom-Tom inclus)

☐ 1 an : 60 €

☐ 2 ans : 90 €

☐ 1 an : 90 €

☐ 2 ans : 160 €

☐ 1 an : 40 €

☐ 2 ans : 60 €

☐ 1 an : 70 €

☐ 2 ans : 130 €

Nom : ..... Prénom : .....

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

Email : .....

Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

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

Date d'expiration : | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Signature :

## Réflexions Rhumatologiques



Créditez votre FMC :  
**Abonnez-vous**

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

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

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

# Pathologie osseuse

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

Cette année 2010 a été particulièrement riche dans le domaine de la pathologie osseuse, tant en ce qui concerne la physiopathologie que l'épidémiologie, les facteurs de risque et bien évidemment la thérapeutique. Ceci vaut dans le domaine de l'ostéoporose post-ménopausique mais également cortisonique sans oublier les nouveautés relatives à la prise en charge des métastases osseuses.

## Physiopathologie

### ■ Sérotonine : l'histoire continue

L'équipe du Pr Karsenty a démontré au cours de ces dernières années les liens existant entre la sérotonine, et tout particulièrement l'enzyme permettant sa synthèse périphérique (Tph1) au niveau des cellules entérochromaphines du duodénum, et LRP5. Cette équipe a ainsi pu démontrer, à travers d'une part des affections rares et d'autre part des modèles murins, que LRP5 inhibe l'activité de Tph1, ce qui peut conduire à une diminution de la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane alimentaire. La conséquence *in fine* en ce qui concerne le métabolisme osseux est une dépression ostéoblastique liée notamment à une diminution de l'activité du facteur de transcription CREB. Le syndrome « ostéoporose pseudo-gliome » caractérisé par une mutation

inactivatrice de LRP5 s'accompagne parallèlement d'une élévation des taux de la sérotonine périphérique. Enfin, chez des souris ayant une mutation inactivatrice de LRP5, un régime pauvre en tryptophane permet la restauration d'un phénotype osseux normal. De même, l'inactivation de Tph1 au niveau duodénal est susceptible de diminuer la perte osseuse induite par l'ovariectomie chez la souris.

L'étape ultérieure était donc de savoir si un inhibiteur de Tph1 était susceptible d'avoir un impact osseux dans le domaine de l'ostéoporose via une action anabolique. C'est dans ce contexte que Yadav et coll.<sup>(1)</sup> ont développé plusieurs expérimentations complexes afin de répondre à la question posée. L'inhibiteur en question (LP533401) est une petite molécule utilisée jusqu'alors à une posologie de 100 mg/kg pour traiter la colopathie fonctionnelle. A ce jour, aucun événement indésirable n'est à déplorer avec ce traitement. Des expériences préliminaires ont montré chez le rongeur que la quantité de LP533401 était négligeable au niveau du cerveau, laissant entendre que le passage hémato-encéphalique était faible (ceci à son importance car l'action de la sérotonine intracérébrale est opposée à celle de la sérotonine périphérique). Les auteurs ont dans un 1<sup>er</sup> temps vérifié l'effet de cette molécule sur l'inhibition de la synthèse de la sérotonine *in vitro* et, dans un 2<sup>ème</sup> temps, montré une action comparable *in vivo* sur un modèle de souris. Par la suite, différentes expérimentations ont

été mises en oeuvre afin d'évaluer l'impact osseux de LP533401. Ainsi, dans le classique modèle de la rate ovariectomisée, le traitement actif à différentes doses était à l'origine d'une augmentation de la masse osseuse supérieure par rapport aux animaux ayant reçu l'équivalent d'un placebo. D'un point de vue physiopathologique, les auteurs ont pu démontrer que l'effet sur la masse osseuse était la conséquence d'une augmentation de la formation osseuse (augmentation de la formation osseuse sur les biopsies osseuses et du taux sanguin d'ostéocalcine périphérique). Un autre modèle a également été mis en place visant à apprécier l'effet de ce traitement administré de manière retardée après l'ovariectomie (4 ou 6 semaines). Les résultats étaient également concluants. Il en était de même des études menées chez des rats plus âgés (12 semaines).

Toutes les données animales ne sont cependant pas toujours superposables chez l'homme. En outre, chez ce dernier, la survenue d'une ostéoporose est toujours multifactorielle, de telle sorte qu'il est difficile d'isoler un facteur parmi d'autres. Il était donc tentant de connaître *in vivo* le rôle potentiel de la sérotonine. Mödder et coll.<sup>(2)</sup> ont ainsi évalué les relations existant entre la sérotonine périphérique et différents paramètres osseux chez 275 femmes dont certaines étaient non ménopausées (n = 90). Une faible (mais significative) corrélation négative a été retrouvée entre le taux de sérotonine périphérique

et la densité minérale osseuse (DMO) corps entier ( $r = -0.17$ ) et rachidienne ( $r = -0.16$ ). La corrélation était également significative entre la sérotonine périphérique et la DMO au col fémoral ( $r = -0.17$ ) et plus conséquente avec la DMO volumétrique au même site ( $r = -0.25$ ). En revanche, il n'existait pas de corrélation pour ce qui concerne la DMO volumique rachidienne. Différents paramètres microarchitecturaux ont également été mesurés à l'aide d'un scanner tridimensionnel aux poignets (X-Treme Scanco). Une corrélation significative mais également modérée a été retrouvée pour certains des paramètres microarchitecturaux (volume trabéculaire osseux, nombre de travées osseuses, épaisseur des travées osseuses) ( $r = -0.14, -0.16, p < 0.05$ ). En dernier lieu, une analyse multivariée a également été effectuée et, après ajustements multiples, le taux de sérotonine périphérique restait toujours corrélé à la DMO surfacique fémorale ainsi qu'à la DMO trabéculaire volumique en ce même site.

Ces données sont très intéressantes et laissent entrevoir de nouvelles possibilités thérapeutiques. Il faut cependant être prudent compte tenu de la grande hétérogénéité de l'ostéoporose et du nombre très important des facteurs susceptibles d'être à son origine.

### ■ Os cortical

Depuis plusieurs années, de nombreuses techniques invasives ou non invasives ont focalisé notre attention sur l'os trabéculaire. Pour autant, l'os cortical joue un rôle conséquent. En effet, les fractures non vertébrales, quantitativement les plus nombreuses, prédominent à des sites corticaux. Elles représentent 80% des fractures et sont à l'origine d'une morbidité mais aussi d'une mortalité conséquentes.

Dans ce contexte, l'équipe d'Ego Seeman<sup>(3)</sup> a réalisé un travail post-

mortem ayant porté sur une étude approfondie du radius distal et d'autres sites osseux. Cent vingt deux femmes âgées de 62.8 ans en moyenne ont été évaluées. Les auteurs ont ainsi démontré qu'entre 50 et 80 ans 68% de la perte osseuse exprimée en mg d'hydroxyapatite (72.1-106.5 mg) était d'origine corticale contre seulement 34.3-106.5 mg pour la perte osseuse trabéculaire (32%). Globalement, la perte osseuse exprimée de la même manière était beaucoup plus conséquente au-delà de 65 ans qu'au-paravant. Le remodelage osseux au niveau du cortex avoisinant la moelle osseuse intervenait à hauteur de 47%, soit 49.9 mg d'hydroxyapatite. En outre, il existait une différence conséquente concernant la densité corticale entre des femmes âgées de 50 à 64 ans comparativement à des femmes de plus de 80 ans, cette différence était de 127.8 mg d'hydroxyapatite par  $\text{cm}^3$  en prenant en considération le phénomène de trabécularisation du cortex. En écartant cette possibilité, le résultat était beaucoup plus important et représentait 374.3 mg d'hydroxyapatite.

Au total, cette étude met en exergue le rôle important de la corticale dans le cadre du vieillissement osseux. D'un point de vue purement physiopathologique, ces données très importantes sont en accord avec l'épidémiologie des fractures ostéoporotiques. A contrario, il n'est pour l'heure pas possible d'évaluer correctement *in vivo* l'os cortical (si ce n'est de manière très grossière par le biais de la radiogrammétrie).

## Epidémiologie

La loi de Santé Publique de 2004 avait mis en avant comme objectif une réduction de l'incidence des fractures de l'extrémité du fémur (FESF) sur une période de 4 ans d'au moins 10%. Par ailleurs, plusieurs études épidémiolo-

giques récentes nord-américaines, canadiennes mais aussi scandinaves ont attiré notre attention au cours de ces 10 dernières années sur une diminution de l'incidence des FESF. Il était donc important de savoir ce qu'il en était en France dans ce contexte.

Maravic et coll.<sup>(4)</sup> ont pu à partir du PMSI recueillir le nombre total de FESF sur une période de 6 ans (2002-2008). Chez les femmes âgées de plus de 39 ans, il a été constaté durant cette période une stabilité du nombre de FESF (+ 0.2 % entre 2002 et 2008, ce qui correspond à un nombre absolu de 59 910 en 2008). En revanche et d'une manière parallèle, il a été observé durant cette même période une augmentation de 13% chez les hommes (14 736 en 2002 contre 16 611 en 2008). Ce résultat doit également être interprété en fonction de la croissance de la population durant cette même période en rapport avec l'augmentation de l'espérance de vie. Ainsi, chez les femmes, la population a crû de 9% entre 2002 et 2008 correspondant donc à une diminution de l'incidence de 8%. Parallèlement chez les hommes, la population a augmenté de 9%, de telle sorte que l'incidence a pour sa part augmenté de 4 %.

Avec une méthodologie assez comparable, Piscitelli et coll.<sup>(5)</sup> ont évalué l'évolution de l'incidence des FESF entre 2002 et 2005 en Italie. Les constatations sont assez différentes puisque les auteurs italiens ont mis en évidence (tout sexe confondu) une augmentation considérable du taux de ces fractures passant de 73 493 en 2000 à 94 471 en 2005. En rapportant ces chiffres à la population totale, durant cette même période, les auteurs ont également constaté une augmentation de l'incidence des FESF. Il est raisonnable de penser que l'espérance de vie s'est également accrue en Italie. Au total, les données épidémiologiques concernant l'évolution de l'incidence des FESF sont variables d'un pays à l'autre. Si les données françaises apparaissent encourageantes, il nous

faut rester vigilants, notamment chez les hommes pour lesquels pour la très grande majorité des cas le diagnostic d'ostéoporose n'est pas porté.

## Facteurs de risque

### ■ Antiaromatases

L'effet délétère osseux des antiaromatases a bien été démontré à travers les études pivots ayant évalué leur efficacité dans le cadre de la survie sans récurrence après cancer du sein. On sait cependant que les caractéristiques des patientes incluses dans les essais thérapeutiques sont assez différentes de celles des malades que l'on rencontre en consultation. Il apparaissait donc utile de connaître les données sur le sujet issues de registres.

Neuner et coll. <sup>(6)</sup> se sont intéressés à une cohorte de femmes âgées de plus de 65 ans et atteintes d'un cancer du sein avec un suivi médian de 36 mois : 2 748 femmes âgées de 72 ans en moyenne ont été incluses dont 28% recevaient un inhibiteur de l'aromatase et une proportion équivalente du tamoxifène. Dans le cadre du suivi, ont été mises en évidence 41 (1.5%) fractures de hanche et 218 (7.9%) fractures non vertébrales. L'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase était à l'origine d'une multiplication du risque de fracture par 3.24 (IC95% = 1.05-9.98) comparativement aux femmes sous tamoxifène. Le risque était également conséquent pour les patientes sans traitement hormonal (chimiothérapie) : 3.32 (IC95% = 1.14-9.65).

### ■ Bêta-bloquants

L'effet osseux des  $\beta$ -bloquants a été suggéré par un certain nombre de modèles animaux. En effet, le système nerveux sympathique est d'après les travaux du Pr Karsenty le relais de l'effet

central de la leptine. En conséquence et d'un point de vue théorique, les  $\beta$ -bloquants pourraient exercer un impact osseux positif. Les données publiées jusqu'alors sont cependant très contradictoires.

Yang et coll. <sup>(7)</sup> ont étudié une cohorte de 3 088 patients âgés de plus de 50 ans et vivant dans la région de Dubbo en Australie : 20% des hommes et 19% des femmes recevaient un traitement par  $\beta$ -bloquants. Les hommes sous  $\beta$ -bloquants avaient une augmentation discrète mais significative de la DMO, tant au col fémoral qu'au rachis, mais surtout une diminution conséquente et significative du risque de fracture (-51% ; IC 95% = - 68%/- 25%).

Les résultats étaient également significatifs chez les femmes. Ils étaient comparables en ce qui concerne la densitométrie osseuse. L'effet antifracturaire semblait cependant moindre : - 32% (IC95 % = - 47%/- 13%). Les auteurs ont enfin étudié l'effet du caractère sélectif ou non des  $\beta$ -bloquants et ont remarqué que cet effet antifracturaire était plus marqué en cas de prise de  $\beta$ -bloquants sélectifs.

Bien qu'intéressante, cette étude ne permet pas de conclure de façon formelle compte tenu du résultat de travaux antérieurs qui ne vont pas toujours dans le même sens. D'autre part, la méthodologie (étude rétrospective) laisse toujours craindre des biais limitant l'interprétation des résultats.

### ■ Obésité et fractures

Il est communément admis et démontré qu'un faible indice de masse corporelle (IMC) est à l'origine d'une augmentation du risque fracturaire. De manière empirique, on se doute par ailleurs en ce qui concerne les fractures non vertébrales que plus l'impact avec le sol est conséquent et plus le risque de fracture est augmenté. Il était donc intéressant de préciser le risque de fracture chez des sujets obèses.

Premaor et coll. <sup>(8)</sup> ont évalué, entre Janvier 2006 et Décembre 2007, 1005 femmes ménopausées âgées de moins de 75 ans. Une mesure de la DMO a été effectuée chez 805 d'entre elles. La prévalence de l'obésité (IMC compris entre 30 et 34.9 kg/m<sup>2</sup>) et l'obésité morbide (IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) était respectivement de 19.3% et 8.4%. La DMO était normale chez 59.1% des sujets obèses et 73.1% des cas d'obésité morbide. A contrario, une ostéoporose densitométrique n'était observée que chez 11.7% des obèses et 4.5% des sujets souffrant d'une obésité morbide. En revanche, le taux de fractures de hanche était supérieur chez les sujets obèses comparativement aux autres (16.7% *versus* 10.2% ; p = 0.015). En outre, une analyse en régression multiple concluait à une association significative et négative entre le T-score à la hanche et l'âge, mais une association significative et positive entre l'indice de masse corporelle et un antécédent fracturaire.

Au total, il faut donc également considérer que les sujets obèses peuvent avoir un risque de fracture de hanche élevé. Ceci est d'autant plus important à prendre en considération qu'on connaît la morbidité et la mortalité associées à ce type de fracture.

### ■ FRAX

A peine le score FRAX a-t-il vu le jour que de nombreux détracteurs en ont mis en avant le faible intérêt. Un des arguments invoqués est notamment que le risque fracturaire réel prédit à partir de l'étude de différentes cohortes est plus élevé que le risque estimé. Ceci vaut particulièrement lorsque les cohortes sont constituées à l'inclusion de femmes relativement jeunes.

Leslie et coll. <sup>(9)</sup> ont évalué une cohorte très conséquente de 38 784 femmes âgées de plus de 47.5 ans à l'inclusion et chez lesquelles une densitométrie osseuse a été effectuée. Cette cohorte provenait de la province de Manitoba

au Canada. Le suivi a permis de colliger 431 fractures de hanche, 787 fractures du poignet, 336 fractures vertébrales ayant une expression clinique et 431 fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus. Pour toutes les patientes, le risque fracturaire a été calculé à l'aide de l'indice FRAX. Il a donc pu être effectué une comparaison entre le risque estimé et le risque réel. Les auteurs ont ainsi pu constater que plus l'âge augmentait et plus le risque réel était conséquent comparativement à celui prédit par le FRAX. De même, les patientes ayant à l'inclusion un T-score inférieur à -3 avaient un risque fracturaire prédit par le Frax plus élevé que le risque réel. Pour autant, il existait une très forte corrélation globale entre le risque prédit et le risque observé. Dans ces conditions, le coefficient de corrélation variait entre 0.90 et 0.97.

### ■ Ostéoporose cortico-induite

Les recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) dans le domaine de l'ostéoporose cortico-induite dataient de 2001. Compte tenu d'une part des progrès thérapeutiques accomplis dans ce domaine et d'autre part des données épidémiologiques nouvelles, il apparaissait utile de proposer de nouvelles recommandations<sup>(10)</sup>.

La 1<sup>ère</sup> étape a consisté en une évaluation du risque fracturaire. Trois catégories ont ainsi été définies de manière arbitraire : score FRAX inférieur à 10% (risque faible), compris entre 10% et 20% (risque intermédiaire), supérieur à 20% (risque élevé). Dans le 1<sup>er</sup> cas de figure, il est alors recommandé, si la posologie de glucocorticoïdes est faible (< 7.5 mg/j) de ne pas mettre en oeuvre systématiquement de traitement anti-ostéoporotique ; en revanche, si la posologie est supérieure à 7.5 mg/j, les auteurs proposent alors l'introduction d'un traitement par alendronate, risédronate ou acide zolédronique. En

cas de risque intermédiaire, ils recommandent un traitement par alendronate ou risédronate si la posologie est inférieure à 7.5 mg/j ; si la posologie est supérieure à 7.5 mg/j, en sus des 2 molécules, il est aussi possible d'utiliser l'acide zolédronique. Enfin, en cas de risque élevé, si la posologie est inférieure à 5 mg/j et que le traitement a été institué depuis moins d'1 mois, les auteurs recommandent l'alendronate, le risédronate ou l'acide zolédronique ; si la posologie est supérieure à 5 mg/j depuis au moins 1 mois ou quelle que soit la posologie si le traitement est prescrit depuis plus d'1 mois, les auteurs recommandent les 3 mêmes molécules et en sus le téraparatide. Ces recommandations s'appliquent aux femmes ménopausées. Chez les femmes non ménopausées, en l'absence de fracture, aucune recommandation n'est formulée en partant du principe que les études sont très peu nombreuses. En cas d'antécédent de fracture par fragilité osseuse, en l'absence de désir de grossesse et si la prescription prévisionnelle est supérieure à 3 mois, les auteurs recommandent l'alendronate, le risédronate, l'acide zolédronique ou le téraparatide. En cas de désir de grossesse et si la posologie est supérieure à 7.5 mg/j, les mêmes choix thérapeutiques sont proposés en dehors de l'acide zolédronique. Les auteurs recommandent en outre la prescription systématique d'une supplémentation vitamino-calcique.

## Thérapeutiques

### ■ Vertébroplastie et fractures vertébrales ostéoporotiques

La vertébroplastie est une technique développée en France depuis de nombreuses années. Au-delà de l'impression clinique favorable, 2 études publiées en 2009 de méthodologie satis-

faisante ont largement remis en cause l'efficacité de cette technique. Ces études bien qu'intéressantes n'étaient cependant pas exemptes de critiques : faibles effectifs, symptomatologie douloureuse évoluant de longue date pour la majorité des patients, absence de recherche systématique d'une modification de signal en IRM ...

C'est dans ce contexte que Klazen et coll.<sup>(11)</sup> ont mené un travail portant sur des patients ayant une fracture vertébrale d'origine ostéoporotique. Il s'agissait logiquement d'une population féminine (69%). Les critères d'inclusion étaient représentés par des douleurs conséquentes, c'est-à-dire côtées à plus de 5 sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10. En outre, les douleurs ne devaient pas évoluer depuis plus de 6 semaines pour que les patients puissent être inclus. Le critère principal d'évaluation était représenté par l'évolution de la douleur 1 mois après que la procédure ait été effectuée. De manière randomisée, la moitié des patients (101 par groupe) ont été traités par vertébroplastie. L'autre moitié a été prise en charge par un traitement conservateur. Après 1 mois de traitement, la douleur avait diminué de 2.7 points d'EVA en l'absence d'intervention spécifique (IC95% = 1.98-3.22). La diminution était beaucoup plus conséquente (près du double) chez les patients traités par vertébroplastie : - 5.2 (IC95% = - 4.72/-5.88). Après 1 an de suivi, l'amélioration était un peu plus conséquente en cas de traitement conservateur puisque l'EVA dans ces conditions avait diminué de 3.7 points (IC95% = 3.5-4.35) contre 5.7 points après vertébroplastie (IC95% = 4.98-6.22). Le différentiel d'EVA entre les 2 groupes était significatif tant à 1 mois qu'à 1 an, respectivement 2.6 (IC95% = 1.74-3.37) et 2 (IC95% = 1.13-2.80). Aucune complication sérieuse n'a été à déplorer.

Dans le cadre de cette étude, les auteurs ont également réalisé et ce de manière systématique des clichés du rachis



thoraco-lombaire après 11.4 mois de suivi moyen<sup>(12)</sup>. Durant ce laps de temps, 18 nouvelles fractures vertébrales chez 91 patients ont été constatées après vertébroplastie contre 21 fractures vertébrales chez les 85 patients traités sans intervention spécifique ( $p = 0.44$ ). A été également évalué le risque de fractures vertébrales incidentes adjacentes à une vertèbre traitée. Ce risque n'était pas augmenté. En dernier lieu, le délai médian de survenue d'une nouvelle fracture vertébrale était comparable dans les 2 groupes : 16.2 en cas de vertébroplastie et 17.8 mois après traitement conservateur. Les auteurs ont enfin démontré que le nombre de fractures vertébrales à l'inclusion était prédictif de la survenue d'une récurrence fracturaire : odds-ratio = 1.43 (IC95% = 1.05-1.95). Cette augmentation du risque en fonction de cet élément n'était cependant pas différente dans les 2 groupes. Dans un ordre d'idée comparable, le nombre de fractures vertébrales à l'inclusion était un élément susceptible d'influer le risque de récurrence fracturaire.

Au total, cette étude plaide en faveur de l'intérêt de la vertébroplastie lorsque les douleurs sont conséquentes et que la fracture est récente. Ces résultats sont bien évidemment intéressants, ce d'autant qu'ils sont très contradictoires par rapport aux études publiées l'an dernier. Ils soulèvent cependant un certain nombre de questions et notamment sur quels critères en pratique clinique il faut sélectionner un patient ayant une fracture vertébrale. Il apparaît en effet, pour différentes raisons, difficile d'envisager d'effectuer systématiquement une vertébroplastie pour toutes les fractures vertébrales algiques.

### ■ Calcium, Vitamine D

L'Institut de Médecine Nord-Américain a proposé au cours de cette année 2010 une actualisation de ses recommandations concernant les apports en calcium

et en vitamine D ([www.iom.edu/vitaminED](http://www.iom.edu/vitaminED), ref 13). Pour les sujets entre 51 et 70 ans, celles-ci font état d'un apport recommandé en calcium de 1 g (sans dépasser toutefois 2 g) ; pour la vitamine D, les recommandations sont de 600 UI/j (sans dépasser 4 000). Si l'on s'intéresse dans cette même tranche d'âge aux femmes, les apports recommandés en calcium sont de 1 200 mg/j. Au-delà de 71 ans et ce quel que soit le sexe, des apports d'au moins 1 200 mg sont recommandés. Les apports sont identiques en ce qui concerne la vitamine D.

Indépendamment du calcium apporté par l'alimentation, bon nombre de nos patients ou patientes reçoivent isolément ou en association avec de la vitamine D, du calcium. Au-delà des bénéfices osseux, la question d'un éventuel effet délétère sur le système cardio-vasculaire est posée. C'est donc dans ce contexte que Bolland et coll.<sup>(14)</sup> ont pris en considération les études pour lesquelles la supplémentation calcique était supérieure ou égale à 500 mg/j et ayant inclut au moins 100 personnes âgées de plus de 40 ans avec une durée de suivi minimum d'1 an. Les événements cardio-vasculaires ont été rapportés spontanément par les patients ou ont été étudiés à partir des données hospitalières, lorsque les patients étaient hospitalisés, ou sur les certificats de décès. Quinze essais ont été retenus. Dans 5 d'entre eux, les données individuelles étaient indisponibles. Parmi celles-ci, 143 patients sous calcium ont présenté un infarctus du myocarde contre 111 dans le groupe placebo, soit un risque relatif de 1.31 (IC95% = 1.2-1.67). Une tendance a également été notée pour les accidents vasculaires cérébraux : risque relatif = 1.2 (IC 95% = 0.96-1.5). En prenant en considération de manière cumulative les éléments suivants : survenue d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ou d'une mort subite, le risque relatif était à 1.18 (IC95% = 1-1.39). Les données issues des méta-analyses

apportaient des conclusions similaires. Ainsi, parmi les 296 patients ayant présenté un infarctus du myocarde (IDM), 166 recevaient du calcium et 130 un placebo. Le risque relatif d'IDM était de 1.27 (IC95% = 1.01-1.59).

Cette dernière étude doit nécessairement nous interpeller, ce d'autant que d'autres travaux antérieurs étaient arrivés à des conclusions assez prudentes en ce sens que la plupart des études incluses dans cette méta-analyse, et ce prises de manière isolée, n'avaient pas conclu à une augmentation du risque d'événement cardio-vasculaire. D'un point de vue très pragmatique, la tendance actuelle qui semble se dégager, qui est d'optimiser les apports en calcium plutôt que de systématiquement prescrire une calcithérapie, semble donc parfaitement adaptée.

### ■ Adhésion

L'adhésion au traitement anti-ostéoporotique est globalement médiocre et constitue un problème majeur dans la prise en charge de l'ostéoporose. Il apparaîtrait particulièrement pertinent de pouvoir à l'avance repérer les patients susceptibles de ne pas adhérer au traitement afin de pouvoir les motiver d'emblée.

Cet aspect a été évalué par Solomon et coll.<sup>(15)</sup>. L'étude a porté sur une cohorte de 142 femmes suivies pour une ostéoporose post-ménopausique et recevant les traitements anti-ostéoporotiques usuels. Les auteurs ont constaté qu'après 1 an de suivi, 36% des malades avaient une adhérence très faible, c'est-à-dire dont le taux du « Medication Possession Ratio (MPR) » était inférieur à 20%. Ces patientes ont été comparées aux autres. Les auteurs ont alors constaté qu'une faible adhésion au traitement était associée de manière statistiquement significative à une mauvaise adhésion antérieure à des traitements pour d'autres maladies

chroniques, à la croyance de prendre trop de médicaments, à la considération que l'ostéoporose n'est pas une maladie grave, à l'absence de prise en compte que les fractures entraînent un handicap, à l'absence de prise en considération que les médicaments aident à rester actif et à la prise de boissons alcoolisées.

Un score a alors été établi en fonction du poids relatif de ces différents items. Trente six (52%) des 58 sujets ayant un score supérieur à 7 avaient une adhésion au traitement très faible. A contrario, un score inférieur à 7 n'a été retrouvé que chez 14 (17%) des 84 sujets dont l'adhésion était faible.

Cet outil apparaît intéressant puisqu'il est applicable en pratique clinique. Cependant, il s'avère que les résultats les plus pertinents et de très loin concernent essentiellement une non adhésion antérieure à un autre traitement et la prise de boissons alcoolisées. Ce score a par ailleurs été établi dans une cohorte rétrospective, ce qui sur un plan méthodologique apparaît critiquable. Enfin le choix du seuil d'une faible adhésion (MPR < 20%) est véritablement très faible. Il aurait été intéressant de disposer de résultats pour un MPR certes abaissé mais dans des proportions moindres.

### ■ Génériques

Les génériques occupent une place très conséquente dans tous les domaines thérapeutiques. Pour ce qui concerne l'ostéoporose, la quasi-totalité des bisphosphonates per os va être génériquée à très court terme. D'un point de vue légal, il n'est pas obligatoire que le générique ait une activité strictement équivalente à la molécule princeps. Il apparaît donc opportun de savoir si *in fine* l'efficacité et la tolérance des génériques sont identiques à celles des molécules princeps.

Grima et coll.<sup>(16)</sup> ont évalué ces éléments sur une cohorte de femmes âgées de plus de 50 ans entre 2003 et 2007. N'ont

été prises en considération que les femmes traitées par alendronate avant et après 2005 (à partir de cette date l'alendronate a été génériqué). La cohorte a inclus 301 femmes âgées de 67.6 ans en moyenne. Durant la période de suivi, 47 événements indésirables ont conduit à une interruption de traitement. Les auteurs ont constaté d'une part, à partir d'Octobre 2005, une augmentation de l'incidence des événements indésirables. Ainsi, durant la 1<sup>ère</sup> période de suivi, 3 événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été mentionnés contre 44 durant la 2<sup>ème</sup> période. Parmi ceux-ci, les événements indésirables d'ordre gastro-intestinal étaient très largement les plus fréquents. Par ailleurs, durant la 2<sup>ème</sup> période, 23 patients ont arrêté l'alendronate en raison d'une perte osseuse, alors qu'il y avait eu auparavant un maintien ou des gains densitométriques.

Il faut bien évidemment être très prudent concernant les conclusions pratiques qu'on peut tirer de ce type d'étude compte tenu de la méthodologie utilisée (étude rétrospective). Il faut néanmoins noter que cette étude corrobore un travail allemand publié en 2009.

### ■ Acide zolédronique et ostéoporose

Des travaux antérieurs ont démontré l'absence d'intérêt en termes densitométriques d'une association entre l'alendronate et la parathormone. Le but du travail de Cosman et coll.<sup>(17)</sup> était d'évaluer de manière comparative l'effet d'un traitement combinant le teriparatide (20 µg/j) et l'acide zolédronique (1 injection intraveineuse tous les ans) *versus* ces 2 traitements administrés de manière isolée. Quatre cent douze femmes ostéoporotiques ont été incluses, 137 traitées par l'association, 137 par l'acide zolédronique administré de manière isolée et enfin 138 par le teriparatide seul. Le critère principal d'évaluation était représenté par

l'évolution de la DMO lombaire à 1 an. A l'issue de ce délai, les auteurs ont constaté en cas de traitement combiné une augmentation de la DMO lombaire de 7.5% *versus* 7% dans le groupe teriparatide et 4.4 % dans le groupe acide zolédronique. L'augmentation était statistiquement plus conséquente en cas de traitement combiné ou en cas de prescription isolée de teriparatide par rapport aux résultats observés dans le groupe acide zolédronique seul. Les auteurs ont par ailleurs démontré une augmentation plus rapide de la DMO lombaire (13 semaines et 26 semaines) en cas de traitement combiné. Le traitement combiné était à l'origine d'un gain densitométrique supérieur à la hanche comparativement au teriparatide pris isolément. Ainsi, après 1 an de traitement, le gain osseux moyen en ce site était de 2.3% pour les patientes ayant reçu le traitement combiné contre 1.1% pour le teriparatide seul et 2.2% pour l'acide zolédronique seul.

Bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions définitives de cette étude dans la mesure où l'objectif principal ne consistait pas en une évaluation fracturaire, ces résultats apparaissent utiles. L'intérêt de cette association est qu'elle permettrait une efficacité plus rapide au niveau du rachis lombaire comparativement à la seule prescription de teriparatide et une efficacité également plus rapide à la hanche et tout aussi conséquente que chez les patientes traitées par acide zolédronique. Cette association pourrait donc s'adresser aux patientes ayant un risque très élevé de fracture tant en vertébral qu'au niveau de la hanche.

### Tolérance : Fractures atypiques

Nous connaissons maintenant depuis plusieurs années le risque d'ostéonécrose mandibulaire chez les patientes traitées par bisphosphonates, en

sachant que cette problématique concerne essentiellement les sujets atteints d'affections malignes. Depuis 3 ans, plusieurs publications ont attiré notre attention sur l'augmentation du risque de fracture dite atypique du fémur chez les patients traités par bisphosphonates. Les données concernent essentiellement l'alendronate. Leur définition est maintenant bien établie. Il s'agit de fractures sous-trochantériennes soit à proximité du trochanter, soit en pleine diaphyse fémorale. Le trait de fracture est toujours transversal ou de faible obliquité (moins de 30° par rapport à l'horizontale). Ces fractures affectent habituellement les 2 corticales ; lorsque seule l'une d'entre elles est touchée, c'est toujours la corticale externe. En cas de fracture complète, une épine interne peut alors être visible. Enfin, ces fractures surviennent en l'absence de traumatisme majeur. Si tout le monde s'accorde sur la réalité de ces fractures, il convient de souligner leur rareté. Elles sont par définition associées à la prise de bisphosphonates, mais le rapport de cause à effet n'est *in fine* pas formellement démontré.

Kim et coll.<sup>(18)</sup> se sont intéressés à une cohorte de 33 815 patients chez lesquels ils ont observé 114 fractures sous-trochantériennes ou diaphysaires. Le risque relatif en cas de prise de bisphosphonates était de 1.46 (IC95% = 1.11-1.88) contre 1.43 (IC95% = 0.6-1.89) chez les femmes traitées par raloxifène et calcitonine. La conclusion des auteurs est d'une part que ce type de fracture est rare, et d'autre part que les bisphosphonates ne semblent pas augmenter le risque de ce type de fracture puisque l'incidence est identique sous bisphosphonates ou sous raloxifène et calcitonine, alors que ce type de fracture n'a pas été rapporté avec ces 2 derniers traitements.

Une autre étude de méthodologie différente a été publiée en 2010 par Vestergaard et coll.<sup>(19)</sup>. Les données sont issues d'un registre danois, ce qui

permet un recueil assez exhaustif des cas. Ainsi, les auteurs ont pu constater qu'entre 1996 et 2006, 103 562 patients ont reçu un traitement par bisphosphonates. Ils ont été appariés (âge et sexe) à 310 683 sujets n'ayant par définition pas reçu un tel traitement. Les auteurs ont ensuite évalué l'incidence de ces fractures avant et après la prise de bisphosphonates. La 1<sup>ère</sup> constatation est que, chez les patients allant être soumis à un traitement par bisphosphonates, ils ont observé une augmentation progressive de l'incidence de ces fractures qui pourrait correspondre à l'augmentation de l'incidence des fractures telle qu'on l'a rencontré au cours de ces dernières années dans le domaine de l'ostéoporose. De manière parallèle, les auteurs ont constaté après la mise en oeuvre du traitement par bisphosphonates, avec un effet évident de la durée du traitement sur le résultat, une diminution de l'incidence de ce type de fracture. Cette constatation plaide donc plus en faveur d'un effet de la maladie sur la genèse de ces fractures qu'un effet propre des bisphosphonates. Bien évidemment, ces 2 publications au cours de l'année 2010 ne résument pas l'ensemble des travaux sur cette problématique. Quand bien même il existerait une discrète augmentation du risque de fracture atypique sous bisphosphonates, il faut prendre en considération le bénéfice de ce type de molécule, largement démontré en ce qui concerne l'ensemble des fractures par fragilité osseuse. En effet, l'incidence des fractures atypiques est très faible puisqu'elles ne représentent que 1% à 2% des FESF.

## Métastases osseuses

Jusqu'à présent la prise en charge médicale des métastases osseuses (en dehors des traitements symptomatiques) reposait sur la prescription de

bisphosphonates intraveineux et tout particulièrement d'acide zolédronique. Le denosumab qui est également un inhibiteur de la résorption osseuse se distingue des bisphosphonates par un mécanisme d'action original (anticorps anti-RANK Ligand) agissant sur les ostéoclastes à la fois au niveau de leur formation, mais aussi de leur fonction ainsi que leur survie. Les bisphosphonates quant à eux agissent essentiellement en altérant la fonction des ostéoclastes, notamment en désorganisant leur cytosquelette.

Compte tenu du fait que l'acide zolédronique à raison de 4 mg/mois constitue à l'heure actuelle un traitement de référence dans le domaine de la prise en charge des métastases osseuses, l'étude a donc été réalisée comparativement à ce traitement<sup>(20)</sup>. Elle a inclus 1 026 patientes qui ont reçu du denosumab à raison de 120 mg administré par voie sous-cutanée tous les mois et un placebo de l'acide zolédronique. De même 1 020 patients ont reçu de l'acide zolédronique à raison de 4 mg en intraveineux tous les mois et un placebo du denosumab. Un traitement vitamino-calcique, non prescrit de manière systématique, était largement conseillé. Une différence statistiquement significative en faveur du denosumab a été notée en ce qui concerne le délai d'apparition du 1<sup>er</sup> événement osseux. Ce délai était inférieur de 18% dans le groupe denosumab (IC95% = 5%-29%). La prise en considération du 1<sup>er</sup> événement osseux et des événements osseux ultérieurs (multiples) faisait également apparaître une différence en faveur du denosumab ; dans ces conditions, le risque était réduit de 23% (11%-34%). Une réduction plus conséquente du taux des marqueurs du remodelage osseux a été observée dans le groupe denosumab. En revanche, l'analyse des résultats n'objectait pas de différence en termes de survie, de progression de la maladie initiale et d'incidence des événements indésirables globaux ou

sérieux. Les événements indésirables rénaux et le syndrome pseudo-grippal ont été notés plus fréquemment dans le groupe acide zolédronique. A contrario, une hypocalcémie est survenue plus souvent dans le groupe

denosumab. L'incidence de l'ostéonécrose mandibulaire était faible et comparable dans les 2 groupes : 2% chez les patientes sous denosumab et 1.4 % chez celles traitées par acide zolédronique.

Cette étude devrait aboutir à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication et ultérieurement à une mise à disposition. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Yadav VK, Balaji S, Suresh PS, et coll. Inhibition of gut-derived serotonin synthesis : a potential bone anabolic treatment. *Nat Med* 2010 ; 16 : 308-12.
- 2- Mödder UI, Achenbach SJ, Amin S, Riggs BL, Melton LJ III, Khosla S. Relation of serum serotonin levels to bone density and structural parameters in women. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 415-22.
- 3- Zebaze RMD, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et coll. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women : a cross-sectional study. *Lancet* 2010 ; 375 : 1729-36.
- 4- Maravic M, Taupin P, Landais P, Roux C. Change in hip fracture incidence over the last 6 years in France. *Osteoporos Int* 2010 ; DOI:10.1007/s00198-010-1255-9.
- 5- Piscitelli P, Gimigliano F, Gatto S, et coll. Hip fractures in Italy : 2000-2005 extension study. *Osteoporos Int* 2010 ; 21 : 1323-30.
- 6- Neuner JM, Yen TW, Sparapani RA, Laud PW, Nattinger AB. Fracture risk and adjuvant hormonal therapy among a population-based cohort of older female breast cancer patients. *Osteoporos Int* 2010 ; DOI:10.1007/s00198-010-1993-x.
- 7- Yang S, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Association between beta-blocker use and fracture risk : the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Bone* 2010 ; DOI:10.1016/j.bone.2010.10.170.
- 8- Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, Parker RA, Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 292-7.
- 9- Leslie WD, Lix LM for the Manitoba Bone Density Program. Imputation of 10-year osteoporotic fracture rates from hip fractures : a clinical validation study. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 368-92.
- 10- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et coll. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010 ; 62 : 1515-26.
- 11- Klazen CAH, Lahle PNM, de Vries J, et coll. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II) : an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 ; DOI:10.1016/S0140-6736(10)60954-3.
- 12- Klazen CAH, Venmans A, de Vries J, van Rooij WJ, Jansen FH, Blonk MC. Percutaneous vertebroplasty is not a risk factor for new osteoporotic compression fractures : results from Vertos II. *Am J Neuroradiol* 2010 ; DOI:10.3174/ajnr.A2148.
- 13- Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies ([www.iom.edu](http://www.iom.edu)).
- 14- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble G, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events : meta-analysis. *BMJ* 2010 ; 341 : c3691, DOI:10.1136/bmj.c3691.
- 15- Solomon DH, Brookhart MA, Tsao P, Sundaresan D, Andrade SE, Mazar K, Yood R. Predictors of very low adherence with medications for osteoporosis : towards development of a clinical prediction rule. *Osteoporos Int* 2010 ; DOI:10.1007/s00198-010-1381-4.
- 16- Grima DT, Papaioannou A, Airia P, Ioannidis G, Adachi JD. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate : a retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Dis* 2010 ; 11 : DOI:10.1186/1471-2474-11-68.
- 17- Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et coll. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [-1-34rhPTH] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010 ; DOI:10.1002/jbmr.238.
- 18- Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 2010 ; DOI:10.1002/jbmr.288.
- 19- Vestergaard P, Schwartz F, Rejnmark L, Mosekilde L. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2010 ; DOI:10.1007/s00198-010-1512-y.
- 20- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et coll. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer : a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5132-9.

# Arthrose

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

Les publications concernant l'arthrose sont toujours très nombreuses mais un numéro de l'année incite à faire des choix. Les données marquantes de ces derniers mois vous seront donc communiquées après sélection, loin des analyses systématiques de la littérature. Et, comme vous pourrez le constater, en dépit des préjugés, cela avance dans l'arthrose !

## Avancées fondamentales

Même si les données présentées ici peuvent paraître loin de la pratique, il faut garder à l'esprit que ces travaux fondamentaux constituent le pré-requis indispensable à l'élaboration de nouveaux traitements de l'arthrose. Et peut-être sommes nous en train de vivre ce que nous avons connu pour la polyarthrite voici une quinzaine d'années, lors de l'identification de cibles thérapeutiques qui ont finalement donné le jour aux biothérapies actuelles...

### > Cibler la voie Hedgehog dans l'arthrose

Cette voie de signalisation est impliquée dans le développement des vertébrés et singulièrement dans la croissance squelettique. Sa dérégulation a été observée dans certains cancers, ce qui a abouti à des essais thérapeutiques actuellement en cours d'agents anti-Hedgehog en oncologie.

La surexpression locale d'Hedgehog au niveau des lésions arthrosiques jouerait également un rôle dans les anomalies de différenciation des chondrocytes au cours de l'arthrose chez l'Homme et chez la souris. Son blocage paraît de plus retarder les phénomènes arthrosiques chez la souris<sup>(1)</sup>.

### > Hypoxia-Inducible Factor 2 (HIF2) : un acteur clé ?

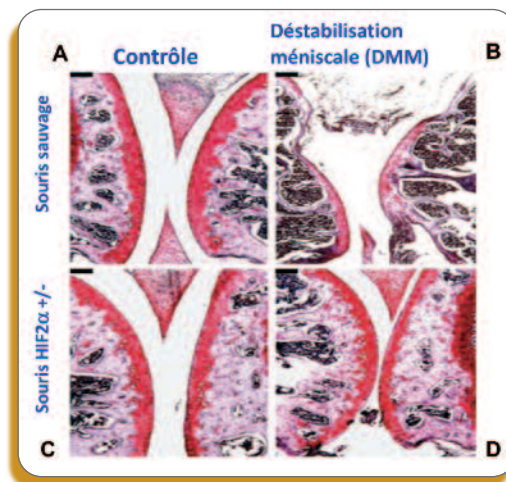
Ce facteur de transcription est surexprimé dans les zones arthrosiques chez l'Homme. De plus, sa surexpression chez la souris induit naturellement une arthrose, tandis que sa répression permet de retarder la survenue des lésions arthrosiques induite par déstabilisation méniscale (Figure 1).

On comprend bien l'implication *in vivo* de HIF2 $\alpha$  dans l'arthrose, étant donné que ce facteur exerce une action pro-dégradative (sécrétion d'enzymes protéolytiques) et pro-inflammatoire (sécrétion de médiateurs lipidiques), et favorise la différenciation hypertrophique des chondrocytes<sup>(2,3)</sup>.

### > Génétique

L'arthrose est une maladie polygénique et plusieurs initiatives internationales visent à élucider le rôle des polymorphismes génétiques favorisant cette affection. Différents gènes dits candidats ont successivement été ciblés avec des résultats intéressants, montrant pour certains une association avec la maladie (comparativement à des cohortes contrôles non arthrosiques).

Ainsi, en 2010, des variants au sein des gènes SMAD3 et GDF5 semblent plus fréquemment observés en cas d'arthrose (hanche ou genou)<sup>(4)</sup>. Cependant, étant donné le caractère multigénique de la maladie, le rôle de chaque polymorphisme reste modeste. A noter la publication d'une méta-analyse remettant en cause l'implication des polymorphismes du promoteur de l'IL-6 dans la gonarthrose et la coxarthrose<sup>(5)</sup>. Néanmoins, le tissu



**Figure 1 :** Coupes anatomopathologiques de genoux de souris sauvages non mutées et de souris invalidées pour HIF2 $\alpha$  (+/-) contrôles (non arthrosiques) ou arthrosiques (par déstabilisation méniscale). Notez la dégradation du cartilage en cas d'arthrose chez la souris non mutée (1B) comparativement à la souris non mutée non arthrosique (1A). Notez comment l'inactivation de HIF2 $\alpha$  permet de retarder la dégradation du cartilage (1D versus 1B ; coloration safranine). D'après Yang S, Kim J, Ryu JH, Oh H, Chun CH, Kim BJ, Min BH, Chun JS. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction. *Nat Med* 2010 ; 16 : 687-93.



graisseux de Hoffa du genou sécrète plus d'IL-6 que la graisse sous-cutanée et une concentration sérique élevée de l'IL-6 pourrait prédire la survenue d'une gonarthrose<sup>(6, 7)</sup>. Cette cytokine reste donc une cible thérapeutique intéressante dans l'arthrose à explorer plus avant.

## Facteurs de risque et facteurs prédictifs

Dans une cohorte de 585 patients souffrant de gonarthrose et suivis pendant 3 ans, la présence d'un épanchement articulaire échographique constituait un facteur prédictif indépendant de remplacement prothétique. Ce résultat illustre le fait qu'un épanchement articulaire, témoin indirect de l'inflammation synoviale, constitue un facteur péjoratif quant à l'évolution de la gonarthrose et que l'échographie pourrait être un outil intéressant dans le suivi des patients<sup>(8)</sup>. Un travail américain a montré, sur une cohorte de plus de 3000 patients avec ou à haut risque de gonarthrose, qu'une différence de longueur de membre d'au moins 1 cm mesurée à l'aide d'un pangonogramme était associée à la présence d'une gonarthrose clinique symptomatique (douloureuse) et radiographique à un temps donné mais était également prédictive de l'apparition d'une gonarthrose symptomatique au niveau du membre le plus court sur un suivi de 30 mois, après ajustement sur l'âge, le sexe, la taille, l'indice de masse corporelle et l'alignement. Un tel résultat pourrait avoir une implication pratique, posant la question de l'utilité d'orthèse compensatrice à visée préventive dès lors qu'il existe une différence de longueur de membre d'au moins 1 cm chez les sujets à risque<sup>(9)</sup>.

## Avancées thérapeutiques

### > Morphine ou AINS : les deux ont une toxicité cardio-vasculaire, attention chez le sujet âgé !

Dans une grande étude portant sur plus de 12 000 patients âgés en moyenne de 80 ans et souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde, la prescription de coxibs (Hazard Ratio = 1.3 ; intervalle de confiance à 95% = 1.01-1.6) est associée à un sur-risque de complications cardio-vasculaires comparativement aux AINS non sélectifs. Fait plus inattendu, tel est également le cas (HR = 1.8 ; IC95% = 1.4-2.2) des opioïdes !

Comme prévisible, le risque fracturaire est nettement supérieur avec les opioïdes (HR = 4.5 ; IC95% = 3.1-6.4). Enfin, l'utilisation d'opioïdes (HR = 1.9 ; IC95% = 1.4-2.5), mais pas des coxibs, est associée à une augmentation du taux de mortalité toute cause confondue comparativement aux AINS non sélectifs<sup>(10)</sup>.

### > Moins de complications digestives basses sous celecoxib

L'étude CONDOR (*celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis*) a comparé le celecoxib (400 mg/j, n = 2238) et l'association oméprazole (20 mg/j) + diclofenac LP (150 mg/j, n = 2246) en terme de complications survenant sur l'ensemble du tractus digestif haut et bas.

De manière intéressante, les complications digestives basses étaient plus fréquemment rencontrées dans le groupe « diclofenac + oméprazole » que sous celecoxib, alors que les fréquences des complications hautes dans les 2 bras étaient comparables<sup>(11)</sup>.

### > Les anti-arthrosiques d'action lente

Une étude présentée lors du congrès de l'ACR en novembre 2010 a montré

un bénéfice clinique dans l'arthrose digitale de la chondroïtine sulfate à 6 mois sur la douleur spontanée et sur le score fonctionnel de Dreiser<sup>(12)</sup>. Un autre travail présenté également en congrès, l'Etude ARADIAS, a rapporté un effet structural à 3 ans des insaponifiables de soja et d'avocat (n = 166) *versus* placebo (n = 179) dans la coxarthrose avec une moindre progression radiologique chez 20% des patients<sup>(13)</sup>. Nous attendons donc les publications définitives de ces travaux.

En dépit de ces résultats enthousiasmants, un essai testant le sulfate de glucosamine (1500 mg/j) contre placebo dans la lombalgie chronique dégénérative s'est avéré négatif, ne montrant aucun bénéfice clinique de cette thérapeutique à 6 et 12 mois<sup>(14)</sup>.

De plus, une méta-analyse dite « en réseau » publiée dans le *British Medical Journal* a comparé la glucosamine et/ou la chondroïtine sulfate contre placebo en regroupant plus de 3000 patients. L'analyse de l'efficacité clinique, jugée sur une variation pertinente de l'EVA douleur d'au moins 0.9 sur 10 cm, n'a pas objectivé de différence significative entre ces traitements et le placebo<sup>(15)</sup>. De plus, aucun effet structural de ces médicaments n'a été démontré dans cette méta-analyse.

### > Le lavage articulaire remis en question

Une méta-analyse regroupant 6 études randomisées contre placebo a récemment montré que l'effet de cette pratique sur la douleur et la fonction à 3 mois n'est pas supérieur au placebo, et ce avec ou sans injection de corticoïdes en fin de geste. Cette méta-analyse incite certainement à évaluer cette procédure chez des patients « sélectionnés »<sup>(16)</sup>.

### > La crénothérapie dans la gonarthrose : résultats positifs

Une étude française a permis de conclure qu'une cure thermique de 3 semaines comprenant massages,

douches, bains de boue, balnéothérapie et programme d'exercices apportait une amélioration clinique supérieure à un programme d'exercices associé à une remise de brochure sur l'arthrose<sup>(17)</sup>.

### > L'ère des biothérapies ciblées dans l'arthrose : l'anti-NGF

Le tanezumab est un anticorps monoclonal anti-NGF, le NGF (*nerve growth factor*) étant une molécule impliquée dans la transmission de la douleur. Quatre cent cinquante patients atteints d'une gonarthrose symptomatique de stade au moins II de Kellgren-Lawrence sur les radiographies ont été traités par différentes doses (10, 25, 50, 100 ou 200 microgrammes/kg) de tanezumab par voie intra-veineuse

aux jours 1 et 56 ou par un placebo (75 individus dans chaque groupe).

Des résultats spectaculaires ont été observés, avec une diminution significative de la douleur à la 16<sup>ème</sup> semaine (baisse de l'EVA à la marche selon les doses de tanezumab de 31 à 45 sur 100) comparativement au placebo (baisse de l'EVA de 15 sur 100). La différence était significative dès la 1<sup>ère</sup> semaine après la 1<sup>ère</sup> perfusion. Les principaux effets secondaires étaient les céphalées (9%), les infections respiratoires supérieures (7%) et les paresthésies (5% à 11%), le plus souvent résolutive et observées surtout aux doses les plus élevées<sup>(18)</sup>.

Cependant, des cas d'aggravation d'arthrose avec aspect radiographique d'ostéonécrose ont été rapportés chez 16 patients traités par tanezumab et ont conduit à un remplacement prothétique à chaque fois. Le mécanisme évoqué est celui d'une arthropathie nerveuse et d'une sollicitation excessive due à l'épargne douloureuse. De ce fait, le 22 juin 2010, la *Food and Drug Administration* (FDA) a mis en suspens les études tanezumab dans l'arthrose dans l'attente d'informations supplémentaires. Attendons la suite. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Lin AC, Seeto BL, Bartoszko JM, et coll. Modulating hedgehog signaling can attenuate the severity of osteoarthritis. *Nat Med* 2009 ; 15 (12) : 1421-5.
- 2- Saito T, Fukai A, Mabuchi A, et coll. Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2alpha during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nat Med* 2010 ; 16 (6) : 678-86.
- 3- Yang S, Kim J, Ryu JH, Oh H, Chun CH, Kim BJ, Min BH, Chun JS. Hypoxia-inducible factor-2alpha is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction. *Nat Med* 2010 ; 16 (6) : 687-93.
- 4- Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011 ; 7 (1) : 23-32.
- 5- Valdes AM, Arden NK, Tamm A, et coll. A meta-analysis of interleukin-6 promoter polymorphisms on risk of hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 ; 18 (5) : 699-704.
- 6- Distel E, Cadoudal T, Durant S, Poignard A, Chevalier X, Benelli C. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (11) : 3374-7.
- 7- Livshits G, Zhai G, Hart DJ, Kato BS, Wang H, Williams FM, Spector TD. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: The Chingford Study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (7) : 2037-45.
- 8- Conaghan PG, D'Agostino MA, Le Bars M, et coll. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 (4) : 644-7.
- 9- Harvey WF, Yang M, Cooke TD, Segal NA, Lane N, Lewis CE, Felson DT. Association of leg-length inequality with knee osteoarthritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 (5) : 287-95.
- 10- Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Garneau K, Levin R, Lee J, Schneeweiss S. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 (22) : 1979-86.
- 11- Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et coll. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 173-9.
- 12- Gabay C, Medinger C, Gascon D, et coll. Clinical Evaluation of Chondroitin 4&6 Sulfate (Chondrosulf) in the Treatment of Symptomatic Hand Osteoarthritis. A 6-Month Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Study. *Congrès Américain de Rhumatologie, Atlanta, 2010.*
- 13- Maheu E, Cadet C, Marty M, et coll. Evaluation of the structure-modifying effect of ASU in hip osteoarthritis: results of the ERADIAS study, a 3-year prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Congrès de l'EULAR, Rome, 2010.*
- 14- Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, et coll. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ; 304 (1) : 45-52.
- 15- Wandel S, Jüni P, Tendal B, et coll. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010 ; 341 : c4675.
- 16- Avouac J, Vicaut E, Bardin T, et coll. Efficacy of joint lavage in knee osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled studies. *Rheumatology (Oxford)* 2010 ; 49 : 334-40.
- 17- Forestier R, Desfour H, Tessier JM, et coll. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 660-5.
- 18- Lane NE, Schnitzer TJ, Barbra CA, et coll. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1521-31.

# Arthropathies microcristallines

CHRISTOPHE THÉPOT - Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes

## La chondrocalcinose revisitée

Nous avons assisté en 2010 à la disparition théorique de la terminologie « chondrocalcinose articulaire (CCA) »... pour les CPPD ! En effet, l'EULAR 2010 a été l'occasion de revisiter cette pathologie microcristalline aux appellations diverses et variées allant de la pseudo-goutte à l'arthropathie à pyrophosphate de calcium<sup>(1,2)</sup>. Le terme de CPPD correspond ainsi à l'acronyme anglo-saxon pour Calcium PyroPhosphate Deposition qui entraîne la maladie liée aux dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium (CPC), à savoir toutes les situations cliniques secondaires à la présence de CPC, alors que la chondrocalcinose correspond uniquement à une calcification du cartilage.

Les manifestations sont quant à elles déclinées en 4 modes :

- asymptomatique ;
- association à l'arthrose avec présence de CPC sur les clichés radiologiques ou à l'histologie ;
- arthrite aiguë à cristaux de CPC avec présence de cristaux dans le liquide articulaire ;
- arthrite chronique secondaire aux cristaux de CPC.

Il convient par ailleurs d'en retenir que la radiographie n'apparaît ni sensible

ni spécifique et que l'échographie est préférable pour évoquer le diagnostic (signe du double contour très évocateur...), en sachant que le diagnostic définitif repose sur l'identification des cristaux dans le liquide articulaire.

Enfin, des recommandations thérapeutiques ont été émises, médicamenteuses ou non, en fonction du type de manifestation, du terrain et de la présence ou non d'une maladie spécifique (hyperparathyroïdie, hémochromatose, hypomagnésémie, déficit en phosphatases alcalines).

- En cas d'arthrite aiguë, le traitement associe de façon diverse glaçage de l'articulation, repos articulaire et décharge transitoire, AINS et colchicine à faible dose (0.5 mg 3 à 4 fois par jour ± dose initiale de 1 mg), ponction évacuatrice et infiltration de corticoïdes à action prolongée ; en alternative aux AINS et à la colchicine, une corticothérapie orale ou parentérale est envisageable.
- Le traitement prophylactique repose sur les AINS et la protection gastrique ± la colchicine (0.5 à 1 mg/jour).
- En cas d'arthrose associée aux CPC, le traitement est...celui de l'arthrose sans cristaux (cf. recommandation de l'Eular pour la prise en charge de l'arthrose) !
- En cas de forme chronique, il est possible d'utiliser les AINS, la colchicine (0.5 à 1 mg/jour), les corticoïdes à faible dose, le méthotrexate et l'hydroxy-

chloroquine.

- En cas de maladie spécifique associée, il faut...la traiter !
- Les formes asymptomatiques ne nécessitent pas de traitement.

## L'échographie est de plus en plus performante dans le diagnostic des arthropathies micro-cristallines

Comme indiqué dans les recommandations de l'Eular (cf. supra), la radiographie n'apparaît pas comme un examen fiable dans le diagnostic de chondrocalcinose contrairement à l'échographie. La revue de la littérature faite par Dufauget-Lombard C. et coll.<sup>(3)</sup> montre ainsi que l'aspect échographique des dépôts calciques des tissus mous et leurs localisations anatomiques permettent de distinguer la chondrocalcinose articulaire des autres pathologies microcristallines. La sémiologie échographique retrouve en faveur d'une CCA :

- une bande hyperéchogène fine parallèle à la surface du cartilage hyalin ;
- des spots hyperéchogènes dans les fibrocartilages (ménisques, ligament triangulaire du carpe) ;
- des nodules hyperéchogènes ou des dépôts ovales dans les bourses ou récessus articulaires ;
- des dépôts hyperéchogènes intra-

tendineux parallèles au tendon calcanéen.

Ces images permettent de différencier les cas de goutte dont l'aspect est celui d'un double contour secondaire aux dépôts de cristaux d'urate de sodium à la surface du cartilage et non pas au sein du cartilage.

Quant aux cristaux d'hydroxyapatite, les évoquent les aspects suivants :

- forme d'arc avec cône d'ombre postérieur (phase aiguë) ;
- fragmenté ou punctiforme avec ou sans cône d'ombre ;
- nodulaire sans cône d'ombre ;
- kystique avec une cloison échogène et une zone anéchogène (phase de résorption).

Les rares cas de cristaux d'oxalate ne semblent en revanche pas présenter de caractère spécifique à l'échographie et restent donc un diagnostic différentiel.

## L'hyperuricémie : enfin un risque cardio-vasculaire reconnu ?

De nombreuses études montrent que l'hyperuricémie majore le risque d'hypertension artérielle (HTA), d'accident vasculaire cérébral, voire d'insuffisance rénale chronique. En revanche, ces enquêtes épidémiologiques permettent difficilement d'impliquer le taux d'acide urique comme un facteur indépendant dans la

mesure où le terrain des patients « goutteux » et « cardio-vasculaire » est identique : homme âgé, obésité, diabète et altération de la fonction rénale. C'est pourquoi depuis de nombreuses années l'hyperuricémie est plus considérée comme un épiphénomène de l'HTA que comme un risque cardio-vasculaire et que les hyperuricémies asymptomatiques ne sont donc pas traitées dans le monde rhumatologique.

Cette attitude semble confortée par la méta-analyse de Kim SY et coll. qui porte sur des études de cohortes prospectives d'une durée d'au moins 1 an, incluant un minimum de 100 malades, fait primordial, indemnes d'affections cardio-vasculaires à l'inclusion<sup>(4)</sup>. Ces conditions permettent la sélection à partir de 26 études valables de 402 997 patients suivis pendant 5 à 24.9 ans. L'hyperuricémie est définie par des valeurs supérieures à 56-77 mg/l chez l'homme et 47-70 mg/l chez la femme. Concernant l'association entre hyperuricémie et maladies coronariennes, le risque relatif poolé non ajusté s'élève à 1.34 (IC95% = 1.19-1.49) mais ne dépasse pas 1.09 (IC95% = 1.03-1.16) après ajustement (à partir de 9 études). Par ailleurs, concernant l'hyperuricémie et la mortalité, le risque relatif poolé non ajusté est de 1.46 (IC95% = 1.2-1.73) et n'est plus que de 1.16 (IC95% = 1.01-1.3) lorsqu'il est ajusté à partir de 8 études. Il faut noter une différence très significative en fonction du sexe puisque le risque relatif poolé en analyse multivariée est de 1.09 (IC95% = 0.98-1.19) chez l'homme et de 1.67 chez la femme (IC95% = 1.3-

2.04). Les auteurs concluent donc au rôle marginal de l'hyperuricémie par rapport aux facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels, en soulignant quand même la différence homme/femme.

Le débat semble clos... Mais 2 communications lors de l'ACR 2010 bousculent ces belles certitudes, au moins au plan de l'HTA. La 1<sup>ère</sup><sup>(5)</sup> est une méta-analyse qui reprend les études de cohortes prospectives portant sur 55 607 patients avec 13 025 cas d'hypertension observés : le risque relatif d'apparition d'une d'hypertension secondaire lié à l'hyperuricémie est de 1.41 (IC95% = 1.23-1.58). Le risque est plus important chez les jeunes ( $p = 0.02$ ) et chez les femmes ( $p = 0.06$ ).

Le second travail<sup>(6)</sup> porte sur le suivi d'une cohorte de près de 5000 patients jeunes (âge moyen à l'inclusion = 25 ans) pendant 20 ans. L'incidence cumulée d'HTA est estimée à 28.5% chez les hommes et à 30.5% chez les femmes. Après ajustement pour les différentes variables confondantes (âge, ethnique, IMC, alcool, tabac, bilan lipidique...), les auteurs montrent que plus l'uricémie initiale est élevée, plus le risque d'HTA est important. L'hyperuricémie chronique serait donc bien un facteur de risque non négligeable d'HTA : on attend bien évidemment de voir si les traitements hypo-uricémiants peuvent faire diminuer ce risque ! ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et coll. EULAR Evidence based recommendations for calcium pyrophosphate deposition (CPPD). Part I : Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 (Suppl 3) : 93.
2. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et coll. EULAR Evidence based recommendations for calcium pyrophosphate deposition (CPPD). Part II : Management. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 (Suppl 3) : 93.
3. Dufayet-Lombard C, Vergne-Salle P, Simon A, et coll. Ultrasonography in chondrocalcinosis. *Joint Bone Spine* 2010 ; 77 : 218-21.
4. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease : a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010 ; 62 : 170-80.
5. Grayson PC, Kim SY, La Valley MP, Choi HK. Independent impact of hyperuricemia on the future risk of hypertension : a systematic review and meta analysis. *American College of Rheumatology, Atlanta 2010 : poster 2155*.
6. Gaffo AL, Jacobs DR, Sijtsma A, et coll. Serum urate levels in young adults are associated with the risk of incident hypertension : findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Cohort. *American College of Rheumatology, Atlanta 2010 : poster 1367*.

# Acides hyaluroniques

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

**L**es acides hyaluroniques (AH) continuent à alimenter les gazettes médicales. Dans les publications nationales et internationales, certaines localisations n'arrivent pas à passer le cap de la suspicion d'efficacité, en particulier la hanche. En revanche, différents travaux se sont intéressés à l'éventuel effet chondromodulateur des AH. D'autres sites d'injection sont en pointe en 2010, mais pas que les articulations ! Et les miscellanées...

## Existe-t-il un rôle chondromodulateur des AH ?

Jusqu'à présent, peu de travaux se sont penchés sur un éventuel rôle chondromodulateur des AH. Une étude française avait cependant conclu, au terme d'un suivi arthroscopique quantifiant les lésions cartilagineuses du compartiment fémoro-tibial, que 9 injections d'AH dans l'année permettaient de ralentir de manière statistiquement significative la progression de l'arthrose sur 1 an par rapport au groupe contrôle, sans diminution du pincement de l'interligne. Cependant, cette étude n'incluait qu'un faible nombre de patients.

Deux travaux présentés à Rome durant le dernier congrès de l'EULAR 2010 complètent ces données concernant la gonarthrose. Le 1<sup>er</sup>, sous l'égide de Thierry Conrozier et du groupe Arthrose

de la SFR<sup>(1)</sup>, montre que 3 mois après un cycle de 3 injections de Hylan GF-20, les marqueurs de résorption du cartilage (CTX2) étaient significativement plus bas que dans le groupe contrôle. Cette constatation est corroborée par une étude australienne présentée lors du même congrès selon laquelle l'utilisation du même AH, à raison de 2 cycles par an pendant 2 ans, s'accompagnait d'une absence de perte de cartilage, contrairement au groupe contrôle. Il n'est bien sûr pas possible de conclure de façon définitive, mais nous commençons au moins à entrevoir une explication à l'efficacité clinique de l'utilisation des AH, en particulier dans la gonarthrose.

L'étude AMELIA<sup>(2)</sup>, essai clinique multicentrique mené en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, avec un suivi de trois ans et demi, avait pour but d'évaluer chez 306 malades souffrant de gonarthrose l'efficacité et la tolérance de l'administration intra-articulaire répétée d'injections d'un AH ou d'un placebo. L'objectif secondaire était d'estimer la capacité de l'HA à réduire l'évolution radiographique de l'arthrose du genou. A la fin de l'étude, l'interligne articulaire n'était pas différent dans les 2 groupes. Cependant, les sous-analyses réalisées dans la population définie par un interligne articulaire supérieur à 4 mm en début d'étude montrent une corrélation, dans le groupe AH, entre efficacité clinique et préservation de l'interligne articulaire ( $p = 0.035$ ). Cette corrélation n'est pas retrouvée dans le groupe placebo ( $p = 1.000$ ). Au total, les résultats de cette

étude mettent en évidence un possible rôle chondroprotecteur lorsque l'interligne n'est que modérément diminué. Cette piste continuera certainement à être creusée dans les prochaines années.

## Tendinopathies du membre supérieur

Nous avons dans ces mêmes colonnes déjà rapporté un travail américain comparant l'efficacité de l'AH et d'un corticoïde dans les pathologies scapulo-humérales et qui ne pouvait se flatter que d'un succès relatif, possiblement du fait de l'hétérogénéité des patients (omarthrose et/ou tendinopathie).

Une méta-analyse de Saito<sup>(3)</sup> effectuée à partir d'études contrôlées menées entre 1998 et 2008 permet de faire le point actuel sur le sujet. Parmi les 19 des 88 travaux sélectionnés, 3 sur 4 avaient trait à des pathologies de la coiffe des rotateurs. Le suivi moyen était de 26 semaines, le comparateur un placebo (solution saline) ou un corticoïde. Dans les 10 études dans lesquelles la douleur constituait le critère principal, l'odds-ratio était de 1.84 en faveur de l'AH et l'effet taille de 0.39 (0.26-0.53). Il n'existait en revanche pas d'amélioration de la mobilité dans les 7 publications dans lesquelles elle a été évaluée. Cinq études ont comparé un AH et un corticoïde : la différence s'inscrivait en faveur de l'AH avec un effet taille à 0.39 et une signification



statistique ( $p = 0.02$ )... mais à 3 mois, ce qui est un résultat attendu.

Un autre travail de revue systématique des injections d'AH dans les tendinopathies a été publié dans le Lancet<sup>(4)</sup>. Il était connu qu'en moyenne et par rapport aux corticoïdes, l'efficacité de l'AH est plus prolongée, notamment dans les épicondylalgies latérales. Cette revue va plus loin en analysant 41 études. A moyen et long terme, l'absence d'intervention est plus efficace... que les infiltrations de corticoïdes ! En revanche, les injections d'AH entraînent, par rapport au placebo, une réduction significative de la douleur à court, moyen et long terme.

## Membre inférieur

### Hanche

Peu de travaux ont été réalisés cette année sur la coxo-fémorale, tant les études prévalentes sont peu optimistes quant à l'efficacité de ce traitement dans cette articulation.

Cependant, les choses commencent à bouger à l'aune de travaux en cours investiguant l'efficacité d'injections de quantités plus importantes d'AH. Il en est ainsi d'un essai contrôlé<sup>(5)</sup> comparant 3 bras (AH vs corticoïde vs bupivacaïne) chez 315 patients. Un travail de Atchia et coll.<sup>(6)</sup> montre l'intérêt de l'injection d'AH sous échographie dans cette localisation.

### Genou

Alors que les débats semblaient définitivement clos quant à l'efficacité de l'AH dans la gonarthrose, un nouvel essai randomisé en double aveugle *versus* placebo de A. Jorgensen et coll.<sup>(7)</sup> remet le doute en ne montrant pas de différence d'efficacité (critère principal : délai de récurrence, définie par l'augmentation d'1 point de l'indice de

Lequesne) entre 1 injection intra-articulaire d'AH ou de placebo (solution saline) chez 337 patients.

Les études de non infériorité concluaient à une efficacité comparable des mono-injections (6 cc) et des injections répétées (2 cc par semaine pendant 3 semaines) d'Hylan GF-20. Un essai randomisé en double aveugle *versus* placebo mené par X. Chevalier et coll.<sup>(8)</sup> a comparé une mono-injection (6 cc) d'Hylan GF-20 et de solution saline chez 253 malades (Hylan GF-20 :  $n = 123$  ; placebo :  $n = 130$ ). Les résultats montrent une différence modeste mais significative ( $p = 0.047$ ) en faveur du bras AH pour la diminution de l'indice WOMAC (- 0.84 vs - 0.69), critère principal, à la 26ème semaine. La fréquence des effets secondaires locaux est comparable dans les 2 groupes. Au terme des 26 semaines, une nouvelle injection d'AH était possible : parmi les 167 patients ayant reçu cette seconde injection, 77 provenaient du bras Hylan GF-20 et 90 du bras placebo. Cette phase ouverte confirme la bonne tolérance locale de l'AH, en particulier chez les malades initialement traités par une 1<sup>ère</sup> injection du produit testé.

Un essai turc mené par Bostan et coll.<sup>(9)</sup> a confronté la fangothérapie faite chaque jour pendant 12 semaines et un traitement classique d'injections d'AH (3 injections à 1 semaine d'intervalle) dans chaque genou chez des patients souffrant de gonarthrose bilatérale de stade 2 ou 3 de Kellgren. Il n'a montré aucune différence en termes de douleur ou de fonction (WOMAC).

## Articulation temporo-mandibulaire

De très nombreux travaux<sup>(10-16)</sup> émanant tous d'autres spécialités que la nôtre ont à nouveau testé l'AH dans l'arthrose et différentes dysfonctions de l'appareil manducateur (DAM).

Tous vont dans le sens d'une efficacité de l'AH qu'ils le comparent ou non à un comparateur, placebo (solution saline) ou corticoïde. Les études comparatives concluent toutes à la supériorité de l'AH et à une satisfaction globale des patients quant à ce traitement dont la stratégie était très variable, puisque la fréquence des injections variait de 1 à 5 à quelques jours ou semaines d'intervalle. Des travaux sur les signes prédictifs d'efficacité sont encore nécessaires pour bien sérier les indications des AH dans les DAM encore peu connus des rhumatologues, pathologie d'une articulation particulière de par son anatomie caractérisée par la présence d'un ménisque, mais passionnante !

## Miscellanées

En France, est survenu un bouleversement dans le petit monde des AH avec la décision prise par l'HAS – bonne à mon avis – de donner un prix maximal de 100 € par traitement dans la gonarthrose, permettant aux patients de ne pas payer au-delà du prix annoncé par les laboratoires. Cependant, et sans prendre parti pour un produit plutôt qu'un autre (je reste persuadé, et les méta-analyses l'attestent, que le poids moléculaire seul n'a que peu d'importance dans l'efficacité), il eût été intéressant de permettre aux produits ayant montré, lors d'une étude, une non infériorité en mono-injection *versus* 3 injections, d'avoir un bonus. Il est en effet évident qu'une consultation pour l'injection, suivie d'une autre à quelques semaines afin d'en apprécier l'éventuelle efficacité, aurait eu un impact bénéfique en termes de coût sur la santé, autant que sur le bilan carbone !

**En conclusion**, une année assez riche pour les AH, mais les secrets sont loin d'être tous dévoilés. ■

Conflits d'intérêts : aucun  
Références en page 54

- 54 | N°137 - Tome 15 - mars 2011 - RéfleXions Rhumatologiques

# Pathologie dégénérative du rachis

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

Encore très nombreuses en 2010, les publications relatives à la pathologie du rachis fournissent de nouvelles informations non dénuées d'intérêt.

## Lombalgies

▶▶▶▶

### Lombalgie et scoliose chez les adolescents

Les relations entre les douleurs rachidiennes et la scoliose chez les adolescents restent peu connues. Dans la ville de Niigata au Japon<sup>(1)</sup>, 34 830 (79.8%) parmi 43 630 écoliers ont répondu avec l'aide de leurs parents à des questionnaires standardisés les interrogeant sur la présence ou non de douleurs rachidiennes actuelles ou au moins une fois dans leur vie et d'une scoliose (dépistage). La prévalence de la scoliose était de 0.16% (51/32 134), plus élevée chez les filles (0.23%) que chez les garçons (0.09% ;  $p = 0.002$ ) et augmentait avec l'âge. La présence de douleur rachidienne actuelle ou préalable était plus fréquente chez les enfants présentant une scoliose que dans le groupe indemne d'une telle anomalie de courbure (27.5% *versus* 11.4%,  $p = 0.009$  ; 58.8% *versus* 32.9%,  $p = 0.012$ ). En cas de scoliose, les algies rachidiennes étaient plus souvent chroniques et plus sévères, et récidivaient plus souvent.

Cette étude confirme la prévalence importante de lombalgie chez les enfants et les relations entre scoliose et lombalgie.

▶▶▶▶

### Lombalgie et prothèse totale de hanche

Les relations complexes unissant le rachis, le bassin et les hanches ne sont pas encore totalement élucidées. Pavizi et coll.<sup>(2)</sup> ont évalué la prévalence des lombalgies chez 344 patients (âge moyen = 64.5 ans ; % femmes = 52.0%) relevant de la pose d'une prothèse de hanche (PTH) et l'évolution des douleurs lombaires 6 semaines, 6 mois et 1 an après la chirurgie prothétique. Avant l'acte chirurgical, 49.4% des malades souffraient de lombalgies. Après la pose de la PTH, la douleur rachidienne a disparu chez 66.4% des patients lombalgiques avant chirurgie. A l'inverse, une lombalgie est apparue chez 20.1% des malades qui n'en alléguaient pas en pré-opératoire. La présence de lombalgies post-opératoires était associée à un moins bon score fonctionnel de la hanche post-opératoire.

Une des explications possibles à cette amélioration des lombalgies après pose de PTH est le gain du pas postérieur de la hanche opérée (augmentation de l'extension de hanche) qui entraînerait une sollicitation moindre des éléments postérieurs du rachis, en particulier lors de la marche.

▶▶▶▶

### Lombalgie : les recommandations ne sont pas appliquées par les médecins généralistes

Williams et coll.<sup>(3)</sup> se sont demandé si les médecins généralistes (MG) australiens appliquaient en pratique les recommandations pour la prise en charge des

patients lombalgiques aigus après implémentation des guidelines en 2004. Ont été comparés les soins prodigués aux 100 premiers malades par 1000 MG environ dans les périodes 2001-2004 et 2005-2008. Les données des 6 mois antérieurs et postérieurs à la diffusion des recommandations n'ont pas été prises en compte.

Globalement, les recommandations ne sont pas suivies et ont peu évolué entre les 2 périodes. Les AINS sont préférés aux antalgiques en 1<sup>ère</sup> intention, les doses d'antalgiques sous-optimales. La place laissée à l'information des patients demeure restreinte, le taux de prescription de radiographies en 1<sup>ère</sup> intention trop élevé.

Cette étude converge avec les résultats d'une autre publication<sup>(4)</sup> qui montre que le niveau de connaissance des MG et des rhumatologues (RH) sur le type d'informations à fournir aux patients lombalgiques aigus n'était pas conforme aux recommandations européennes COSTB13. Le niveau de conformité des pratiques déclarées aux recommandations était de l'ordre de 70% et le score de conformité était moins important chez les MG que chez les RH. Les scores (normalisés de 0 à 100) de cette conformité (11 questions côtées de 0 à 6) étaient respectivement de  $75.6 \pm 11.6$  et de  $67.2 \pm 12.6$  pour les RH et les MG ( $p < 0.001$ ).

Ces 2 études incitent donc à une meilleure diffusion des recommandations.



### **Lombalgie chronique : efficacité démontrée de la thérapie cognitivo-comportementaliste**

L'effet à long terme des conseils donnés par les soignants aux patients lombalgiques s'atténue avec le temps. L'essai randomisé mené par Lamb et coll. <sup>(5)</sup> a comparé l'efficacité de l'association de conseils de maintien des activités et d'une thérapie cognitivo-comportementaliste (groupe TCC) aux mêmes simples conseils (groupe C) chez 701 (TTC : n = 468 ; C : n = 233) malades âgés en moyenne de 54 (18-85) ans et souffrant de lombalgies chroniques. Tous les patients ont bénéficié de conseils sur l'intérêt de rester actif et reçu le Back Book.

Les scores algo-fonctionnels étaient statistiquement plus améliorés dans le groupe TCC que dans le groupe C à 3, 6 et 12 mois. Des différences statistiquement significatives ont été également observées sur le score d'explorations des craintes de survenue de douleur liée au mouvement, le questionnaire de qualité de vie SF12 (composante physique et mentale) et l'auto-questionnaire sur l'efficacité du traitement. Aucun effet indésirable n'a été rapporté comme pouvant être lié au traitement. Des données médico-économiques justifient l'intervention en fonction des coûts rapportés au gain de qualité de vie (méthode des QALY).

## **Sciatique**



### **Sciatique : absence d'efficacité de la prégabaline dans la lombosciatique dans un essai versus placebo**

Bien que le caractère neuropathique d'une douleur ne soit pas toujours facile à reconnaître, une douleur radiculaire peut dans certains cas le présenter. La prégabaline est indiquée pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales et périphériques et peut donc

être utilisée quand la douleur d'une sciatique en revêt les caractéristiques. Deux essais randomisés antérieurs n'ont pas permis de montrer l'efficacité de la prégabaline dans la lombalgie avec ou sans radiculalgie.

Baron et coll. <sup>(6)</sup> ont conduit un essai randomisé en double aveugle comparant l'efficacité de la prégabaline et d'un placebo chez des patients souffrant de lombosciatique chronique (plus de 3 mois) due à une sténose lombaire ou à une hernie discale. Après une période de sélection de 4 à 18 jours et une phase placebo de 7 jours, tous les non répondeurs (diminution de la douleur de plus de 50%) étaient traités par la prégabaline à la dose de 150-600 mg pendant 28 jours (« phase prégabaline »). Les malades répondeurs à la prégabaline (diminution de la douleur de plus de 30%) recevaient alors soit la prégabaline à la même dose soit un placebo pendant 35 jours. Les patients évaluaient quotidiennement leur douleur sur une échelle numérique de 0 à 10. Le critère principal d'évaluation était le temps pour parvenir à une perte de réponse thérapeutique ou pour sortir d'essai pendant la phase en double aveugle.

A la fin de la « période prégabaline », la diminution de la douleur s'élevait à 2.3 mm (6.4 au début de la période). Le changement de l'intensité de la douleur entre le début et la fin de la phase en double aveugle était de - 0.16 et de + 0.05 respectivement dans les groupes prégabaline et placebo (p = 0.332). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur le temps pour parvenir à une perte de réponse thérapeutique. A 5 semaines, une perte d'efficacité a été observée chez respectivement 27.8% et 28% des malades des groupes prégabaline et placebo.

Cette étude n'a donc pas permis de montrer l'efficacité de la prégabaline malgré une importante sélection (non répondeurs au placebo et « répondeurs prégabaline ») précédant la période de double aveugle.



### **Sciatique : démonstration de l'efficacité d'un anti-TNF**

Genevay et coll. <sup>(7)</sup> ont mené une étude randomisée en double aveugle évaluant 2 injections d'adalimumab (40 mg SC à 7 jours d'intervalle) *versus* placebo chez des patients atteints d'une lombosciatique sévère évoluant depuis moins de 12 semaines. L'inclusion impliquait un handicap supérieur à 50 sur 100 sur le score Oswestry et un conflit discoradiculaire concordant avec la clinique. A 6 mois, le pourcentage de malades répondeurs (diminution de plus de 30% de la douleur radiculaire) était plus important dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (p = 0.03). En terme de douleur lombaire, la différence s'inscrivait aussi en faveur du groupe adalimumab. Le recours à la chirurgie s'est imposé chez respectivement 6 (20%) et 13 (42%) des patients des groupes adalimumab et placebo. Cette étude renforce l'hypothèse de pouvoir un jour utiliser les anti-TNFα dans les lombosciatiques sévères. Leur place dans la stratégie thérapeutique reste encore à préciser.



### **Sténose lombaire**

#### **> Les résultats à 4 ans de l'étude SPORT**

Dans la partie dévolue à la sciatique de l'étude SPORT (Spine Patient Outcomes Research Trial) <sup>(8)</sup>, 289 patients ont participé à l'essai randomisé (138 assignés au traitement chirurgical et 151 au traitement médical) et 365 à la cohorte (219 ont choisi la chirurgie et 146 le traitement médical). Les analyses en intention de traiter et celle prenant en compte le traitement effectivement reçu, ajustées sur les variables d'inclusion et le moment de la réalisation de la chirurgie, ont mis en évidence une différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement sur la composante douleur du SF36 à 24 mois en faveur du groupe chirurgie. Les résultats sont confirmés à 4 ans sur la

douleur, la fonction et la satisfaction des patients<sup>(9)</sup>.

Un autre travail informatif, et dont il faudrait confirmer les résultats dans une étude comparative, a trait aux troubles érectiles masculins liés à une sténose rachidienne lombaire.

Gempt et coll.<sup>(10)</sup> ont évalué de façon rétrospective, avant et après chirurgie, la fonction érectile chez 38 patients âgés de moins de 75 ans, sans antécédents de cancer de la prostate ni troubles liés à une compression de la queue de cheval. Les troubles érectiles étaient avant chirurgie plus fréquents qu'habituellement observés à cet âge et se sont aggravés après chirurgie (recul moyen de 9.7 mois). Les mécanismes de cette aggravation n'ont pas été clairement élucidés par les auteurs.

### > La dépression : facteur de mauvais pronostic pour la chirurgie des sténoses lombaires

Un état dépressif préopératoire a déjà été identifié comme un facteur pronostique négatif de la chirurgie de la sténose lombaire<sup>(11, 12)</sup>. Quatre-vingt-seize patients ont été inclus dans une étude de suivi de 2 ans<sup>(13)</sup>. Un modèle de régression logistique utilisé pour étudier les relations entre les caractéristiques à l'inclusion et les résultats cliniques à 2 ans a permis d'identifier un état dépressif (Beck Depression Inventory) comme un important facteur de risque de mauvais résultat et d'objectiver une interaction avec l'effet traitement.

### > Les complications de la chirurgie de la sténose lombaire

Une étude rétrospective<sup>(14)</sup> portant sur la population âgée de plus de 65 ans extraite du Medicare a été conduite pour évaluer les complications liées aux interventions sur les sténoses lombaires. Trois catégories de procédure chirurgicale ont été considérées : décompression, fusion simple (ou 2 niveaux), fusion complexe (plus de 2 niveaux). Les données exploitées montrent que le nombre de procédures complexes a été multiplié par 15 entre 2002 et 2007.

Les complications des 30 premiers jours post-opératoires sur les 11 premiers mois de 2007 ont été revues (37 598 interventions, âge moyen des patients = 75 ans, % femmes = 54%). Trois catégories de complications ont été analysées : médicale majeure (cardio-vasculaire, respiratoire...), pathologies de paroi et mortalité. Leur fréquence respective étaient de 3.1%, 1.2% et 0.4%. Le taux des complications médicales majeures augmentait avec l'âge et le score de co-morbidités (surtout influencées par les maladies pulmonaires chroniques, peu influencées par le diabète et les affections coronariennes) et étaient comparables chez les hommes et les femmes. Les interventions complexes majoraient de façon indépendante le risque de complications.

## Néuralgie cervico-brachiale

Le pronostic des névralgies cervico-brachiales (NCB) est classiquement globalement favorable et le niveau de preuves des traitements bas. Kuijper et coll.<sup>(15)</sup> ont évalué l'efficacité des associations port d'un collier semi-rigide et repos maximal, physiothérapie et exercices (stabilisation et mobilisation, renforcement musculaire seul et avec un kinésithérapeute), et le « traitement usuel » chez des patients souffrant d'une NCB évoluant depuis moins d'1 mois. Les antalgiques (paracétamol/AINS et si besoin opiacés) étaient autorisés dans tous les groupes. Le port du collier cervical devait durer au moins 3 semaines et être suivi d'un sevrage progressif.

Deux cent cinq patients ont été inclus. Une amélioration statistiquement significative de la douleur a été observée dans les groupes « collier-repos » et « physiothérapie-exercices » par rapport au groupe « traitement usuel » à 6 semaines et 6 mois. Il n'était en revanche constatée aucune différence entre les 3 groupes en termes de satisfaction globale du traitement, de recours aux AINS et aux opiacés et de statut professionnel. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Sato T, Hiramoto T, Ito T, et coll. Back pain in adolescents with idiopathic scoliosis : epidemiological study for 43 630 pupils in Niigata City, Japan. *Eur Spine J* 2010 ; doi 10.1007/s00586-011-1657-6.
- 2- Parvizi J, Pour AE, Hillbrand A, et coll. Back pain and total hip arthroplasty. A prospective natural history study. *Clin Orthop Relat Res* 2010 ; 468 : 1325-30.
- 3- Williams C, Maher CG, Hancock MJ, et coll. Low back pain and best practice care. A survey of general practice physicians. *J Arch Int Med* 2010 ; 170 : 271-7.
- 4- Henrotin Y, Moyse D, Bazin T, et coll. Study of information delivery by general practitioner and rheumatologists to patient with acute low back pain. *Eur Spine J* 2010 ; doi 10.1007/s00586-010-1612-6.
- 5- Genevay S, Viatte S, Finckh, et coll. Adalimumab in severe and acute sciatica : a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2339-46.
- 6- Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, et coll. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2010 ; doi:10.1016/j.pain.2010.04.013.
- 7- Genevay S, Viatte S, Finckh, et coll. Adalimumab in severe and acute sciatica : a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2339-46.
- 8- Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et coll. Surgical vs nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 794-810.
- 9- Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et coll. Surgical vs nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis four-year results of the Spine Patient Outcomes Research Trial. *Spine* 2010 ; 14 : 1429-38.
- 10- Gempt J, Rothoerl RD, Grams A, et coll. Effect of lumbar spinal stenosis and surgical decompression on erectile function. *Spine* 2010 ; 35 : E1172-7.
- 11- Aalto TJ, Malmivaara A, Kovacs F, et coll. Preoperative predictors for post-operative outcome in lumbar spinal stenosis : systematic review. *Spine* 2006 ; 31 : E 648-63.
- 12- Sinikallio S, Aalto T, Airaksinen O, et coll. Depression is associated with poorer outcome of lumbar spinal stenosis surgery. *Eur Spine J* 2007 ; 16 : 905-12.
- 13- Sinikallio S, Aalto T, Airaksinen O. Depression is associated with poorer outcome of lumbar spinal stenosis surgery. A two-year prospective follow up study. *Spine* 2010 ; Oct 28 Epub ahead of print.
- 14- Deyo RA, Mirza SK, Martin BI, et coll. Trends, major medical complications and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. *JAMA* 2010 ; 303 : 1259-65.
- 15- Kuijper B, Tans JT, Beelen A, Nolle F, de Visser M. Cervical collar or physiotherapy versus wait and see policy for recent onset cervical radiculopathy : randomised trial. *BMJ* 2009 Oct 7 ; 339:b3883. doi:10.1136/bmj.b3883.



# Gériatrie

BERNARD VERLHAC - Hôpital Paul Brousse (AP-HP), Villejuif

## ■ Efficacité de FORTES doses de vitamine D<sub>3</sub> administrées per os une fois par an, ... sur le taux sérique... mais pas en prévention des chutes et des fractures chez les femmes âgées !

L'étude randomisée en double aveugle *versus* placebo de Sanders et coll. <sup>(1)</sup> avait pour but de déterminer si une seule dose annuelle de 500 000 UI de cholestérol, administrée chaque automne pendant 3 à 5 ans par voie orale chez 2256 femmes âgées de 73 à 80 (médiane = 76) ans et vivant en collectivité, permettrait de réduire le risque de chute et de fracture dans les 4 à 6 ans. Les chutes et fractures étaient colligées par calendriers mensuels puis contact téléphonique, les fractures radiologiquement confirmées. Des dosages sanguins ont été effectués dans une sous-étude incluant 137 femmes choisies au hasard, au départ et 12 mois après le traitement (qui coïncide avec la période pré-thérapeutique pour l'année en cours). En 2006 et 2007, des prélèvements sanguins ont également été pratiqués 1 et 3 mois après l'administration orale.

Les femmes supplémentées en vitamine D ont fait plus de chutes et présenté plus de fractures que celles du groupe placebo ! En effet, le taux de chute s'élevait respectivement à 83.4 et 72.7 pour 100 années-personnes (PA) dans les groupes vitamine D et placebo, d'où un Taux d'Incidence Ratio (TIR) de 1.15 (IC95% = 1.02-1.30 ;  $p = 0.025$ ). Le taux de fractures était de 4.9 contre 3.9 pour 100 PA (TIR = 1.26 ; IC95% = 1.00-1.59 ;

$p = 0.047$ ). Le taux d'augmentation du risque de chute dans le groupe vitamine D était plus élevé dans les 3 premiers mois après l'administration ( $p = 0.017$ ). Cette tendance temporelle a également été constatée pour les taux de fracture, sans toutefois atteindre le taux de la significativité ( $p = 0.36$ ). Dans la sous-étude, la référence médiane de 25OH-vitamine D était de 49 nmol/l. Cette concentration était inférieure à 25 nmol/l dans moins de 3% des cas. Dans le groupe vitamine D, la médiane des niveaux post-prise était chiffrée à respectivement 120, 90 et 70 nmol/l (valeur souhaitée = 75 nmol/l) 1, 3 et 12 mois après le traitement.

Au total, l'administration de vitamine D en 1 seule prise annuelle à forte dose, telle qu'elle était pratiquée habituellement dans nos institutions gériatriques, augmente le risque de chutes et de fractures chez les femmes âgées vivant en collectivité, même si le taux résiduel à 1 an est sensiblement adéquat.

Ceci est peut être en rapport avec « l'effet musculaire de la vitamine D » qui stimule la marche et donc les chutes. Il est dommage que l'attitude de supplémentation plus lente n'ait pas été étudiée dans un 3<sup>ème</sup> groupe...

## ■ Réduction du risque de fractures cliniques après une seule dose d'Acide zolédronique à 5 mg

Il est connu que le traitement préventif des fractures ostéoporotiques est insuf-

fisamment prescrit chez le sujet âgé et qu'il fait en outre l'objet d'une mauvaise observance. L'apparition de traitement de longue durée d'action avec 1 seule injection par an a fait naître des espoirs de meilleure efficacité thérapeutique... à condition que le patient soit revu pour les séquences thérapeutiques suivantes. Sinon est-il utile de débiter un traitement, par exemple lors d'une hospitalisation pour fracture ostéoporotique, si le patient doit être perdu de vue ?

Cette problématique a été abordée par une étude <sup>(2)</sup> présentée à l'ASBMR 2010 à Toronto (Canada) et qui a cherché à quantifier la réduction du risque de fractures cliniques après 1 seule dose (5 mg) d'acide zolédronique (ZOL).

Les études antérieures ont montré que, comparativement au placebo, des perfusions annuelles de 5 mg de ZOL réduisaient de façon significative le risque de fractures pendant plus de 3 ans. Elles ont encore objectivé que le ZOL, comme d'autres bisphosphonates (BP), exerce des effets résiduels sur la densité minérale osseuse (DMO) et le remodelage osseux pendant 1 à 5 ans après l'arrêt du traitement. Aussi les auteurs ont mené une analyse post-hoc pour étudier l'impact d'une perfusion unique de ZOL sur le risque de fracture sur une période maximale de 3 ans. Cette analyse incluait les femmes et les hommes de 2 études randomisées contrôlées contre placebo évaluant en double aveugle l'efficacité du ZOL : HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT) et HORIZON Recurrent Fracture Trial (RFT).

Dans l'essai PFT, 7736 femmes (ZOL : n = 3889 ; placebo : n = 3876) âgées de 65 à 89 (m = 73) ans et atteintes d'une ostéoporose ont été suivies pendant 3 ans, alors que RFT incluait 2127 femmes et hommes suivis jusqu'à 3 ans après une fracture de hanche récente.

A été analysé l'impact de ZOL sur le risque de fractures dans un sous-ensemble de sujets (n = 1367) n'ayant reçu qu'une seule perfusion de base, ayant terminé l'étude et suivis pendant 1.5 an en moyenne. A titre de comparaison, a été également évalué l'impact du ZOL dans le sous-ensemble (n = 6904) des sujets ayant reçu au moins 3 perfusions et suivis pendant une période moyenne de 3 ans.

Ont été observées au 36<sup>ème</sup> mois chez les patients n'ayant reçu qu'une seule perfusion de ZOL une réduction statistiquement significative de 32% de l'incidence des fractures cliniques par rapport au placebo (p = 0.039) et une tendance (différence non significative) à la réduction des fractures vertébrales cliniques et non-vertébrales. L'ampleur de la réduction des risques pour les 3 types de fractures était comparable (34%) après une perfusion unique et 3 perfusions (1/an) de ZOL. Du fait que le sous-groupe de perfusion unique est basée sur une catégorisation post-randomisation, les groupes ZOL et placebo ne sont pas nécessairement comparables.

Cependant, même après ajustement pour les variables confondantes, notamment l'âge et/ou le T-score de référence, les résultats sont restés sensiblement les mêmes (RR ajusté pour l'âge = 0.67, CI95% = 0.47-0.97 ; RR ajusté pour l'âge et la DMO = 0.70, CI95% = 0.49- 1.01).

Cette analyse préliminaire montre donc qu'une dose unique de zolédronate chez les patients souffrant d'ostéoporose peut réduire le risque de fractures cliniques à 3 ans.

## Impact fonctionnel des fractures du poignet

Il est admis que les fractures vertébrales ostéoporotiques constituent un facteur de mauvais pronostic fonctionnel mais que celles du poignet ne sont handicapantes que pendant les 2 à 4 premières semaines<sup>(3)</sup>. En fait ces fractures du poignet entraîneraient elles aussi un déclin fonctionnel important !

Cette conséquence a été évaluée<sup>(4)</sup> chez 6107 femmes âgées de 65 ans et plus sans antécédent de fracture du poignet ou de la hanche et recrutées entre Septembre 1986 et Octobre 1988. Le critère principal de mesure était le déclin fonctionnel considéré comme conséquent et défini comme une diminution de 5 points ou plus d'un score fonctionnel total évaluant 5 activités de la vie quotidienne (cuisiner, entretenir une maison, monter 10 marches, faire des courses et sortir d'une voiture), chacune cotée de 0 à 3. Au terme d'un suivi moyen de 7.6 ans, 268 femmes (âge moyen = 71.15 ± 4.58 ans) ont présenté une fracture du poignet incidente dont 41 (15%) ont développé un important déclin fonctionnel. Comparativement aux 5839 femmes indemnes de fractures du poignet (âge moyen = 71.06 ± 4.58 ans), la diminution annuelle des capacités fonctionnelles était plus importante en cas de fracture du poignet incidente après ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle et l'état de santé global. La présence d'une fracture du poignet augmente la probabilité de déclin fonctionnel clinique de 48% (OR = 1.48 ; IC95% = 1.04-2.12), même après ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle, l'état de santé global, l'état fonctionnel de référence, le mode de vie, les comorbidités et la fonction neuromusculaire.

## Traitement de la maladie de Paget osseuse chez le sujet âgé

Les BP sont considérés comme le traitement de choix de la maladie osseuse de Paget (MP) en raison de leur puissant effet inhibiteur sur le remodelage osseux, les plus récents étant même plus actifs. Ainsi en 2005 une étude randomisée en double-aveugle d'une durée de 6 mois menée par Reid et coll.<sup>(5)</sup> avait comparé une perfusion de ZOL (5 mg en 15 minutes ; n = 182 ; âge moyen = 70.8 ± 9.8 ans) à la prise de risédronate (RIS ; 30 mg/j per os pendant 60 jours ; n = 175 ; âge moyen = 70 ± 10.7 ans). A 6 mois, le taux de réponse thérapeutique atteignait 96% dans le groupe ZOL mais ne dépassait pas 74.3% dans le groupe RIS (p < 0.001), données corroborées par les pourcentages (ZOL = 88.6% ; RIS = 57.9% ; p < 0.001) de normalisation du taux de phosphatases alcalines (PAL).


Pour autant, les effets des BP sur les symptômes et les complications de la MP n'ont été que peu étudiés. Un essai randomisé<sup>(6)</sup> a comparé l'efficacité d'un traitement intensif par BP et d'un traitement symptomatique dans une cohorte de 1324 patients suivis sur une durée médiane de 3 ans (intervalle de 2 à 5 ans). Les malades du groupe « traitement intensif » (n = 661 ; % hommes = 53.5% ; âge moyen = 73 ± 9 ans) ont reçu des cures itératives de BP indépendamment des symptômes dans le but de réduire et de maintenir le taux des PAL sériques au plus près de la normale. Les patients du groupe « traitement symptomatique » (n = 663 ; % hommes = 51.4% ; âge moyen = 74 ± 8 ans) n'ont été traités qu'en présence de douleurs osseuses, dans un 1<sup>er</sup> temps par analgésiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) puis, en cas d'échec, par BP.

Les critères d'évaluation étaient l'appa-

rition de fracture, la nécessité de chirurgie orthopédique, la qualité de vie, la douleur osseuse et les seuils d'audition. Les taux sériques de PAL étaient significativement plus bas dans le groupe « traitement intensif » que dans le groupe « traitement symptomatique » dans les 4 mois suivant le début du traitement comme sur l'ensemble de l'étude ( $p < 0.001$ ). Il n'a cependant été observée aucune différence entre les 2 groupes en termes de qualité de vie (évaluée par le questionnaire SF36), de douleur corporelle globale ou osseuse pagétique. Il en a été de même pour les seuils d'audition évalués par audiométrie non modifiés de manière significative. Des fractures sont survenues chez 46 (7.0%) des 661 patients du « groupe intensif » et 49 (7.4%) des 663 malades du groupe « traitement symptomatique ». La chirurgie orthopédique s'est avérée nécessaire dans 7.3% (« traitement intensif ») et 8.3% (« traitement symptomatique ») des cas. Ces différences n'étaient pas significatives. Les analyses en sous-groupes (élévation initiale ou non des phosphatases alcalines, traitement ou non par BP au cours de l'étude) fournissent des résultats similaires à ceux obtenus pour l'ensemble de la population. Ainsi les efforts pour maintenir les niveaux de PAL osseuses par un traitement intensif par BP ne confèrent aucun avantage clinique par rapport à la gestion des symptômes chez les patients pagétiques.

Néanmoins dans cette étude :

- le traitement de la MP était hétérogène : une proportion significativement plus élevée de patients du groupe « traitement intensif » a reçu le risédronate (61.9% vs 20.4% ;  $p < 0.001$ ), puis le tiludronate (15.1% vs 2.9% ;  $p < 0.001$ ) et l'etidronate (4.5% vs 2% ;  $p = 0.008$ ) ;
- la proportion de malades ayant reçu certains traitements antalgiques était différente (traitement « symptomatique » vs « intensif ») : paracétamol (77.7% vs 73.4% ;  $p = 0.069$ ), AINS (73.3% vs 61.9% ;  $p < 0.001$ ), codéinés (50.1% vs 48.0% ;  $p = 0.44$ ), opiacés (19.0% vs 15.0% ;  $p = 0.051$ ) et agents anti-neuropathiques (0.8% vs 1.2% ;  $p = 0.40$ ).

 **Prévention de la fracture controlatérale de la hanche après une 1<sup>ère</sup> fracture du sujet âgé par un traitement d'action plus rapide que le zolédronate : la fémoroplastie**

L'incidence d'une fracture controlatérale de la hanche après une 1<sup>ère</sup> fracture est de plus de 20%, aboutissant à une majoration supplémentaire de la mortalité du sujet âgé. Les auteurs de l'étude randomisée ici résumée<sup>(7)</sup> ont cherché à évaluer les conséquences biomécaniques préventives de la fémoroplastie utilisant un nouveau substitut osseux (phosphate de calcium injectable et résorbable de substitution osseuse chargée en bisphosphonate). Douze paires de fémurs de cadavres provenant de 7 femmes et 5 hommes âgés en moyenne de 86.3 ans ont fait

l'objet de cette expérimentation. Après randomisation, un fémur de chaque donneur a été traité par fémoroplastie (F) et sa charge de rupture biomécanique comparée à son homologue controlatéral (C). Des radiographies et une densitométrie ont été effectuées avant l'injection. Tous les fémurs ont été fracturés par un observateur indépendant en simulant une chute latérale sur le grand trochanter.

Le T-score moyen des fémurs testés s'élevait à  $-3.4 \pm 1.53$  DS. Toutes les fractures observées étaient trochantériennes de type Kyle II. La charge de rupture moyenne atteignait 2786 Newton dans le groupe F par rapport à 2116 Newton dans le groupe C ( $p < 0.001$ ). Ces charges étaient en moyenne de 41.6% plus élevée dans le groupe F que dans le groupe témoin, différence très significative ( $p = 0.00024$ ). L'effet de la fémoroplastie était significativement supérieur chez les femmes (+ 57%) et corrélé à la DMO initiale ( $p < 0.0001$ ). Une corrélation positive entre la DMO et la charge de rupture a été observée à la fois pour les fémurs de contrôle ( $R^2 = 0.74$ ) et les fémurs renforcés ( $R^2 = 0.81$ ).

Au total, ce type de fémoroplastie peut apporter à court terme un important renforcement biomécanique du fémur proximal pour prévenir une fracture ostéoporotique controlatérale. L'étude *in vivo* devrait être débütée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et coll. The Efficacy of High-Dose Oral Vitamin D<sub>3</sub> Administered Once a Year : A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled trial (Vital D Study) for Falls and Fractures in Older Women. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 (suppl 1) : 1164.
- 2- Black D, Reid IR, Lyles KW, et coll. Reduction in the Risk of Clinical Fractures after a Single Dose of Zoledronic Acid 5 mg. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 (suppl 1) : 1028.
- 3- Fractures ostéoporotiques. Ostéoporoses : sous la direction de CL Benhamou. Doin Ed 2005 : 97-109.
- 4- Edwards BJ, Song J, Dunlop DD, Fink HA, Cauley JA. Functional decline after incident wrist fractures. *Study of Osteoporotic Fractures : prospective cohort study. BMJ* 2010 ; 341 : c3324.
- 5- Reid IR, Miller P, Lyles K, et coll. Comparison of a Single Infusion of Zoledronic Acid with Risedronate for Paget's Disease. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 898-908.
- 6- Langston LA, Marion CK, William F, et coll Randomized trial of intensive bisphosphonates treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 20-31.
- 7- Parratte S, Amphoux T, Kolta S, Gagey O, et coll. Femoroplasty Using an Injectable and Resorbable Calcium Phosphate Bisphosphonate Loaded Bone Substitute by Mini-invasive Technique to Prevent Contra-lateral Hip Fracture in the Elderly : A Cadaveric Biomechanical Study. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 (suppl 1) : MO0046.

# Fibromyalgie

PIERRE KHALIFA - Paris

## ■ De nouveaux critères diagnostiques de l'ACR et un score de sévérité

De nouveaux critères diagnostiques de la fibromyalgie (FM) ont été proposés par l'ACR en 2010<sup>(1)</sup>. Les critères de l'ACR de 1990 insistaient sur les points douloureux à la palpation manuelle mais manquaient 25% des patients souffrant de FM. Ces nouveaux critères abandonnent le repérage manuel des points douloureux au profit de l'auto-évaluation par le patient de ses douleurs au niveau de 19 sites corporels et des signes cliniques associés dont la fatigue, avec sensation de non récupération au réveil, et les signes cognitifs. Ils classent correctement 88.1% des cas de FM et définissent un score de sévérité des symptômes (échelle SS).

## ■ Un auto-questionnaire (français), le FiRST, pour un dépistage rapide

Une étude française coordonnée par Serge Perrot a validé un auto-questionnaire de 6 items, le Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST), pour un dépistage rapide de la FM chez le patient douloureux chronique. Avec un cut-off de 5 (correspondant au nombre d'items positifs), le FiRST identifie correctement 87.9% des patients avec une sensibilité de 90.5% et une spécificité de 85.7%<sup>(2)</sup>.

## ■ Un rapport d'orientation de la HAS

Alors qu'aucun médicament n'a, en France, d'autorisation de mise sur le

marché dans l'indication FM, des propositions formulées par la HAS ont été publiées le 31 octobre 2010 pour la prise en charge de ces patients qui expriment une plainte, demandent que leur souffrance soit entendue et recherchent une aide pour y faire face. Elles sont fondées sur la participation du malade aux décisions qui le concernent, afin d'éviter le mauvais usage des médicaments prescrits et la dépendance à ces traitements, la sous-estimation d'une éventuelle maladie psychiatrique associée, la réalisation d'investigations inutiles et des interventions médicalementes ou non médicalementes redondantes et d'efficacité non démontrée.

## ■ L'épidémiologie en France : une prévalence de 2.9%

La prévalence de la FM a été estimée dans 5 pays européens (France, Allemagne, Italie, Portugal et Espagne) par un questionnaire LFESSQ (London Fibromyalgia Epidemiological Study Screening Questionnaire) adressé à un échantillon représentatif de la population âgée de plus de 15 ans et par l'examen de patients ambulatoires consultant dans 8 cliniques rhumatologiques pendant 1 mois pour confirmer ou infirmer le diagnostic de FM selon les critères de l'ACR de 1990. La prévalence de la FM dans la population générale a ainsi été évaluée à 4.7% et 2.9%, respectivement, selon qu'étaient pris en compte le LFESSQ-4 (4 critères « douleur ») ou le LFESSQ-6 (4 critères « douleur » et 2 critères « fatigue »).

## ■ La physiopathologie : complexe et multifactorielle

La FM est caractérisée par des douleurs chroniques diffuses et localisées aux enthèses, associées à diverses manifestations purement cliniques comme une fatigue, une fatigabilité musculaire, des troubles du sommeil et des troubles anxio-dépressifs et cognitifs. Sa physiopathologie, complexe, est encore parfaitement inconnue. L'hyperalgésie et l'allodynie pourraient résulter d'une activation centrale des processus de la douleur, du fait du déficit des voies inhibitrices descendantes et/ou de l'activation des voies facilitatrices descendantes et/ou d'un déficit de la modulation corticale impliquant des mécanismes GABAergiques et glutamatergiques<sup>(3)</sup>. Une étude en spectroscopie de résonance magnétique protonique suggère la présence à forte concentration de glutamate (Glu), un neurotransmetteur exciteur, dans le cerveau des patients atteints de FM<sup>(4)</sup>. Une équipe française (INSERM U-987) a conclu que la FM s'accompagnait de modifications objectives quantifiables des fonctions cérébrales du cortex moteur évaluées par TMS (transcranial magnetic stimulation) avec une baisse de l'excitabilité cortico-spinale<sup>(5)</sup>. Une étude brésilienne a objectivé dans la FM une augmentation du taux sérique de BDNF (brain-derived neurotrophic factor), impliqué dans la survie neuronale et la plasticité synaptique du système nerveux central et périphérique<sup>(6)</sup>.

De récentes études montrent que la glie pourrait intervenir dans l'hypersensibilisation centrale de la racine dorsale par le relargage de facteurs de croissance et de diverses cytokines agissant sur le système immunitaire<sup>(7)</sup>. Mais la FM pourrait faire également intervenir des influx nociceptifs accrus issus des tissus profonds<sup>(8)</sup>.

Des facteurs génétiques de prédisposition à la FM sont fréquemment évoqués. Dans une méta-analyse récente, une association a été notée avec le récepteur de la sérotonine 2A (5-HT2A 102T/C) avec un RR de 1.333 (IC95% = 1.053-1.688 ; p = 0.017) pour l'allèle C, alors qu'aucune association significative n'a été retrouvée avec les gènes du transporteur de la sérotonine (5-HTT S/L) et de la catechol-O-méthyltransferase (COMT val158Met)<sup>(9)</sup>. Des désordres psychiatriques et des perturbations psycho-sociales sont largement incriminés dans la sévérité de la maladie. Une étude menée chez 104 patientes a rapporté des troubles subjectifs du sommeil (qualité du sommeil jugée « mauvaise » ou très mauvaise) chez 46 (44%) malades et des troubles objectifs (durée du sommeil < 6 heures) chez 22 (21%) autres. Un trouble objectif du sommeil était corrélé à un score « douleur » élevé, à une fréquence majorée des symptômes dépressifs et à une plus grande fatigue<sup>(10)</sup>.

Une méta-analyse de 18 études cas-contrôles incluant 13095 patients présentant une FM a confirmé le lien entre la FM et des antécédents de violence physique dans l'enfance (RR = 2.49 ; IC95% = 1.81- 3.42) et à l'âge adulte (RR = 3.07 ; IC95% = 1.01-9.39) ou sexuelle dans l'enfance (RR = 1.94 ; IC95% = 1.36-2.75) et à l'âge adulte (RR = 2.24 ; IC95% = 1.07- 4.70)<sup>(11)</sup>.

Le rôle du stress et des corticostéroïdes dans les processus douloureux chroniques, la FM, le syndrome du colon irritable et le syndrome de fatigue chronique est bien connu. Le rôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a fait l'objet de nombreuses

publications. Une étude a ainsi montré une baisse du taux de cortisol salivaire chez les malades atteints de FM comparés aux témoins<sup>(12)</sup>. Un déficit en hormone de croissance (GH) ou une résistance à la GH ont été observés dans respectivement 34.2% et 6.8% des 493 cas de FM analysés<sup>(13)</sup>.

Certaines infections sont parfois impliquées dans le déclenchement d'une FM. L'*Helicobacter pylori* a ainsi été parfois incriminé comme agent stimulant le système nerveux sympathique consécutivement à une inflammation gastrique chronique. Une étude turque a montré la fréquence plus élevée d'anticorps anti-Hp dans une population de 65 malades atteints de FM comparée à un groupe de 41 patients contrôles appariés<sup>(14)</sup>. Surprise ! Le taux de 25-OH D n'influence pas la FM<sup>(15)</sup>!

### ■ Un retentissement majeur sur la qualité de vie

Une étude présentée par Serge Perrot a évalué l'impact de la FM en France et en Allemagne à partir du suivi de 299 patients ambulatoires présentant une FM, âgés en moyenne de 54.2 ans, dont 81% de femmes. Le Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) moyen s'élevait à 53.3. Une FM modérée et sévère a été observée chez respectivement 33% et 44% des malades. La sévérité était corrélée à l'intensité de la douleur, au retentissement fonctionnel et aux troubles du sommeil et anxio-dépressifs. La FM était à l'origine d'un arrêt de travail dans 41% des cas<sup>(16)</sup>.

Une étude américaine portant sur 8186 malades atteints de FM et 10.087 témoins arthrosiques, suivis de 1974 à 2009, n'a pas montré d'excès de mortalité globale dans la FM, mais un risque accru de morts par suicide et par accidents<sup>(17)</sup>.

Une étude menée chez 107 patientes souffrant de FM a corrélé le nombre de points douloureux (le tender point count ou TPC) à la sévérité de la FM, à l'âge et à la durée des symptômes<sup>(18)</sup>.

### ■ Prise en charge médicamenteuse : peu de nouveautés

Plusieurs méta-analyses ont confirmé l'efficacité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline<sup>(19)</sup>, le minalcipran<sup>(20,21)</sup> et la duloxétine<sup>(22)</sup>, d'autres celle des anti-épileptiques<sup>(23)</sup>, la prégabaline<sup>(24)</sup> et la gabapentine. Les rares études comparatives de méthodologie acceptable ne permettent pas de distinguer le rapport bénéfice-risque de ces différents traitements<sup>(25,26)</sup>.

De nouveaux traitements font l'objet d'études préliminaires comme l'oxybate sodique<sup>(27)</sup>, les agonistes dopaminergiques, la naltrexone, des cannabinoïdes de synthèse, des antagonistes du NMDA, la flupirtine<sup>(28)</sup>, un antalgique non morphinique non anti-inflammatoire, le dolasétron<sup>(29)</sup>, un antagoniste du récepteur de la sérotonine, l'esreboxétine<sup>(30)</sup>, un inhibiteur hautement sélectif de la recapture de la noradrénaline, ou le tradozone<sup>(31)</sup>, un hypnotique<sup>(32,33)</sup>.

### ■ Mesures non pharmacologiques

Dans une étude portant sur 118 patients atteints de FM randomisés pour recevoir un traitement standard seul (a) ou associé à un Web-Enhanced Behavioral Self-Management program (WEB-SM) comprenant des principes de prise en charge cognitivo-comportementale (b), une amélioration significative de la douleur, des capacités fonctionnelles et de la sensation globale est rapportée chez les patients du groupe (b). Les techniques d'exercice physique et de relaxation ont été parmi les plus utilisées pendant la période de 6 mois<sup>(34)</sup>.

L'équipe montpelliéraine de Francis Blotman a confirmé dans une méta-analyse l'efficacité des exercices en aérobie dans la prise en charge multidisciplinaire des malades présentant une FM<sup>(35)</sup>.

Une étude randomisée a montré l'efficacité du tai-chi, à raison d'une séance



de 60 minutes 2 fois par semaine pendant 12 semaines, dans un groupe de 33 patients souffrant de FM comparé à un groupe recevant un traitement standard, sur le FIQ, critère principal d'évaluation, et sur les composantes physiques et psychiques du Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) <sup>(36)</sup>.

Une méta-analyse des traitements psychothérapeutiques de la FM, portant sur un total de 1396 malades, a conclu à un effet faible mais significatif sur la

douleur à court et à moyen terme, après un suivi de 7.4 mois, sur les troubles du sommeil et les symptômes dépressifs, sur l'état fonctionnel et le catastrophisme <sup>(37)</sup>. Les thérapies cognitivo-comportementales ont montré leur efficacité dans une méta-analyse récemment publiée et semblent supérieures aux traitements psychothérapeutiques à court-terme <sup>(38)</sup>.

Une méta-analyse de 7 études consacrées au traitement de la FM par l'acupuncture a objectivé un effet

analgésique modéré, mais insuffisant pour la recommander dans la prise en charge de la FM <sup>(39)</sup>.

Une méta-analyse de 4 études, dont 3 études randomisées contre placebo, consacrées au traitement homéopatique de la FM suggère une possible efficacité symptomatique de cette thérapie, qui reste à confirmer par des études incluant davantage de patients <sup>(40)</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et coll. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 ; 62 (5) : 600-10.
- Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J, et coll. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST). *Pain* 2010 ; 150 (2) : 250-6.
- Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia : disorder of pain processing. *J Neurosci Res* 2011 ; 89 (1) : 29-34.
- Harris RE. Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 (4) : R134.
- Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, et coll. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 2010 ; 149 (3) : 495-500.
- Haas L, Portela LV, Böhmer AE, et coll. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochem Res* 2010 ; 35 (5) : 830-4.
- McEwen BS, Kalia M. The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions. *Metabolism* 2010 ; 59 Suppl 1 : S9-15.
- Staud R. Is it all central sensitization ? Role of peripheral tissue nociception in chronic musculoskeletal pain. *Curr Rheumatol Rep* 2010 ; 12 (6) : 448-54.
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Candidate gene studies of fibromyalgia : a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010 (1 décembre).
- Stuifbergen AK, Phillips L, Carter P, et coll. Subjective and objective sleep difficulties in women with fibromyalgia syndrome. *J Am Acad Nurse Pract* 2010 ; 22 (10) : 548-56.
- Häuser W, Kosseva M, Uceyler N, et coll. Emotional, physical and sexual abuse in fibromyalgia syndrome - A systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 (18 août).
- Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, et coll. Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. *Int J Behav Med* 2010 ; 17 (3) : 223-33.
- Cuatrecasas G, Gonzalez MJ, Alegre C, et coll. High prevalence of growth hormone deficiency in severe fibromyalgia syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 (9) : 4331-7.
- Akkaya N, Akkaya S, Polat Y, et coll. Helicobacter pylori seropositivity in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2011 ; 30 (1) : 43-9.
- de Rezende Pena C, Grillo LP, das Chagas Medeiros MM. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2010 ; 16 (8) : 365-9.
- Perrot S, Winkelmann A, Dukes E, et coll. Characteristics of patients with fibromyalgia in France and Germany. *Int J Clin Pract* 2010 ; 64 (8) : 1100-8.
- Wolfe F, Hassett AL, Walitt B, et coll. Mortality in fibromyalgia : a study of 8,186 patients over thirty-five years. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 ; 63 (1) : 94-101.
- Salli A, Vilmaz H, Ugurlu H. The relationship between tender point count and disease severity in patients with primary fibromyalgia. *Rheumatol Inter* 2010 (30 juillet).
- Lee YC, Chen PP. A review of SSRIs and SNRIs in neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010 ; 11 (17) : 2813-25.
- Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, et coll. A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010 ; 37 (4) : 851-9.
- Geisser ME, Palmer RH, Gendreau RM, et coll. A Pooled Analysis of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of Milnacipran Monotherapy in the Treatment of Fibromyalgia. *Pain Pract* 2010 (19 juillet).
- Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine : a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010 ; 35 (3) : 294-303.
- Siler AC, Gardner H, Yanit K, et coll. Systematic Review of the Comparative Effectiveness of Antiepileptic Drugs for Fibromyalgia. *J Pain* 2010 (9 décembre).
- Boomershine CS. Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2010 (29 décembre).
- Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, et coll. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia. *Pain Pract* 2010 (28 décembre).
- Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2010 ; 11 (6) : 505-21.
- Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, et coll. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010 ; 37 (10) : 2156-66.
- Raffa RB, Pergolizzi Jr JV. The evolving understanding of the analgesic mechanism of action of flupirtine. *J Clin Pharm Ther* 2010 (28 novembre).
- Vergne-Salle P, Dufauget-Lombard C, Bonnet C, et coll. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dolasetron, a 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist, in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 2010 (29 octobre).
- Arnold LM, Chatamra K, Hirsch I, et coll. Safety and efficacy of esbexetine in patients with fibromyalgia : an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2010 ; 32 (9) : 1618-32.
- Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Molina-Barea R, et coll. Trazodone for the treatment of fibromyalgia : an open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet Disord* 2010 ; 11 : 204.
- Recla JM. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia : an update. *J Pain Res* 2010 ; 3 : 89-103.
- Ablin JN, Buskila D. Emerging therapies for fibromyalgia : an update. *Expert Opin Emerg Drugs Expert* 2010 ; 15 (3) : 521-33.
- Williams DA, Kuper D, Segar M, et coll. Internet-enhanced management of fibromyalgia : a randomized controlled trial. *Pain* 2010 ; 151 (3) : 694-702.
- Thomas EN, Blotman F. Aerobic exercise in fibromyalgia : a practical review. *Rheumatol Inter* 2010 ; 30 (9) : 1143-50.
- Wang C, Schmid CH, Rones R. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med* 2010 ; 363 (8) : 743-54.
- Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, et coll. Psychological treatments for fibromyalgia : a meta-analysis. *Pain* 2010 ; 151 (2) : 280-95.
- Bernardy K, Füber N, Köllner V, et coll. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2010 ; 37 (10) : 1991-2005.
- Langhorst J, Klose P, Musial F, et coll. Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome - a systematic review with a meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2010 ; 49 (4) : 778-88.
- Perry R, Terry R, Ernst E. A systematic review of homoeopathy for the treatment of fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2010 ; 29 (5) : 457-64.

# Douleur

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis

## ■ Messieurs les rhumatologues, soyez indulgents pour les femmes !

C'est en quelque sorte la conclusion que l'on pourrait tirer d'un éditorial signé R-M. Javier et coll. dans la *Revue du Rhumatisme*<sup>(1)</sup>.

Du point de vue épidémiologique, la nature est injuste puisque non seulement les femmes souffrent plus de pathologies ostéo-articulaires que les hommes, mais encore 80% des pathologies auto-immunes les concernent. Même constat accablant pour les douleurs chroniques en général et évidemment le syndrome fibromyalgique qui touche dans plus de 90% des cas le sexe féminin.

Comme le soulignent les auteurs, cette inégalité naturelle est plurifactorielle. Le seuil de la douleur chez la femme est plus bas que chez l'homme, la tolérance au stimulus intense moindre, les systèmes de contrôle des opioïdes endogènes moins opérants. Quant aux antalgiques, ils s'avèrent également moins efficaces chez la femme.

S'ajoute à ces données scientifiques une certaine inégalité du rôle de la femme dans la société, en effet obligée d'assumer vie professionnelle, vie de couple, vie de mère..., ce qui lui retire une certaine capacité de récupération.

## ■ Douleurs et arthrose

A contrario, c'est un article concernant les mécanismes inhérents à l'arthrose et paru dans le dernier numéro du journal *Pain* de 2009 qui a eu bien des retentissements en 2010. Tout commence

donc par un article écrit par A.S. Chappel et coll.<sup>(2)</sup> à propos de l'effet antalgique de la duloxétine chez les patients souffrant de gonarthrose.

Il s'agit d'une nouvelle étude randomisée en double aveugle d'une durée de 13 semaines (n = 231) qui démontre de façon claire l'efficacité d'un antidépresseur de nouvelle génération, la duloxétine, non seulement sur la douleur de l'arthrose mais aussi sur la fonction articulaire. Cette efficacité est observée en dehors même de tout effet antidépresseur puisque les malades présentant une co-morbidité d'ordre psychologique étaient écartés.

Ces résultats obligent à faire au moins 2 constats. La douleur de l'arthrose d'une part connaît certainement une origine centrale, d'autre part relèverait encore d'une composante neuropathique, laquelle expliquerait l'effet de l'antidépresseur, connu pour son effet antalgique dans les douleurs dites neuropathiques.

Pour S. Perrot, rédacteur de l'éditorial<sup>(3)</sup> qui accompagne cet article, la douleur de l'arthrose relèverait donc d'un véritable concept faisant effectivement intervenir des processus centraux impliquant à la fois une sensibilité à la douleur et un défaut d'inhibition de cette dernière. Et S. Perrot de se poser la question : devant de tels résultats, ne faudrait-il pas désormais parler de PMADS (Pain Modifying Analgesic Drugs) pour traiter l'arthrose par analogie avec les DMARD dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ?

Toujours à propos de l'arthrose et de la douleur, signalons le travail de Blanco et coll. présenté au congrès de l'ACR 2010<sup>(4)</sup>. Il s'agit d'une étude longitudinale effectuée sous forme de questionnaires chez 423 patients âgés en moyenne de 79 ans et dont 64% appartiennent au sexe féminin. Les auteurs ont pu analyser les réponses positives de 270 patients dont 55% de femmes. Se plaignent de douleurs chroniques 64% d'entre elles. Il ressort de ce travail que l'obésité est un facteur de risque de survenue de douleurs chroniques corrélé au diabète ou à l'arthrose, la fréquence de l'arthrose étant dominante.

## ■ Fibromyalgie et génétique

Comme les années précédentes, la fibromyalgie reste une maladie vedette par le nombre de publications. Au dernier congrès de la Société Française d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (SFETD) qui s'est déroulé en Novembre 2010 à Marseille, S. Perrot a fait une mise au point<sup>(5)</sup> quant à la relation entre fibromyalgie et facteurs génétiques.

Les premières publications faisant évoquer une prédisposition génétique datent de 1989 (Pellegrino et coll.) puis de 1992 (Stromgren et coll.). Selon la seconde, des personnes souffrant de syndrome fibromyalgique appartiennent à l'entourage proche de 2 patients sur 3. Des études plus récentes évoquent une co-agrégation familiale importante

associée à des troubles dépressifs. D'autres travaux montrent une affinité particulière entre fibromyalgie et syndrome dysfonctionnel comme la colopathie ou le syndrome de stress post-traumatique avec des facteurs familiaux qui multiplient ce risque par 2 et 2.5.

La grande question qui reste posée est : existe-t-il un marqueur génétique pour la fibromyalgie ? La réponse reste encore hypothétique. L'éventuelle association entre HLADR4 et fibromyalgie suggérée en 1986 par Burd n'est pas confirmée. Plusieurs polymorphismes des médiateurs de la douleur ont été analysés par nombre d'auteurs. Ont ainsi par exemple été évoquées sans confirmation ultérieure une modification génotypique d'un transporteur de la sérotonine ou une mutation de la catéchol-méthyl-transférase (COMT). Certaines études en cours recherchent des mutations des récepteurs dopaminergiques favorisant l'allodynie ou des récepteurs opioïdes.

La conclusion de S. Perrot est que la fibromyalgie serait bien une maladie à part dans le groupe des affections douloureuses chroniques avec des facteurs génétiques pouvant modifier la réponse des patients aux traitements antalgiques.

### ■ La fibromyalgie et l'HAS

La Haute Autorité de Santé a publié au cours de l'année 2010 un rapport d'orientation intitulé « *Syndrome fibromyalgique de l'adulte* ». L'objectif de ce travail était « la rédaction de recommandations sur la prise en charge médicale de la fibromyalgie en tenant compte des conclusions de l'Académie Nationale de Médecine avec ANM publiée en janvier 2007 ». Ce rapport fort détaillé pour certains points, à peine survolé pour d'autres, tient en 124 pages. Il est accessible par internet depuis le mois d'Octobre dernier. Les associations de patients fibromyal-

giques ont relu le texte et corrigé certaines affirmations.

Profitons de ce travail pour rappeler que de nouveaux critères ont été proposés par l'ACR en 2010, abandonnant quelque peu le repérage manuel des points douloureux au profit d'une auto-évaluation par le patient qui doit certes préciser s'il existe des sites douloureux mais aussi des symptômes associés comme de la fatigue, des troubles du sommeil ou des symptômes cognitifs, et ce selon un score de sévérité.

L'HAS reprend donc ces critères de l'ACR 2010 pour redéfinir le syndrome fibromyalgique. L'évaluation de la prévalence de la fibromyalgie dans la population générale est estimée à 2.2%. Le médecin généraliste prescrit un traitement dans 80% des cas et le rhumatologue interviendrait chez environ 15% des patients. Il est reconnu que les femmes sont bien concernées dans près de 90% des cas, âgées de moins de 60 ans dans aussi 90% des cas, de moins de 34 ans pour 10% d'entre elles, mais le pic de fréquence se situe entre 45 et 55 ans. L'HAS précise que les troubles dépressifs seraient au premier rang des symptômes associés à la fibromyalgie, soit dans près de 60% des cas, chiffre quelque peu contradictoire par rapport à une littérature qui en retrouve environ 30%. Elle évoque un contexte social, une évolution du statut de la femme et de son rôle dans la société qui serait à l'origine du développement de cette pathologie. Le document est très peu précis quant aux mécanismes physiopathologiques.

Il n'est pas possible de préciser le coût de la prise en charge de la fibromyalgie en raison du caractère pluridisciplinaire, de l'absence de codage, de l'absence de statut reconnu de la pathologie en question. L'organisme considère que l'éducation thérapeutique est un élément incontournable de la prise en charge de la pathologie. Quant au

traitement pharmacologique, si l'HAS reconnaît que le syndrome fibromyalgique fait l'objet d'un nombre considérable de tentatives thérapeutiques, les résultats restent incertains et non confirmés en regard d'un indéniable risque iatrogène.

Les classes thérapeutiques les plus souvent prescrites par les rhumatologues sont les antalgiques dans plus de 50% des cas, les antidépresseurs chez 1 patient sur 3, les anti-épileptiques chez 1 malade sur 4.

Les anxiolytiques hypnotiques représentent environ 7% des prescriptions. L'association antalgique et antidépresseur est la bithérapie la plus fréquente.

Et le rapport de conclure que les patients souffrant de fibromyalgie existent bien, qu'ils expriment une plainte claire. Ils demandent que leur souffrance soit entendue et recherchent une aide pour y faire face. Citons pour terminer « l'approche fondée sur des principes de participation du patient aux décisions qui le concernent, de gradation des interventions en fonction de l'impact des symptômes sur l'accomplissement des activités de la vie quotidienne et des bénéfices observés du traitement proposé qui sera de nature à éviter la dépendance et le mauvais usage des médicaments prescrits, la sous-estimation d'une éventuelle maladie psychiatrique associée ou non traitée, la réalisation d'investigations non nécessaires et des interventions médicamenteuses ou non médicamenteuses multiples, redondantes et d'efficacité non démontrée ».

### ■ Lombalgie chronique et douleur neuropathique

Cette question s'est à nouveau posée au cours de l'année 2010. Elle a reçu une réponse claire grâce à l'équipe d'Ambroise Paré menée par N. Attal et coll<sup>(6)</sup>.

Ces auteurs ont présenté au Congrès Mondial de l'International Association

for the Study of Pain (IASP) de Montréal en Août dernier un travail sur l'éventuelle composante neuropathique de la lombalgie. Les conclusions confortent l'absence de composante neuropathique tant que la lombalgie reste isolée sans irradiation et de justification à traiter la lombalgie par des anti-dépresseurs ou des anti-épileptiques. En revanche, dès que cette lombalgie irradie vers le membre inférieur, la question se pose : plus la douleur descend, plus la composante neuropathique est possible.

### ■ Lombalgies ? Penser aux sacro-iliaques !

Lors de ce même congrès de l'IASP, A.J. Avila et coll. ont rappelé que 15% à 25% des lombalgies chroniques correspondent en fait à des douleurs d'origine sacro-iliaque<sup>(7)</sup>. Ainsi une lombalgie associée à des douleurs fessières doit faire penser à la souffrance de cette région d'autant plus que les traitements proposés se heurtent à un échec.

### ■ Une prothèse douloureuse n'est pas toujours chirurgicale...

Au genou en particulier. C'est en quelque sorte la conclusion que l'on peut tirer d'une étude<sup>(8)</sup> également présentée au Congrès Mondial de la Douleur à Montréal par l'équipe de J.M.

Wattier et coll. Une douleur neuropathique pré-opératoire peut faire courir le risque d'une douleur neuropathique post-opératoire persistante. Il en est ainsi à 3 et 6 mois dans respectivement 29.6% et 20.4% des cas. Le traitement reste évidemment médical et relève des thérapeutiques habituelles de ce type de douleur neuropathique et ne met pas en cause la prothèse elle-même.

### ■ La musique adoucit la douleur

L'année 2010 aura été l'année de la musicothérapie présentée pour son effet antalgique lors de différents congrès à l'étranger (congrès IASP à Montréal) comme en France (congrès de la SFETD à Marseille)<sup>(9)</sup>. Un nom commun à ces travaux : S. Guétin qui a mis au point un logiciel spécifique permettant aux soignants de proposer une séance de musicothérapie de 20 minutes en fonction des goûts musicaux des patients pour les soulager de leurs douleurs. Ce même logiciel est aussi proposé aux malades qui suivent leur cure thermale. Les résultats sont donc favorables et à découvrir sur le site de musicothérapie par internet.

### ■ Sophrologie et douleurs chroniques

C'est au cours de ce même congrès de la SFETD en Novembre 2010 qu'une équipe de Bayonne a démontré qu'il

suffisait de 5 séances de sophrologie pour soulager des patients douloureux chroniques<sup>(10)</sup>. Patients évidemment invités à recommencer leurs séances régulièrement chez eux. Cette méthode a été proposée à 43 malades durant l'année 2009, 68% déclarent un bénéfice principalement de détente puis de diminution de l'anxiété et un certain recul vis-à-vis de la douleur. Résultats certes partiels mais encourageants qui doivent inciter les rhumatologues à multiplier ce type de prise en charge afin d'éviter les déceptions dues au traitement médicamenteux dans la douleur chronique.

### ■ Les recommandations de Limoges en 2010

L'équipe du CEDR (Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie) sous l'égide de P. Vergne-Salle a réactualisé les célèbres recommandations de Limoges qui nous étaient proposées en 1999. Le texte est en cours de publication, donc pas encore accessible, mais les Recommandations 2010 seront présentées lors de la « Journée de Printemps » du CEDR, le 18 Mars 2011 et pendant le congrès de Novembre 2011 de la SFETD à Paris. Congrès fort instructif et ouvert à tous les rhumatologues... ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Javier R-M, Perrot S. Les hommes et les femmes sont-ils différents face à la douleur ? Quel impact pour la pratique du rhumatologue ? *Rev Rhum* 2010 ; 77 : 227-9.
- 2- Chappelle AS, Ossanna MJ, Liu, et coll. Duloxetine centrally acting analgesic in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain. A 13-week randomized placebo-controlled trial. *Pain* 2009 ; 146 : 253-60.
- 3- Perrot S. Should we switch from analgesics to the concept of « Pain Modifying Analgesic Drugs (PMAD) » in osteoarthritis and rheumatic chronic pain conditions ? *Pain* 2009 ; 146 : 229-30.
- 4- Blanco I, Lipton RB, Putterman C, Derby CA. Chronic pain associated with obesity in the elderly is in part explained by the presence of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 (10) : 939.
- 5- Perrot S. Quels déterminants génétiques dans la fibromyalgie ? *Douleurs* 2010 ; 115 : A16-A18 (RC2).
- 6- Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic component of chronic low back pain. IASP (International Association for the Study of Pain) 13th World Congress of Pain : PW101.
- 7- Avila AJ, Restrepo CE, Arvantaj A, Avila MJ, Faclier G. A comparative prospective cohort of conventional radiofrequency (RF) versus cooled RF « synergy » as a treatment of sacroiliac joint complex pain syndrome. IASP (International Association for the Study of Pain) 13th World Congress of Pain : PH398.
- 8- Wattier JM, Tiffreau V, Gougeon F, Legout V, Lebuffe G. Predictive factors of neuropathic pain features after total knee arthroplasty. IASP (International Association for the Study of Pain) 13th World Congress of Pain : PM052.
- 9- Guétin S, Graber-Duvernay B, Thomas T, et coll. Effet de la musicothérapie sur les douleurs chroniques des patients fibromyalgiques en milieu thermal. *Douleurs* 2010 ; 115 : A48-A75 (TO66).
- 10- Urrutia MC, Petoteguy M, David L, et coll. Sophrologie et douleur chronique : que penser d'une initiation structurée en 5 séances ? *Douleurs* 2010 ; 115 : A48-A75 (TO75).



# Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

## Le 9<sup>ème</sup> Congrès de la FRIF

Automobile Club de France/Paris

### Emotion et innovations...

**P**our son 9<sup>ème</sup> Congrès, la Fédération de Rhumatologie d'Ile de France, n'a pas failli à sa tradition. L'Automobile Club de France est particulièrement apprécié de tous. L'éclectisme de son programme tout autant.

L'affluence à ce Congrès se confirme d'année en année. Nous étions plus de 400 participants, non seulement d'Ile de France mais aussi d'autres régions et même de l'étranger.

Ce Congrès a été endeuillé par le décès du Docteur France Lecoq d'André, vice-présidente de la FRIF, qui a largement contribué à l'élaboration de ce programme. Un hommage solennel lui a été rendu le samedi midi (à lire page suivante).

Ce Congrès a bénéficié du parrainage de la Société Française de Rhumatologie ainsi que du Haut Patronage de la Ministre de la Santé, Roselyne Bachelot Narquin. Il a également eu l'agrément du Conseil National de Formation Médicale Continue pour la validation des points de FMC (par délégation de l'Amicale des Rhumatologues des Hauts de Seine).

L'amphithéâtre à certains moments était trop petit pour contenir tous les confrères.

Le Programme couvrait une grande partie de la pathologie rhumatologique. Certes l'ostéoporose, les maladies inflammatoires et l'arthrose étaient à l'honneur avec de nombreuses interventions mais aussi le Sapho, l'algodystrophie, la dysplasie fibreuse et le traitement des tendinites. La session orthopédie était consacrée aux nouvelles techniques de chirurgie discale et à la chirurgie de l'avant-pied.



P.H. Benamou,  
Président de la FRIF



Ch. Roux



Y. Allanore



E. Pertuiset



Y. Degueurce



RM. Flipo



B. Morand



Ch. Charousset



L. Bellaïche



S. Poireaudeau



L. Arabian



Th. Bardin



M. Clemençon



M. Lequesne



A. Chevrot



H. Bard



E. Maheu



F. Berenbaum



X. Grapton



Ph. Orcel



B. Cortet



Dans l'amphithéâtre la session imagerie a porté sur le diagnostic d'une coxarthrose. Elle a été suivie d'un QUIZ sur les pathologies rhumatismales.

Il y a eu deux ateliers interactifs simultanés, l'un sur l'échographie dans la PR et l'autre sur les AASAL.

Le Président du Syndicat National des Médecins Rhumatologues (SNMR), a fait le bilan de son action.

Le Congrès s'est terminé par une Conférence magistrale sur le développement de la « patamédecine » en ville et à l'hôpital.

Les orateurs étaient parmi les plus brillants de la sphère rhumatologique. Je ne ferai que citer leurs noms par ordre chronologique sinon je risquerais de déborder cet éditorial : Pr. C. Roux, Pr. R.M. Flipo, Pr. Y. Allanore, Dr. E. Pertuiset, Dr. L. Bellaiche, Dr. C. Charousset, Pr. S. Poiraudau, Pr. T. Bardin, Pr. M. Lequesne, Pr. A. Chevrot, Dr. E. Maheu, Pr. F. Berenbaum, Pr. Ph. Orcel, Pr. B. Cortet, Pr. B. Fautrel, Dr. G. Hayem, Pr. M. Breban, Pr. M. Soubrier, Dr. C. Cormier, Dr. Hilliquin, Dr. B. Moura, Pr. J. Allain, Dr. G. Rougereau, Dr. V. Diebolt, Pr. M.F. Kahn.

Le dîner de clôture a eu son affluence habituelle toujours face à un spectacle illuminé des monuments de Paris

Je remercie le Docteur Jacques Halimi et JBH Santé pour l'organisation logistique de ce Congrès.

Je remercie également les 24 Sociétés pharmaceutiques et de matériel (dont 4 major sponsors) qui ont permis de proposer (gratuitement), cet évènement annuel de la rhumatologie.

Avec tous les membres de la Fédération de Rhumatologie d'Ile de France, je vous dis merci et vous donne rendez-vous au 10<sup>ème</sup> Congrès en février 2012.

Dr Paul Hubert BENAMOU, Président de la FRIF

par PH. Benamou

## Hommage

FRIF :  
Samedi 5 février 2011

Chers Collègues, chers Amis,

France Lecoq d'André est décédée le 10 janvier 2011, en pleine activité.

Présidente de l'APR qu'elle avait créée en 1986, elle avait décidé de réintégrer la FRIF, lors de mon élection en avril 2002.

Elle avait une activité libérale et hospitalière riche et exemplaire. En 2002, le Doyen Daniel Bontoux lui avait remis les insignes de l'ordre National de Chevalier de la Légion d'Honneur dans la Salle Capitulaire de l'Hôpital Cochin où j'avais eu l'honneur d'être convié.

Elle était administrateur de la SFR et du CFMR. Elle coordonnait le réseau de rhumatologues RHEVER.

Au sein de l'APR, elle avait une activité considérable et malgré sa maladie elle avait tenu à participer à l'AG en décembre dernier. Elle fût Vice Présidente du dernier Congrès Français de Rhumatologie à Paris au mois de décembre. Elle fut le premier rhumatologue libéral à accéder à cet honneur. Après tout le travail de préparation, elle a tenu à assister au Congrès avec un courage et une dignité admirables.

Ce fut une grande dame...Nous ne l'oublierons pas

La FRIF présente toutes ses condoléances à son époux Daniel, à ses filles Carole et Constance, à ses gendres et à ses petits enfants.

Je vous demande de vous lever et d'observer quelques instants de silence en souvenir de France

MERCI



F. Simon



B. Fautrel



G. Hayem



P. Khalifa



M. Breban



M. Soubrier



B. Verlhac



C. Cormier



P. Hilliquin



B. Moura



F. Schoux



G. Rougereau



J. Allain



V. Diebolt



MF. Kahn