

# RéfleXions

## Rhumatologiques

136

février  
2011  
Tome 15



### Inflammatoire

Les syndromes auto-inflammatoires :  
un exemple de complémentarité  
entre rhumatologues pédiatriques  
et adultes



### Maladies systémiques

Le syndrome "IgG4" :  
un nouveau syndrome pouvant simuler  
un syndrome de Sjögren  
ou une sarcoïdose



### Podologie

Chirurgie de l'avant-pied inflammatoire

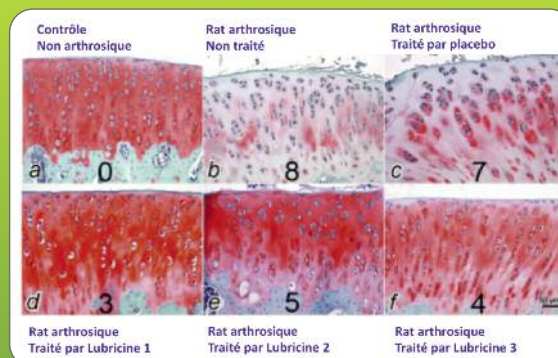


### Congrès

Premier Congrès Asie-Pacifique  
sur l'ostéoporose  
Singapour : 10-13 december 2010

## Dossier

# Arthrose actualité 2011



Coordination scientifique :  
Jérémie Sellam



## Un dossier spécial "arthrose" ?

En 2011, les nouveautés dans le domaine de l'arthrose ne sont pas rares tant au plan physiopathologique, clinique que thérapeutique. Il ne s'agit donc résolument plus d'une "simple usure" du cartilage.

Ce dossier se voudra proche de la pratique et vous démontrera, je l'espère, que l'arthrose est une pathologie qui "bouge" !

Tout d'abord, Emmanuel Maheu, qui a une grande expérience de l'arthrose digitale au sein de sa pratique clinique mais également dans le cadre de l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI), nous fera part des dernières avancées faites dans cette affection. L'arthrose digitale est-elle une maladie métabolique ? Quelle est l'évolution naturelle clinique et radiographique de cette atteinte ? Quel est l'apport de l'échographie ? Un focus portera sur l'arthrose digitale érosive : en quoi l'arthrose érosive est-elle une maladie sévère et invalidante ? Quels en sont les facteurs de risque ?

La suite de ce dossier se voudra centrée sur la thérapeutique. Les données récentes relatives aux anti-arthrosiques d'action lente seront présentées. Nous pourrions ainsi constater que la polémique concernant cette classe de médicaments n'est pas terminée avec des résultats encourageants (chondroïtine sulfate dans l'arthrose digitale, effet structural), mais également avec de moins bonnes nouvelles (essai négatif avec la glucosamine dans la lombalgie, résultats d'une méta-analyse).

Dans le dernier article, nous vous ferons part des nouveautés sur des traitements (médicamenteux ou non) déjà disponibles tel que les coxib, le lavage articulaire et la crénothérapie. Ce qui vous sera présenté pourra donc avoir un réel impact sur votre pratique actuelle. Les traitements à venir ne seront pas non plus en reste avec des résultats intéressants concernant les thérapies ciblées tels que les anti-TNF ou anti-NGF ainsi que des données originales sur la lubrification, qui sera peut être un jour la viscosupplémentation du futur.

Bonne lecture et bienvenue dans le monde passionnant de l'arthrose !

## Bulletin d'abonnement

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

## Réflexions Rhumatologiques

► Déductible de vos frais professionnels



## Créditez votre FMC : Abonnez-vous

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

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

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

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 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 :

## 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	Jérémy SELLAM, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Philippe DUPONT, Paris	Elizabeth SOLAU-GERVAIS, Poitiers
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pierre KHALIFA, Paris	Eric THOMAS, Montpellier
Hervé de LABAREYRE, Les Lilas	Eric TOUSSIROT, Besançon
Françoise LAROCHE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris
Véra LEMAIRE, Paris	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
Thierry LEQUERRÉ, Rouen	
Marc MARTY, Créteil	

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

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
E-mail : la@jbhsante.fr  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL  
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 : Un dossier spécial "arthrose" ? ————— Jérémie Sellam

## DOSSIER

### ARTHROSE ACTUALITÉ 2011

- 8 Arthrose digitale : un nouveau visage et un éclairage différent de l'arthrose en général ————— Emmanuel Maheu
- 13 Les anti-arthrosiques d'action lente : quoi de neuf ? ————— Jérémie Sellam
- 15 Actualités et perspectives thérapeutiques dans l'arthrose ————— Jérémie Sellam

## INFLAMMATOIRE

- 21 Les syndromes auto-inflammatoires : un exemple de complémentarité entre rhumatologues pédiatriques et adultes ————— Séverine Guillaume-Czitrom

## MALADIES SYSTÉMIQUES

- 26 Le syndrome "IgG4" : Un nouveau syndrome pouvant simuler un syndrome de Sjögren ou une sarcoïdose ————— Jean-Marie Berthelot

## PODOLOGIE

- 29 Chirurgie de l'avant-pied inflammatoire ————— J-L R. Uchan, B. Daum

## CONGRÈS

- 34 Premier Congrès Asie-Pacifique sur l'ostéoporose Singapour : 10-13 decembre 2010 ————— Patrick Sichère

## REVUE DE PRESSE

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

- 39 Kiosque ————— Vera Lemaire

## 3 ABONNEMENT

## 42 RENCONTRES...

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

**1** Parmi les informations récentes suivantes concernant l'arthrose digitale, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- L'association entre obésité et risque de développer une arthrose digitale confère à cette localisation les caractéristiques d'une affection métabolique ;
- ☐ B- Le caractère érosif de l'arthrose digitale n'en modifie pas l'impact fonctionnel ;
- ☐ C- L'échographie paraît constituer un outil intéressant dans l'évaluation de l'arthrose digitale ;
- ☐ D- L'inflammation synoviale semble associée au caractère érosif de l'arthrose digitale ;
- ☐ E- La progression radiologique de l'arthrose digitale paraît rapide.

**2** Parmi les informations récentes suivantes concernant les anti-arthrosiques d'action lente, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- Un essai randomisé versus placebo récent conclut à l'efficacité clinique de la chondroïtine sulfate 4 et 6 dans l'arthrose digitale ;
- ☐ B- L'efficacité clinique de la glucosamine sulfate dans la lombalgie chronique dégénérative permet d'envisager sa prescription dans cette indication ;
- ☐ C- L'efficacité structurale de certains anti-arthrosiques d'action lente dans la gonarthrose ou la coxarthrose est établie mais sa pertinence reste à démontrer ;
- ☐ D- Une méta-analyse récente dite en réseau conclut à l'absence d'efficacité clinique et structurale de la glucosamine ou de la chondroïtine mais sa méthodologie demeure controversée.

**3** Parmi les informations récentes suivantes concernant les traitements de l'arthrose, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- La comparaison du celecoxib et de l'association diclofénac-oméprazole chez des patients atteints d'arthrose montre l'absence de différence entre les 2 thérapeutiques en terme de toxicité digestive.
- ☐ B- La supplémentation vitaminique D exerce un effet structural sur la gonarthrose.
- ☐ C- Une méta-analyse récente des essais versus placebo conclut à l'absence d'efficacité du lavage articulaire dans la gonarthrose.
- ☐ D- Une étude contrôlée publiée en 2010 objective l'effet bénéfique de la crénothérapie dans la gonarthrose.
- ☐ E- La chirurgie de l'obésité s'avère bénéfique sur la douleur et la fonction des gonarthrosiques obèses.
- ☐ F- L'innocuité de l'anticorps monoclonal tanezumab constitue un des principaux acquis des premiers résultats de son évaluation dans la gonarthrose.
- ☐ G- Les AINS donneurs d'acide nitrique et la lubricine représentent des pistes à investiguer plus avant.

# Arthrose digitale : un nouveau visage et un éclairage différent de l'arthrose en général

EMMANUEL MAHEU

Praticien attaché, Service de Rhumatologie du Pr. Berenbaum, Hôpital Saint-Antoine 75012 - et cabinet Paris 11)

## résumé

Les relations unissant obésité et risque de développer une arthrose digitale et les constatations échographiques confèrent à cette localisation de l'arthrose les caractères d'une maladie métabolique à forte composante inflammatoire, de nature à éclairer d'une façon plus générale la pathogénie du processus arthrosique. La forme érosive, pour le moment de définition purement radiologique, paraît associée, même après ajustement avec les facteurs confondants, à un plus important retentissement fonctionnel et esthétique. L'apport de l'échographie s'annonce intéressant, tant en terme de sensibilité que de capacité à identifier des phénotypes érosifs et inflammatoires qui relèvent possiblement de thérapeutiques plus ciblées, et même d'aide au suivi des patients traités. Restent à identifier, à travers des études longitudinales de longue durée de cohortes, les facteurs de mauvais pronostic et les malades à traiter plus précocement et énergiquement pour éviter les conséquences d'une maladie progressive, invalidante et altérant de façon significative la qualité de vie et l'image de soi.

## mots-clés

Arthrose digitale  
Arthrose érosive  
Pathogénie  
Echographie

Ces dernières années ont vu l'arthrose digitale devenir un sujet d'étude porteur. De nombreux travaux cliniques, d'imagerie ou sur les marqueurs biologiques ont été publiés, apportant des informations nouvelles et passionnantes sur cette maladie fréquente mais jusqu'à présent considérée comme banale, et peu étudiée. Certaines données issues de la recherche dans l'arthrose digitale viennent même fournir des éclairages nouveaux sur l'arthrose en général, sa pathogénie et les différents phénotypes identifiables. Florilège.

## L'arthrose une maladie métabolique ? Il existe une association entre surpoids et risque de développer une arthrose digitale

L'équipe de M. Kloppenburg sous la plume de E. Yusuf a récemment publié une revue systématique des études ayant évalué une relation éventuelle entre surpoids, obésité et arthrose digitale<sup>(1)</sup>. Sur 25 articles identifiés au terme d'une recherche systématique dans la littérature, 15 études ont été considérées comme de qualité suffisante pour être retenues, parmi lesquelles 1 cohorte, 2 études cas-témoin et 7 études transversales ont montré une association entre surpoids et arthrose digitale. Si l'on ne tient compte que des 3 travaux de qualité supérieure conduits selon un schéma expérimental rigoureux (1 cohorte et 2 études cas-témoin) montrant cette association positive, le niveau d'évidence entre surpoids et risque de développer une arthrose digitale est modéré, mais réel avec une multiplication approximée du risque de 1.9. Cette association est évidemment d'autant plus curieuse que les articulations digitales ne sont pas portantes, ce qui suggère une relation de nature métabolique entre ce surpoids/cette obésité et l'arthrose digitale. C'est donc par l'intermédiaire du tissu gras et des adipokines qu'il produit que pourrait s'établir cette relation<sup>(2)</sup>.

Rappelons pour mémoire, l'association évoquée voilà 3 ans par Dahaghin et coll.<sup>(3)</sup> entre surpoids et certains facteurs métaboliques qui pourraient se surajouter à celui-ci. Ainsi, dans leur échantillon (3 585 sujets - Rotterdam), la coexistence d'un surpoids, d'un diabète et d'une hypertension était associée à une prévalence nettement plus élevée d'arthrose digitale (odds ratio : 2.3 ; IC95% = 1.3-3.9), surtout dans le groupe le moins âgé (55-62 ans).



## L'arthrose digitale érosive : une maladie fréquente et vraiment invalidante

Plusieurs articles sont parus ces derniers mois sur l'arthrose digitale érosive. Il s'agit pour le moment d'un type d'arthrose dont la définition est uniquement radiologique, se distinguant par l'existence d'érosions radiologiques siégeant aux articulations interphalangiennes. Ces érosions, contrairement à celles observées dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), se localisent au centre et non aux marges articulaires. Elles se traduisent par un enfoncement, puis un effondrement de la plaque osseuse sous-chondrale, souvent accompagné de géodes, et suivi d'une phase d'importants remaniements ostéo-articulaires.

Verbruggen <sup>(4)</sup> a proposé un système de cotation radiographique de cette arthrose. Le débat demeure ouvert sur le fait de savoir s'il s'agit d'un phénotype particulier ou d'un moment évolutif de l'arthrose digitale (ce qui signifierait que toutes ou quasiment toutes les arthroses digitales passent, au moins pour certaines articulations, par cette étape). A cet égard, la prévalence de l'arthrose érosive varie selon les équipes, ce qui signifie qu'il existe une grande variabilité inter-observateur dans la cotation de ces érosions ostéo-articulaires (y compris quand le score de Verbruggen est employé) et des différences de définition.

Les Hollandais font état d'une prévalence de 18% dans leur population de patients porteurs d'arthrose en différents sites (42 malades sur 236 ayant au moins 2 articulations érosives) <sup>(5)</sup>. L'équipe belge de R. Wittoek incluant 270 patients en identifie 167 comme ayant une arthrose érosive, soit 62% en utilisant la même définition <sup>(6)</sup>. Avec cette même définition, notre équipe a classé 71/142 patients se présentant à la consultation spécialisée comme « érosifs », soit un taux de 50% <sup>(7)</sup>.

L'arthrose digitale semble avoir un impact beaucoup plus important sur les patients quand elle est érosive. Bijsterbosch et coll. <sup>(5)</sup> ont confronté 42 cas d'atteinte érosive et 194 de forme non érosive et observé que les premiers étaient caractérisés par des douleurs (scores AUSCAN et Michigan Hand Questionnaire MHQ) et nombre d'articulations douloureuses plus intenses, une gêne fonctionnelle (AUSCAN et MHQ) et une diminution de la mobilité plus importantes, et une gêne esthétique (MHQ) plus marquée. Pour cette équipe, la plus grande sévérité clinique serait essentiellement due au caractère nodal de cette arthrose.

Wittoek et coll. <sup>(6)</sup> ont également comparé arthrose érosive (n = 176), arthrose non érosive (n = 103), rhumatisme inflammatoire (PR ou rhumatisme psoriasique ; n = 79) à faible activité (DAS < 3.2) et contrôles (n = 44). Les scores de douleur et de gêne fonctionnelle (FIHOA/indice de Dreiser et AUSCAN) étaient

plus élevés dans le 1<sup>er</sup> de ces groupes que dans les 3 autres malgré une prise d'analgésiques plus importante, et ce même après ajustement pour les facteurs confondant potentiels (âge, sexe, IMC, ancienneté de la maladie et nombre d'articulations touchées). Deux facteurs influençaient la gêne fonctionnelle : le sexe et le nombre d'articulations dégradées.

Notre équipe <sup>(7)</sup> a effectué la même comparaison (arthrose érosive : n = 71 ; non érosive : n = 71). En analyse univariée, les facteurs associés à l'existence d'une arthrose érosive étaient un âge plus élevé, un tabagisme, une durée d'évolution des symptômes plus longue, une raideur matinale plus durable, un plus grand nombre d'articulations radiologiquement touchées et de nodosités, un plus haut niveau de gêne esthétique et de handicap fonctionnel (FIHOA). En analyse multivariée, les facteurs indépendants significativement associés à l'arthrose érosive étaient la durée des symptômes (p = 0.0007), le nombre d'articulations radiologiquement touchées (p = 0.005), l'importance de la gêne esthétique (p = 0.02) et le tabagisme ancien ou actuel (p = 0.04).

Un autre travail de Bijsterbosch et coll. <sup>(8)</sup> dans la population citée plus haut nous apprend que l'évolution érosive de l'arthrose digitale serait influencée par des facteurs associés au patient lui-même, à l'hérédité familiale (plus d'évolution érosive chez un relatif d'un patient érosif) et à un niveau de symptômes plus important (douleur globale et à la pression articulaire, présence d'une nodosité et d'un pincement articulaire plus marqué).

## Ce que nous apprend l'échographie dans l'arthrose digitale

L'échographie connaît un développement rapide dans l'exploration des articulations arthrosiques des mains. Elle semble désormais plus sensible que la radiographie conventionnelle pour identifier les érosions et les ostéophytes et permet, de plus, de détecter les signes d'inflammation articulaire, d'épaississement synovial, d'épanchement et d'hyper-vascularisation par signal power Doppler, synonyme d'inflammation active. Une étude récente <sup>(9)</sup> menée chez 22 patients (660 articulations évaluées) ayant une arthrose érosive a respectivement montré des érosions dans 35% et 17% des cas et des ostéophytes chez 55% et 47% des malades en ultrasonographie (US) et en radiographie standard. A noter encore un épaississement synovial chez 19 des 22 patients, touchant 24% des articulations examinées, un épanchement dans 18% des cas et un hypersignal en power Doppler de 22% des articulations évaluées. La conclusion de cet article est que l'échographie est plus sensible que la radiographie conventionnelle et qu'elle montre que la majorité des malades présentant une arthrose érosive ont une maladie « inflammatoire ».

Mancarella et coll.<sup>(10)</sup> ont comparé en échographie avec signal power Doppler et en radiographie standard (scores de Kellgren et de Kallman) les dommages structuraux des métacarpophalangiennes, des interphalangiennes proximales et distales (14 articulations) de chaque main chez 25 patients souffrant d'une arthrose symptomatique ventilés en 13 érosifs et 12 non-érosifs et 10 contrôles sans douleur ni pathologie des mains, appariés pour le sexe et l'âge. Les scores radiographiques et échographiques étaient plus importants chez les arthrosiques que chez les témoins. Parmi les arthrosiques, les scores étaient plus sévères en cas d'arthrose érosive. La relation US vs radiographie fonctionne dans les 2 sens : en présence d'érosions radiographiques, le nombre d'articulations renvoyant un signal Doppler en échographie était plus élevé ; en cas d'épaississement synovial ou de diminution de l'épaisseur du cartilage en échographie, les scores radiographiques s'avéraient plus sévères.

L'équipe de Wittoek a aussi comparé les performances de la radiographie standard et de l'échographie pour détecter les érosions chez des malades érosifs et non érosifs<sup>(11)</sup>. L'échographie a détecté 94% des érosions vues sur les clichés standard et 45 articulations érosives supplémentaires chez les patients érosifs. Ils ont aussi observé plus de synovites dans l'arthrose érosive ( $p = 0.04$ ), mais la fréquence de l'épanchement et d'un signal Power Doppler était la même dans les 2 groupes. Ils concluent que des signes inflammatoires sont observables à tous les stades de l'arthrose digitale, érosive ou non.

La même équipe a comparé les performances de l'échographie et d'images obtenues en IRM (0.3 T) pour identifier érosions, ostéophytes et synovite<sup>(12)</sup>. Les auteurs ont constaté une bonne corrélation entre les 2 techniques pour les érosions (78%), les ostéophytes (76%) et la synovite (87%). Un fort pourcentage de modifications inflammatoires a été observé dans l'arthrose érosive. La radiographie standard s'est montrée là encore moins performante pour identifier les érosions. La reproductibilité inter-observateur de l'échographie a été jugée correcte ( $\kappa > 0.8$ ).

Plus proche de la pratique clinique, une équipe anglaise a effectué en ouvert, chez 36 patients souffrant d'une arthrose digitale symptomatique, 2 examens échographiques avant et après traitement par une injection intramusculaire de 120 mg de méthylprednisolone<sup>(13)</sup>. Les malades ont été revus à 4 et 12 semaines. Une réduction des symptômes (douleur et activité de la maladie) a été notée. Mais cette amélioration symptomatique n'a pas été associée à une réduction de l'hypertrophie synoviale ou des signaux power Doppler. Cette équipe attribue l'absence d'amélioration des paramètres inflammatoires échographiques à un faible niveau d'inflammation synoviale, de façon un peu contradictoire à ce qui a été rapporté dans les travaux détaillés précédemment.

Cette dernière publication ouvre cependant une piste intéressante : celle d'un suivi échographique lors de l'administration de thérapeutiques anti-inflammatoires chez les patients ayant une arthrose digitale érosive ou à forte composante inflammatoire (articulations gonflées, sièges d'un épaississement capsulo-synovial).

## Une maladie à évolution radiographique lente

Deux publications récentes fournissent des données intéressantes concernant l'évolution radiographique et radio-clinique de l'arthrose digitale sur de longues périodes d'observation. Nous ne disposons en effet que d'un nombre restreint de données longitudinales dans cette maladie.

Paradowski et coll. ont réalisé 2 examens radiographiques à 10 ans d'intervalle moyen chez 118 patients (% de femmes :  $n = 25\%$  ; âge moyen = 52 ans) ayant subi une ablation unilatérale d'un ménisque du genou dans les années 70<sup>(14)</sup>. La 1ère radiographie a été effectuée en 1994-5 et la seconde en 2004-5. Le pincement articulaire et la présence d'ostéophytes ont été cotés (selon l'atlas OARSI) par un lecteur connaissant la chronologie de réalisation des images. Trente deux pour cent des sujets avaient au moins 1 articulation arthrosique (Kellgren  $\geq 2$ ) sur le cliché initial et 53% sur le second. Une progression radiographique, plus importante pour la trapézométacarpienne et les interphalangiennes distales, a été objectivée chez 59% des sujets, mais est restée modeste sur la base de ces scores radiologiques. On peut cependant reprocher à ce travail son échantillon très particulier : patients recrutés sur la base d'un antécédent de ménisectomie, large prépondérance d'hommes tout à fait inhabituelle (25% de femmes seulement quand tous les suivis de cohorte font état de près de 80% de femmes) et âge moyen bas.

L'équipe de Leiden vient de publier les résultats d'un important suivi clinique (douleur et AUSCAN) et radiologique (pincement articulaire et ostéophytes selon l'atlas de l'OARSI) de 289 malades ayant une arthrose digitale (% de femmes = 83% ; âge moyen = 59.5 ans) sur 6 ans<sup>(15)</sup>. La progression radiologique a été définie par une variation des signes radiologiques supérieure à la plus petite variation détectable (SDD, basée sur l'erreur de mesure). Une importante aggravation des signes cliniques a été observée, liée à l'importance de l'altération fonctionnelle au départ et au nombre d'articulations initialement touchées pour la douleur. La détérioration fonctionnelle était, quant à elle, corrélée à des niveaux élevés de douleur initiale. Une détérioration radiologique a été observée chez 53% des patients, associée au nombre initial de nodosités, à une douleur importante et à l'existence d'érosions radiologiques à l'entrée dans l'étude. En revanche, l'analyse de ce

suivi ne montre pas de corrélations longitudinales entre l'importance de l'aggravation clinique et l'évolution radiographique. Il faut noter que dans cette étude les malades étaient à la fois peu symptomatiques au départ (douleur d'environ 33 mm sur une échelle 0-100) et peu avancés au plan radiographique (score d'ostéophytose moyen de 11 sur une échelle allant de 0 à 96).

## Conclusions

En conclusion, les données nouvelles dans l'arthrose digitales ouvrent d'intéressantes pistes pour la recherche comme pour la pratique clinique. L'arthrose révèle un nouveau visage, celui d'une maladie métabolique à forte composante inflammatoire.

L'échographie semble avoir gagné ses galons d'examen sensible et utile dans l'arthrose digitale, comme dans la PR, et pourrait aider à identifier les phénotypes de patients érosifs, plus « inflammatoires » et nécessitant des stratégies thérapeutiques plus ciblées. Elle pourrait aussi être utile dans un avenir proche pour le suivi des patients sous traitement. Enfin, des suivis longitudinaux de longue durée de cohortes de patients devraient nous aider à connaître plus précisément l'impact fonctionnel de la maladie (16), les facteurs de mauvais pronostic et les patients à traiter plus précocement et énergiquement pour éviter les conséquences d'une maladie progressive, invalidante et altérant de façon significative la qualité de vie et l'image de soi. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Yusuf E, Nelissen R, Loan-Facsinay A, et coll. Association between weight and body mass index and hand osteoarthritis : a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 761-5.
- 2- Berenbaum F, Sellam J. Obesity and osteoarthritis : what are the links ? *Joint Bone Spine* 2008 ; 75 : 667-8.
- 3- Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Hazes JMW, Pols HAP. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand OA ? The Rotterdam study. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 916-20.
- 4- Verbruggen G, Veys E. Numerical scoring systems for the anatomic evolution of osteoarthritis of the finger joints. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 308-20.
- 5- Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I, Rosendaal FR, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Clinical burden of erosive hand osteoarthritis and its relationship to nodes. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1784-8.
- 6- Wittoek R, Vander Cruyssen B, Verbruggen G. *ACR* 2010.
- 7- Maheu E, Hodgkinson B, Michon M, Carrat F, Berenbaum F. Clinical impact of erosive versus non erosive hand osteoarthritis. Données personnelles soumises au congrès EULAR 2011.
- 8- Bijsterbosch J, van Bommel JM, Watt I, et coll. Systemic and local factors are involved in the evolution of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis online first nov, 19 2010*. DOI:10.1136/ard.2010.138230.
- 9- Vlychou M, Koutroumpas A, Malizos K, Sakkas LI. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 ; 17 : 1283-7.
- 10- Mancarella L, Magnani M, Addimanda O, Pignotti E, Galletti S, Meliconi R. Ultrasound-detected synovitis with power Doppler signal is associated with severe radiographic damage and reduced cartilage thickness in hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 ; 18 : 1263-8.
- 11- Wittoek R, Carron P, Verbruggen G. Structural and inflammatory findings in erosive and non erosive osteoarthritis of the interphalangeal joints. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 2173-6.
- 12- Wittoek R, Lennart J, Lambrecht V, Carron P, Koenraad V, Verbruggen G. Reliability and construct validity of ultrasonography of soft tissue and destructive changes in erosive osteoarthritis of the interphalangeal joints : a comparison with MRI. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 278-83.
- 13- Keen HJ, Wakefield RJ, Hensor EMA, Emery P, Conaghan P. Response of symptoms and synovitis to intra-muscular methylprednisolone in osteoarthritis of the hand : an ultrasonographic study. *Rheumatology* 2010 ; 49 : 1093-1100.
- 14- Paradowski PT, Lohmander S, Englund M. Natural history of radiographic features of hand osteoarthritis over 10 years. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 ; 18 : 917-22.
- 15- Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I, Rosendaal FR, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 68-73.
- 16- Michon M, Maheu E, Berenbaum F. Assessing health-related quality of life in hand osteoarthritis : a literature review. *Ann Rheum Dis* 2011. doi:10.1136/ard.2010.131151.



# Les anti-arthrosiques d'action lente : quoi de neuf ?

JÉRÉMIE SELLAM

Université Pierre et Marie Curie, Service de Rhumatologie,  
Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

## résumé

La classe thérapeutique des anti-arthrosiques d'action lente porte encore à controverses. L'étude FACTS randomisée versus placebo conclut à l'efficacité clinique de la chondroïtine sulfate 4 et 6 dans l'arthrose digitale. Un autre essai randomisé versus placebo mené chez des patients souffrant de coxarthrose confère aux insaponifiables de soja et d'avocat un effet structural dont la pertinence clinique reste à évaluer. En revanche, une étude contre placebo ne montre aucun effet bénéfique de l'utilisation du sulfate de glucosamine dans la lombalgie chronique dégénérative. Enfin une méta-analyse récente comparant, dans la gonarthrose ou la coxarthrose, la glucosamine (sulfate ou hydrochloride), la chondroïtine sulfate ou leur association au placebo, ne montre aucune différence, tant en terme clinique que structural, entre chaque type de traitement et le placebo ; toutefois, la méthodologie de ce type de méta-analyse demeure discutée.

## mots-clés

Anti-arthrosiques d'action lente  
Arthrose digitale  
Coxarthrose  
Gonarthrose  
Lombalgie chronique dégénérative

Cet article vise à faire un état des lieux des avancées récentes dans le domaine des anti-arthrosiques d'action lente. L'efficacité clinique et structurale sera abordée. Mais comme vous allez le constater, cette classe thérapeutique porte encore à controverses.

## De bonnes nouvelles....

### ■ Résultats intéressants de la chondroïtine 4 et 6 sulfate dans l'arthrose digitale

L'étude FACTS (Finger osteoArthritis Chondroitin Treatment Study) présentée au dernier congrès de l'ACR a évalué de manière randomisée l'efficacité clinique de la chondroïtine sulfate 4 et 6 ( $n = 80$ ) versus placebo ( $n = 82$ ) pendant 6 mois chez des patients souffrant d'arthrose digitale symptomatique<sup>(1)</sup>. La réduction de la douleur spontanée à 6 mois et la diminution du score fonctionnel de Dreiser (critères primaires) étaient statistiquement supérieures dans le groupe « actif » comparativement au placebo (*Figure 1*). A noter pour les critères secondaires, une différence significative sur la durée de la raideur matinale mais ni sur la force de préhension ni sur la consommation de paracétamol.

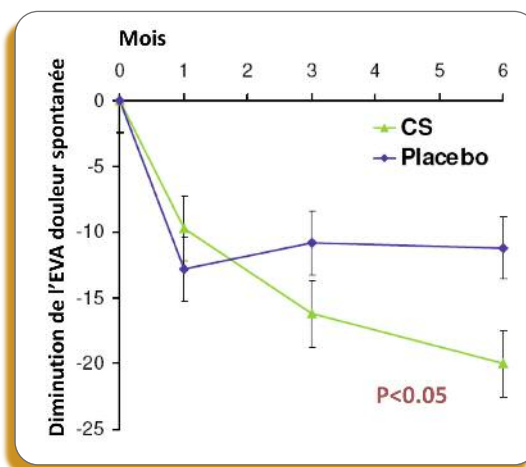


Figure 1 : Variation de l'EVA douleur spontanée des mains dans l'étude FACTS dans le groupe CS (chondroïtine sulfate versus placebo).

## ■ Efficacité structurale des anti-arthrosiques d'action lente

Un bénéfice structural a déjà été rapporté avec la chondroïtine sulfate dans la gonarthrose en 2009 avec un ralentissement du pincement fémoro-tibial et une diminution du nombre de patients progressant radiologiquement comparativement au placebo<sup>(2)</sup>.

Un essai thérapeutique présenté en congrès a suggéré le même type d'effet structural avec les insaponifiables de soja et d'avocat (n = 166) *versus* placebo (n = 179) dans la coxarthrose : 20% de patients en moins ont connu une progression radiologique après 3 ans de suivi (p = 0.04)<sup>(3)</sup>.

En dépit de résultats statistiquement significatifs, la pertinence de l'effet structural de ces molécules reste cependant à évaluer.

## Des nouvelles moins bonnes...

### ■ Absence d'effet de la glucosamine sulfate dans la lombalgie chronique dégénérative

Le prestigieux JAMA (Journal of the American Medical Association) a publié une étude de haute qualité ayant évalué le sulfate de glucosamine (1500 mg/j) contre placebo dans la lombalgie chronique dégénérative chez des patients « tout venant »<sup>(4)</sup>. Cent vingt cinq individus ont été inclus dans chaque groupe. L'étude n'a montré aucun bénéfice de cette thérapeutique à 6 mois et à 1 an en termes de douleur, de gêne fonctionnelle et de qualité de vie. La consommation des autres traitements antalgiques était similaire dans les deux bras. Le pourcentage d'effets secondaires n'était cependant pas plus élevé dans le groupe « glucosamine ».

Recommander la glucosamine sulfate dans les lombalgies chroniques dégénératives n'est donc pas à l'ordre du jour.

## Une méta-analyse négative

Une méta-analyse (dite « en réseau ») publiée récemment dans le renommé British Medical Journal (BMJ) a fait grand bruit<sup>(5)</sup>. Ce travail a comparé la glucosamine (sulfate ou hydrochloride), la chondroïtine sulfate ou leur association au placebo dans la gonarthrose ou la coxarthrose. Dix études (soit 3803 patients) ayant inclus au minimum 200 patients ont été considérées. L'analyse de l'efficacité clinique, jugée sur une variation pertinente de l'EVA de douleur d'au moins 0.9 cm sur 10 cm, n'a pas montré de différence significative entre chaque type de traitement et le placebo. Aucun bénéfice structural évalué sur la variation du pincement articulaire n'a été montré. Cependant, la méthodologie de ce type de méta-analyse a été controversée à la suite de la parution de cet article<sup>(6-8)</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### ►►►► Que retenir

- Bénéfice clinique de la chondroïtine sulfate *versus* placebo dans l'arthrose digitale.
- Efficacité structurale des anti-arthrosiques d'action lente mais pertinence à évaluer.
- Pas d'effet de la glucosamine sulfate dans la lombalgie chronique dégénérative.
- Efficacité de la glucosamine ou chondroïtine discutée d'après une méta-analyse en réseau controversée.

## RÉFÉRENCES

- 1- 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. *Congres Américain de Rhumatologie, Atlanta, 2010.*
- 2- Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et coll. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis : the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (2) : 524-33.
- 3- 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. *Congres de l'EULAR, Rome, 2010.*
- 4- 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.
- 5- 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.
- 6- Reginster JY, Altman RD, Hochberg MC. Glucosamine and osteoarthritis. Prescribed regimen is effective. *BMJ* 2010 ; 341 : c6335.
- 7- Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine and osteoarthritis. Conclusions not supported by methods and results. *BMJ* 2010 ; 341 : c6338. doi : 10.1136/bmj.c6338.
- 8- Pelletier JP, Hochberg MC, du Souich P, Kahan A, Michel BA. Glucosamine and osteoarthritis. Effect size is encouraging. *BMJ* 2010 ; 341 : c6328.

# Actualités et perspectives thérapeutiques dans l'arthrose

JÉRÉMIE SELLAM

Université Pierre et Marie Curie, Service de Rhumatologie,  
Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

## résumé

En dehors des anti-arthrosiques d'action lente non abordés dans cet article, la littérature récente témoigne des nombreuses avancées récemment accomplies dans la connaissance de médicaments et thérapeutiques non médicamenteuses déjà disponibles et dans l'évaluation de traitements à venir. Leur mise au point illustre bien le lien existant entre les données fondamentales et les applications pharmacologiques. Le celecoxib apporte un bénéfice en terme de survenue de complications digestives comparativement à l'association diclofenac- oméprazole. L'apport de vitamine D s'avère décevant. L'effet bénéfique du traitement chirurgical de l'obésité passerait entre autres par la modulation des adipokines. Le lavage articulaire dans la gonarthrose ne fait pas la preuve de son efficacité dans une méta-analyse. Un essai comparatif récent montre l'efficacité de la crénothérapie dans la gonarthrose, en adjonction des autres mesures thérapeutiques. Des traitements d'avenir apparaissent : AINS donneurs de monoxyde d'azote ou CINODs (naproxcinod), anti-TNF et lubricine, glycoprotéine impliquée dans la lubrification des couches superficielles du cartilage. L'anti-nerve growth factor (tanezumab), 1ère biothérapie dans l'arthrose, exerce un effet spectaculaire dans une étude de phase III mais l'évaluation de sa tolérance reste en discussion.

## mots-clés

Arthrose  
Actualités thérapeutiques  
Perspectives thérapeutiques

**B**ien que le médicament « miracle » dans l'arthrose ne soit pas encore disponible, de nombreuses avancées ont récemment été accomplies dans la connaissance de médicaments et thérapeutiques non médicamenteuses déjà disponibles et dans l'évaluation de traitements à venir. La mise au point de ces nouveaux médicaments illustre bien le lien existant entre les données fondamentales et les applications pharmacologiques. Dans cet article, nous n'aborderons pas le domaine des anti-arthrosiques d'action lente qui feront l'objet d'un article à part dans ce même numéro.

## Actualités thérapeutiques

### ■ Du nouveau sur la tolérance des AINS : l'étude CONDOR

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (coxibs) et les AINS non sélectifs offrent le même niveau de sécurité concernant la survenue de complications digestives hautes gastro-duodénales mais le risque de complications sur le tube digestif bas avec ces 2 types d'AINS reste mal connu.

CONDOR (*celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis*)<sup>(1)</sup> est une étude internationale multicentrique randomisée en double aveugle ayant évalué chez des patients atteints d'une arthrose ou d'une polyarthrite rhumatoïde la tolérance du celecoxib (400 mg/j ; n = 2238) comparativement au diclofenac LP (150 mg/j) associé à l'oméprazole (20 mg/j ; n = 2246). L'originalité de l'étude réside dans l'utilisation d'un indice composite permettant d'évaluer les complications sur l'ensemble du tube digestif (haut et bas) dont les anémies, hémorragies ou perforations d'origine grélique ou colique.

Les complications digestives sont survenues plus fréquemment dans le groupe diclofenac-oméprazole (3.8%) que dans le groupe celecoxib (0.9%), du fait de la plus grande fréquence de complications basses (notamment d'anémie), alors que la fréquence de complications gastro-duodénales (ulcération, perforation, obstruction) était identique dans les 2 groupes. Il existe donc un bénéfice du celecoxib sur le tube digestif bas que ne procurent pas les AINS non sélectifs associés aux inhibiteurs de la pompe à protons. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les lésions basses sont indépendantes de l'acidité et suggèrent

que la cyclo-oxygénase de type 1, justement non bloquée par le celecoxib, permet de protéger la muqueuse de l'intestin grêle et du colon.

### ■ La vitamine D mise à l'épreuve dans la gonarthrose

Il existe une association épidémiologique entre taux sérique bas de vitamine D et arthrose des membres inférieurs (hanche, genou). Cette constatation a logiquement conduit à poser l'hypothèse qu'un traitement par vitamine D pourrait avoir un effet antalgique et structural dans l'arthrose.

Une étude randomisée contre placebo<sup>(2)</sup> présentée au congrès de l'ACR en novembre dernier a évalué sur 2 ans, chez 146 individus souffrant d'une gonarthrose (73 dans chaque groupe), l'intérêt d'un traitement par vitamine D3 (2000 UI/j) ayant comme concentration cible un taux supérieur à 36 ng/ml. Le protocole prévoyait, pour atteindre une telle concentration, des dosages sanguins de contrôle et des ajustements posologiques de vitamine D.

Le taux moyen initial de vitamine D était de 22 ng/ml et une augmentation (+ 15 ng/ml) a évidemment été observée dans le groupe traité comparativement au groupe placebo (+ 1.8 ng/ml). A 2 ans, aucun bénéfice du traitement par vitamine D3 n'a pu être montré par rapport au placebo tant cliniquement (composante douleur du WOMAC et test de marche) que sur l'analyse en IRM (volume du cartilage et œdème médullaire sous-chondral) ou le pincement articulaire en radiographie standard.

Ainsi, l'obtention d'un taux sérique optimal de vitamine D ne semble pas apporter de bénéfice dans la gonarthrose, en dépit des associations épidémiologiques rapportées.

Cependant, des réserves sont à émettre : la durée de cette étude était relativement courte et les patients inclus étaient initialement peu carencés et peu corrigés par la vitamine D.

### ■ Lavage articulaire dans la gonarthrose: du plomb dans l'aile

Parmi les recommandations de l'OARSI portant sur la prise en charge de la gonarthrose se trouve le lavage articulaire, bien qu'il soit clairement stipulé qu'en dépit d'une efficacité à court terme, son intérêt demeure controversé.

Une méta-analyse<sup>(3)</sup> réalisée par J. Avouac et coll. a regroupé les 6 études randomisées contre placebo ayant évalué le lavage articulaire associé ou non à une injection de stéroïde en fin de geste. L'analyse statistique a ainsi pu être faite sur 855 individus et a montré que le lavage articulaire (avec ou sans infiltration de corticoïdes en fin de procédure) n'était pas supérieur au placebo tant sur la douleur que sur la fonction à 3 mois.

Ces résultats méritent cependant d'être tempérés par le fait que l'impact du poids, de l'âge, du degré de sévérité structurale de l'arthrose et surtout de la présence d'une poussée dite

congestive ou inflammatoire n'a pas été prise en compte. Cette méta-analyse incite certainement à évaluer le lavage articulaire chez des patients « sélectionnés ».

### ■ Intérêt de la crénothérapie dans le traitement de la gonarthrose

A l'ère de la médecine fondée sur les preuves, voici une étude intéressante ayant démontré l'intérêt de la crénothérapie dans la prise en charge thérapeutique de la gonarthrose, alors que plus de 400 000 individus ont bénéficié en 2007 d'une cure thermale pour pathologie rhumatologique dont près de la moitié du fait d'une gonarthrose<sup>(4)</sup>.

Cette étude multicentrique française réalisée à Aix les Bains, Balaruc et Dax a donc comparé 2 groupes de traitements chez des patients souffrant de gonarthrose fémoro-tibiale :

- un groupe « contrôle » (n = 187) comprenant un programme d'exercices avec remise d'une brochure sur l'arthrose et son traitement (4 exercices types, faits 6 fois de suite et 3 séances/jour)

- une cure thermale de 3 semaines comprenant massages, douches, bains de boue et balnéothérapie associés au programme d'exercice (n = 195)

Les traitements médicamenteux (antalgiques, AINS...) étaient poursuivis à l'identique dans les 2 groupes.

La supériorité de la cure thermale par rapport au groupe contrôle a été prouvée sur la base d'une amélioration clinique égale ou supérieure à 20 mm sur l'EVA et/ou une amélioration de 9 points de l'indice fonctionnel WOMAC observé chez 51% patients du groupe « intervention » versus 36% des patients du groupe contrôle (p = 0.005). Cependant, l'analyse statistique ne montrait pas de différence significative concernant la qualité de vie. Le nombre de patients à traiter (*number need to treat*) pour en voir 1 s'améliorer de manière significative était de 7.

### ■ La chirurgie de l'obésité : un traitement de la gonarthrose chez les obèses passant par l'inflammation

Il a déjà été démontré qu'une perte de poids de 5% à 10% améliorerait modestement la douleur et la fonction des patients atteints d'une gonarthrose. Dans cette étude prospective française<sup>(5)</sup>, l'effet d'une chirurgie bariatrique chez des patients obèses a permis d'obtenir une perte de poids à 6 mois de 20% (de 139 à 110 kg en moyenne) et un effet symptomatique important chez les patients obèses ayant une gonarthrose (diminution de la douleur de 50 à 24.5 mm soit - 51% ; p < 0.001 et amélioration de la fonction).

De plus, la perte de poids diminue l'inflammation systémique (baisse de la CRP ultrasensible et de l'interleukine-6) et pourrait avoir un effet structural bénéfique sur le cartilage, d'après le dosage des biomarqueurs de dégradation cartilagineuse. Le bénéfice apporté par la perte de poids sur l'articulation pourrait

ainsi passer par la diminution de l'effet de surcharge mécanique sur le genou mais aussi par le biais d'une modulation des adipokines (adiponectine, leptine), produites justement par le tissu adipeux et potentiellement nocives pour le cartilage.

## Thérapeutiques d'un futur proche

### La 1<sup>ère</sup> biothérapie dans l'arthrose au cœur de l'actualité

Le *nerve growth factor* (NGF) est un médiateur impliqué dans la croissance et la survie neuronale et potentialise également la transmission nociceptive. L'injection de NGF chez l'homme ou l'animal entraîne d'ailleurs une réaction douloureuse hyperalgique.

L'intérêt de son blocage dans les pathologies douloureuses chroniques paraît logique et de nombreuses études sont en cours dans les métastases osseuses, l'endométriose ou la pancréatite chronique. Dans la gonarthrose, la 1<sup>re</sup> étude d'envergure sur un anti-NGF, le tanezumab, a récemment été publiée dans le *New England Journal of Medicine* <sup>(6)</sup>.

Le tanezumab est un anticorps monoclonal anti-NGF. Quatre cent cinquante patients ayant une gonarthrose symptomatique de stade au moins II de Kellgren-Lawrence sur les radiographies ont été traités par différentes doses de tanezumab (10, 25, 50, 100 ou 200 microgrammes/kg) par voie intraveineuse 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) (*Figure 1*). La différence était significative dès la 1<sup>ère</sup> semaine après la 1<sup>ère</sup> perfusion. Les critères secondaires étaient également atteints (évaluation globale du patient, taux de réponse aux critères OMERACT et OARSI, ...). L'efficacité était plus grande avec les doses plus élevées sans différence entre 100 et 200 microgrammes. Les principaux effets secondaires étaient les céphalées (9%), les infections respiratoires supérieures (7%) et les paresthésies (5% à 11%), le plus souvent résolutive. La fréquence des effets secondaires semblait plus importante pour les posologies les plus élevées. Cependant, des cas d'aggravation d'arthrose avec aspect radiographique d'ostéonécrose ont été rapportés chez 16 patients traités par tanezumab. Ces aggravations ont concerné dans plus de la moitié des cas une articulation non ciblée par l'étude (dont l'épaule) et ont conduit chez ces 16 individus à un remplacement prothétique. Le mécanisme évoqué est celui d'une arthropathie nerveuse et d'une sollicitation excessive dû 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. Une affaire à suivre.

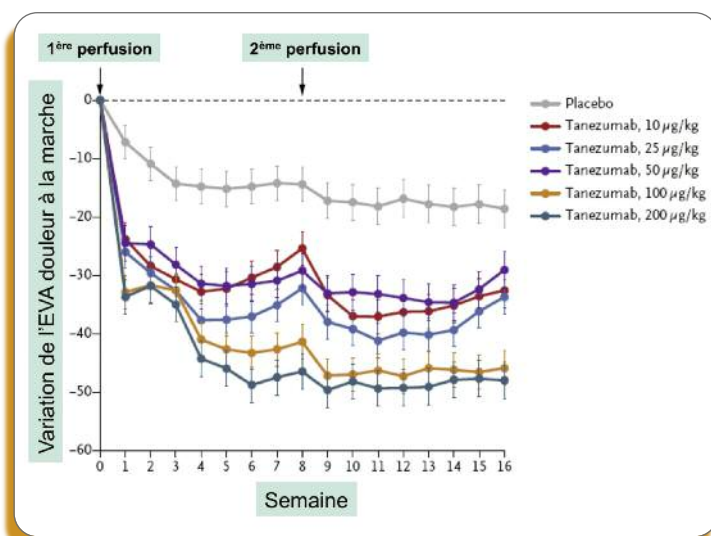
### Les AINS donneur de NO

Les effets secondaires cardio-vasculaires des AINS non sélectifs passent par une augmentation de la pression artérielle. Une nouvelle famille d'AINS, les CINODs (*cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors*) serait capable de limiter cette dérégulation de la pression artérielle par la libération d'un agent vasodilatateur, le monoxyde d'azote (NO), et donc permettrait de limiter la survenue de complications de ce type.

Plusieurs études <sup>(7-9)</sup> ont été publiées cette année, montrant dans la gonarthrose ou la coxarthrose une efficacité du naproxinol (naproxène-NO), le 1<sup>er</sup> des CINODs, supérieure au placebo et comparable à un AINS de référence (naproxène). L'étude publiée récemment par Baerwald et coll., bien qu'elle ne soit pas conçue pour démontrer un effet protecteur sur la pression artérielle, montre que les variations de la pression artérielle sous naproxinol et sous placebo sont sensiblement identiques, ce qui n'est pas le cas avec le naproxène <sup>(7)</sup>.

### Cibler l'inflammation par un anti-TNF

L'inflammation synoviale a une implication directe dans la dégradation cartilagineuse au cours de l'arthrose, perpétuant et amplifiant les mécanismes pro-dégradatifs <sup>(10)</sup>. Ce processus fait intervenir les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$ , et les interleukines -1, -6 et -17. Plusieurs études (dont une française) en cours étudient l'intérêt des anti-TNF dans l'arthrose. Un début de réponse a été apporté par les résultats issus d'une cohorte de plus de 400 patients atteints d'une



**Figure 1 :** Variations de l'EVA douleur du genou à la marche comparativement à l'état initial. La différence versus placebo est significative pour toutes les posologies de tanezumab ( $p < 0.001$ ) dès la 1<sup>ère</sup> semaine après la 1<sup>ère</sup> perfusion.



polyarthrite rhumatoïde avec des radiographies initiales et à 3 ans et dans laquelle certains malades étaient traités par infliximab <sup>(11)</sup>. Ce traitement était associé à une incidence moindre d'arthrose secondaire radiographique au niveau des interphalangiennes proximales. Ce résultat constitue un argument indirect pour penser que les anti-TNF $\alpha$  pourraient avoir un intérêt structural dans l'arthrose.

### ■ Des avancées physiopathologiques à la conception de nouveaux traitements

Le concept de l'arthrose, maladie du cartilage est révolu <sup>(12)</sup>. Il faut désormais appréhender cette pathologie comme une entité hétérogène au plan clinique faisant intervenir l'ensemble des tissus de l'articulation dont l'os sous-chondral, la membrane synoviale mais aussi le tissu graisseux étant donné les liens qui unissent arthrose et obésité. De nombreuses données biologiques ou d'imagerie en attestent et conduisent à l'heure actuelle à de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblées :

- la calcitonine, le ranelate de strontium et la *Bone Morphogenetic Protein 7* (BMP) sur l'os sous-chondral ;
- les inhibiteurs de métalloprotéases, des agréganases ou du NO sur le cartilage ;
- les inhibiteurs du TNF ou de l'IL-1 sur la membrane synoviale ;
- la modulation des adipokines sur le tissu graisseux et les troubles métaboliques.

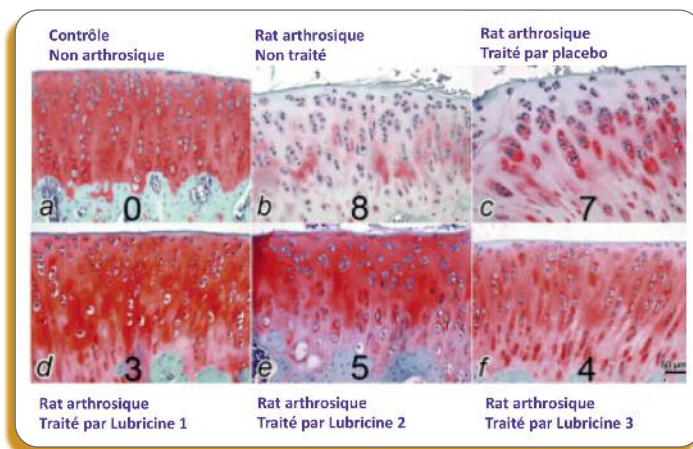
Certaines de ces voies thérapeutiques sont déjà en cours d'études chez l'Homme avec à ce jour des résultats très préliminaires <sup>(13)</sup>.

Parmi les perspectives thérapeutiques à venir, la lubricine paraît particulièrement attrayante.

### ■ La lubricine : infiltrations du futur ?

La lubricine est une glycoprotéine sécrétée par les synoviocytes fibroblastiques et les chondrocytes. Elle joue un rôle important de lubrifiant au niveau des couches superficielles du cartilage articulaire en diminuant les phénomènes de friction entre les surfaces cartilagineuses et fait office de « film protecteur » absorbant l'énergie mécanique à laquelle est soumise l'articulation.

Dans un modèle d'arthrose mécanique par section ligamentaire, il a été montré que la concentration de lubricine diminuait juste après le « traumatisme » par rapport au genou contrôla-



**Figure 2 :** Examen anatomopathologique du cartilage du rat contrôle (non opéré), du rat arthrosique (par section ligamentaire) non traité ou traité par placebo ou par différents types de lubricine (lubricine 1 : issue de culture de synoviocytes, lubricine 2 : protéine recombinante, lubricine 3 : issue de liquides synoviaux). Notez la perte cartilagineuse et les anomalies de coloration de la matrice cartilagineuse chez les rats non traités ou recevant le placebo comparativement aux rats ayant reçu les injections de lubricine.

Issu de : Jay GD, Fleming BC, Watkins BA, et al. Prevention of cartilage degeneration and restoration of chondroprotection by lubricin tribosupplementation in the rat following anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2382-91.

téral, ceci étant favorisé par les cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ ) libérées suite au traumatisme <sup>(14)</sup>. La diminution de la lubricine suite à un traumatisme pourrait donc augmenter le risque de dommages cartilagineux. Supplémenter l'articulation arthrosique ou traumatisée en lubricine constitue une suite logique.

Les premières données thérapeutiques sont très encourageantes puisque l'injection intra-articulaire de lubricine recombinante dans un modèle d'arthrose du genou chez le rat par lésion méniscale ou section ligamentaire permet comparativement au placebo de réduire les lésions histologiques (**Figure 2**) <sup>(15, 16)</sup>.

Autant d'argument pour penser que la lubricine pourrait constituer un traitement préventif de l'arthrose post-traumatique ou de l'arthrose avérée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références en page 20

### Réponses :

#### 1 : Réponses exactes : A, C et D.

**Commentaires :** l'association entre obésité et risque de développer une arthrose des articulations digitales, non portantes, suggère une relation métabolique entre ces 2 processus, qu'expliquerait l'effet sur le cartilage des adipokines sécrétées par le tissu adipeux. De définition encore purement radiologique, de fréquence diversement appréciée mais notable, l'arthrose digitale érosive paraît à l'inverse associée à un impact fonctionnel plus important (intensité des douleurs, diminution de la mobilité, gêne esthétique...). L'apport de l'échographie s'annonce intéressant, tant en terme de sensibilité que de capacité à identifier des phénotypes érosifs et inflammatoires qui relèvent possiblement de thérapeutiques plus ciblées, et même d'aide au suivi des patients traités. La plupart des études à disposition montrent des signes inflammatoires dans la majorité des cas d'arthrose digitale érosive. En revanche, la progression radiographique semble lente et non corrélée à l'aggravation symptomatique.

#### 2 : Réponses exactes : A, C et D.

**Commentaires :** l'étude randomisée versus placebo FACTS (Finger osteoArthritis Chondroitin Treatment Study) présentée au dernier congrès de l'ACR objective l'efficacité clinique (douleur et raideur, score fonctionnel) de la chondroïtine sulfate 4 et 6 dans l'arthrose digitale symptomatique. Un essai randomisé versus placebo paru dans le JAMA ne montre pas d'efficacité du sulfate de glucosamine dans la lombalgie chronique dégénérative, que ce soit sur la douleur, la gêne fonctionnelle, la qualité de vie ou la consommation des autres traitements antalgiques. Au terme d'une méta-analyse dite « en réseau » publiée dans le BMJ et évaluant l'efficacité de la glucosamine (sulfate ou hydrochloride), de la chondroïtine sulfate ou de leur association dans la gonarthrose ou la coxarthrose, les auteurs concluent à l'absence de différence entre ces molécules et le placebo, tant au plan clinique (variation pertinente de l'EVA de douleur d'au moins 0.9 cm sur 10 cm) que structural ; la méthodologie de ce type de méta-analyse demeure toutefois controversée.

#### 3 : Réponses exactes : C, D, E et G.

**Commentaires :** dans l'étude CONDOR, les complications digestives surviennent plus fréquemment dans le groupe diclofenac-oméprazole que dans le groupe celecoxib du fait de la plus grande fréquence de complications basses, alors que la fréquence de complications gastro-duodénales est comparable dans les 2 groupes. En dépit des associations épidémiologiques rapportées, l'obtention d'un taux sérique optimal de vitamine D ne semble pas bénéfique dans la gonarthrose. Une méta-analyse récente regroupant 6 études randomisées contre placebo montre que le lavage articulaire (avec ou sans infiltration de corticoïdes en fin de procédure) n'est pas supérieur au placebo tant sur la douleur que sur la fonction à 3 mois ; toutefois, l'absence de prise en compte de différents facteurs prédictifs potentiels incite à évaluer cette technique chez des patients « sélectionnés ». Un essai multicentrique français comparatif récent conclut effectivement à l'efficacité de la crénothérapie, en adjonction des autres mesures thérapeutiques, sur la fonction et la douleur des gonarthrosiques. L'efficacité sur ces 2 mêmes paramètres voire l'effet structural de la chirurgie de l'obésité pourrait passer par la diminution de l'effet de surcharge mécanique sur le genou, la modulation des adipokines et une diminution de l'inflammation systémique. Une publication récente relate une efficacité spectaculaire du tanezumab sur la douleur de la gonarthrose qu'obère la survenue dans près de 20% des cas d'une aggravation de l'atteinte articulaire attribuée à une arthropathie nerveuse et que caractérisent un aspect radiographique d'ostéonécrose et sa localisation plus d'1 fois sur 2 à une articulation non ciblée par l'étude. Les AINS donneurs d'acide nitrique permettraient de limiter l'augmentation de la pression artérielle induite par les AINS conventionnels et les premiers essais d'injection intra-articulaire chez l'animal de lubricine, glycoprotéine impliquée dans la lubrification des couches superficielles du cartilage, fournissent des résultats encourageants.

## RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE DE LA PAGE 15

### Actualités et perspectives thérapeutiques dans l'arthrose

- 1- Chan FK, Lanus 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.
- 2- Mc Alindon et al. American Congress of Rheumatology 2010. : Abstract 706.
- 3- 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.
- 4- 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.
- 5- Richette P, Poitou C, Garnero P, et coll. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 139-44.
- 6- Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et coll. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1521-31.
- 7- Baerwald C, Verdecchia P, Duquesnois B, et coll. Efficacy, safety, and effects on blood pressure of naproxen 750 mg twice daily compared with placebo and naproxen 500 mg twice daily in patients with osteoarthritis of the hip : a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 3635-44.
- 8- Schnitzer TJ, Hochberg MC, Marrero CE, et coll. Efficacy and Safety of Naproxen in Patients with Osteoarthritis of the Knee : A 53-Week Prospective Randomized Multicenter Study. *Semin Arthritis Rheum* 7 sept 2010 [Epub ahead of print]
- 9- Schnitzer TJ, Kivitz A, Frayssinet H, et coll. Efficacy and safety of naproxen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee : a 13-week prospective, randomized, multicenter study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 ; 18 : 629-39.
- 10- Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010 ; 6 : 625-35.
- 11- Güler-Yüksel M, Allaart CF, et coll. Treatment with TNF-inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 ; 18 : 1256-62.
- 12- Rannou F, Sellam J, Berenbaum F. Pathophysiology of osteoarthritis : updated concepts. *Presse Med* 2010 ; 39 : 1159-63.
- 13- Hunter DJ. Pharmacologic therapy for osteoarthritis-the era of disease modification. *Nat Rev Rheumatol* 2010 Nov 16 [Epub ahead of print]
- 14- Elsaid KA, Fleming BC, Oksendahl HL, et coll. Decreased lubricin concentrations and markers of joint inflammation in the synovial fluid of patients with anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1707-15.
- 15- Flannery CR, Zollner R, Corcoran C, et coll. Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 840-7.
- 16- Jay GD, Fleming BC, Watkins BA, et coll. Prevention of cartilage degeneration and restoration of chondroprotection by lubricin tribosupplementation in the rat following anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2382-91.

# Les syndromes auto-inflammatoires : un exemple de complémentarité entre rhumatologues pédiatriques et adultes

SÉVERINE GUILLAUME-CZITROM

Service de Rhumatologie Pédiatrique et Pédiatrie Générale, CHU Bicêtre, 94 Le Kremlin Bicêtre

S'il y a bien un domaine qui a changé notre vision des maladies dysimmunitaires au sens large, c'est l'identification depuis une dizaine d'années des syndromes auto-inflammatoires, qui reposent sur des mécanismes pathogéniques communs. En effet, on peut aujourd'hui parler de maladies de l'immunité innée, 1<sup>ère</sup> ligne de défense de l'organisme mettant en jeu les défenses dites « non-spécifiques » comme les polynucléaires, les monocytes-macrophages, où les mécanismes de production ou de contrôle de l'inflammation sont respectivement sur-activés ou insuffisants (syndromes auto-inflammatoires) et de maladies de l'immunité acquise, 2<sup>ème</sup> ligne de défense dite « spécifique » reposant sur la reconnaissance, l'activation et les fonctions effectrices des lymphocytes, et où les mécanismes de production ou de contrôle de l'immunité spécifique sont là encore respectivement sur-activés ou défectueux (syndromes auto-immuns). En pathologie humaine, il existe vraisemblablement un continuum entre syndromes auto-inflammatoires et auto-immuns<sup>(1)</sup>.

Il est clair aujourd'hui qu'on retrouve dans la plupart des syndromes auto-inflammatoires un excès de production ou un déficit de contrôle de la production d'interleukine-1 bêta (IL-1 $\beta$ ), les expériences *in vitro* étant corroborées par l'expérience clinique

du succès des agents bloquant l'IL-1 dans les diverses maladies et syndromes auto-inflammatoires<sup>(2-10)</sup>. Il est tout aussi clair que le poids de l'hérédité est d'autant plus fort que les maladies s'expriment tôt dans la vie, *a fortiori* en période néonatale et dans la petite enfance, comme décrit dans les facteurs génétiques de susceptibilité aux infections<sup>(11)</sup>. Ces données expliquent tout l'intérêt d'une coopération forte entre rhumatologues pédiatriques et adultes.

On peut schématiquement séparer les syndromes auto-inflammatoires en 2 groupes,

> les maladies auto-inflammatoires (MAI) monogéniques dont font partie la

fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou maladie périodique<sup>(12)</sup>, les syndromes CAPS (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, comprenant l'urticaire familial au froid ou Familial Cold-Associated Systemic [FACS] syndrome, le syndrome de Mücke-Wells et le Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular syndrome [CINCA])<sup>(2)</sup>, TRAPS (TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome)<sup>(13)</sup>, MKD (Mevalonate Kinase Deficiencies)<sup>(14)</sup>, NAPS (NALP12-Associated Periodic Syndrome)<sup>(15)</sup>, DIRA (Deficiency in IL-1Ra)<sup>(16)</sup>, PAPA (Pyogenic Arthritis Pyoderma gangrenosum Acne)<sup>(17,18)</sup>, le syndrome de Majeed (associant des lésions proches du SAPHO et une dysérythro-poïèse congénitale)<sup>(19)</sup>, le chérubisme

	FMF	CAPS	TRAPS	MKD	NAPS
Gène	MEFV	CIAS1/NALP3	TNFR	MVK	NALP12
Hérédité	AR	AD	AD	AR	AD
Identification	1997	2001-2002	1999	1999	2008
Protéine	Pyrine/Marénostrine	Cryopyrine	TNF-Récepteur	Mévalonate kinase	NALP12
Rôle présumé	Régulateur négatif d'IL1	Régulateur positif d'IL1	Augmentation du shedding du TNF $\alpha$	Diminution de prénylation des petites G protéines	Régulateur négatif de NF $\kappa$ B
	DIRA	PAPA	Majeed	Chérubisme	Blau
Gène	IL-1Ra	PSTPIP1	LPIN2	cAbl-SH3BP2	NOD2
Hérédité	AR	AD	AR	AD	AD
Identification	2009	2002	2005	2001	2001
Protéine	IL-1Ra	PSTPIP1	Lipine-2	SH3BP2	NOD2/CARD15
Rôle supposé	Diminution du blocage d'IL1	Rôle dans inflammation et cytosquelette	Rôle dans inflammation	Remodelage osseux Régulation négative de NFAT et du TNF $\alpha$	Détecteur intracellulaire de microbes

Tableau 1 : Physiopathologie des MAI monogéniques (AD : autosomique dominante ; AR : autosomique récessive).

	FMF	CAPS			TRAPS	MKD	
		FCAS	MWS	CINCA		MA	IIIDS
Ethnie à risque	Sépharade Turque Arménienne Arabe	Ubiquitaire	Ubiquitaire	Ubiquitaire	Ubiquitaire	Europe du nord	Europe du nord
ATCD familiaux	Oui (malgré la transmission AR)	Oui	Oui	Rare (mutation de novo)	Oui	Rare	Rare
Age de début	Petite enfance 4 ans	Souvent < 6 mois	< 6 mois	< 6 mois	Adolescence	< 6 mois	< 5 ans
Facteur déclenchant	Stress, infections Menstruations Sport	Froid	± Froid Evolution continue	Evolution continue		Evolution continue	Vaccins Trauma mineur Infections
Durée des crises	1-3 jours	1-2 jours	Continue	Continue	> 1 semaine	Quasi-continue	3-7 jours
Fièvre récurrente	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Peau Muqueuses	EN PsErysipèle	PsUrticaire (non prurigineux)	PsUrticaire (non prurigineux)	PsUrticaire (non prurigineux)	Erythème maculeux sur myalgies Panniculite	PsUrticaire (non prurigineux) Aphthose, EN	Erythème maculo-papuleux Aphthose, EN
Musculo-squelettique	Arthrite Arthralgie Myalgie fébrile prolongée (rare)	Arthralgie	Arthralgie Arthrite	Dysmorphie faciale Dystrophie (60%) épiphyses et rotule Arthrite	Arthralgie Myalgie intense centrifuge	Arthralgie Arthrite Dysmorphie faciale	Arthralgie Arthrite
Digestif	PsPeritonite	Nausées	Nausées	Nausées	PsPeritonite	PsPeritonite	PsPeritonite
Thoracique	Pleurite				Pleurite	SDRA	Pneumopathie interstitielle
ADP, HM, SM	HM, SM			± ADP	Non	HM, SM, ADP	ADP, HM, SM
Œil		Conjonctivite	Conjonctivite Épisclérite Œdème papillaire	Conjonctivite Uvéite Œdème papillaire Cécité	Conjonctivite Œdème péri-orbitaire	Cataracte Uvéite Dystrophie rétinienne	Cataracte Uvéite
ORL			Surdité	Surdité			
SNC	Céphalées	Céphalées	Lésions de démyélinisation	Méningite chronique Atrophie cérébrale Retard mental	Lésions de démyélinisation Divers	Retard mental Ataxie cérébelleuse	Céphalées AVC NORB Myélite transverse
Amylose AA (en l'absence de traitement)	Fréquente	Rare	Fréquente	Fréquente	Fréquente	Fréquente	Rare
Autres	Orchite			Retard croissance	Orchite Sacroïlite Myocardite	Défaillance multiviscérale Retard croissance GN pauciimmune	Péricardite SAM

**Tableau 2 : Terrain et manifestations cliniques des MAI monogéniques**

(EN : érythème noueux, HM : hépatomégalie, SM : splénomégalie ; ADP : adénopathies ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu).

(lésions lytiques et constructrices des maxillaires)<sup>(19)</sup>, le syndrome de Blau ou sarcoïdose familiale<sup>(20)</sup>,

> et les MAI multifactorielles comme la maladie de Still ou arthrite juvénile

systémique<sup>(21)</sup>, l'ostéite chronique récurrente multifocale ou forme pédiatrique d'entrée dans le SAPHO<sup>(19)</sup>, la maladie de Behçet<sup>(22)</sup>, le syndrome de Marshall ou PFAPA (Periodic Fever,

Adenitis, Pharyngitis, Aphthous stomatitis)<sup>(23)</sup>, la maladie de Castleman<sup>(24)</sup>, la maladie de Crohn<sup>(25)</sup> et probablement d'autres granulomatoses systémiques.



	NAPS	DIRA	PAPA	Majeed	Chérubisme	Blau
Ethnie	Antillaise	Européenne, Américaine Terre-neuve, Arabe	Ubiquitaire	Arabe	Ubiquitaire	Ubiquitaire
ATCD familiaux	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui
Age de début	< 6 mois	< 6 mois	Enfant-Adulte jeune	< 2 ans	< 5 ans	< 5 ans
Facteur déclenchant	Froid	Evolution continue	Evolution continue	Evolution continue	Evolution continue	Evolution continue
Durée des crises	2-10 jours	Continue	Continue avec poussées	Continue avec poussées	Continue avec poussées	Continue
Fièvre	Oui	Non		Oui	Non	
Peau Muqueuses	PsUrticaire (non prurigéux)	Pustulose diffuse Aphthose buccale	Pyoderma gangrenosum (adulte) Acné (adulte)	Sd de Sweet (transitoire) Psoriasis, Pustulose		Papules granulomateuses EN
Musculo- squelettique	Arthralgie Myalgie	Ostéite, Arthrite Périostite Dystrophie épiphysaire	Arthrite destructrice (enfant)	Arthrite enraidissante Ostéite Périostite	Ostéite maxillaire bilatérale granulomateuse	Arthrite granulomateuse
Digestif	Douleur abdo Vomissement					
Thoracique		Pneumopathie interstitielle				
ADP, HM, SM	ADP	HM, SM		HM chez NN	ADP cervicales	
Œil					Exophtalmie Atrophie du nerf optique	Uvéite granulomateuse
ORL/Stomato	Surdité				Chute prématurée des dents de lait Malposition dentaire Fibromatose gingivale	
SNC	Céphalées	Vasculite cérébrale (rare)				
Amylose AA (en l'absence de traitement)	Non précisé (inflammation biologique variable)	Non précisé	Non précisé	Non précisé, mais probable (inflammation biologique)		Non précisé
Autres		Inflammation + défaillance multiviscérale Retard croissance		Dysérythroïtose congénitale Cassure croissance	Régression après puberté	

Tableau 2 suite : Terrain et manifestations cliniques des MAI monogéniques

(EN : érythème noueux, HM : hépatomégalie, SM : splénomégalie ; ADP : adénopathies ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu).

## Les maladies auto-inflammatoires (MAI) monogéniques

Le but de cette section n'est pas de décrire par le menu les différentes MAI monogéniques, ce qui est régulièrement fait dans la littérature actuelle<sup>(12-21)</sup>, mais plutôt de souligner les points communs de ces affections et leurs différences de manière à faciliter leur identification en pratique clinique courante.

Ainsi, il existe un **déterminisme monogénique** dans la FMF, les CAPS, le TRAPS, les MKD, le NAPS, le DIRA, le PAPA, le chérubisme, les syndromes de Majeed et de Blau ; ces maladies ont pour point commun de **réguler les phénomènes inflammatoires, en particulier la production d'IL-1 $\beta$**  mais aussi de TNF $\alpha$  ou d'IL-6 (**Tableau 1**). Toutes ces maladies ont donc connu en l'espace d'un peu plus de dix ans une

véritable révolution, puisque l'identification des gènes en cause a offert aux soignants une possibilité de traitement jusque là insoupçonnée de la plupart de ces maladies. Le **Tableau 1** permet, outre la dénomination des gènes et protéines mutés responsables de ces MAI, de situer la découverte des gènes dans le temps, de connaître le mode de transmission des MAI et d'appréhender le rôle parfois seulement présumé de ces protéines à l'état normal.



Au-delà du déterminisme monogénique de ces MAI, et de manière très concrète, il existe un certain nombre de **traits cliniques communs** à ce groupe de MAI. Toutes comportent des manifestations systémiques touchant **les os ou les articulations et la peau**. De plus, dans un sous-groupe de MAI monogéniques, les fièvres récurrentes héréditaires (comprenant FMF, CAPS, TRAPS, MKD, NAPS), on retrouvera associés aux manifestations systémiques, des **épisodes fébriles récurrents inexpliqués**. Ce qui

permettra d'identifier ces maladies, c'est d'abord la reconnaissance des traits cliniques communs menant au diagnostic de MAI ; puis celle des spécificités cliniques de chacune de ces maladies. Le **Tableau 2** apporte ces informations en indiquant le terrain sur lequel surviennent les différentes MAI monogéniques (âge de début, ethnies à risque) et les signes cliniques distinctifs permettant d'aboutir aux diagnostics (caractéristiques des poussées de la maladie, type de manifestations ostéo-articulaires et

cutanées, nature des autres signes cliniques associés).

## Les maladies auto-inflammatoires multifactorielles

Les MAI multifactorielles ont également de nombreux points communs avec les affections monogéniques décrites ci-avant.

	Still/AJI systémique	CRMO/SAPHO	Behçet	Marshall/PFAPA
Ethnic à risque	Ubiquitaire	Ubiquitaire	Méditerranéens Route de la soie Japon	Ubiquitaire
ATCD familiaux	Non	Rare	Fréquent	Fréquent
Âge de début	1-4 ans Adolescence	8-15 ans	Adolescence	2-5 ans
Facteur déclenchant				Infections
Durée des crises	Evolution chronique (50%)	Evolution chronique	Evolution chronique	Evolution chronique et amélioration/disparition à l'adolescence
Fièvre	Oscillante avec 1 à 2 pics/jour	Rare	Non sauf complications infectieuses ou thrombotiques	Périodique, 5-6 jours, souvent mensuelle
Peau Muqueuses	Eruption maculopapuleuse voire pseudo-urticarienne, concomitante des pics fébriles	± Pustulose palmo-plantaire ± Acné conglobata ± Psoriasis Aphthose buccale récurrente	Aphthose bucco-génitale récurrente EN	Aphthose buccale récurrente
Musculo-squelettique	Arthrite Douleurs ostéoarticulaires souvent intenses	Arthralgie, Arthrite Ostéite, Périostite, Enthésite	Arthralgie Arthrite	
Digestif	Péritonite		Nausées	Nausées, douleur abdominale
Thoracique	Pleurite, Péricardite			
ADP, HM, SM	ADP, HM, SM			ADP cervicales
Œil			Uvéite grave Vascularite rétinienne	
ORL				
SNC	Céphalées	Céphalées	Céphalées Vascularite cérébrale Thrombophlébite cérébrale	Céphalées
Amylose AA (en l'absence de traitement)	Rare			
Autres	Fatigue AEG SAM	Déformations osseuses	Thrombophlébite périphérique et pulmonaire, thrombose artérielle	Pharyngite

**Tableau 3 : Caractéristiques cliniques de MAI multifactorielles monogéniques**

(EN : érythème noueux, HM : hépatomégalie, SM : splénomégalie ; ADP : adénopathies ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; AEG : altération de l'état général).

La maladie de Still partage avec les fièvres récurrentes héréditaires monogéniques non seulement les poussées de fièvre, ici de nature oscillatoire avec des cycles d'épisodes fébriles très raccourcis puisque quotidiens, mais aussi les manifestations systémiques (sértes et éruptions cutanées pseudo-urticariennes); de plus environ 10% des maladies de Still de l'enfant se compliquent de syndrome d'activation macrophagique, complication majeure également décrite dans d'autres syndromes auto-inflammatoires monogéniques<sup>(21)</sup>.

L'ostéite chronique récurrente multifocale (OCRM), qui est la forme pédiatrique du syndrome SAPHO, possède en commun avec le DIRA et le syndrome de Majeed la présence de foyers d'ostéite aseptique<sup>(19)</sup>.

La maladie de Behçet comporte comme les MKD des épisodes récurrents d'aphtose buccale et parfois bipolaire<sup>(22)</sup>.

Les patients atteints de syndrome de Marshall comme de fièvres récurrentes héréditaires monogéniques présentent les uns et les autres des poussées fébriles, ici très régulières, souvent mensuelles, de 5 à 6 jours<sup>(23)</sup>.

La maladie de Crohn sort de nos prérogatives, sauf lorsqu'elle est associée à un rhumatisme; rappelons simplement ici la découverte du gène NOD2, commun au syndrome de Blau, comme gène de susceptibilité de la maladie de Crohn en 2001<sup>(25)</sup>. Il est certainement hâtif et erroné aujourd'hui de considérer la maladie de Crohn et par extension les granulomatoses ou les spondylarthropathies comme d'authentiques maladies auto-inflammatoires. Que des dysfonctions de l'immunité innée jouent

éventuellement un rôle dans leur déclenchement est en revanche une hypothèse de travail importante.

Le **Tableau 3** montre les principales caractéristiques cliniques de MAI multifactorielles, comme la maladie de Still de l'enfant, l'OCRM, la maladie de Behçet et le syndrome de Marshall.

Il me semble important de redire ici combien l'interaction entre rhumatopédiatres et rhumatologues adultes doit être renforcée et, à titre d'exemple, je rappellerai

- que la plupart des maladies auto-inflammatoires monogéniques ont un début pédiatrique,
- et que le poids de la génétique dans le déterminisme des maladies est d'autant plus fort que la maladie commence plus tôt dans la vie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3: 1242-8.
2. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: the prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1141-9.
3. Lachmann HJ, Hawkins P. Developments in the scientific and clinical understanding of autoinflammatory disorders. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 212. *Epub* 2009 Jan 30.
4. Glaser RL, Goldbach-Mansky. The spectrum of monogenic auto-inflammatory syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 288-98.
5. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 inhibition. *N Engl J Med* 2006; 355: 581-92.
6. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of Canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 2416-25.
7. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2443-52.
8. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 504-5.
9. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1516-20.
10. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *International Hyper-IgD Study Group. Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 133-44.
11. Abel L, Plancaoulaine S, Jouanguy E. Age-dependent Mendelian predisposition to Herpes Simplex Virus type 1 encephalitis in childhood. *J Pediatr* 2010 May 27. [*Epub ahead of print*].
12. Ben Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis Care Res* 2009; 61: 1447-53.
13. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extra-cellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-44.
14. van der Hilst JC, Frenkel J. Hyperimmunoglobulin D syndrome in childhood. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 101-7.
15. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1614-9.
16. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the Interleukin-1 Receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009; 360: 2426-37.
17. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA syndrome with the recombinant human interleukin-1 antagonist. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1199-201.
18. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 961-9.
19. Ferguson PJ, El-Shanti HI. Autoinflammatory bone disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 492-8.
20. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 19-20.
21. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1260-3.
22. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1528-34.
23. Caorsi R, Pelagatti MA, Federici S, Finetti M, Martini A, Gattorno M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 579-84.
24. Dham A, Peterson BA. Castleman disease. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 354-9.
25. Hugot JP, Chamailard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.

## Le syndrome « IgG4 » : Un nouveau syndrome pouvant simuler un syndrome de Sjögren ou une sarcoïdose

JEAN-MARIE BERTHELOT - Service de Rhumatologie, CHU Nantes

Certains patients présentent des hypertrophies des glandes salivaires et/ou lacrymales (syndrome de Mickulicz) (*Figure 1*) ou un syndrome sec modéré (*Figure 2*), mais pas les autres caractéristiques d'un syndrome de Sjögren : il s'agit en effet le plus souvent d'hommes âgés, sans anticorps anti-SSA ou SSB, et qui répondent bien à la corticothérapie (ce que ne font que rarement les syndromes de Sjögren, lesquels affectent 9 femmes pour un homme).



*Figure 1 : Hypertrophie des glandes salivaires*



*Figure 2 : Syndrome sec*

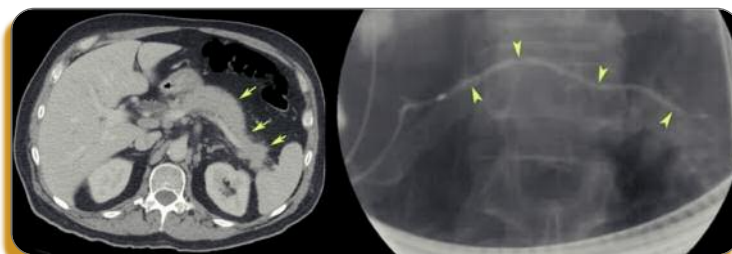
Cette bonne réponse à la corticothérapie, conjuguée à l'hypertrophie des glandes salivaires, pourrait faire suspecter le diagnostic de sarcoïdose. Toutefois l'histologie des glandes salivaires de ces patients est également bien différente de celle d'une sarcoïdose : absence de granulome et richesse en plasmocytes, synthèse locale d'IgG4<sup>(1-2)</sup>.

Cette histologie particulière et la présence dans le sang d'un excès d'IgG4 ont conduit des auteurs japonais à décrire voilà plus de 10 ans les 1ers cas de ce nouveau syndrome aux présentations très variées<sup>(1-2)</sup>. Il peut en effet concerner de nombreux organes, dont surtout le pancréas (présentation de pancréatite auto-immune) (*Figure 3*), mais peut aussi intéresser le rhumatologue car il s'intrique parfois avec des polyarthrites d'allure rhumatoïde. Une des particularités de cette nouvelle "connectivite" est l'évolution fréquente vers la sclérose des organes concernés par les dépôts d'IgG4. Quand une telle sclérose envahit les glandes salivaires et lacrymales, certains auteurs parlent alors de tumeur de Küttner<sup>(3)</sup>.

### Les présentations cliniques du syndrome IgG4 sont très variées

Le noyau dur du syndrome est constitué par l'atteinte des glandes lacrymales et salivaires, déjà citée. Peuvent s'y associer des polyarthralgies ou polyarthrites, toutefois moins fréquentes que dans les syndromes de Sjögren primitifs<sup>(1)</sup>.

L'infiltration du **pancréas** par les dépôts d'IgG4 (avec pancréatite auto-immune) (*Figure 3*), de même que celle des **voies biliaires** (*Figure 4*) ou de la **vésicule**, fait également partie du cœur du syndrome, même si elle peut aussi manquer. Elle est souvent suivie d'une sclérose, laquelle peut alors faire évoquer la conjonction d'une cholangite sclérosante et d'un syndrome de Sjögren "classique". Les atteintes pancréatiques pourraient être attribuées au syndrome IgG4 sans avoir à biopsier le pancréas, grâce à la pratique de biopsies de la papille duodénale, laquelle peut mettre en évidence des dépôts d'IgG4 en excès<sup>(4)</sup>. Des atteintes



*Figure 3 : Pancréatite avec sclérose du Wirsung*

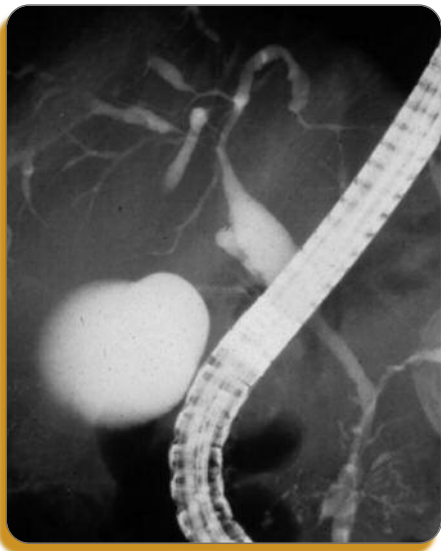


Figure 4 : Sclérose des voies biliaires

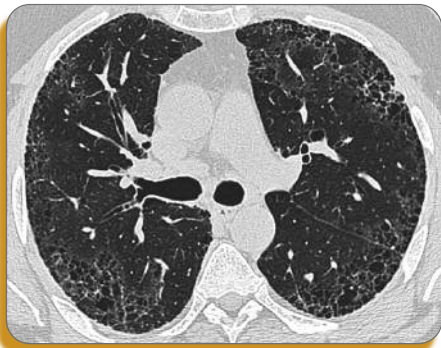


Figure 5 : Aspect de pneumopathie interstitielle



Figure 6 : Néphrite interstitielle

oesophagiennes et intestinales ont aussi été rapportées.

L'augmentation de volume des **ganglions** peut faire craindre un lymphome compliquant un syndrome de Sjögren, ou faire évoquer un syndrome de Castleman (même si le taux de CRP et d'IL-6 sont plus élevés lors de ce dernier que dans le syndrome IgG4), voire une sarcoïdose.

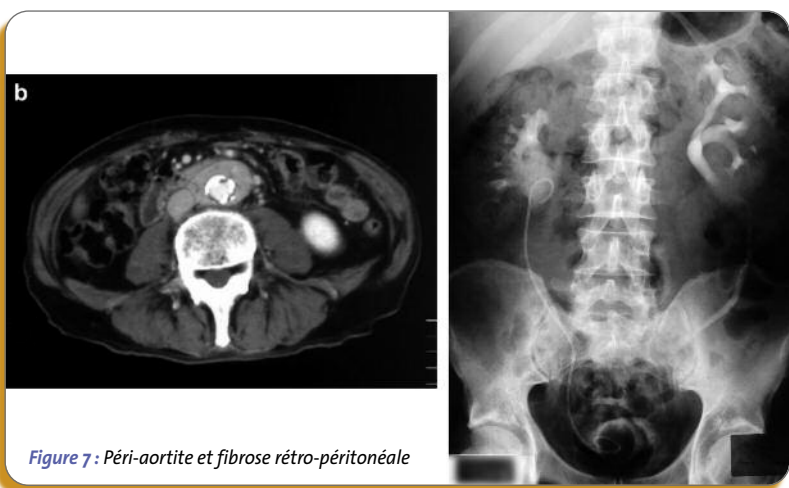


Figure 7 : Péri-aortite et fibrose rétro-péritonéale

Le parenchyme **pulmonaire** et la **plèvre** peuvent aussi être concernés, les aspects clinico-radiologiques induits étant très variés<sup>(6)</sup> : nodules, bronchio-lites, aspects en verre dépoli, pneumopathies interstitielles (Figure 5)... Ces signes thoraciques, couplés au syndrome sec et à l'hypertrophie des glandes salivaires, renforcent le risque de confusion, tant avec un syndrome de Sjögren qu'avec une sarcoïdose. Il en est de même quand s'y rajoutent une **néphrite interstitielle** (Figure 6) (parfois associée à des nodules rénaux ou à une glomérulo-néphrite membraneuse), et/ou des atteintes urologiques (**prostatites**).

Une sarcoïdose peut paraître d'autant plus probable quand coexiste encore une **hypophysite**.

En revanche, le diagnostic de syndrome IgG4 peut être évoqué d'emblée quand se combinent des lésions tissulaires conduisant à une **sclérose** : thyroïdites sclérosantes (dont certaines thyroïdites d'Hashimoto évoluant vers la sclérose)<sup>(6)</sup>, mastites sclérosantes, pachyméningites et pseudo-tumeurs inflammatoires de topographies variées. Les localisations rétro-orbitaires peuvent suggérer la possibilité d'une maladie de **Wegener**, surtout quand coexistent des pseudo-tumeurs inflammatoires (à IgG4) des sinus ou du septum nasal<sup>(7)</sup>.

Les dépôts d'IgG4 induisent également fréquemment une sclérose lorsqu'ils affectent l'adventice de l'aorte. Le tableau réalisé est alors celui d'une

**fibrose rétro-péritonéale sur péri-aortite** (Figures 7), dont le rattachement au syndrome IgG4 pourra n'être certifié parfois que sur la biopsie des lésions avant institution d'une corticothérapie. Un même tableau a été déjà rapporté à l'étage thoracique, où même les coronaires ont pu être concernées.

## Comment confirmer le diagnostic ?

Les signes négatifs ont leur intérêt, dont la bien moindre fréquence des facteurs rhumatoïdes, des anticorps anti-SSA et SSB, et de l'élévation de l'angiotensinogène. Les taux du complément sont également le plus souvent normaux ou non effondrés. A noter encore l'absence d'ANCA.

Une élévation des **IgG4** (> 135 mg/dl)<sup>(1,2)</sup> (et du **rapport IgG4/IgG1**) est typiquement notée dans le sang, mais peut s'associer à une élévation des IgG2 et des IgGE. Les taux de ces anticorps peuvent être moins évocateurs, voire normaux, quand une corticothérapie à forte dose a déjà été instituée avant le dosage.

Le diagnostic repose en fait surtout sur l'**histologie**. Celle-ci objective à la phase aiguë un infiltrat de lymphocytes T, mais surtout de **plasmocytes sécrétant des IgG4** (plus de 50% des cellules plasmocytaires sur au moins 5



champs secrètent des IgG4), et parfois d'**éosinophiles** en grand nombre (notamment dans les ganglions et les poumons)<sup>(6)</sup>. A plus faible grossissement l'aspect est plus celui de follicules lymphoïdes que de lésions lympho-épithéliales<sup>(1)</sup>.

En l'absence d'infiltrat cellulaire marqué, la mise en évidence par immuno-histochimie de **dépôts diffus d'IgG4** peut être un fort argument pour ce syndrome. Celui-ci est encore plus probable si les lésions évoluent ultérieurement vers un aspect de fibrose, laquelle peut se compliquer de phlébites locales.

## Epidémiologie

Bien qu'il ait suscité, au Japon surtout, une avalanche de publications (près de 8000 en moins de 10 ans), ce syndrome IgG4 semble assez rare. La prévalence du syndrome semble en effet environ 20 fois moindre que celle des syndromes de Sjögren, ce syndrome n'étant également à l'origine que de 10% des aortites non infectieuses. Ceci équivaudrait à une fréquence de 1 cas sur 50 000 à 100 000 personnes.

L'engouement qu'il suscite depuis quelques années tient au fait qu'il peut concerner toutes les spécialités médicales et simuler de très nombreuses pathologies (à l'instar de la sarcoïdose). Il est par ailleurs possible que ce syndrome soit plus fréquent au Japon et en Asie en général que chez les caucasiens. Des publications de plus en plus nombreuses en provenance d'Amérique du Nord ou d'Europe suggèrent toutefois que ce syndrome

n'est pas l'exclusivité des japonais et a longtemps été confondu soit avec des sarcoïdoses, soit avec des pathologies fibrosantes variées, soit avec des syndromes secs atypiques.

## Pathogénie et traitement

La pathogénie de ce syndrome aux présentations aussi protéiformes que celles des sarcoïdoses et des syndromes de Sjögren reste encore floue. Les IgG4 sont surtout secrétés par les B avec l'aide des T régulateurs, dont la fonction est de freiner et clore la réponse immune, les IgG4 pouvant être parfois présentés de ce fait comme des anticorps "bloquants"<sup>(8)</sup>. Ceci pourrait cadrer avec le développement de la fibrose, qui clôt l'inflammation, d'autant que le TGF- $\beta$ , secrété par les T régulateurs, est une cytokine qui favorise aussi le développement de la fibrose. Reste à vérifier que les lymphocytes T présents dans les tissus de ces patients sont bien tous des T régulateurs, ce qui paraît peu probable. Le rôle conjoint de lymphocytes Th2 a été proposé<sup>(9)</sup>, qui pourrait mieux expliquer la présence possible de taux élevés d'IgE chez certains patients, lesquels sont plutôt abaissés par les T régulateurs<sup>(8)</sup>.

En tout cas, les taux de TNF-alpha et d'interféron gamma semblent rester bas<sup>(9)</sup>. Le recours aux anti-TNF dans l'esprit de diminuer les besoins en corticoïdes n'est donc sans doute pas la meilleure option. Par contre, l'usage de biothérapies ciblant les lymphocytes B pourrait être plus approprié. Tel a été

le cas chez les 3 malades traités par Khosroshahi et coll. par **rituximab**, avec régression rapide des signes cliniques et du taux des IgG4, et sevrage progressif en corticoïdes<sup>(10)</sup>.

Le plus souvent, la réponse à la corticothérapie est toutefois assez spectaculaire pour dispenser d'un recours aux biothérapies, cette cortico-sensibilité étant un des moyens d'assurer le diagnostic différentiel d'avec un syndrome de Sjögren<sup>(11)</sup>. L'inconvénient de ce test diagnostique reste toutefois de pouvoir rendre moins typique l'aspect histologique des lésions et/ou moins anormal le rapport IgG4/IgG1. Les prélèvements biopsiques et sanguins devraient donc idéalement être faits avant un éventuel test aux corticoïdes.

L'histoire naturelle du syndrome IgG4 reste encore mal connue : des rebonds à l'arrêt de la corticothérapie ont été rapportés, et un suivi paraît d'autant plus souhaitable que la possibilité d'un lymphome sous-jacent ne peut être éliminée facilement lors de l'établissement du diagnostic.

L'intérêt de poser le diagnostic de syndrome IgG4 est d'éviter aux patients des investigations aussi nombreuses qu'inutiles quand une 1<sup>ère</sup> biopsie est déjà assez parlante. Pour l'être, celle-ci doit toutefois être lue par un anatomo-pathologiste au courant du syndrome et sollicité par le clinicien pour mettre en évidence la présence d'IgG4 dans les tissus et les plasmocytes. Ceci n'était pas le cas jusqu'à ce que certains auteurs japonais fassent preuve d'une sagacité bien opportune. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Masaki Y, Dong L, Kurose N, et coll. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome : analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1310-5.
- Masaki Y, Umehara H. IgG4-related disease-the diagnostic confusion and how to avoid it. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2009 ; 32 : 478-83.
- Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, et coll. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 202-10.
- Moon SH, Kim MH, Park DH, et coll. IgG4 immunostaining of duodenal papillary biopsy specimens may be useful for supporting a diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010 ; Mars 19 [Epub ahead of print]
- Zen Y, Inoue D, Kitao A, et coll. IgG4-related lung and pleural disease : a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 1886-93.
- Li Y, Bai Y, Liu Z, et coll. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int* 2009 ; 59 : 636-41.
- Ishida M, Hotta M, Kushima R, et coll. Multiple IgG4-related sclerosing lesions in the maxillary sinus, parotid gland, and nasal septum. *Pathol Int* 2009 ; 59 : 670-5.
- Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, et coll. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy* 2008 ; 63 : 1455-63.
- Akitake R, Watanabe T, Zaima C, et coll. Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. *Gut* 2010 ; 59 : 542-5.
- Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et coll. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010 Feb 26.
- Dhobale S, Bedetti C, Killian P, et coll. IgG4 related sclerosing disease with multiple organ involvements and response to corticosteroid treatment. *J Clin Rheumatol* 2009 ; 15 : 354-7.



# Chirurgie de l'avant-pied inflammatoire

JEAN-LOUIS RENÉ UCHAN <sup>(1)</sup>, BERNARD DAUM <sup>(2)</sup>

1 : Chirurgie Orthopédique et Rhumatologie, Clinique Chirurgicale Dautancourt, Paris

2 : Rhumatologue, Hôpital Brabois, CHU Nancy, Président SFMCP

La chirurgie de l'avant-pied inflammatoire intéresse le tarse antérieur, les métatarsiens et les orteils dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et des spondylarthropathies (Spa).

La prévalence de la PR est de 0.3% (300 000 malades) et celle des Spa de 0.3% (300 000 patients dont 65 000 pour la spondylarthrite ankylosante). La PR atteint plutôt les femmes après 40 ans et les Spa les hommes entre 20 et 40 ans.

La PR touche les métatarso-phalangiennes (MTP) et l'inter-phalangienne proximale (IPP) du gros orteil. Au gonflement initial succède une déformation et enfin une déviation des orteils en coup de vent tibial, désormais d'observation rare. Il s'y associe des synovites des extenseurs et des fléchisseurs des orteils.

Dans les formes axiales des Spa ou les spondylarthrites, les synovites de l'avant-pied restent exceptionnelles mais, à l'arrière-pied, les enthésites du tendon d'Achille ou de l'aponévrose plantaire s'avèrent plus fréquentes. Dans les formes périphériques, l'atteinte est polyarticulaire et symétrique. L'atteinte de l'avant-pied du rhumatisme psoriasique est variable, allant des oligoartrites inter-phalangiennes proximales des orteils jusqu'à l'arthrite mutilante ; à l'arrière-pied, la ténosynovite du tibia postérieur est fréquente. Le diagnostic différentiel élimine essentiellement les arthrites microcristallines (goutte, chondrocalcinose) et les atteintes arthrosiques.

La prise en charge d'un avant-pied inflammatoire comprend les traitements médicaux et chirurgicaux. Le processus chirurgical comprend le choix de l'anesthésie, du type de garrot pneumatique et de la technique chirurgicale et les suites opératoires.

## Bref rappel des traitements médicaux

Les thérapeutiques médicales précèdent les traitements chirurgicaux qui sont parfois complémentaires et comprennent :

- Les antalgiques, les AINS et la corticothérapie (se méfier de l'ostéoporose fracturaire post-corticothérapie) ;
- Les traitements de fond ;
- Les biothérapies exposant notamment au risque infectieux à germes banals ou tuberculeux ;
- Les gestes locaux (ponction-évacuation, infiltrations, synoviorthèses isotopiques) ;
- Les orthèses plantaires adaptées et les chaussures orthopédiques.

## Quelles sont les précautions à prendre avant la chirurgie de l'avant-pied inflammatoire ? <sup>(9)</sup>

Les contre-indications quasi-absolues sont l'artériopathie oblitérante des

membres inférieurs de stade 3 avec risque de gangrène et le diabète de type 1 ou 2 mal équilibré avec atteinte artérielle.

Les antithrombotiques en cours sont arrêtés et remplacés par les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : arrêt des anti-plaquetaires avant la chirurgie (acide acétylsalicylique : 10 jours, clopidogrel : 7 jours et clopidogrel + acide acétylsalicylique : 12 jours) et arrêt des anticoagulants oraux.

Les DMARDs relèvent d'une surveillance classique, mais aucune recommandation ACR n'existe.

Les biothérapies nécessitent une fenêtre thérapeutique. Dans le cas des anti-TNF $\alpha$  et de l'anti-IL1, l'arrêt du traitement se situe entre 2 et 5 demi-vies avant la chirurgie (étanercept : 2 semaines ; infliximab et adalimumab : 4 semaines) en fonction de leur demi-vie (étanercept : 3 jours ; infliximab : 10 jours ; adalimumab : 14 jours). La reprise du traitement se fait 2 semaines après la cicatrisation. L'anti-IL6 (tocilizumab) constitue un cas particulier car il supprime la variation de la CRP liée à l'intervention chirurgicale et réduit de manière significative la température corporelle post-opératoire pendant 3 jours. Pour les anticorps anti-lymphocytaires B et T, la fenêtre thérapeutique avant la chirurgie se situe à 6 mois pour le rituximab et à 2 mois pour l'abatacept (modulateur sélectif de la costimulation des lymphocytes T). Après rituximab, il faut se méfier d'une hypogammaglobulinémie (< 6g/l) qui favorise les infections

sévères, ce qui impose un dosage des immunoglobulines.

L'évolutivité de la PR en poussée doit être prise en compte. La chirurgie est contre-indiquée si le DAS 28 dépasse 5.1 et retardée s'il est supérieur à 3.2. La gravité des spondylarthropathies doit se référer au BASDAI et son évolution aux critères de New-York, du CDAI ou du MASES.

### Quelles informations donner au patient sur le choix de l'anesthésie et de la pose du garrot pneumatique ?

L'anesthésie générale (Figure 1) est possible avec garrot pneumatique autorisé si :

- contre-indications aux blocs nerveux centraux et périphériques comme les neuropathies démyélinisantes (SEP, Charcot-Marie-Tooth) et les cardiopathies (rétrécissement aortique calcifié, cardiomyopathies) ;
- état général satisfaisant et choix du patient ;
- thrombo-prophylaxie par HBPM type « lovenox » (0.2 ml) : 2 heures avant la pose du garrot pneumatique ou « arixtra » (1.5 et 2.5 mg).

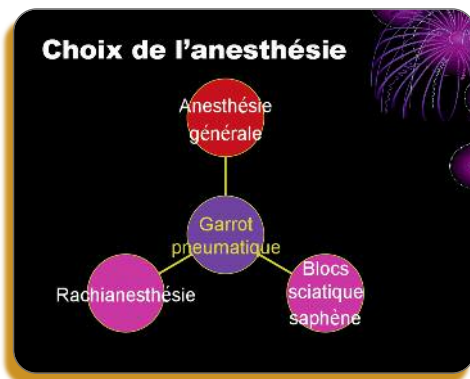


Figure 1 : Résumé des guidelines de l'anesthésie et du garrot pneumatique<sup>(3)</sup>.

La durée du garrot pneumatique est souvent inférieure à 60 minutes après mise en place de la bande de compression d'Esmarch. Le garrot pneumatique est simple et non double comme pour le membre supérieur. Il est contre-indiqué en cas d'artérite ou de diabète et se localise au 1/3 supérieur de cuisse ou au 1/3 moyen de jambe. Le garrot au 1/3 supérieur de cuisse nécessite une rachianesthésie, la prescription d'une HBPM après la pose et d'opiacés en post-opératoire. Le garrot au 1/3 moyen de jambe se pose après une anesthésie loco-régionale par blocs nerveux périphériques (plexiques ou tronculaires) de types blocs sciatique + saphène.

### Types de technique chirurgicale

Dans tous les cas, il faut éviter les infections nosocomiales par le lavage chirurgical soigneux des mains pendant 6 minutes et le double gantage avec des gants non poudrés.

#### Chirurgie de l'interligne de Lisfranc<sup>(2)</sup>

- Ostéotomie tarso-métatarsienne supérieure avec émondage articulaire parfois per-cutanée.
- Arthrodèse tarso-métatarsienne en cas d'instabilité de l'articulation cunéo-métatarsienne des 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> rayons métatarsiens (Figure 2).

#### Chirurgie métatarsienne avec ou sans chirurgie per-cutanée (technique mini-invasive)

Elle comprend la chirurgie conservatrice, les ostéotomies métatarsiennes et parfois phalangiennes, plus rarement la chirurgie prothétique et l'arthrodèse métatarso-phalangienne en cas de grand délabrement articulaire.

#### > La chirurgie conservatrice métatarsienne<sup>(7)</sup>

- L'intervention de Schede comporte une exostosectomie, un émondage articulaire, un nettoyage puis une application de cire de Horsley (cire d'abeille à 70%) sur l'os spongieux.
- L'intervention de Mac-Bride<sup>(5)</sup> intéresse le court abducteur du gros orteil desinséré du sésamoïde externe et transféré au bord interne de la 1<sup>ère</sup> tête métatarsienne après exostosectomie. Cette intervention est modifiée par une syndesmoplastie inter-métatarsienne interne ou point transosseux entre les 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> têtes métatarsiennes et une ostéotomie de la 1<sup>ère</sup> phalange du gros orteil (Figure 3).

#### > Les ostéotomies métatarsiennes de réaxation avec ou sans chirurgie des orteils

Elles rassemblent les ostéotomies en chevron d'Helal, de Weil et de Scarf (Figures 4-8).

- L'intervention d'Helal est une ostéotomie basale en chevron pour les métatarsiens médians qui permet un relèvement- raccourcissement en cas de luxation<sup>(1)</sup>.



Figure 2 : Arthrodèse tarso-métatarsienne.



Figure 3 : Intervention de Mac-Bride avec syndesmopexie intermétatarsienne interne.

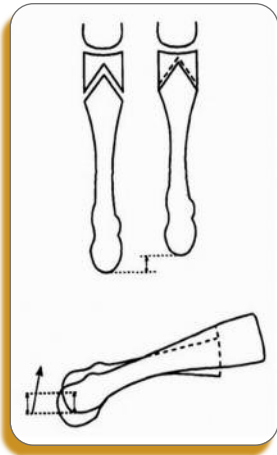


Figure 4 : Intervention d'Helal.

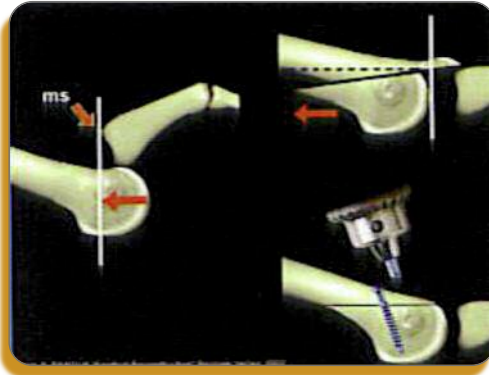


Figure 5 : Schéma de l'intervention de Weil pour le 1er rayon métatarsien.

• **L'intervention de Weil<sup>(5)</sup>** est une ostéotomie cervico-capitale qui permet de raccourcir les métatarsiens latéraux dans les luxations métatarso-phalangiennes.

• **L'intervention de Scarf<sup>(4)</sup>** est une ostéotomie en chevron oblique.

### > L'arthrodèse métatarso-phalangienne

L'arthrodèse métatarso-phalangienne<sup>(4)</sup> est réservée aux articulations complètement détruites par le processus inflammatoire (Figure 9).

### > La chirurgie prothétique métatarso-phalangienne

La chirurgie prothétique métatarso-phalangienne est très peu utilisée car elle présente des risques de sepsis secondaire dans le cas d'un rhumatisme inflammatoire et comprend :

- la prothèse de Swanson qui est une prothèse en silastic initialement utilisée pour les articulations IPP des doigts ;
- le système TOEFIT PLUS ou joint replacement system (prothèse « bouton »).

### > Les ostéotomies phalangiennes

Seules ou associées à la chirurgie métatarsienne<sup>(8)</sup>, les ostéotomies phalangiennes (Figure 10) sont :

- soit basales dite de varisation ;
- soit obliques dite de dérotation.



Figure 6 : Ostéotomie de Scarf et ostéotomie basale de varisation de la 1ère phalange du gros orteil.



Figure 7 : Radiographie de l'ostéotomie en chevron épiphyso-métaphysaire en V<sup>(6)</sup>.

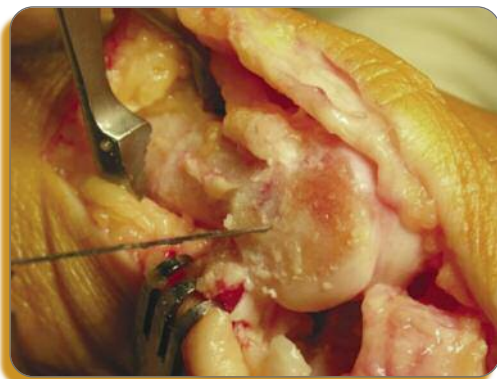


Figure 8 : Ostéotomie en chevron épiphyso-métaphysaire distale en V du 1er métatarsien qui permet un grand déplacement latéral<sup>(6)</sup>.



Figure 9 : Arthrodèse métatarso-phalangienne.

## Chirurgie mini invasive du pied

### Cure d'orteils en griffe



Figure 10 : Cure d'orteils en griffe.

## Suites post-chirurgicales



### En fin d'intervention chirurgicale

L'histologie de la pièce opératoire est toujours recommandée. On réalise :

- une fermeture sous-cutanée par des points de vicryl rapide 3/0 ;

- une anesthésie locale per-opératoire ;
- une fermeture cutanée par des points de prolène 4/0 ;
- une levée progressive du garrot pour éviter l'hypovolémie du patient.



### Suites post-opératoires

La prise en charge post-opératoire immédiate comprend la thrombo-antibio-prophylaxie, le lever précoce du patient (entre la 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> heure), la mobilisation rapide et les pansements stériles post-opératoires pour éviter les infections nosocomiales.

Les suites chirurgicales comportent une courte hospitalisation (1 à 5 jours), une reprise du chaussage avec des chaussures post-opératoires type «Barouk», une ablation des fils cutanés entre le 10<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour et une reprise du travail entre la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine suivant le type de chirurgie des petits orteils, des hallux ou de l'articulation de Lisfranc.

## Conclusions

L'anesthésie doit privilégier le garrot pneumatique au 1/3 moyen de jambe avec des blocs nerveux périphériques de type sciatique et saphène.

Dans le cadre de la chirurgie de l'avant-pied inflammatoire (**Figure 11**), il faut tenir compte du processus inflammatoire (PR et spondylarthropathies) qui entraîne une destruction osseuse. En conséquence, la chirurgie conservatrice métatarsienne (Schede, Mac-Bride avec syndesmopexie) associée à une ostéotomie phalangienne est préférable à l'ostéotomie métatarsienne (Scarf, Helal, Weil) sauf en cas de grandes déformations.

Pour les destructions articulaires très importantes, il faut mieux choisir l'arthrodèse à la prothèse. ■

Conflits d'intérêts : aucun

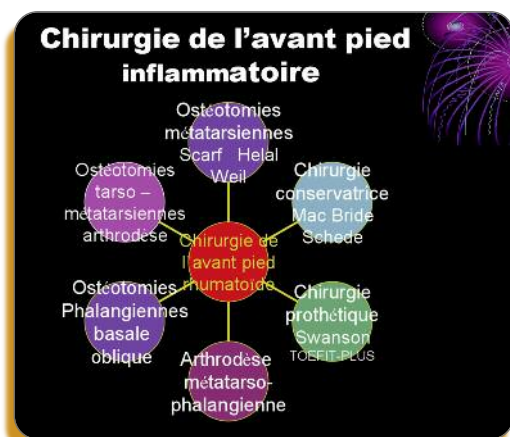


Figure 11 : Algorithme décisionnel de la chirurgie de l'avant-pied inflammatoire.

## RÉFÉRENCES

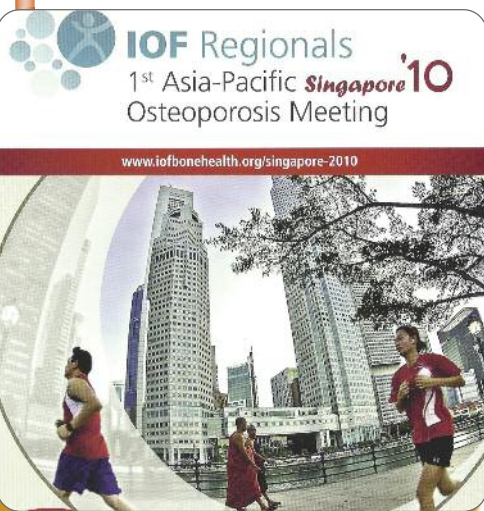
- 1- Jarde O. Métatarsalgie statique et ostéotomie basale en chevron des métatarsiens moyens. A propos de 69 cas. Rev Chir Orthop 1996 ; 82 : 437-45.
- 2- Damiano J. Arthrite psoriasique post-traumatique de l'avant pied. Rev Méd Chir Pied 2005 ; 21 : 76-8.
- 3- Uchan JL, Verlhac B. Indication de la chirurgie du pied du sujet âgé : Etude rétrospective sur un an. Rev Rhum 2006 ; 73 : 1083.
- 4- Valin B. Chirurgie de l'avant-pied. Cahiers d'enseignement de la Sofcot 2006 : 2-261.
- 5- Barouk LS. Rheumatoid in Foot and Ankle Clinic. Elsevier 2007 ; vol 3.
- 6- Diebold P. Le chevron (ostéotomie épiphyso-métaphysaire distale en V du 1er métatarsien). Maîtrise orthopédique 2007 ; n° 169.
- 7- Uchan JL. Précautions à prendre dans la chirurgie du pied rhumatoïde. Association Paris Rhumatologie : 07.04.2008.
- 8- Cazeau C. La chirurgie percutanée du pied. www.chirurgie-du-pied.fr 16-03-2008
- 9- Réunion PRISME évolution : Polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies. Paris : 04.04.2009.



# Premier Congrès Asie-Pacifique sur l'ostéoporose

Singapour : 10-13 december 2010

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis



Il était une fois un prince qui débarquant sur l'île de Singapour crut voir un animal étrange à tête de lion et à queue de poisson. Est-ce pour cela qu'il décida de rester et de rendre cette île heureuse ? Il n'en reste pas moins que désormais le Mer-Lion est devenu symbole de l'île de Singapour qui devint une colonie britannique en 1819 jusqu'à l'acquisition de son indépendance en 1965. Entre temps, un certain Sir Raffles eut l'idée géniale d'établir Singapour en port franc. C'est ainsi que ce port et son île devinrent une plaque tournante incontournable de l'Asie du Sud-Est et le restent encore aujourd'hui. Singapour, située au Sud de la Malaisie, est peuplée d'environ 5 millions d'habitants en grande majorité chinoise.

Les minorités sont quant à elles d'abord d'origine malaise puis indienne. Actuellement 8000 français vivent et travaillent à Singapour.

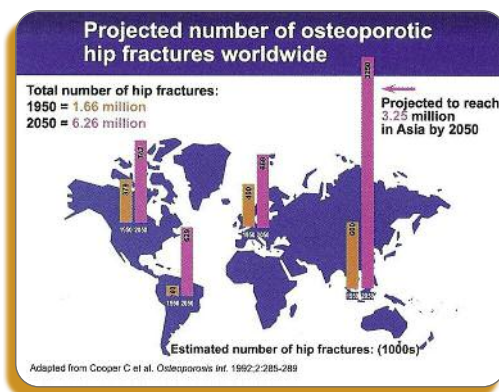
L'IOF (International Osteoporosis Foundation) a donc organisé le 1<sup>er</sup> Congrès Asie-Pacifique sur l'ostéoporose dans cette ville attirante et dynamique en décembre 2010<sup>(1)</sup>. Et comme nous allons le voir, l'ostéoporose est devenue ces dernières années un problème majeur de santé à prendre au sérieux par toutes les nations qui composent le continent asiatique.

## Education thérapeutique

Le Congrès a commencé par une bonne leçon d'éducation thérapeutique puisque l'inauguration était accompagnée pendant toute une après-midi par un forum ouvert à un public de tout âge. Les seniors étaient invités à assister à des conférences d'information sur le dépistage, le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose. Des ateliers leur étaient ensuite proposés. Ils pouvaient même déguster un plateau repas riche en calcium préparé par un cuisinier célèbre à Singapour. Questionnaires d'évaluation, FRAX, brochures étaient également distribués pendant toute cette période de présentation.

## Epidémiologie

Le congrès médical proprement dit a débuté par quelques chiffres positionnant le problème que pose désormais l'ostéoporose en Asie du Sud-Est. Cooper, le spécialiste britannique de l'épidémiologie, a ainsi comparé la fréquence présente et à venir entre les continents de l'Ouest et de l'Est quant à la fréquence de l'ostéoporose (PL1). Si du côté occidental le nombre de fractures tend à diminuer depuis les années 2000, notamment grâce aux dépistages et aux traitements proposés, les chiffres concernant l'Asie sont beaucoup plus pessimistes. Ainsi, les projections en 2050 prévoient que plus de 50% des fractures ostéoporotiques se déclareront en Asie, concernant ainsi 16 250 000 individus chaque année.





A son tour, Mithal a rappelé un travail initial intitulé Asian Audit et publié en 2009 à propos de l'évaluation de l'ostéoporose dans 14 pays asiatiques (PL2). L'étude avait d'abord pour objectif de corriger un mythe, à savoir que l'ostéoporose était une pathologie propre aux pays de l'Ouest et n'existait pas en Asie. Réponse cinglante et constat amer : la prévalence de l'ostéoporose en Asie est nettement sous-estimée. Les fractures du col se sont multipliées par 2 à 3 ces dernières années.

### ❑ Quels sont les facteurs de risque ?

Dans son propos, Mithal reconnaît qu'il existe une véritable carence en calcium et vitamine D dans les populations asiatiques. L'apport moyen de calcium est d'environ 450 mg/j et les taux de vitamine D témoignent également d'une carence importante, et ce dès le plus jeune âge. Cette carence est notable dans les 2 sexes, dès l'âge de 20-21 ans, avec des résultats d'ostéodensitométrie montrant déjà des ostéopénies sinon des ostéoporoses. On notera au passage que fromages évidemment mais aussi laitages sont des denrées chères en Asie.

Autre facteur de risque : l'âge. La population âgée de plus de 60 ans va tripler en Corée d'ici 2050. Ajoutons à cette constatation que, dans certains pays comme l'Inde, il n'existe aucune prise en charge par la Sécurité Sociale, aucun remboursement et les médicaments sont plus ou moins tous des génériques dont la provenance n'est pas toujours garantie. Dans le continent asiatique la population est certes à majorité (74%) campagnarde, mais *a contrario*, plus le niveau socio-économique est élevé, plus le risque d'ostéoporose est important en raison notamment de la sédentarité.

Il existe une disparité d'un pays à l'autre. Par exemple, les Philippines et le Vietnam sont les 2 pays dans lesquels on retrouverait le plus d'ostéoporose. Ainsi, aux Philippines, comme l'ont rapporté Ngo et coll. (P168), on compte 21.43% de fractures du col du fémur et seules 7.14% sont opérées. Dans le sud de Taiwan, la prévalence de l'ostéoporose est de 27% dès l'âge de 40 ans, touchant aussi bien l'homme que la femme (Wu – P185). Pour ce qui concerne l'Iran, Keramat et coll. (P161) déplorent comme facteurs de risque l'allaitement pendant plus de 4 ans et la multiparité supérieure à 3. Comme en Occident, la mortalité liée à l'ostéoporose est désormais reconnue, comme à Taiwan (Wu – P186).

### ❑ Dépistage : France championne du monde...

Kanis (PL4) a montré les chiffres correspondants aux nombres d'appareils d'ostéodensitométrie par million d'habitants dans le monde. Ainsi la France est en tête avec 20 appareils pour 1 million d'habitants alors que Singapour en a 10, la Corée 12.8, le Japon 13.4, Hongkong 8.3, et que tous les autres pays asiatiques en ont moins de 2. Ceci expliquerait pourquoi en Asie 1 femme sur 3 et 1 homme sur 5 sont concernés par l'ostéoporose et que l'augmentation entre 1990 et 2025 de l'ostéoporose sera en Europe de + 50% et en Asie supérieure à 300%.

### ❑ FRAX

En complétant l'exposé de Kanis, Low et coll. (P128) constataient la variabilité de ce test d'une région à l'autre. Ainsi, ce même questionnaire FRAX montre un risque de fracture du col 5.2 fois supérieur à Hongkong qu'en Chine continentale. Les auteurs Singapouriens concluent que le modèle FRAX doit être adapté à chaque pays, y compris au leur.

### ❑ Les Saoudiens et la vitamine D

Al-Daghri (P149) a montré l'importance du déficit en vitamine D sur une cohorte d'enfants et d'adultes habitant à Riyad. En dosant la vitamine D chez 186 garçons et 114 filles âgés de 11 à 12 ans, il trouve 10% d'enfants chez lesquels le taux sérique de vitamine D est inférieur à 12.5 nmol/l, alors que 50% des garçons et 40% des filles ont un déficit moyen entre 12.5 et 24.9 nmol/l.

### ❑ La calcitonine et les Japonais

En 2006, Orimo et coll. <sup>(2)</sup> ont publié des recommandations pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Celles-ci ont été distribuées sous forme d'abrégé lors de ce congrès. Parmi les 5 chapitres à lire, on remarquera que la calcitonine est toujours un traitement à proposer, soit à visée antalgique soit pour traiter la résorption osseuse en cas de fracture-tassement. Traitement qui reste donc tout à fait d'actualité pour ce pays.

### ❑ La spondylarthrite, l'ostéoporose et le Vietnam

Wu et coll. (P207) ont présenté une étude dosant le CTX chez des patients souffrant de spondylarthrite, tout en notant également le degré d'inflammation par la CRP, la VS et l'indice BASDAI. Cette étude a porté sur 36 patients de sexe masculin âgés en moyenne de  $24.9 \pm 8.3$  ans et les résultats montrent que le niveau de CTX est significativement augmenté dans le groupe spondylarthrite comparé à un groupe d'hommes sains. Cette constatation était également corrélée au caractère inflammatoire de la spondylarthrite.

Une autre équipe Vietnamiennne menée par Tam (P282) a également montré chez

116 hommes âgés de 17 à 55 ans et souffrant de spondylarthrite une chute de la densité osseuse significative, aussi bien vertébrale qu'au col fémoral, comparés au même nombre de sujets sains. Même lien constaté entre la densité minérale osseuse, le degré d'activité de la maladie clinique (BASDAI) mais également radiologique (BASRI). Une remarque à propos de cette étude est l'apparente confusion entre ostéopénie et ostéoporose. Durant ce congrès d'autres présentations faisaient la même confusion.

### ■ Les Coréens, l'Alendronate et le Calcitriol

Rhee et coll. (P265) ont étudié l'efficacité de l'alendronate associé au calcitriol chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et traitées par anti-aromatases. Ce travail en double aveugle randomisé contre placebo a concerné pendant 2 ans 98 femmes qui étaient donc partagées en 2 groupes, l'un ayant un placebo, l'autre le traitement associant alendronate et calcitriol. On mesurait à 24 semaines la densité minérale osseuse vertébrale et au col du fémur et en parallèle étaient dosés l'ostéocalcine et le CTX. La différence entre les 2

groupes au niveau lombaire était de 3% avec une plus grande perte dans le groupe placebo ( $-3.5 \pm 0.6\%$  que dans le groupe traité ( $-0.5 \pm 0.6\%$ ). On ne constate pas de changement de la densité osseuse au col fémoral. Les pertes les plus importantes étaient observées chez les femmes récemment ménopausées dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de fracture ni de nécrose de la mâchoire pendant la période de l'étude.

### ■ Les Japonais, l'Alendronate et l'Alphacalcidol

Orimo et coll. (P259) ont à leur tour présenté un travail comparant chez 3247 femmes ostéoporotiques l'association alendronate et  $\alpha$ -calcidol ( $n = 2164$ ) et alendronate seul ( $n = 1083$ ). Ils s'agissait de femmes âgées de moins de 70 ans, présentant 0 à 3 fractures vertébrales maximum, ayant tous les 6 mois pendant 2 ans un bilan comprenant évaluation morphométrique, densité minérale osseuse et dosage de marqueurs. Pour conclure que le groupe bénéficiant du traitement combiné voyait de façon significative une réduction des fractures vertébrales dès le 6<sup>ème</sup> mois.

### ■ Les Iraniens et l'acide folique

Le travail de Hossein-Nezhad et coll. (P255) a consisté à évaluer les bienfaits de l'acide folique à partir du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse sur les marqueurs du turn-over osseux. Proposer à la femme enceinte de consommer 1 mg/j d'acide folique aurait un impact positif sur les marqueurs du turn-over osseux prélevés chez la mère au moment de la naissance et pour l'enfant au cordon ombilical.

### ■ Les chinois, le sommeil et la densité minérale osseuse

Fu et Zhu (P159) ont analysé la densité minérale osseuse dans une certaine mesure anthropométrique en fonction de la durée du sommeil chez 602 femmes âgées de 18 à 80 ans sur l'année 2008-2009. Les femmes qui dorment 6 heures ou moins de 5 heures ont une densité minérale osseuse significativement diminuée par rapport aux femmes qui dorment 7 heures, 8 heures, 9 heures et plus. On notera qu'aucune femme qui dormait moins de 5 heures ne fumait, alors que les 66 femmes fumeuses dormaient 9 heures et plus. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- IOF Regionals 1st Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, 10-13 December 2010, Singapore. *Osteoporosis International* 2010; 21 (supp 5): December 2010.
- 2- Orimo H. *Japanese Guidelines for the prevention and Treatment of osteoporosis*. 2006 Ed Life Science Publishing : 31p.

# Savez-vous ce que vos patients ont lu ?

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Hôpital Delafontaine, Saint Denis

## ■ Torticolis : traiter en douceur

Le soulagement en douceur est ce que préconise le *magazine Top Santé* du mois de mars. Mise au repos du cou par le port d'un collier dans la journée, massage avec une crème anti-inflammatoire, application de chaleur sont d'abord proposés. En cas d'échec après 5 jours de ce traitement et en cas de fièvre, il faut alors consulter son médecin. La kinésithérapie est conseillée après la crise, l'acupuncture pour « les grosses contractures. »

## ■ L'aspirine tient de nouvelles promesses et n'est pas sur la liste des 77...

L'hebdomadaire *Femme Actuelle* de mi-février nous les révèle. Certes, l'aspirine est bien connue pour ses vertus anti-inflammatoires à partir de 100 mg. Ce qui explique, souligne l'auteur de l'article, son intérêt dans le traitement des rhumatismes en particulier la polyarthrite rhumatoïde grâce à son effet inhibant la COX ! Mais l'article insiste, à propos de deux articles parus dans le *Lancet*, sur la réduction de la fréquence du cancer du colorectal. Elle réduirait de 21 % la mortalité, et jusqu'à 54 % celle des cancers gastro-intestinaux, elle freinerait l'évolution des lésions hépatiques. Mais à condition d'en prendre de façon quotidienne

pendant 6 ans. A propos de la fameuse liste des médicaments sous surveillance, le *supplément Santé du Figaro* daté de la Saint-Valentin tente de rattraper les méfaits de cette parution en apportant quelques précisions sur certaines molécules comme le ranelate de strontium, les biphosphonates et le tramadol. Ainsi rappelle-t-on aux lecteurs qu'il n'y a pas de médicaments efficaces sans effets indésirables et qu'il est surprenant que le tramadol devienne une alternative au di-analvic...

## ■ « Mieux diagnostiquer la fibromyalgie »

C'est le *Figaro Santé* du 31 janvier qui consacre une page entière dans son supplément. L'article se base notamment sur le rapport récent publié par l'HAS pour souligner combien cette pathologie est fréquente, bien reconnue dans les pays anglo-saxons mais snobés par le milieu médical français. Les critères 2010 sont détaillés et illustrés. Le traitement est à la fois médicamenteux, relevant alors des antidépresseurs pour leur action antalgique, et multidisciplinaire. Sont ainsi détaillés le rôle du psychothérapeute, de la réadaptation à l'effort, des techniques cognitivo-comportementales. Un chapitre est même dévolu à la neuroimagerie décrivant les images de dérèglement des circuits de la douleur.

## ■ Victime du burn out ? Tentez la « slow life »

Ce titre, lequel pourrait faire suite à l'article précédent, annonce une nouvelle façon de vivre aux lectrices de l'hebdomadaire *Elle* du 21 janvier dernier. « La slow life est une contre-culture qui s'oppose au fast living. » Le remède consiste d'abord à se poser pour réfléchir sur son mode de vie et redéfinir les priorités. Ensuite on décide de changer ses habitudes. Par exemple favoriser les transports en commun moins rapides que la voiture, prendre le temps de s'occuper de ses proches comme raconter une histoire aux enfants tous les soirs. On apprend même dans cet article que certaines villes ont choisi la slow life. Ainsi en France, Ségonzac, en Charente !

## ■ Le cheval et le mal de dos, et encore plus...

C'est encore l'hebdomadaire *Elle* de début d'année qui se penche sur la question. A la question posée, ce sport est-il contre-indiqué ? le magazine rétorque : « au contraire, c'est un très bon sport pour renforcer les muscles du dos. » Seules réserves la hernie discale et la grossesse ajoute l'auteur. Mieux encore, ce sport renforce l'estime de soi grâce à la maîtrise de l'animal et améliore la relation aux autres. Pour ceux ou celles que l'équitation ne séduit pas, ils ou elles peuvent pratiquer

le Pilates. *Top Santé* de mars montre, images à l'appui, le bon effet sur la silhouette, son effet relaxant, le bénéfice de l'étirement. Quant à *Santé Magazine* du même mois, il décrit les 3 façons de muscler le ventre en renforçant ses abdominaux, se muscler et se détendre à la fois et même comment s'aider d'une chaise pour faire sa gymnastique !

### ■ Les enfants et les cartables trop lourds

Grâce au supplément santé du lundi, le *Figaro* traite de cette question le 3 janvier dernier. Plus précisément il se pose la question : « les cartables trop lourds peuvent-ils entraîner des scolioses chez l'enfant ? » La réponse est claire : la scoliose n'a rien à voir avec le port de charges lourdes. Le professeur Dubousset précise ensuite les différentes hypothèses quant aux mécanismes de survenue de la scoliose, la surveillance indispensable à la puberté.

### ■ Le sport peut-il provoquer de l'arthrose ?

Bonne question à découvrir dans ce même supplément. Ici la réponse est apportée par le Professeur Trèves. Ce dernier décline les avantages et inconvénients possibles mais souligne l'intérêt d'une activité physique même en cas d'arthrose. Le lecteur rhumatologue regrettera qu'il encourage le lecteur à consulter les médecins généralistes diplômés de médecine sportive et qu'il oublie de faire référence... aux rhumatologues.

### ■ Dossiers mal de dos et matelas pour tous les âges

Pour tous les âges en effet. Commençons par les conseils donnés par *Elle* de début janvier pour le choix des lits pour enfants. Premier principe : puisque l'enfant est plus léger moins le matelas doit être dur. Deuxième principe, le sommier doit être digne du matelas. Donc ne pas coucher les enfants à même le sol. Préférer les lits superposés à lattes en bois et légèrement bombés et flexibles car la suspension est meilleure. Enfin opter dès l'âge de 5, 6 ans pour un couchage de taille adulte pour que l'enfant y soit à l'aise. *Santé Magazine* de mars conseille un matelas ni trop dur, ni trop mou, plutôt épais et dense afin d'absorber les chocs (!) et surtout de bonnes dimensions. Les matières naturelles comme la laine ou le coton apportent une meilleure régulation de la température. Le mensuel *Notre Temps* de mars donne aussi son avis sur la literie en précisant dans son dossier mal de dos que l'oreiller doit être le plus malléable possible juste fait pour combler le creux de la nuque. Literie à changer tous les huit à dix ans.

### ■ Polyarthrite rhumatoïde et Paris-Match

Le premier numéro de l'année du célèbre hebdomadaire fait le point sur cette affection. On retiendra que l'article rappelle les critères du diagnostic afin de déceler tôt la maladie, avant 6 mois. Ceci est inspiré par l'étude Espoir qui a donc évalué 800 patients ayant un rhumatisme inflammatoire débutant et à propos desquels on souligne le bénéfice du traitement précoce.

### ■ L'effet placebo, ça marche

Est ainsi présentée une étude américaine par *Femme Actuelle* du 17 janvier dernier. Citons ce qu'il faut retenir : « des chercheurs viennent de confirmer que ce « processus » qui permet de guérir par la seule force de suggestion est bien réel. La conviction de recevoir un traitement actif stimule la sécrétion d'endorphines et soulage les symptômes dont la douleur. »

### ■ Pour finir avec la douleur

Tout d'abord *Elle* du 7 janvier conseille l'acupuncture pour son effet antalgique central et périphérique précisant que cette thérapeutique soulage mais ne guérit pas. Ensuite *Top Santé* de février opte pour les patchs antalgiques de chaleur qui apportent la décontraction musculaire ou de froid pour leur effet antalgique par vasoconstriction. Enfin le mois suivant, *Santé Magazine* sélectionne ces mêmes patchs autochauffants, de froid ou mixtes avec les indications ad hoc. Terminons ce survol avec l'hebdomadaire *Femme Actuelle*. Dans son numéro daté du 14 au 20 février, 3 pages sont consacrées aux traitements de la douleur. Ceux-ci passent par l'analyse du retentissement physique et psychique et sont donc multiples et complémentaires. Neurostimulation, hypnose, kinésithérapie, thérapies cognitivo-comportementales, relaxation, psychothérapie sont déclinés. Les antalgiques ont même fait leur « révolution de velours » en gagnant en précision et en confort. Mais complète *Notre Temps* de mars l'activité physique est finalement le meilleur médicament. ■

Conflits d'intérêts :

Réalisation : Docteur Sichère avec le soutien logistique des laboratoires Expanscience

# Kiosque

VERA LEMAIRE - Rhumatologue, Paris

## Absence d'efficacité du rituximab dans la maladie lupique

Une étude randomisée<sup>(1)</sup> a comparé le rituximab (1000 mg aux jours 1, 15, 168 et 182 : n = 169) et un placebo (n = 88) associés pour chaque perfusion à 100 mg de méthylprednisolone chez 257 malades (% de femmes = 90%) atteints d'une maladie lupique évoluant depuis 8.5 ans et active malgré le traitement immuno-suppresseur (azathioprine, mycophénolate mofetil ou méthotrexate) poursuivi pendant l'essai, âgés en moyenne de 40 ans, pour 42% d'entre eux afro-américains, hispaniques ou asiatiques. La plupart des patients présentaient une atteinte cutanéomuqueuse ou musculo-squelettique qui demeurait corticodépendante dans 47% des cas.

L'analyse des résultats a conclu à l'absence de différence entre le placebo et le rituximab : une réponse clinique majeure était respectivement constatée dans 15.9% et 12.4% des cas, partielle dans 12.5% et 17.2% des cas. Un bénéfice a été cependant observé chez les afro-américains et les hispaniques. Les investigateurs n'ont relevé aucun problème particulier de tolérance, tout en signalant 6 cas de neutropénie d'évolution régressive chez 5 patients. Le rituximab était associé à une rapide déplétion des cellules CD19<sup>+</sup>. La non prise en compte des patients (9.5%) sans déplétion cellulaire B ou chez lesquels la recherche d'anticorps antichimériques était positive (26%) ne

modifiait pas les résultats. La diminution des anticorps anti-ADN natifs et l'augmentation du complément étaient plus importantes dans le groupe rituximab. Bien que les cellules B jouent un rôle central dans la pathogénie de la maladie lupique, cette étude contrôlée n'a pas fait la preuve de l'efficacité du rituximab dans cette indication.

## Efficacité comparable du mycophénolate mofetil et du cyclophosphamide intra-veineux sur les manifestations extra-rénales de la maladie lupique

Le but de cette étude<sup>(2)</sup> était de comparer l'effet sur les manifestations extra-rénales de la maladie lupique du mycophénolate mofetil (MMF : 3g/j) et du cyclophosphamide (CV) intra-veineux (IV : 0.5-1g/m2/mois), associés à une corticothérapie progressivement décroissante pendant 6 mois chez 370 patients (% femmes : 85%) âgés en moyenne de 32 ans et atteints d'une néphrite lupique active de classe III, IV ou V diagnostiquée 1 an auparavant et, pour la plupart d'entre eux, indemnes de manifestations neurologiques.

Quatre-vingt trois pour cent des patients ont terminé l'étude de 24 semaines. Le nombre d'arrêts de traitement était plus élevé (18.9% *versus* 15.7%) et leur cause plus souvent liée à des effets secondaires (68.6% *versus* 44.8%) dans le groupe MMF. La posologie de la corti-

cothérapie a été diminuée de façon équivalente (55 mg/j à 10 mg/j de prednisone) dans les 2 groupes.

Les 2 traitements se sont avérés efficaces et ont permis d'obtenir, de façon comparable sur les différents systèmes, une rémission des atteintes cutanéomuqueuse, musculo-squelettique, cardio-vasculaire et respiratoire et des vascularites dans 60% des cas, une amélioration de l'activité de la maladie chez 70% des malades et une raréfaction des poussées. Les taux de complément C3, C4 et CH50 et des anticorps anti-ADN double brin se sont normalisés avec les 2 traitements. *In fine*, le pourcentage de rémission était plus important sous MMF (18.4%) que sous CP (13%).

Le MMF constitue ainsi, dans le cadre de la maladie lupique, une alternative intéressante au CV dans le traitement non seulement des néphropathies, comme déjà montré, mais aussi des atteintes extra-rénales.

## Une nouvelle maladie systémique qui ne devrait plus s'observer : la fibrose systémique néphrogénique

La fibrose systémique néphrogénique est une maladie rare mais grave, qui ne s'observe que chez les insuffisants rénaux et en général après injection de gadolinium<sup>(3)</sup>. L'important est sa prévention. Le premier cas en a été



décrit en 1997, 1 seule observation a été publiée en France.

Les signes cutanés sont constants, marqués par un début aux extrémités et une évolution centripète avec d'abord des plaques et de l'œdème puis un aspect sclérodermiforme. La fibrose entraîne une rétraction en flexion et une invalidité qui peut rendre le patient grabataire. L'atteinte systémique est possible, d'où le nom de l'affection, cardiaque, hépatique, neurologique centrale ou musculaire. La mortalité est élevée, d'origine cardio-vasculaire avec, dans une série de 32 patients, 10 décès dans un délai de 112 jours.

La biopsie cutanée est nécessaire au diagnostic, montrant une fibrose extensive du derme et des trousseaux collagènes épaissis. Les cellules fusiformes possèdent des marqueurs cellulaires de fibrocytes circulants, riches en TGF- $\beta$ .

Cette maladie, dont il existe des modèles animaux, survient dans les suites d'IRM avec injection de gadolinium qui est présent dans les tissus. La libération du gadolinium et de son chélate attire les fibrocytes circulants qui induisent la fibrose. La durée de vie du gadolinium est allongée par l'insuffisance rénale. Il n'existe pas d'observation avec une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/mn. La répétition des examens et la dose du produit exercent un effet aggravant d'où le rôle délétère des angio-IRM répétées. Le type du gadolinium injecté est important à considérer : le gadodiamide (Omniscan) est incriminé dans 80% des cas et est le seul à induire une fibrose expérimentale. Le syndrome inflammatoire, les infections, l'élévation du calcium et du phosphore, la mobilisation du fer et la dialyse péritonéale constituent d'autres facteurs étiologiques.

Ont été proposés comme traitements la pentoxifylline, la photophorèse extracorporelle ou le thiosulfate de sodium. Des résultats intéressants ont été publiés avec l'imatinib mesylate

(Glivec®), anti-tyrosine kinase qui a une action anti-TGF  $\beta$ .

La FDA recommande de contre-indiquer le gadodiamide lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/mn.

## Maladies systémiques pédiatriques

### ■ Athérome prématuré dans le lupus pédiatrique

Une étude prospective <sup>(4)</sup> a évalué l'épaisseur de l'intima-media carotidienne chez 221 patients (% de filles : 83%) souffrant d'un lupus pédiatrique âgés en moyenne de 15 ans.

L'analyse univariée montre une association significative entre l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-media et l'âge, la durée de la maladie lupique, l'index de masse corporelle, le sexe masculin, l'augmentation de la clairance de la créatinine, de la lipoprotéine-a, de la protéinurie, et un traitement par l'azathioprine ; en terme de corticothérapie, une posologie modérée était associée à une diminution de l'épaisseur de l'intima-media mais les doses élevées ou basses à une augmentation.

Les jeunes patients lupiques sont donc exposés à un risque cardio-vasculaire élevé et l'athérome commence dès l'enfance même en l'absence de lupus. La prévention doit donc commencer dès le plus jeune âge chez ces enfants, dirigée contre les facteurs de risque traditionnels et aussi contre ceux liés à la maladie ou à ses traitements.

### ■ Rémission de la dermatomyosite juvénile après un traitement agressif

Quarante neuf enfants (23 garçons et 26 filles), âgés en moyenne de 6.5 ans et atteints d'une dermatomyosite juvénile, ont été pris en charge entre

1994 et 2004 par un protocole standardisé associant corticoïdes à fortes doses et méthotrexate et ayant pour but de normaliser la force et les enzymes musculaires <sup>(5)</sup>. Au besoin, ils ont été traités par ciclosporine et immunoglobulines intra-veineuses.

Une rémission a été obtenue en moyenne après 38 mois chez 28 patients et maintenue après arrêt des traitements. Aucune récurrence n'est survenue après un recul de 3 ans ; 4 malades ont présenté des calcifications localisées et 2 une calcinose persistante. Les effets secondaires sont restés modérés et liés à la corticothérapie, sans effet persistant sur la croissance.

Ces résultats justifient un traitement agressif de la dermatomyosite juvénile pour obtenir une rémission.

### ■ Maladie de Wegener et vascularite à ANCA de l'enfant

Une étude rétrospective de collections de cas <sup>(6)</sup> menée depuis 2004 dans 30 centres américains et canadiens présente l'intérêt de porter sur 117 observations récentes d'enfants chez lesquels a été porté le diagnostic de maladie de Wegener (n = 76), de vascularite microscopique avec ANCA (n = 17), de glomérulonéphrite ANCA positive (n = 5) ou de vascularite inclassée (n = 17). Soixante cas pouvaient être classés comme maladie de Wegener sur les critères ACR : 63% concernaient des filles, l'âge moyen au moment du diagnostic, porté 3 mois après l'apparition des symptômes, était de 14 ans. Les signes initiaux étaient constitutionnels (fatigue, fièvre, amaigrissement) dans 89% des cas, pulmonaires ou ORL dans 80% et rénaux (élévation de la créatininémie dans 41.5% des cas et dialyse chez 7 patients) dans 75.4%. Le traitement a associé corticothérapie et cyclophosphamide suivant des modalités diverses pour 54 malades, les autres

ayant reçu méthotrexate et/ou corticoïdes. La moitié des patients a bénéficié d'une prévention de la pneumocystose par triméthoprim/sulfaméthoxazole. D'autres thérapeutiques (plasmaphérèses, immunoglobulines IV) ont été plus rarement utilisées et 1 seul patient a été traité par le rituximab. Les auteurs proposent de continuer cette étude de façon prospective afin d'en recueillir les modalités évolutives.

Les vascularites systémiques primitives sont rares chez l'enfant. Parmi elles, la maladie de Wegener est la plus commune et son incidence varie entre 0.03 et 3.2 pour 100000 enfants/an.

Les pédiatres européens ont proposé des critères complétant ceux de l'ACR, avec notamment la présence d'ANCA, ce qui permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité diagnostiques.

## Caractères cliniques de la PAN

La distinction entre périartérite noueuse (PAN) et vascularite microscopique a été publiée en 1994. Présentant l'intérêt

de tenir compte de ce diagnostic différentiel, ce qui n'avait pas été fait dans les séries jusque là publiées, l'étude du groupe français des vascularites<sup>(7)</sup> rassemble 348 cas de PAN diagnostiquée entre 1963 et 2005 chez 220 hommes et 128 femmes âgés au diagnostic de 51 ans.

Dans 93% des cas il existait des signes généraux (fièvre, amaigrissement, arthralgies, myalgies), dans 79% des signes neurologiques (en général une mononévrite), dans 49% une atteinte cutanée, dans 35.6% des douleurs abdominales et dans 34.8% une hypertension artérielle. La fonction rénale était en général normale, des micro-anévrysmes rénaux étaient présents chez 66% des patients. La biopsie neuro-musculaire avait apporté une preuve histologique (vascularite des artères de moyen calibre) dans 70% des cas.

Chez les 123 patients atteints d'une PAN associée à l'HBV, la maladie était plus sévère que chez les autres, marquée plus souvent par une plus grande perte de poids, une neuropathie périphérique, des douleurs abdominales, une cardiomyopathie, une orchite et une hypertension.

La surveillance s'est étalée en moyenne sur 68 mois : 22% des patients ont rechuté, plus souvent en l'absence qu'en présence d'une infection HBV (28% versus 10.6%). La rechute est survenue en moyenne après 29 mois.

La mortalité a été plus élevée chez les porteurs d'HBV (34% versus 24.7%). Les décès étaient liés dans un tiers des cas à une vascularite non contrôlée de diagnostic récent, dans 11.6% à un sepsis, dans 21% à une cause cardiovasculaire, et chez 5 patients à un cancer. La survie sans rechute à 5 ans a été de 67% chez les porteurs d'HBV et de 59.4% chez les non porteurs.

Le pronostic était meilleur lorsque le diagnostic avait été fait après 1995. En analyse multivariée, l'âge supérieur à 65 ans, l'hypertension et des manifestations gastro-intestinales requérant la chirurgie ou une consultation d'un chirurgien étaient des prédicteurs indépendants de mortalité et les manifestations cutanées ou l'absence d'HVB des facteurs prédictifs de rechute. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Merrill JT, Neuwelt M, Wallace DJ, et coll. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 222-33.
- 2- Ginzler E M, Wofsy D, Isenberg D, et coll. Non renal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 211-21.
- 3- Bardin T, Lemaire V, Laredo JD. Fibrose néphrogénique systémique. *Actualité rhumatologique* 2009 Elsevier Masson.
- 4- Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et coll. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1496-1507.
- 5- Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, et coll. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1825-30.
- 6- Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, et coll. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatous in childhood. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3413-24.
- 7- Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et coll. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 616-26.

## CACIT® et le défi nutrition

## Pourquoi Cacit s'engage auprès de l'Association Petits Princes ?

Selon Karine Pinon Directrice Marketing et Business Développement, « **la démarche de Cacit®** dans ce programme **Défi Nutrition** consiste à sensibiliser les médecins aux carences vitamino-calciques de plus en plus fréquentes, souvent non diagnostiquées et non prises en charge. Par ce biais, Cacit® contribue à l'amélioration de la vie des patients. »

Mais depuis deux ans déjà, Cacit® va au-delà, en apportant son soutien à des associations caritatives dont les actions visent à améliorer la vie des enfants atteints de pathologies graves.

Aujourd'hui, le soutien à l'**ASSOCIATION PETITS PRINCES** est non seulement financier, mais il permet également de renforcer la notoriété de l'Association auprès des médecins qui sont particulièrement sensibles à ce type d'actions. Avec ce programme **Défi Nutrition**, Cacit® leur permet de le faire en participant concrètement à la réalisation de rêves d'enfants gravement malades. Ainsi, ces enfants trouvent une énergie supplémentaire pour se battre contre la maladie.

## L'Association Petits Princes

Créée en 1987, l'ASSOCIATION PETITS PRINCES est reconnue d'utilité publique et membre du Comité de la Charte. Elle donne vie aux rêves des enfants gravement malades touchés par des cancers, leucémies et maladies génétiques... L'Association s'adresse à des enfants âgés de 3 à 18 ans atteints de pathologies graves nécessitant des traitements intensifs, invasifs et prolongés. Aujourd'hui, un rêve est réalisé tous les deux jours. **Depuis 1987, plus de 3700 rêves ont pu voir le jour.**

## Le Défi Nutrition : A vous de participer !

Tout au long de 2011, aux côtés de l'ASSOCIATION PETITS PRINCES, Cacit® vitamine D3 sensibilise les médecins aux enjeux de la nutrition sur la santé.

**2 occasions de participer** et de remporter des points convertis en dons pour l'ASSOCIATION PETITS PRINCES, qui permettront de donner vie aux rêves d'enfants malades :

➤ **Des réunions à travers la France**, de février à décembre, ont pour objectif de réunir environ **1 500 médecins**. Ils participeront au **Défi Nutrition** en répondant, par équipes, à une série de questions sur le thème de la nutrition et plus particulièrement sur l'influence des carences vitamino-calciques sur la santé.

➤ **Un jeu en ligne pour l'ensemble des médecins généralistes et spécialistes.**

Le site internet « **Défi Nutrition** » : [www.definutrition.com](http://www.definutrition.com) - Identifiant : **defi**

## GO ON®, un des acides hyaluroniques de référence

Pour répondre au mieux aux attentes des praticiens, les **Laboratoires Rottapharm-Madaus** mettent à disposition la **siringue GO-ON®** 3 ml en remplacement de la seringue 5 ml. Cette modification de format a pour objectif de faciliter l'injection et la manipulation. Seul le format de la seringue a été modifié. Le contenu de la seringue GO-ON® de 2,5 ml étant inchangé, les praticiens pourront toujours faire bénéficier leurs patients de 7,5ml de GO-ON® en 3 injections.

Grâce à la volonté constante des Laboratoires Rottapharm-Madaus d'améliorer la prise en charge des patients, GO-ON® continue également d'apporter des éléments de preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance. Ainsi GO-ON® a été présenté en Novembre 2010 par la Société Française de Rhumatologie comme le seul acide hyaluronique pouvant être considéré comme supérieur en termes d'efficacité à Hyalgan®, seul médicament viscosuppléant disponible sur le marché français\*.

De plus, dès le lancement de GO-ON® en 2007, les Laboratoires Rottapharm Madaus ont adopté une politique de prix novatrice pour favoriser l'accès de GO-ON® au plus grand nombre de patients. Ainsi, le prix de GO-ON® (100 € pour 3 injections en cas de gonarthrose) est resté inchangé depuis cette date.

Ce prix de 100 € est devenu, depuis le 1er Novembre, le prix de référence fixé par le CEPS (Prix Limite de Vente) pour la plupart des acides hyaluroniques.

\* Berenbaum F et al. comparative study of efficacy and safety of GO-ON and Hyalgan in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. 07/2010.

D'après un communiqué de presse de  
**ROTTAPHARM-MADAUS**

## Glucosamine et recommandations

	Articulation	Niveau de preuves/ niveau reco	Taille de l'effet sur la douleur	Taille de l'effet sur la fonction	Taille de l'effet sur la raideur	NNT
Glucosamine Sulfate	G + H	Ia	0,58 (0,30-0,87)	0,07 (-0,08-0,21)	0,06 (-0,11-0,23)	5
Glucosamine Chlorhydrate	G	Ib	-0,02 (-0,15-0,11)			
Chondroïtine Sulfate	G	Ia	0,75 (0,50-1,01)			5
Diacérhéine	G + H	Ib	0,24 (0,08-0,39)	0,14 (0,03-0,25)		
Insaponifiables soja/avocat	G + H	Ia	0,38 (0,01-0,76)	0,45 (0,21-0,70)		6

Concernant les AAsal :

- Les experts de l'OARSI ont attribué un **niveau de preuves 1A** au sulfate de glucosamine, à la chondroïtine sulfate et aux Insaponifiables de soja et d'avocat.
- Pour la première fois, le chlorhydrate de glucosamine a été évalué avec un niveau de preuves inférieur (1B).
- Seul le sulfate de glucosamine a été évalué sur les 3 critères : douleur, fonction et raideur.

\* Zhang W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update research published through January 2009. Osteoarthritis and Cartilage 2010; 18: 476-499.

L'année 2010 a été l'année de la glucosamine en France avec la commercialisation de 5 nouvelles spécialités remboursées. Alors comment évaluer ces nouvelles molécules aux AAsal déjà existants?

Les experts internationaux ont émis **des recommandations\*** concernant la prise en charge de l'arthrose de la hanche et du genou à partir des preuves scientifiques et avis d'experts. Ces recommandations ont été mises à jour au regard des dernières publications (revue de la littérature jusqu'à janvier 2009).