

RéfleXions

Rhumatologiques

147

mars
2012
Tome 16

Dossier

L'Année Rhumatologique : avancées et perspectives

Coordination scientifique :

Pascal Hilliquin

2011

2012

2013

ISSN : 1279-5690



Pure unité de temps, l'an se distingue de l'année qui échappe aux indications numériques. Ainsi, en l'an 2012, Reflexions Rhumatologiques propose à ses lecteurs, une suite d'articles rédigés par les différents membres de son équipe de rédaction et embrassant les multiples aspects de notre spécialité.

Le « numéro de l'année », afin de compléter et d'échapper aux nombreuses redites des éditions spéciales consacrées par différentes revues aux congrès (EULAR, ACR, ASBMR, OARS, SFR...) qui émaillent « l'année rhumatologique », va tenter de nous limiter aux données les plus récentes, débordant parfois même sur l'an 2012. Bien entendu, cet ensemble, que complètent nos « actua » mensuels, ne prétend pas au Graal de l'exhaustivité et suppose de la part des rédacteurs des choix qui leur appartiennent. Pour autant, nous espérons qu'ils reflètent la ligne éditoriale de Reflexions Rhumatologiques, revue de tous les acteurs impliqués dans la physiologie, la pathologie et la thérapeutique de l'appareil locomoteur, allant de l'intégration des nouveautés fondamentales à leurs conséquences pratiques, de l'empirique à l'« evidence-based medicine », de l'exercice libéral à l'activité hospitalière.

Ce souhait légitime de participer à une formation médicale continue globale et actualisée nous conduit tout naturellement d'ores et déjà à prendre date pour les prochaines éditions annuelles. Il apparaîtra toutefois évident à chacun de nos lecteurs que la pérennité, l'indépendance et l'éthique de cette démarche reposent sur l'acte de fidélité que constitue leur abonnement annuel.

Nous remercions tous les auteurs de leur participation et souhaite à tous le plaisir de la connaissance, de la découverte et de leurs applications actuelles ou futures.

Bulletin d'abonnement

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

► Déductible de vos frais professionnels

| | | |
|--|--------------------------------------|--|
| 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 :

Réflexions Rhumatologiques



Créditez votre FMC : Abonnez-vous

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

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

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

Rédacteurs en chef : Bernard CORTET, Lille
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0112 T 81080
Dépôt légal : 1^{er} trim. 2012

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

Adhérent au CESSIM

S O M M A I R E

3 Editio

DOSSIER

L'ANNÉE RHUMATOLOGIQUE AVANCÉES ET PERSPECTIVES

- 7 Actualités 2011 sur la polyarthrite rhumatoïde ———— *Pascal Hilliquin*
- 12 Les Spondylarthrites ———— *Éric Toussiot*
- 18 Infections ———— *Edouard Pertuiset*
- 21 Pathologies osseuses ———— *Bernard Cortet*
- 27 Arthrose : avancées thérapeutiques en 2011 ———— *Jérémie Sellam*
- 30 Arthropathies microcristallines ———— *Christophe Thépot*
- 33 Quoi de neuf dans les acides hyaluroniques en 2011 ? ———— *Dominique Baron*
- 36 Pathologie dégénérative du rachis ———— *Marc Marty*
- 40 La fibromyalgie : nouveautés en 2011 ———— *Pierre Khalifa*
- 45 Douleurs et rhumatologie en 2011 : que retenir ? ———— *Patrick Sichère*
- 48 La rhumato Gériatrie en 2011 ———— *Bernard Verlhac*

3,10, 47 ABONNEMENT

Actualités 2011 sur la polyarthrite rhumatoïde

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

■ Le tabac diminue la réponse au méthotrexate (MTX) et aux anti-TNF

La démonstration est ici apportée dans la PR débutante, chez les patients inclus dans la **cohorte suédoise des PR précoces** (n=1430). Le MTX a été débuté chez 873 patients à l'inclusion dans la cohorte, et un anti-TNF dans 535 cas en tant que premier agent biologique. L'objectif principal était l'obtention à 3 mois d'une bonne réponse EULAR au traitement. L'influence du tabagisme, actuel ou passé, a été évaluée par régression logistique, le groupe de référence étant représenté par les sujets n'ayant jamais fumé. Par rapport aux non fumeurs, les fumeurs actifs étaient moins souvent répondeurs à 3 mois au MTX (27 versus 36%, $p=0,05$) ou aux anti-TNF (29 vs 43%, $p=0,03$). L'analyse multivariée, prenant en compte des données cliniques, sérologiques et génétiques, confirme l'association inverse entre le tabagisme actif et la bonne réponse au traitement, avec un odds ratio à 0,60 (IC 95% : 0,39-0,94) pour le MTX et à 0,52 (0,29-0,96) pour les anti-TNF. Le tabagisme ancien n'était pas associé à une moins bonne réponse au MTX ou aux anti-TNF.

L'analyse de l'ensemble de la cohorte, prenant en compte tous les traitements prescrits, confirme ces résultats, le tabagisme actif restant associé à une moins bonne réponse au traitement à 3, 6 mois, un an et 5 ans.

Saevarsdottir S., Wedrén S., Seddighzadeh M. et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors. Observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register Cohorts. *Arthritis Rheum* 2011;63:26-36.

■ Quel délai pour la prise en charge de la PR en Europe ?

Selon le concept de « fenêtre d'opportunité », la prise en charge précoce de la PR, dans les 3 premiers mois d'évolution, apparaît essentielle pour déterminer le pronostic à moyen et long terme. Une évaluation des délais de prise en charge a été réalisée auprès de 10 centres de rhumatologie européens,

non français, en déterminant 4 intervalles : délai entre les premiers symptômes et la demande de consultation médicale ; délai entre cette demande et la prise en charge par un professionnel de santé ; délai entre cette prise en charge initiale et la demande d'avis auprès d'un rhumatologue ; délai entre cette demande et la prise en charge effective par le rhumatologue. Les données proviennent de 482 patients, pour lesquels le délai médian entre le 1er symptôme et la prise en charge par un rhumatologue est de 24 semaines ; la proportion de patients pris en charge par un rhumatologue dans les 12 premières semaines d'évolution étant comprise entre 8 et 42%.

Cette d'évaluation des pratiques montre que la réalité n'est pas conforme aux recommandations, qui ont pourtant démontré leur intérêt en terme d'amélioration du pronostic structural et fonctionnel de la PR. Il est possible que les résultats soient meilleurs en France, mais l'étude reste à faire selon la même méthodologie.

Raza K., Stack R., Kumar K., Filer A., Detert J., Bastian H. et al. Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1822-5.

■ L'intérêt de l'instauration précoce d'un traitement de fond se confirme

La cohorte **ESPOIR** a permis d'analyser la progression radiographique à 12 mois chez des patients ayant une polyarthrite indifférenciée (n = 661), ayant débuté ou non un traitement de fond dans les 3 premiers mois d'évolution. Les patients inclus dans la cohorte avaient une arthrite touchant plus de 2 articulations, évoluant depuis plus de 6 semaines et moins de 6 mois, et considérée comme une PR certaine ou hautement probable. Les radiographies des mains, des poignets et des pieds ont été analysées selon le score de Sharp/van der Heijde. L'analyse globale ne révèle pas de différence pour la progression radiographique à 12 mois, selon que le traitement ait été débuté ou non dans les 3 premiers mois d'évolution (1,2 vs 1,6 unités, $p = 0,37$). Une analyse en régression logistique, prenant en compte les caractéristiques démographiques et

de la PR susceptibles d'influencer la mise en route d'un traitement, met en évidence une différence, la progression radiographique étant statistiquement inférieure chez les patients débutant précocement un traitement de fond (0,8 vs 1,7 unités, $p = 0,033$). Ces résultats confirment l'importance de débiter un traitement adapté le plus tôt possible, en particulier en cas de facteurs indiquant un mauvais pronostic.

Lukas C., Combe B., Ravaud P., Sibilia J., Landewé R., van der Heijde D. Favorable effect of very early disease-modifying antirheumatic drug treatment on radiographic progression in early inflammatory arthritis. Data from the Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes (Study and followup of early undifferentiated polyarthritis). *Arthritis Rheum* 2011;63:1804-11.

■ Intérêt de l'association d'un anti-TNF à un traitement de fond conventionnel

La cohorte, suivie de manière prospective et correspondant au registre britannique des biothérapies, concerne 10396 patients atteints de PR et débutant leur 1er anti-TNF, soit en monothérapie ($n=3399$), soit en association au MTX ($n=4418$), au léflunomide ($n=610$), à la sulphasalazine ($n=308$), à la combinaison MTX + sulphasalazine ($n=902$), MTX + hydroxychloroquine ($n=401$), ou MTX + sulphasalazine + hydroxychloroquine ($n=418$). L'analyse concerne la poursuite de l'anti-TNF à 5 ans dans ces différents groupes, selon la méthode de Kaplan-Meier. La persistance du 1er anti-TNF était de 71 % à un an et 42 % à 5 ans. Comparativement à l'association anti-TNF + MTX, la probabilité de poursuivre le traitement anti-TNF est inférieure si ce dernier est utilisé en monothérapie ou en association au léflunomide ou à la sulphasalazine, alors qu'elle est supérieure lorsque l'anti-TNF est utilisé en association au MTX et à un autre traitement de fond conventionnel.

Soliman MM., Ashcroft DM., Watson KD., Lunt M., Symmons DPM., Hyrich KL. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:583-9.

■ Risque d'infections opportunistes sous anti-TNF

Le registre RATIO a permis d'identifier les infections opportunistes survenues au cours d'un traitement anti-TNF, quelle que soit l'indication, chaque cas étant apparié selon le sexe et la pathologie traitée à 3 témoins.

Quarante-six cas ont été recensés chez 43 patients traités par infliximab ($n=29$), adalimumab ($n=10$) ou étanercept ($n=4$) pour une PR ($n=26$), une spondylarthropathie ($n=3$), une entérocolopathie inflammatoire ($n=8$), un psoriasis ($n=1$) ou une autre affection ($n=5$). L'infection était bactérienne dans 1/3 des cas (listériose, nocardiose, mycobactériose atypique, salmonellose), virale dans 40 % des cas (zona, varicelle, herpès,

infection à CMV), fongique dans 22 % des cas (pneumocystose, aspergillose, cryptococcose) et parasitaire dans 4 % des cas (leishmaniose). Quatre décès ont été recensés. Les facteurs de risque identifiés sont le traitement par infliximab ($OR=17,6$; 4,3-72,9 ; $p<0,0001$) ou adalimumab ($OR=10,0$; 2,3-44,4 ; $p=0,002$) vs étanercept, et un traitement par corticoïde (> 10 mg/jour ou bolus intraveineux) au cours de l'année précédente ($OR=6,3$; 2,0-20,0 ; $p=0,002$).

Salmon-Ceron D., Tubach F., Lortholary O. et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616-23.

■ Les anti-TNF diminuent le risque d'évènement cardiovasculaire

La diminution du risque cardiovasculaire dans la PR traitée par anti-TNF reste controversée. **Le registre nord-américain CORRONA** a été utilisé pour évaluer l'impact des inhibiteurs du TNF et des traitements de fond conventionnels dont le MTX sur le risque d'évènements cardiovasculaires dans la PR, évalué par la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un accident ischémique transitoire (AIT), d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'un décès d'origine cardiovasculaire.

L'analyse concerne 4684 patients ayant reçu un anti-TNF, 4969 traités par MTX et 1785 traités par un autre traitement de fond conventionnel, l'inclusion dans le registre ayant eu lieu entre 2001 et 2006. Le risque relatif (HR, Hazard Ratio) a été calculé en prenant en compte les caractéristiques de la PR, les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et la consommation de corticoïdes ; 88 évènements cardiovasculaires ont été recensés, incluant 26 infarctus, 45 AIT ou AVC et 17 décès.

L'analyse fait apparaître une réduction du risque sous anti-TNF ($HR = 0,39$; IC 95 % : 0,19-0,82) contrairement au MTX ($HR = 0,94$; 0,49-1,80). La corticothérapie était associée à une augmentation du risque de manière dose-dépendante, avec pour les doses d'au moins 7,5 mg/jour, un HR à 2,62 (1,29-5,31).

Greenberg JD., Kremer JM., Curtis JR. et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:576-582.

■ Le risque de thromboses veineuses n'est pas augmenté chez les patients traités par anti-TNF

Le registre des biothérapies de la BSR (British Society of Rheumatology) a permis d'analyser de manière prospective la survenue de thromboses veineuses au cours d'un traitement par anti-TNF ($n = 11881$) ou par traitement de fond conventionnel ($n = 3673$). L'analyse concernait le 1er épisode

de thrombose veineuse et a pris en compte différents facteurs confondants dont la notion d'une intervention chirurgicale précédant la survenue de la thrombose; 196 cas ont été recensés, 151 sous anti-TNF et 45 au cours d'un traitement non biologique.

Les résultats ne montrent pas de différence entre les deux catégories de traitement, le risque étant également similaire pour les différentes molécules anti-TNF.

Davies R., Galloway JB., Watson RD., Lunt M., Symmons DPM., Hyrich KI. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1831-4.

■ Le risque d'arthrite septique est-il augmenté au cours d'un traitement par anti-TNF ?

L'analyse concerne le registre de la BSR avec les mêmes effectifs que précédemment. Une arthrite septique est survenue chez 199 patients, dont 179 sous anti-TNF et 20 sous traitement de fond conventionnel, l'incidence étant respectivement de 4,2/1000 patients années (PA) (IC 95% : 3,6-4,8) et 1,8/1000 PA (1,1-2,7), conférant un hazard ratio de 2,3 (1,2-4,4) sous anti-TNF. Le risque était semblable quelle que soit la molécule anti-TNF et était plus important dans les premiers mois de traitement. La répartition des germes en cause était différente entre les deux groupes, avec chez les patients traités par anti-TNF, 5 cas d'infection à germe intracellulaire (listériose, salmonellose) et 4 cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Le risque de mortalité dans les 30 jours était de 6% chez les patients traités par anti-TNF et 10% chez ceux recevant un traitement de fond conventionnel. L'arthrite septique est survenue sur prothèse dans 47 cas, et pour 30 d'entre eux dans les 3 mois suivant la chirurgie. Ces résultats indiquent globalement que le risque d'arthrite septique est doublé au cours du traitement par anti-TNF dans la PR.

Galloway JB., Hyrich KL., Mercer LK., Dixon WG., Ustianowski AP., Helbert M. et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1810-4.

■ Les cancers survenant chez des patients traités par anti-TNF ont-ils un pronostic plus défavorable ?

Une cohorte suédoise a permis de recenser 78483 patients atteints de PR, 8562 ayant débuté une biothérapie (anti-TNF dans 98% des cas) entre le 1/1/1999 et le 31/12/2007. Les cancers survenus au cours de la même période et jusqu'au 31/3/2009 ont été recherchés. Les cancers recensés sont au nombre de 314 chez les patients traités ou ayant été traités

par agent biologique et 4650 chez ceux qui n'en avaient jamais reçu au moment du diagnostic de cancer. Le stade du cancer lors du diagnostic était identique selon que les patients avaient été exposés ou non à un traitement anti-TNF. Le risque relatif de décès lié au cancer était de 1,1 (0,8-1,6) en cas de traitement présent ou antérieur par agent biologique (respectivement 113 et 256 décès).

Raaschou P., Simard JF., Neovius M., Askling J. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2011;63:1812-22.

■ L'ofatumumab : un anticorps monoclonal anti-CD20 totalement humain

Une étude de phase III, en double aveugle, contrôlée, a comparé l'ofatumumab (n=130) à un placebo (n=130) chez des patients en échec du MTX. L'ofatumumab était administré à raison de deux perfusions de 700 mg à 15 jours d'intervalle. A la semaine 24, la proportion de répondeurs ACR 20 était de 50% sous ofatumumab vs 27% sous placebo (p<0,001), et celle de patients atteignant une réponse EULAR bonne ou modérée de 67 vs 41% (p<0,001). Les effets secondaires les plus fréquents étaient la survenue d'un rash (21 vs <1%) ou d'une urticaire (12 vs <1%), ces événements étant essentiellement observés lors de la 1ère perfusion. La proportion de réactions à la 1ère perfusion était de 68% sous ofatumumab et 6% sous placebo, celle de réactions à la 2ème perfusion étant respectivement <1 et 0%. Aucun anticorps anti-ofatumumab n'a été décelé.

Taylor PC., Quattrocchi E., Mallett S., Kurrasch R., Petersen J., Chang DJ. Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in biological-naïve, rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2119-25.

■ L'atacept dans la PR

L'atacept est une protéine de fusion recombinante, soluble, totalement humaine, constituée de la partie extracellulaire du récepteur TACI et de la partie Fc d'une IgG humaine. L'atacept neutralise les molécules BLyS et APRIL, impliquées dans la maturation, la survie et la prolifération des lymphocytes B, aboutissant à une diminution des cellules B matures, des plasmocytes et des anticorps sériques, alors que les progéniteurs des cellules B et les cellules B mémoire sont épargnés.

Une étude de phase II (AUGUST II) a évalué l'atacept chez des patients en échec du MTX et n'ayant jamais reçu de biothérapie (311), randomisés pour recevoir selon un rapport 1:1:1:1 un placebo, l'atacept en SC à la dose hebdomadaire de 150

Les Spondylarthrites

ÉRIC TOUSSIROT

Centre Investigation Clinique Biothérapies CBT-506, Pôle Recherche, CHRU Hôpital St Jacques, Besançon

Service de Rhumatologie, Pôle PACTE (Pathologies Aigues et Chroniques, Transplantation, Éducation),
CHU Hôpital Minjoz, Besançon

Département Universitaire de Thérapeutique et Équipe d'Accueil 4266 Agents Pathogènes et Inflammation,
Université de Franche-Comté.

Points forts

- La relation entre le polymorphisme génétique de ERAP et la susceptibilité au développement d'une spondylarthrite ankylosante se confirme.
- Les critères de l'ASAS pour le diagnostic de spondylarthrite à forme périphérique offrent une meilleure sensibilité que les critères d'Amor ou de l'ESSG.
- Un score permet de quantifier la prise d'AINS dans la spondylarthrite axiale.
- La résolution d'une inflammation systémique dans la spondylarthrite ankylosante est associée au développement de syndesmophytes. Une métaplasie graisseuse des coins vertébraux est également reliée à la formation de syndesmophytes.
- Les recommandations de l'ASAS pour la prise en charge des spondylarthrites ont été actualisées tout comme celles pour l'initiation des anti-TNF α .
- Il n'y a pour l'instant pas de démonstration de l'efficacité d'une biothérapie alternative aux anti-TNF α dans les spondylarthrites.

La spondylarthrite ankylosante (SA) et les spondyl(o)arthrites (traduction du terme anglo-saxon de plus en plus utilisé dans les articles : « spondyloarthritis ») en général restent un domaine bibliographique très riche et l'année 2011 ne déroge pas à cette règle. Comme pour les années précédentes, les articles sélectionnés dans cette année rhumatologique seront déclinés dans les chapitres suivants : physiopathologie, évaluation et diagnostic, imagerie, co-morbidités et traitements.

Physiopathologie

> **Implication de la voie IL/23 - Th17 dans les spondylarthrites :** Dominique Baeten a signé un éditorial dans *Arthritis & Rheum* faisant le point sur la contribution de l'IL-23 dans la pathogénie des spondyloarthrites. Parmi les arguments, citons la relation entre le polymorphisme génétique du récepteur de l'IL-23 et la susceptibilité au développement d'une SA. L'IL-23 est une cytokine impliquée dans la polarisation/différenciation des cellules Th17 qui produisent de l'IL-17. Les taux circulants d'IL-17 et d'IL-23 ont été explorés dans la SA : sur une large série de SA (N=127), les taux d'IL-17 et d'IL-23 étaient élevés, mais sans corrélation

avec l'activité de la maladie évaluée par le BASDAI⁽²⁾. L'expression du récepteur de l'IL-23 sur les lymphocytes T a été retrouvée élevée dans la SA comparativement à des témoins, et notamment sur les cellules T $\gamma\delta$, avec une augmentation de la production d'IL-17⁽³⁾. Ces données suggèrent donc l'implication de cette voie de différenciation lymphocytaire, donnant le rationnel pour un ciblage thérapeutique.

> **Génétique et spondylarthrite :** la génétique de la SA a progressé ces 10 dernières années avec la mise en évidence de nouveaux locus de susceptibilité à côté du HLA-B27, comme le récepteur de l'IL-23 ou le gène codant pour ERAP. ERAP code pour une aminopeptidase qui ajuste la taille des peptides qui vont s'assembler à la molécule HLA de Classe I pour être ensuite présentés à la surface de la cellule. Une étude chinoise confirme l'association entre le polymorphisme de ERAP (ERAP1 rs27044) et la SA⁽⁴⁾. Une autre étude publiée dans *Nature Genetics* confirme également cette association avec ERAP1⁽⁵⁾. Ces polymorphismes ERAP influent sur la nature des peptides qui sont présentés par les molécules HLA mais également sur l'apparition d'homodimères de chaînes lourdes (2 chaînes lourdes sans chaîne légère reliée par un pont disulfure en position 67) (cf revue générale sur HLA-B27 et spondylarthrite publiée dans l'Encyclopédie

Médico Chirurgicale en 2012⁽⁶⁾ qui est une spécificité de la molécule HLA-B27.

> **Mélatonine et spondylarthrite** : la mélatonine pourrait jouer un rôle dans l'inflammation. Une étude égyptienne a évalué la mélatonine circulante chez des SA et des témoins. Celle-ci était augmentée dans le groupe SA, notamment dans les formes actives avec CRP ou BASDAI élevé ou avec des enthésites. La mélatonine corrélait aussi avec la durée d'évolution et le BASFI⁽⁷⁾.

> **Au chapitre des curiosités**, citons la mise en évidence d'anticorps anti peptides citrullinés dans la spondylarthrite ! Cette étude hongroise a en effet mis en évidence des anticorps anti-vimentine citrullinés et anti hsp 65 kDa dans le sérum de SA à des taux plus élevés comparativement à des témoins. Les anticorps anti vimentine citrullinés corrôlaient à la vitesse de sédimentation. Des anticorps anti peptides citrullinés ont déjà été observés dans des pathologies autres que la polyarthrite rhumatoïde (comme le syndrome

de Gougerot Sjögren), avec un taux de positivité relativement faible. Ces résultats dans la SA nécessitent une confirmation avant de considérer ces anticorps comme des marqueurs de la SA, comme cela est indiqué dans la conclusion des auteurs⁽⁸⁾.

Evaluation et diagnostic

> **Critères de l'ASAS pour le diagnostic des spondylarthrites à forme périphérique**. Le groupe ASAS (ASsessment of SpondyloArthritis international Society) a publié les critères pour le diagnostic des formes périphériques de SA⁽⁹⁾. Ces critères ont comme mode d'entrée la notion d'**arthrite** (asymétrique et touchant préférentiellement les membres inférieurs) ou une **dactylite** ou une **enthésite** plus ou moins 1 ou au moins 2 critères clinico-biologique ou d'imagerie des sacroiliaques (Figure 1). Ces critères se rapprochent de ceux définis par Amor avec cependant une meilleure sensibilité et spécificité (Tableau 1)

> **Intérêt diagnostique de la biopsie des sacroiliaques** : cette étude chinoise a évalué l'intérêt de la biopsie des sacroiliaques pour le diagnostic dans des tableaux de suspicion de SA. 109 patients suspects de SA ont été explorés par IRM des sacroiliaques, avec une IRM positive dans 23 cas. La biopsie des sacroiliaques réalisée à l'aiguille chez ces patients a retrouvé un aspect inflammatoire dans 85 cas

incluant ceux avec une IRM positive, mais également chez les patients avec IRM négative.

34 de ces patients ont été suivis pendant 5 à 10 ans : 18 d'entre eux ont développé une sacroiliite de grade > 2, dont 6 qui avaient une IRM négative à l'inclusion. Ces données indiquent que la biopsie des sacroiliaques permettrait de dépister une inflammation sacroiliaque avant même que l'IRM soit modifiée⁽¹⁰⁾.

> **Un indice de quantification de la prise d'AINS** : Maxime Dougados a développé un score permettant de quantifier la prise d'AINS, en tenant compte des différents produits disponibles. Cet outil simple a été élaboré sous l'égide de l'ASAS qui a déterminé des équivalences de doses entre AINS. Ce score prend en compte le nombre de prise d'AINS sur un période donnée, le nombre de comprimés pris par jour et le type d'AINS (Figure 2). Ce score pourrait être utilisé dans les essais cliniques, pour apprécier la baisse de consommation d'AINS sous traitement, et pour la pratique quotidienne pour évaluer plus précisément cette prise⁽¹¹⁾.

Imagerie

L'imagerie des SA concerne une fois n'est pas coutume l'IRM :

> **La résolution de l'inflammation systémique sous anti TNFα est associée à une progression radiographique** : il a déjà été signalé que les

| | Critères Amor | Critères ESSG | Critères ASAS |
|-------------|---------------|---------------|---------------|
| Sensibilité | 40% | 62,5% | 78% |
| Spécificité | 98% | 81% | 83% |

Tableau 1 : sensibilité et spécificité des critères d'Amor, de l'ESSG et de l'ASAS pour le diagnostic des spondyl(o)arthrites à forme périphérique.

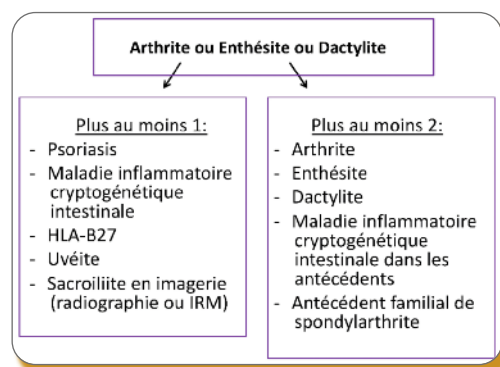


Figure 1 : critères de classification de spondylarthrite périphérique de l'ASAS (d'après Rudwaleit M et al)⁽⁹⁾

ossifications rachidiennes apparaissent ou progressaient au niveau des corps vertébraux pour lesquels l'inflammation, dépistée en IRM, disparaissait. Cette étude a analysé la relation entre la progression des ossifications et l'inflammation systémique évaluée par différents marqueurs. Le développement de nouveaux syndesmophytes était associé à une baisse de la CRP et de l'IL-6. Inversement, la persistance d'une inflammation était reliée à l'absence de progression. Ces données vont donc dans le sens de la théorie de la dissociation inflammation/ossification et pourraient ainsi rendre compte de la progression des syndesmophytes sous anti-TNF α ^(12,13).

> **Présence de lésions graisseuses au niveau des coins vertébraux et apparition de syndesmophytes :** l'équipe canadienne d'Edmonton est très impliquée dans l'analyse des facteurs associés à la progression structurale des SA. Les lésions graisseuses des coins vertébraux sont considérées comme des lésions post inflammatoires, de nature structurale ou chronique (Figure 3). Des IRM de 100 patients ont été analysées à l'inclusion puis après 2 ans, certains de ces patients recevant des anti-TNF α . Les nouveaux syndesmophytes étaient surtout

observés au niveau des coins vertébraux avec un signal graisseux à l'inclusion (Odd Ratio : 7,6 [IC 95% : 1,5,-38,5]) ⁽¹⁴⁾. Ces résultats suggèrent donc la séquence chronologique : inflammation → métaplasie graisseuse → ossification.

> **Taux de progression radiographique de la sacroïlite et facteurs prédictifs :** Les facteurs de progression des modifications des articulations sacroiliaques ont été analysés sur une cohorte de spondylarthropathie axiale. Les radiographies étaient analysées à l'inclusion puis après 2 ans. Cette série de 115 patients comportait des SA selon les critères de New York mais aussi des spondyl(o)arthrites pré-radiographiques. 11% des patients avec une forme pré-radiographique progressaient en 2 ans. Une CRP initiale élevée était fortement associée à la progression des lésions des sacroïlaques chez les patients SA et chez ceux avec une forme pré-radiographique ⁽¹⁵⁾.

> **Echographie des enthèses :** l'exploration des enthèses reste difficile. La détection clinique d'une enthésopathie a été comparée avec son dépistage échographique sur une série de 36 patients avec une SA. Les enthèses explorées étaient l'épicondyle, les inser-

tions des tendons du moyen fessier, du tendon quadricipital, du tendon rotulien et du tendon d'Achille. L'examen et l'échographie dépistaient une enthésopathie chez 64% et 97% des sujets, respectivement. 15% et 44% des ces atteintes étaient considérées comme pathologique cliniquement ou en échographie, respectivement. Les anomalies échographiques correspondaient à des enthésophytes (32%), des calcifications (34%), un épaississement (29%), une hypoéchogénicité (27%), des érosions (9,7%) et un signal Doppler dans 6% (Figure 4). Les auteurs concluent que l'échographie pourrait dépister des lésions des enthèses de façon complémentaire à l'échographie ⁽¹⁶⁾.

Co-morbidités et spondylarthrite : tabac, risque cardiovasculaire

> **Tabac et influence sur la sévérité de la maladie et la progression structurale :** Le rôle néfaste du tabac dans la SA se précise avec 2 études publiées. La première étude a analysé les facteurs pouvant influencer la progression radio-

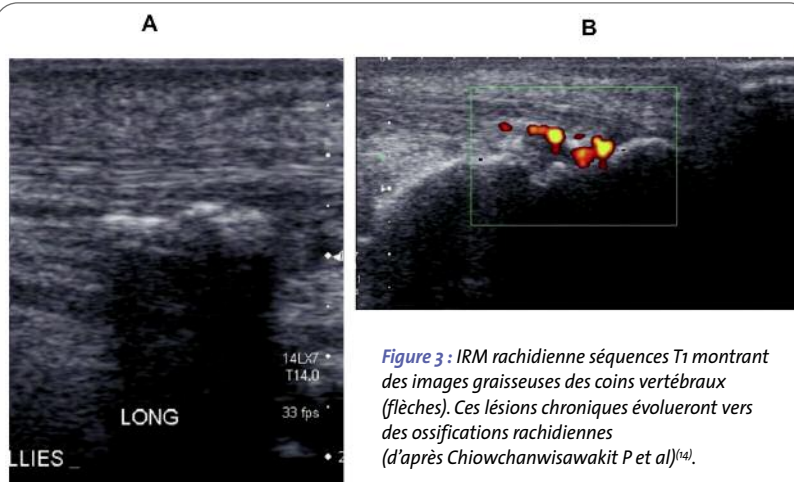


Figure 3 : IRM rachidienne séquences T1 montrant des images graisseuses des coins vertébraux (flèches). Ces lésions chroniques évolueront vers des ossifications rachidiennes (d'après Chiowchanwisawakit P et al) ⁽¹⁴⁾.

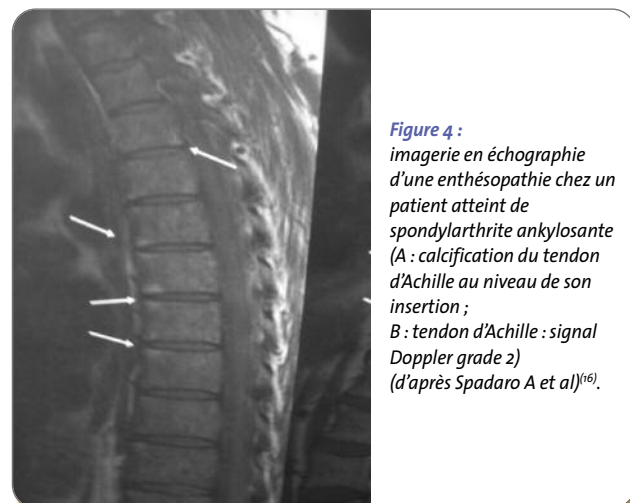


Figure 4 : imagerie en échographie d'une enthésopathie chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante (A : calcification du tendon d'Achille au niveau de son insertion ; B : tendon d'Achille : signal Doppler grade 2) (d'après Spadaro A et al) ⁽¹⁶⁾.

gique), permettant de traiter plus tôt les patients ; la seconde modification concerne le pré requis avec les AINS : 2 AINS doivent être testés sur une période de 4 semaines (et non plus 3 mois). Ces 2 éléments entraînent donc une prise en charge plus précoce et un recours aux anti TNF α plus rapide⁽²²⁾.

> Facteurs prédictifs de réponse aux anti TNF α : plusieurs études (analyse post hoc des essais cliniques notamment) ont déjà rapportés les facteurs de bonne réponse aux anti TNF α . Une analyse a été réalisée sur une cohorte néerlandaise de patients recevant des anti TNF α en première ligne. Les facteurs de bonne réponse identifiés sur cette cohorte étaient un âge jeune, une CRP élevée, la présence d'arthrite périphérique, une activité de la maladie, selon le patient, élevée et un indice de Schöber peu modifié. Inversement, les facteurs d'arrêt des anti-TNF α étaient le sexe féminin, l'absence d'arthrite périphérique, un BASDAI élevé, une vitesse de sédimentation non accélérée et une CRP basse. Ces données confirment et complètent les informations déjà connues dans ce domaine⁽²³⁾.

> Matrice de prédiction de réponse aux traitements dans la spondylarthrite : les matrices permettent de prendre en compte les facteurs estimés comme pertinents dans l'évaluation d'un risque ou d'une réponse thérapeutique. Dans la SA, ce sont l'âge, le BASFI, la présence d'enthésite, les traitements, la CRP et la présence du B27 qui ont été identifiés comme facteurs de prédiction de réponse (réponse ASAS20, rémission partielle selon l'ASAS, réponse BASDAI 50, amélioration clinique selon l'ASDAS, amélioration majeure selon l'ASDAS) à partir de l'analyse des études GO-RAISE

et ASSERT. La combinaison de ces facteurs permet d'évaluer ainsi la réponse thérapeutique (*Figure 5*)⁽²⁴⁾.

> Traitements en dehors des anti TNF α : échec des biothérapies alternatives : certains patients ne répondent pas aux anti TNF α ou sont intolérants, rendant leur prise en charge difficile. Il n'y a pas pour l'instant de biothérapies alternatives. Le rituximab en ouvert semble donner des résultats chez des patients naïfs d'anti TNF α , mais aucun essai contrôlé n'est pour l'instant disponible dans la SA. Cependant, ce n'est pas dans la situation d'un patient naïf d'anti TNF α que le rituximab serait proposé, mais plutôt chez un patient réfractaire. Signalons un cas clinique rapportant la réduction de l'inflammation des sacroiliaques en IRM chez un patient avec SA ayant reçu du rituximab⁽²⁵⁾. L'abatacept dans un essai en ouvert ne donne pas non plus de réponse favorable⁽²⁶⁾. Plusieurs publications rapportent une certaine efficacité de l'anticorps anti IL-6 ou tocilizumab chez des patients SA, dont la série colligée par le CRI⁽²⁷⁾. Rappelons cependant l'abandon par les firmes pharmaceutiques des essais contrôlés avec les 2 anticorps ciblant l'IL-6 au vu des résultats de l'analyse intermédiaire. La voie IL-23/Th17 semble une piste intéressante pour la SA et les spondyl(o)arthrites, selon l'argumentaire développé par Baeten et coll⁽¹⁾. L'ustekinumab (anticorps monoclonal dirigé contre la sous unité commune p40 de l'IL-12 et de l'IL-23) a donné des résultats intéressants dans le rhumatisme psoriasique. Il n'a pas été testé pour l'instant dans la SA. En revanche, le secukinumab, anticorps monoclonal anti-IL17A a été testé dans un essai contrôlé sur une faible série de patients, rapportant une supériorité du traite-

ment sur le placebo selon le taux de répondeurs ASAS20 (60% vs 17%)⁽²⁸⁾. Cependant, l'effectif est faible et il s'agit d'une analyse particulière de type Bayésienne, ne permettant pas de conclure. Des résultats sur un effectif plus large de patients avec une analyse en intention de traiter sont donc attendus. En revanche, le secukinumab n'a pas montré son efficacité dans le rhumatisme psoriasique avec des taux de réponse équivalente entre le bras placebo et le bras traitement⁽²⁹⁾.

> Actualisation des recommandations du groupe ASAS dans la prise en charge thérapeutique des spondylarthrites : les recommandations de 2006 ont été réactualisées. Les experts du groupe ASAS insistent sur une prise en charge globale et multidisciplinaire, coordonnée par le rhumatologue. Parmi les mesures non pharmacologiques, l'exercice physique est conseillé, de préférence supervisé car plus efficace que l'exercice au domicile. Les atteintes extra-articulaires doivent être prises en charge en collaboration avec les spécialistes concernés. Les cliniciens doivent être avertis du risque cardiovasculaire de la SA. Les AINS conservent leur place en première ligne de traitement. Une prise continue est conseillée en cas de pathologie active avec une symptomatologie persistante. Il n'y a pas de différence d'efficacité des anti TNF α sur les atteintes axiales ou périphériques, mais en cas d'atteinte digestive associée, l'efficacité de certains traitements anti TNF α (anticorps monoclonaux) doit être prise en compte dans le choix du traitement. Enfin, comme signalé ci-dessus, il n'y a pas d'arguments pour l'utilisation d'autres agents biologiques que les anti TNF α ⁽³⁰⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

graphique au rachis. L'analyse a porté chez les patients de la cohorte GESPIC (cohorte de spondylarthrite axiale de moins de 2 ans d'évolution). Les radiographies étaient disponibles à l'inclusion puis à 2 ans. Les facteurs influençant cette progression étaient la présence de syndesmophytes à l'inclusion (OR= 6,3), une élévation des marqueurs biologiques de l'inflammation (OR= 4,04) et le tabagisme (OR : 2,75). Ces résultats étaient confirmés dans l'analyse multivariée⁽¹⁷⁾.

➤ La seconde étude est une sous analyse des données de la cohorte DESIR : les patients tabagiques versus ceux non tabagiques ont été comparés pour certains facteurs cliniques et d'imagerie. L'analyse multivariée montrait que le tabagisme était associé à un début précoce de la symptomatologie de douleurs rachidiennes inflammatoires, une activité plus élevée de la maladie, un retentissement fonctionnel et une atteinte inflammatoire des sacroiliaques dépistée par l'IRM ainsi qu'un score mSASSS élevé. Ces données montrent donc l'influence du tabac dans la SA⁽¹⁸⁾.

➤ **Risque cardiovasculaire et spondylarthrite** : la SA, tout comme la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique sont des pathologies à risque cardiovasculaire. Une étude cas témoin norvégienne rapporte une augmentation de la mortalité dans la SA : ce taux de mortalité standardisé était plus élevé chez les patients SA masculins. Les causes circulatoires étaient le plus souvent en cause (40%) puis il s'agissait de pathologie infectieuse. Les facteurs associés à cette augmentation de mortalité étaient un retard dans le diagnostic, une élévation de la CRP et l'absence de prise d'AINS⁽¹⁹⁾.

➤ **Une revue de la littérature** a porté sur le profil cardiovasculaire dans la SA : la SA est caractérisée par une éléva-

tion de l'incidence des infarctus du myocarde, bien que cette augmentation ne soit pas significative ; l'incidence des accidents vasculaires cérébraux est équivalente entre SA et témoins. Les patients SA sont caractérisés par ailleurs par une augmentation de l'épaisseur intima média et un risque élevé de syndrome métabolique. Les triglycérides et les taux de HDL cholestérol et de cholestérol total sont abaissés dans la SA. Ces modifications peuvent rendre compte en partie de l'augmentation du risque cardiovasculaire de la SA⁽²⁰⁾.

comme le psoriasis. Cet essai randomisé a comparé l'étanercept à la dose de 100 mg/sem à l'étanercept à la dose standard de 50 mg/sem chez des patients avec une SA active. Cependant, il n'y avait pas de différence sur le critère de jugement qu'était le taux de répondeurs ASAS20 à 12 semaines : 71% sous 100 mg vs 76% sous 50mg. La tolérance était bonne dans les 2 groupes. Intensifier le traitement par étanercept ne semble donc pas intéressant dans la SA⁽²¹⁾.

➤ **Actualisation des recommandations de l'ASAS pour l'utilisation des anti TNFα dans la spondylarthrite ankylosante** : il s'agit de la 2^{ème} actualisation. Les nouveautés sont : la possibilité de proposer un agent anti TNFα à des patients répondant aux critères de SA axiale selon l'ASAS (donc sans obligation de sacroiliite radiolo-

Traitements

➤ **L'étanercept à forte dose n'a pas d'intérêt dans la spondylarthrite** : l'étanercept à la dose de 100 mg/sem est donnée dans certaines situations

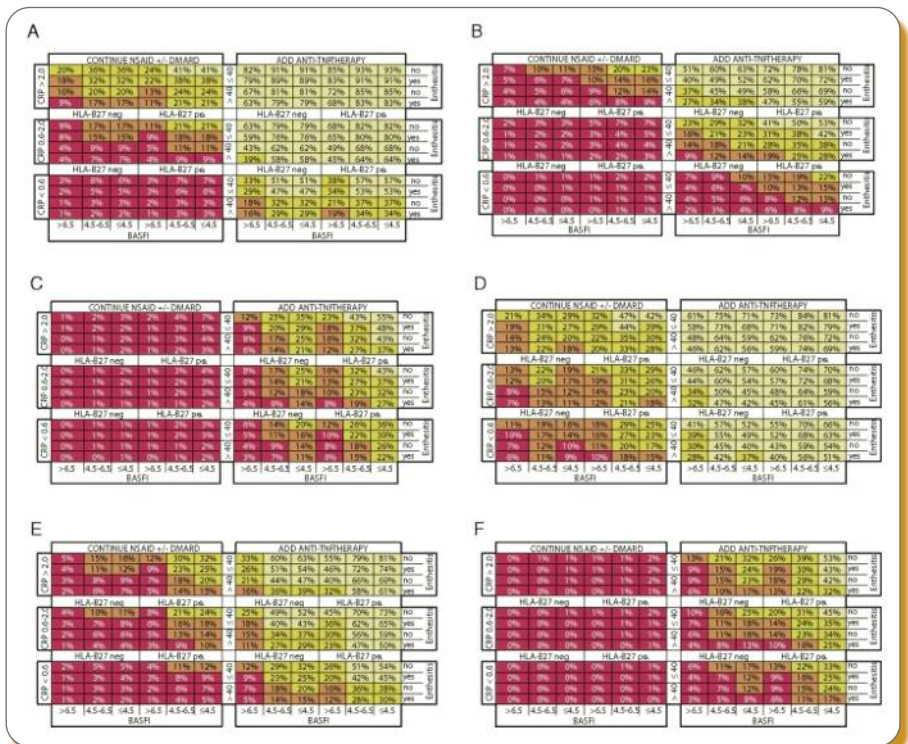


Figure 5 : matrice de prédiction de la réponse thérapeutique dans la spondylarthrite ankylosante (A : réponse cliniquement importante selon l'ASAS ; B : amélioration importante selon l'ASAS ; C : rémission partielle selon l'ASAS ; D : réponse ASAS20 ; E : réponse BASDAI50 ; F : maladie inactive selon l'ASAS) (d'après Vastesaeger N et al)⁽²⁴⁾.

RÉFÉRENCES

- 1- Gaston JS, Goodall JC, Baeten D. Interleukin-23: a central cytokine in the pathogenesis of spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3668-71.
- 2- Yüksel A, Bilge S, Yildiz Y et al. Evaluation of T helper 17 axis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 2011 Jul 16 [Epub ahead of print].
- 3- Kenna TJ, Davidson SJ, Duan R et al. Enrichment of circulating IL-17-secreting IL-23 receptor positive T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2011 Dec 5 [Epub ahead of print].
- 4- Wu W, Ding Y, Chen Y et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis : evidence for the role of ERAP1, TGFb1 and TLR9 gene polymorphisms. *Rheumatol Int*, 2011; Jul 16 [Epub ahead of print].
- 5- Evans DM, Spencer CC, pointon JJ et al. Interaction between ERAP1 and HLA B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011; 43: 761-7.
- 6- Toussirot E, Semana G, Perdriger A. Régions HLA et pathologie ostéoarticulaire. Aspects fondamentaux et application en clinique. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Appareil locomoteur, 14- 011- A -10, 2012.
- 7- Senna MK, Olama SM, El-Arman M. Serum melatonin level in ankylosing spondylitis: is it increased in active disease ? *Rheumatol Int*, 2011; Nov 6 [Epub ahead of print].
- 8- Bodnar N, Szekanecz Z, Prohaszka Z et al. Anti mutated citrullinated vimentin (anti MCV) and anti-65 kDa heat shock protein (anti-hsp65): new biomarkers in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2012; 79: 63-6.
- 9- Rudwaleit M, van der Heijde DM, Landewe R et al. The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 25-31.
- 10- Gong Y, Zheng N, Chen S et al. Ten years experience on needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum*, 2011 Nov 10 [Epub ahead of print].
- 11- Dougados M, Simon P, Braun J et al. ASAS recommendations for collecting, analyzing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 249-51.
- 12- Pedersen SJ, Sorensen IJ, Lambert RG et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis and cartilage and bone turn over. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3789-800.
- 13- Pedersen SJ, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG et al. Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation. *J Rheumatol*, 2011; 38: 1349-54.
- 14- Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B et al. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 2215-25.
- 15- Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H et al. rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1369-74.
- 16- Spadaro A, Iagnocco A, Perrotta FM et al. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 2011; 50: 2080-6.
- 17- Poddubnyy D, Haibel H, Listing J et al. Baseline radiographic damage, elevated acute phase reactants and cigarette smoking status predict radiographic progression in the spine in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*, 2011; Nov 29 [Epub ahead of print].
- 18- Chung HY, Machado P, van der Heijde D et al. smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*, 2011; Oct 11 [Epub ahead of print].
- 19- Bakland G, Garn JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1921-5.
- 20- Mathieu S, Gossec L, Dougados M et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis : a systematic review and meta analysis. *Arthritis Care Res*, 2011; 63: 557-63.
- 21- Navarro-Serabia F, Fernandez-sueiro JL, Torre-Alonso JC et al. High dose etanercept in ankylosing spondylitis : results of a 12 week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology*, 2011; 50: 1828-37.
- 22- Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP et al. 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 905-8.
- 23- Arends S, Brouwer E, van der Veer et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*, 2011; 13: R94.
- 24- Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD et al. Predicting outcome of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 973-81.
- 25- Huang Y, Cheng F, Zhang X et al. Marked reduction of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in a patient with ankylosing spondylitis after rituximab treatment. *J Rheumatol*, 2011; 38: 2083-4.
- 26- Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open label, 24 week pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1108-10.
- 27- Kemta Lekpa F, Poulain C, Wendling D et al. Is interleukin-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-tnf therapy? A multicenter retrospective observational study. *Arthritis Res Ther*, 2012, sous presse.
- 28- Baeten D, Sieper J, Emery P. The anti-IL-17A monoclonal antibody secukinumab (AIN457) showed good safety and efficacy in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70 (Suppl3): 127.
- 29- McInnes I, Sieper J, Braun J et al. Interleukin 17A Monoclonal Antibody Secukinumab Reduces Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis in a 24-Week Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum*, 2011; 63 (Suppl): S306.
- 30- Braun J, van der Berg R, Baraliakos X et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 896-904.

Infections

EDOUARD PERTUISET - Rhumatologie - Centre Hospitalier de Pontoise

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR), le risque infectieux lié à un traitement anti-TNF est l'objet de débats depuis plusieurs années avec des résultats en partie contradictoires, générant parfois des argumentaires ou des assertions partiales. Les dernières données des registres britannique et allemand sont importantes car elles nous apportent des éléments scientifiques solides qu'il convient d'utiliser dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque propre à toute démarche thérapeutique et à toute discussion avec nos patients.

■ Risque d'infection sévère dans la polyarthrite rhumatoïde traitée ou non par anti-TNF : les dernières données du registre anglais BSRBR

Les infections sévères (InfS) constituent une des causes de l'excès de mortalité observée chez les patients atteints de PR. Le registre BSRBR est un registre national britannique, prospectif et exhaustif, dont le but est d'établir la tolérance à long terme des biothérapies chez les patients atteints de PR^[1]. Plus de 80% des patients mis sous anti-TNF y ont été inclus à partir de 2001 pour l'éta nercept (ETN) et l'infliximab (IFX) et depuis 2003 pour l'adalimumab (ADA). En parallèle ont été recrutés (dans 29 centres) des patients atteints de PR actives (DAS28 > 4,2) traités par des traitements de fond classiques et naïfs de biothérapie, qui constituent une cohorte témoin.

Les informations de tolérance proviennent de 3 sources : questionnaires adressés au rhumatologue traitant (tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans), questionnaires adressés au patient tous les 6 mois, registre national de santé sur les décès et les causes de décès. Les InfS sont définies comme celles ayant nécessité un traitement antibiotique intraveineux et/ou une hospitalisation, ou encore celles ayant entraîné le décès. Les InfS (confirmées par le médecin) ont été recueillies jusqu'à 90 jours après un dernier traitement par anti-TNF et l'anti-TNF impliqué a été le dernier prescrit en cas de switch. La cohorte anti-TNF comprend 11.798 patients (âge moyen : 56 ans ; ancienneté PR : 11 ans ; DAS28 initial : 6,6 ; HAQ initial : 2,0) se répartissant selon l'anti-TNF de la manière suivante :

4.129 pour l'ETN, 3476 pour l'IFX, 4.202 pour l'ADA. La cohorte témoin (traitement de fond classique) comprend 3.598 patients (âge moyen : 60 ans ; ancienneté PR : 6 ans ; DAS28 initial : 5,1 ; HAQ initial : 1,5). La médiane de suivi est de 3,9 ans dans la cohorte anti-TNF et de 2,6 ans dans la cohorte témoin.

L'analyse est faite en fonction de l'âge et d'un ensemble de facteurs influençant le risque infectieux comme les comorbidités (tabagisme, diabète, BPCO), l'activité de la PR et la corticothérapie associée. Au total, 1.808 patients ont eu au moins une InfS et 1/3 de ces patients a eu une deuxième InfS. Les analyses ne portent que sur la première InfS. En l'absence d'ajustement, le taux d'InfS est plus élevé dans la cohorte anti-TNF (4,2 pour 100 patient-années ou P-A) par rapport à la cohorte témoin (3,2 pour 100 P-A). L'analyse de régression multivariée, qui prend en compte tous les facteurs influençant le risque infectieux mis en évidence en analyse univariée, et si l'on prend la cohorte témoin comme référence, montre un risque relatif (RR) d'InfS de 1,2 (IC95% : 1,1-1,5) dans la cohorte anti-TNF, sans différence significative entre les 3 anti-TNF. Le RR est le même après exclusion des patients ayant eu un switch d'anti-TNF. Le RR d'InfS est plus élevé dans les 6 premiers mois de traitement par anti-TNF : 1,8 (IC95% : 1,3-2,6), toujours sans différence entre les 3 anti-TNF. Ce RR diminue ensuite avec la durée de traitement : 1,4 pour la période 6-12 mois ; 1,2 pour la période 12-24 mois ; 0,9 pour la période 24-36 mois. Si le risque d'InfS augmente avec l'âge, le RR de la cohorte anti-TNF par rapport à la cohorte témoin ne se modifie pas avec l'âge. Il faut noter une mortalité à 30 jours inférieure chez les patients hospitalisés pour InfS dans la cohorte anti-TNF par rapport à la cohorte témoin (7% vs 16% ; $p < 0,001$).

Les données britanniques confirment que les anti-TNF augmentent de manière modérée (20%) mais significative le risque d'InfS. Ce sur-risque diminue au cours du temps : il est maximal au cours des 6 premiers mois (augmentation de 80%) puis diminue progressivement pour s'annuler ou devenir non significatif au bout de un à deux ans. Il n'existe aucune différence entre ETN, IFX et ADA concernant ce sur-risque. En théorie, la diminution du risque avec le temps peut s'expliquer par

| | Durée d'exposition (P-A) | Infections sévères | | | Risque relatif |
|----------------------|-----------------------------|--------------------|--------------|---------|----------------|
| | | n | pour 100 P-A | IC95% | |
| 1° année | | | | | |
| Traitement classique | 1765 | 40 | 2,3 | 1,6-3,1 | 2,13 |
| Traitement anti-TNF | 3041 | 147 | 4,8 | 4,1-5,7 | |
| 2° année | | | | | |
| Traitement classique | 1696 | 40 | 2,4 | 1,7-3,2 | 1,36 |
| Traitement anti-TNF | 2564 | 82 | 3,2 | 2,9-4,0 | |
| 3° année | | | | | |
| Traitement classique | 1397 | 35 | 2,5 | 1,8-3,5 | 0,88 |
| Traitement anti-TNF | 2186 | 48 | 2,2 | 1,6-2,9 | |

Tableau 1 : Taux d'infections sévères pour 100 patient-années (P-A) dans le registre allemand RABBIT^[3] : comparaison « brute » entre patients traités par anti-TNF et patients traités par traitement de fond classique, dans les 3 premières années.

différentes raisons : arrêt de l'anti-TNF après survenue d'une InfS (ce qui fait sortir le patient de la cohorte), modification de l'effet biologique de l'anti-TNF avec le temps, diminution de l'activité de la PR et de la corticothérapie.

Galloway et al.^[2] ont aussi rapporté en 2011 les données du registre BSRBR concernant le risque d'arthrite septique (AS). L'incidence des AS est de 0,18 pour 100 P-A sous traitement de fond classique et de 0,42 pour 100 P-A sous anti-TNF. Le risque relatif, calculé après ajustement, lié au traitement anti-TNF est de 2,3 (IC95% : 1,2-4,4). Ce sur-risque est plus important en début de traitement. Il n'y a pas de différence statistiquement significative de risque entre ETN, IFX et ADA. Les AS sous anti-TNF se singularisent la responsabilité possible de bactéries rarement en cause habituellement dans les AS, comme *Listéria*, *Salmonelle* et le bacille pyocyanique. En revanche, le risque d'AS sur prothèse préexistante ou après mise en place d'une prothèse, n'est pas différent que le patient soit traité par anti-TNF ou par traitement classique (risque d'infection dans les 30 jours post-opératoire : 0,7%). L'analyse ne rapporte pas l'attitude pratique d'arrêt ou non de l'anti-TNF au moment de la chirurgie prothétique.

■ Evolution dans le temps du risque d'infection sévère dans la polyarthrite rhumatoïde traitée ou non par anti-TNF : les données du registre allemand RABBIT

La question des causes de la diminution du risque, et du sur-risque, d'InfS dans le temps a fait l'objet d'une étude très détaillée au sein du registre allemand RABBIT qui est un registre prospectif de patients atteints de PR et chez lesquels a été débuté une biothérapie ou un traitement de fond classique de 2001 à 2006^[3]. Cette étude comprend 5.044 patients (soit 3 fois moins que dans BSRBR) : 3.271 traités par anti-TNF et 1.773 traités par traitement de fond classique. Le tableau 1

montre les caractéristiques (nombre, incidence, comparaison anti-TNF vs traitement classique) « bruts », non ajustées, des InfS au cours des 3 premières années. L'important ici est d'observer que l'incidence des InfS reste stable au cours des 3 premières années dans le groupe de traitement classique, mais qu'en revanche il diminue au cours des 3 premières années dans le groupe anti-TNF, expliquant la diminution du RR lié au traitement anti-TNF qui passe au-dessous de la « barre » du 1 à la troisième année.

L'analyse révèle plusieurs

éléments d'explication. Les patients sortis de la cohorte anti-TNF ont fait plus d'InfS que ceux qui y restent : un patient faisant une InfS a, selon les périodes de suivi, 2,7 et 4,7 fois plus de chance d'arrêter le traitement anti-TNF qu'un patient qui ne fait pas d'InfS. De plus, ces patients, qui sont plus à risque de refaire une InfS, ont plus de chance d'entrer dans la cohorte traitement de fond classique. La corticothérapie constitue un second facteur d'importance majeure dans l'interprétation du risque d'InfS et de son évolution. Si on analyse le RR d'InfS indépendamment des autres facteurs, le RR est de 4,7 pour une corticothérapie supérieure ou égale à 15 mg/j et de 2,1 pour une corticothérapie entre 7,5 et 14 mg/j (il est de 1,8 pour les anti-TNF). Or la proportion de patients nécessitant une corticothérapie supérieure ou égale à 7,5 mg/j, diminue dans le temps et ceci de manière beaucoup plus importante dans la cohorte anti-TNF par rapport à la cohorte traitement classique.

Les auteurs ont développés des modèles statistiques qui permettent d'aboutir aux conclusions suivantes :

- le risque d'InfS sous anti-TNF ne diminue pas en lui-même dans le temps mais cette diminution est liée aux modifications de la nature de la cohorte et au profil de risque des patients restant dans la cohorte
- environ 1/3 de la baisse du risque dans le temps est liée aux variations de la corticothérapie et de l'état fonctionnel des patients
- le risque absolu d'InfS est lié au nombre de facteurs de risque (âge, comorbidités, antécédent d'InfS) et à la posologie de la corticothérapie (une posologie inférieure à 7,5 mg/j ne constitue pas un facteur de risque).

Cette analyse du registre RABBIT semble donc montrer que la diminution du risque d'InfS avec la durée de traitement anti-TNF, observée dans les cohortes, est liée principalement à des modifications de la nature de la cohorte et du risque de chaque patient avec deux facteurs majeurs : l'arrêt de l'anti-

TNF chez les patients ayant fait une InfS et la réduction de la corticothérapie. La prise en compte des différents facteurs de risque (âge > 60 ans, nombre d'échecs de traitements antérieurs, maladie bronchopulmonaire chronique, maladie rénale chronique, antécédent d'InfS, corticothérapie $\geq 7,5$ mg/j) permet de calculer un risque d'InfS individuel que ce soit pour un traitement classique ou un traitement anti-TNF.

En conclusion, le risque infectieux lié aux anti-TNF est bien réel et s'ajoute aux autres facteurs de risque liés au patient, à la maladie et aux autres traitements. L'analyse de l'inci-

dence des InfS dans le suivi des cohortes doit prendre en compte les différents paramètres qui évoluent au fil du temps et qui sont liés à la nature même de la cohorte et aux patients qui y restent inclus. Les patients qui restent traités par anti-TNF voient ce risque diminuer car chez eux l'anti-TNF est efficace et a des effets favorables sur la maladie et sur la corticothérapie associée. Il est nécessaire d'analyser si une telle évolution survient avec les autres biothérapies de la PR. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2011 ; 50 : 124-31.
2. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1810-4.
3. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1914-20.

Pathologies osseuses

BERNARD CORTET - Département Universitaire de Rhumatologie EA4490 - Lille

Physiopathologie

LRP5 joue un rôle majeur dans la régulation de la formation osseuse. Les mécanismes qui sous-tendent son action sont en revanche mal connus. LRP5 est un corécepteur de la voie Wnt canonique. Cui et al. ⁽¹⁾ ont développé plusieurs modèles murins avec une surexpression ou une sous-expression de LRP5. Les auteurs ont ainsi confirmé qu'une surexpression de LRP5 était à l'origine de manière attendue d'un phénotype de masse osseuse élevée. A contrario, les souris KO pour LRP5 avaient une masse osseuse abaissée comme on peut le rencontrer dans le syndrome pseudogliome ostéoporose. Comme indiqué précédemment la question non résolue est de savoir la façon dont LRP5 peut réguler les voies de signalisation interférant avec la formation osseuse. Ainsi, le groupe de Karsenty a démontré récemment, à travers des expériences menées également chez des souris, le rôle potentiel de la sérotonine à l'origine de l'activation ou de la diminution de cette voie. Ainsi, la sérotonine périphérique agit au niveau de l'intestin grêle par l'intermédiaire d'un récepteur (TPH1). Ils ont ainsi montré que l'inhibition de TPH1 était à l'origine d'une augmentation de la masse osseuse avec un effet assez comparable par rapport à celui observé avec le téraparatide. Compte-tenu de ces données, Cui et al. ont mené des travaux assez comparables et ont créé des souris KO pour TPH1. Néanmoins ils n'ont pas reproduit les résultats du groupe de Karsenty puisque ces souris avaient un phénotype osseux tout à fait comparable à celui des souris sauvages. Le groupe de Karsenty a également étudié récemment les interactions existant entre l'ostéocalcine (et plus généralement les ostéoblastes) ainsi que le métabolisme glucidique. Dans un travail de perspective ⁽²⁾, ils ont fait état de leurs différentes expériences

qui ont permis de sous-tendre leurs hypothèses. Ainsi, l'ostéocalcine est au cœur de ce système et les auteurs ont pu démontrer que des souris déficientes en ostéocalcine et particulièrement en ostéocalcine décarboxylée avaient finalement peu d'altérations de leur phénotype osseux, mais avaient une intolérance aux hydrates de carbone avec une diminution de la sécrétion d'insuline et une diminution de la sensibilité à l'insuline. Les travaux les plus récents ont montré également des interactions existant entre le métabolisme glucidique et non seulement les ostéoblastes mais aussi les ostéoclastes. La conception de ce modèle est que le tissu osseux est au cœur de la régulation des métabolismes et notamment du métabolisme énergétique lui-même médié par le métabolisme glucidique mais aussi lipidique et plus généralement adipocytaire (rôle de la leptine+++).

En outre, en ce qui concerne les voies de régulation de la formation osseuse, outre LRP5, il faut citer le rôle important de la sclérostine. La sclérostine est sécrétée par les ostéocytes. Elle agit en inhibant la formation osseuse. Au-delà des données fondamentales, nous disposons de quelques études attestant du rôle de la sclérostine dans l'espèce humaine. Ainsi, Mödder et al. ⁽³⁾ ont étudié la relation entre les taux circulants de sclérostine et les stéroïdes sexuels tant chez l'homme que chez la femme. Les auteurs ont ainsi soumis à un traitement estrogénique une faible cohorte de femmes ménopausées. Ils ont alors constaté après 4 semaines une diminution de 27 % du taux de sclérostine (dans le groupe contrôle, le taux est resté inchangé). De même, ils ont également étudié une cohorte un peu plus conséquente d'hommes âgés qu'ils ont dans un premier temps soumis à un traitement par agonistes du Gn-RH afin de réduire à néant les taux endogènes de testostérone et d'estrogènes. Dans un 2^{ème} temps, ils ont

débuté un traitement par estrogènes et/ou testostérone. La conclusion est que seuls les estrogènes sont susceptibles de prévenir l'augmentation de la sclérostine après la création d'un déficit en hormones sexuelles. Par ailleurs, il y avait une corrélation dans les deux sexes entre les modifications du taux de sclérostine et l'évolution du taux des marqueurs de la résorption osseuse. De telles corrélations n'ont pas été retrouvées en revanche pour les marqueurs de formation osseuse. Cette étude démontre donc que l'action des estrogènes pourrait être médiée par la sclérostine.

Ostéoporose secondaire

■ Ostéoporose cortisonique

Autant il a bien été démontré un effet délétère des corticoïdes per os, autant les données en ce qui concerne les corticoïdes inhalés sont assez contradictoires. Il est en effet difficile dans ces conditions de faire la part des choses entre ce qui revient aux traitements et à la maladie sous-jacente (le plus souvent bronchopathie chronique obstructive dont on connaît l'impact osseux défavorable). C'est dans ce contexte que Loke et al. ⁽⁴⁾ ont tenté de répondre à la question par le biais d'une méta-analyse. Les 2 corticoïdes inhalés pris en compte étaient la fluticasone ainsi que le budesonide, ce qui a permis d'inclure 17 513 participants. Des études observationnelles ont été également prises en compte (69 000 participants). Les auteurs ont conclu à une augmentation discrète mais significative du risque fracturaire sous corticoïdes inhalés : risque relatif = 1,27 (IC 95 % = 1,01 - 1,58). Les études observationnelles ont permis en outre d'évaluer la relation entre la durée d'exposition

au traitement et le risque fracturaire. Cette association était significative avec un RR à 1,21 (1,12 – 1,32). Cette étude bien qu'intéressante doit quand même être nuancée en ce qui concerne ses conclusions. Notamment, il faut insister sur le fait que l'augmentation du risque est modérée et surtout qu'elle est à la limite de la significativité statistique, alors qu'un nombre très conséquent de patients ont été évalués.

■ Ostéoporose de l'anorexie mentale

L'anorexie mentale est à l'origine d'un retentissement osseux bien connu dont les mécanismes sont multiples, complexes et de fait partiellement élucidés. Parmi ceux-ci la carence estrogénique, laquelle fait partie intégrante de la définition de l'affection, joue un rôle. En conséquence, différents travaux ont été menés jusqu'à présent pour évaluer l'impact d'un traitement estrogénique. Force est de constater que la plupart des études effectuées sont arrivées à des conclusions négatives quant à l'intérêt de ce type de traitement. La plupart des études en outre ont été effectuées avec des estroprogestatifs de synthèse. C'est dans ce contexte que le groupe de Kliibanski⁽⁶⁾ a évalué l'effet d'un traitement par estrogènes naturels (17 β -estradiol) (associés de manière cyclique à de la progestérone) sur une période de 18 mois. A noter que, pour l'ensemble des jeunes filles anorexiques, la maturité sexuelle n'était pas atteinte. Ainsi pour mimer celle-ci, elles ont reçu de faibles doses d'éthinyl-estradiol. Il s'agissait d'une étude randomisée. A l'entrée dans l'étude, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes. Dans le groupe traité, on a assisté globalement à un maintien de la densité osseuse au 6^{ème} mois de traitement alors que les valeurs ont progressivement diminué en l'absence de cette thérapeutique. Il faut mentionner que bien que ces résultats soient intéressants, ils n'ont pas été retrouvés par toutes les équipes. Notamment et en utilisant le 17 β -estradiol, nous avons démontré antérieurement chez des jeunes femmes anorexiques dont la densité osseuse était substantiellement abaissée que ce traitement n'avait pas d'effet. Il y avait néanmoins dans cette étude de groupe contrôle et peut-être finalement que cette thérapeutique permettait un maintien de la densité osseuse.

La même équipe⁽⁶⁾ a montré l'effet bénéfique en termes densitométriques d'un traitement par risédronate 35 mg/semaine. Le fait que les patientes reçoivent de manière parallèle de la testostérone ne modifiait pas les résultats. Ainsi, après 1 an de traitement, on a observé dans le groupe traité comparativement au groupe placebo une augmentation de 3,2 % de la densité minérale osseuse lombaire. En revanche, il n'y avait pas d'effet au niveau du poignet.

■ Ostéoporose associée au HIV

L'infection par le HIV est à l'origine d'un retentissement osseux dont les mécanismes sont complexes et incomplètement élucidés. Il faut également prendre en considération l'effet de certains traitements antirétroviraux qui peuvent aussi participer à cette perte osseuse. Peu d'études jusqu'à présent se sont intéressées à la perte osseuse des patientes infectées par le virus HIV. Yin et al.⁽⁷⁾ ont comparé l'évolution de la densité minérale osseuse chez des patients ménopausées infectées par le VIH et chez des patientes appariées en âge et en statut ménopausique. Les auteurs ont démontré que la perte osseuse annuelle moyenne était 2 fois plus importante au rachis lombaire en cas d'infection par le VIH. Elle était 3,7 fois plus importante au niveau du radius proximal, et 1,7 fois plus importante au niveau du radius distal. Les auteurs ont également effectué une analyse multivariée et ont pu conclure que l'infection par le HIV était un facteur susceptible d'expliquer la perte osseuse. Par ailleurs, ils ont pu démontrer qu'une élévation des marqueurs du remodelage osseux mais aussi que la prise de tenofovir étaient associée à une perte osseuse accélérée.

■ Ostéoporose de la mucoviscidose

L'augmentation considérable de l'espérance de vie chez des patients atteints de mucoviscidose a fait apparaître des complications nouvelles. Parmi celles-ci, il faut citer l'atteinte osseuse. Legroux-Gérot et al.⁽⁸⁾ ont étudié une cohorte de 55 patients adultes atteints de mucoviscidose qui ont été inclus de manière consécutive. Leur âge moyen était de 32 ans. Malgré le jeune âge de ces

patients, une ostéoporose en termes densitométrique a été notée chez 20 % d'entre eux et une ostéopénie chez 58 %. Il y avait une corrélation entre les mesures densitométriques et l'indice de masse corporelle, mais aussi le VEMS. De même, la densité minérale osseuse était corrélée au test de marche sur tapis roulant ainsi qu'à la force de préhension. Ces données suggèrent donc que le retentissement osseux dépend d'une part de la sévérité de la maladie pulmonaire mais aussi du statut nutritionnel ainsi que de l'état physique.

■ Ostéogénèse imparfaite de l'adulte

Les enfants atteints d'ostéogénèse imparfaite (OI) dont l'incidence fracturaire est élevée bénéficient d'un traitement par bisphosphonates habituellement par voie intraveineuse sous forme de pamidronate ou d'acide zolédronique. A contrario, très peu de données sont disponibles en ce qui concerne l'intérêt éventuel des traitements anti-ostéoporotiques chez les adultes atteints d'OI⁽⁹⁾. Dans ce contexte, Bradbury et al. ont évalué l'effet d'un traitement par risédronate 35 mg une fois par semaine chez 32 sujets adultes atteints d'OI de type I. A l'issue de 2 ans de traitement, les auteurs ont constaté une augmentation significative de 3,9 % de la densité osseuse lombaire. Il n'y avait pas de modification à la hanche. De manière parallèle, ils ont constaté une baisse du taux de P1NP. Compte tenu des faibles effectifs, l'objectif principal ne pouvait d'être d'évaluer l'efficacité du risque fracturaire. Cependant, les événements fracturaires ont été colligés. En dépit du traitement, l'incidence fracturaire demeurait élevée avec survenue durant le suivi de 25 fractures ayant une expression clinique, 10 d'entre elles étaient considérées comme des fractures majeures.

Cette étude doit nous engager vers la réalisation de travaux prospectifs visant à évaluer d'autres stratégies thérapeutiques que les bisphosphonates per os au cours de l'OI de l'adulte, ce d'autant qu'un travail antérieur avait montré que l'alendronate était à l'origine de résultats comparables (effets densitométriques sans efficacité antifracturaire).

■ Ostéoporose masculine

Plusieurs études ont démontré dans les 2 sexes que certaines fractures ostéoporotiques pouvaient être associées à une surmortalité. En outre, quelques études ont mis en évidence notamment chez la femme une relation entre abaissement de la densité osseuse et risque de décès. La cohorte Mr-Os⁽¹⁰⁾ est une cohorte suédoise prospective visant à préciser les différents déterminants de la densité osseuse, de la perte osseuse ainsi que du risque fracturaire dans la population masculine. 3 014 hommes âgés ont ainsi été suivis pendant une durée moyenne de 4,5 ans. 382 décès ont été constatés dans le cadre de ce suivi. Les auteurs ont retrouvé une association entre une densité osseuse initiale basse et une augmentation du risque de décès. Cette relation n'était cependant pas linéaire. Ainsi, l'augmentation du taux de décès était particulièrement conséquente chez les hommes dont la densité osseuse standardisée était inférieure à 0,7 g/cm² d'hydroxyapatite.

■ Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP à travers certaines études ont été individualisés comme un facteur de risque de fracture. Dans cette étude, Pouwels et al.⁽¹¹⁾ ont mené une étude de cohorte afin de savoir si la prise d'IPP était un facteur de risque de fracture. Ainsi, 6 763 patients avec fracture de hanche ont été comparés à un groupe contrôle de 26 341 sujets appariés pour l'âge et le sexe. Les auteurs ont pu démontrer une augmentation discrète mais significative du risque de fracture de hanche sous IPP : RR = 1,2 (1,04 – 1,4). En revanche, et à l'inverse des résultats des autres travaux, les auteurs ont montré que le risque diminuait avec l'augmentation de la durée du traitement. De fait, celui-ci n'était significatif que pour les sujets qui ont initié le traitement depuis 3 mois. Par exemple, chez ceux traités depuis plus de 3 mois, le risque relatif était de 1,09 (0,81 – 1,47).

Il faut bien évidemment toujours être prudent en ce qui concerne les conclusions des études de cohorte. Le fait que les résultats concernant la durée soient contradictoires doit également être pris en considération. Néanmoins, l'élément intéressant est que globalement les IPP à travers cette étude et d'autres constituent un facteur de risque de fracture qu'il nous faut donc colliger dans nos observations au quotidien.

■ Cyphoplastie vertébroplastie

Les fractures vertébrales sont à l'origine d'une surmortalité qui a été étayée dans plusieurs études. Par ailleurs, la cyphoplastie ainsi que la vertébroplastie sont susceptibles de diminuer la symptomatologie douloureuse et d'améliorer la qualité de vie en précisant que les résultats sont somme toute assez variables en fonction des études. Dans ce travail, Edidin et al.⁽¹²⁾ se sont intéressés à une très vaste cohorte rétrospective issue du système de soins publics américains (Medicare). À l'aide des codes diagnostiques, ils ont pu ainsi analyser 119 253 patients traités par cyphoplastie, 63 693 par vertébroplastie et 676 032 patients traités de manière conventionnelle (antalgiques, corset...). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'effet sur la mortalité d'une prise en charge mini-invasive (vertébroplastie ou cyphoplastie). Cette prise en charge était à l'origine d'une amélioration de la survie (60,8 % contre 50 % dans le groupe traité de manière conventionnelle).

En d'autres termes, le risque de décéder était de 37 % supérieur en cas de traitements conventionnels versus traitements mini-invasifs. La question suivante était de savoir s'il existait une différence entre les deux procédures. La réponse à travers cette étude était positive avec un taux de décès à 4 ans de 57,3 % dans le groupe cyphoplastie contre 62,8 % dans le groupe vertébroplastie.

Il faut bien évidemment être très nuancé par rapport aux conclusions de cette étude compte tenu de la méthodologie employée. Elle est néanmoins intéressante compte tenu de son rationnel notamment.

Comme indiqué précédemment, les données concernant l'efficacité de la vertébroplastie sont contradictoires. Ainsi, en 2009, deux travaux (l'un australien et l'autre américain) randomisés avec une procédure factice ont conclu à l'absence de l'intérêt de cette méthode pour diminuer les douleurs et améliorer la qualité de vie. Plusieurs critiques ont cependant été formulées à l'égard de ces 2 études et notamment le fait que la population sélectionnée n'était pas des plus judicieuse. Afin de pallier ces critiques Staples et al.⁽¹³⁾ se sont intéressés à l'efficacité de cette technique dans une sous-population issue de ces 2 études. Cette sous-population a concerné les patients dont les douleurs étaient les plus intenses à l'inclusion (> 8

sur l'EVA) et ceux dont la symptomatologie douloureuse évoluait depuis moins de 6 semaines. En ce qui concerne l'intensité des douleurs, les 2 groupes étaient bien équilibrés. En revanche, très peu de patients dans cette étude avaient des douleurs évoluant depuis moins de 6 semaines. Eu égard à ces réserves, la conclusion était toujours dans ces 2 populations l'absence de différence significative tant en ce qui concerne la douleur, la qualité de vie que la fonction dans le groupe traité de manière active et dans le groupe procédure factice. D'un point de vue méthodologique cependant, il semblait peu probable compte tenu de la population sélectionnée initialement qu'une sous-étude issue de 2 études « négatives » puisse arriver à une conclusion « positive ».

■ Os et cancer

Le traitement actuel de référence dans la prise en charge des événements osseux chez des patients atteints de métastases osseuses est représenté par l'acide zolédronique à raison d'une perfusion toutes les 4 semaines. Cette approche a fait la preuve de son intérêt comparativement au placebo avec réduction du nombre d'événements osseux, notamment chez les hommes atteints de cancer de la prostate. Le denosumab est un anticorps RANK Ligand qui va être prochainement disponible dans la prise en charge de l'ostéoporose en relais des bisphosphonates. Dans cette étude, les auteurs⁽¹⁴⁾ ont étudié de manière comparative l'effet du denosumab (1 injection à 120 mg tous les mois) comparativement à de l'acide zolédronique (1 perfusion mensuelle toutes les 4 semaines) chez des hommes atteints de cancer de prostate avec métastases osseuses. 1 904 patients ont été randomisés. Le temps médian avant apparition du 1^{er} événement osseux était de 20,7 mois dans le groupe denosumab contre 17,1 mois dans le groupe acide zolédronique ; la réduction était donc de 18 % et était très significative d'un point de vue statistique. La tolérance globale ne s'est pas avérée différente dans les deux groupes. En revanche, le nombre d'épisodes d'hypocalcémie était plus fréquent dans le groupe denosumab (13 %) que dans le groupe acide zolédronique. Cette étude est donc en faveur de l'intérêt du denosumab dans la prise en charge des métastases osseuses de cancers de prostate. D'autres études ont

également démontré l'intérêt de cette molécule au cours du cancer du sein. Une AMM a été obtenue (XGeva). Le produit pour l'instant n'est pas encore disponible en France. L'effet osseux des bisphosphonates est bien connu et ce de longue date. Certaines études ont mis en évidence un effet antinéoplasique sur la tumeur primitive. Afin de savoir ce qu'il en était, Coleman et al. ⁽¹⁵⁾ ont mené une étude ouverte de phase III ayant inclus 3 360 femmes ayant un antécédent de cancer du sein. Elles ont ensuite été randomisées en 2 groupes. Dans l'un d'entre eux, les patientes recevaient de l'acide zolédronique à raison de 4 mg toutes les 3 à 4 semaines avec un total de 6 doses. A l'issue de ce schéma thérapeutique, le rythme des perfusions était d'une fois tous les 3 à 6 mois et ce pour une durée totale de traitement de 5 ans. Après un suivi médian de 59 mois, les auteurs n'ont pas constaté de différence entre les 2 groupes. Ainsi la survie sans récurrence était strictement identique quelle que soit la stratégie thérapeutique (77 %). De même, le taux de décès était comparable dans les deux groupes (243 chez les femmes traitées par acide zolédronique et 276 dans le groupe contrôle) (à noter cependant que la différence de 15 % était à la limite de la significativité statistique : $p = 0,07$). En termes de tolérance, il y avait 17 ostéonécroses de la mâchoire certaines dans le groupe acide zolédronique et aucune dans le groupe contrôle. Au total, cette étude ne confirme pas certaines données antérieures. Il est clair que nous avons besoin de données complémentaires afin de trancher de façon formelle par rapport à ce sujet d'actualité.

Thérapeutique

Anticorps antiscélérone

Nous avons vu antérieurement d'un point de vue physiopathologique le rôle potentiel de la sclérone. Compte tenu du fait que la seule molécule anabolique dont nous disposons est le teriparatide et compte tenu du mécanisme d'action de la sclérone, il était particulièrement pertinent et intéressant de pouvoir la tester dans l'espèce humaine. Ceci a été fait dans le cadre d'un travail préliminaire par Padhi et al. ⁽¹⁶⁾. Ils ont ainsi utilisé un anticorps monoclonal antiscélérone (AMG 785) administré par voie sous-cutanée à différentes doses mais aussi par voie intra-

veineuse chez 72 sujets. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation très conséquente du taux de P1NP mais aussi des phosphatases alcalines osseuses particulièrement chez ceux dont la dose était la plus élevée tant par voie sous-cutanée que par voie intramusculaire. De manière parallèle et c'est là l'une des originalités de cette molécule, il n'a pas été observé de franche modification du taux de CTX. En dernier lieu, une densitométrie osseuse a été effectuée très précocement (c'est-à-dire après 85 jours de traitement). Pour les doses les plus élevées, les auteurs ont constaté et ce en dépit du très faible délai de suivi une augmentation de la densité osseuse de 5,3 % au rachis lombaire et de 2,8 % au niveau de la hanche. Des études complémentaires sont nécessaires notamment pour s'assurer d'une bonne sécurité d'utilisation de ce traitement (ce qui était le cas dans cette étude). Si les résultats des études de phase II sont positifs, bien évidemment des études de phase III suivront.

Anticathépsine K

La cathépsine K appartient à la superfamille des cystéines-papaïnes protéinases et joue un rôle important dans le processus de résorption osseuse. C'est la cystéine protéase la plus exprimée dans les ostéoclastes. Elle contribue à dégrader la matrice organique. Le collagène de type I (mais aussi de type II) est dégradé par la cathépsine K en milieu acide. Des peptides médiés par la cathépsine K et issus de produits de dégradation du collagène (CTX1 et NTX) sont de fait utilisés comme des marqueurs de la résorption osseuse. A contrario, l'absence de cathépsine K est responsable d'une maladie rare, la pycnodysostose (maladie dont était atteint le peintre Toulouse Lautrec) qui se caractérise notamment par une densification des os. Il paraissait donc séduisant d'utiliser un médicament capable d'inhiber la cathépsine K. Des données ont été antérieurement publiées avec l'odonatib qui appartient à cette catégorie. Les résultats des études de phase II sont intéressants et ont conduit à mener une étude de phase III dont les résultats ne sont pas encore connus. Dans ce travail, Eastell et al. ⁽¹⁷⁾ ont évalué une autre cathépsine K (ONO-5334) à différentes doses chez des femmes ménopausées dont la densité osseuse répondait à la définition de l'ostéoporose selon l'OMS. 285

patientes ont été évaluées. Un groupe recevait en outre de l'alendronate à raison de 70 mg/s. Après un an de traitement, les auteurs ont constaté une augmentation de la densité osseuse dose dépendante qui pouvait aller jusqu'à 5 %. A la hanche, cette augmentation maximale était de 3,5 % et au col fémoral de 2,5 %. De manière parallèle, les auteurs ont observé une diminution conséquente des marqueurs de la résorption osseuse avec un effet nettement moindre comparativement à l'alendronate en ce qui concerne les marqueurs de la formation osseuse. Au total, ces résultats préliminaires sont encourageants mais nécessiteront bien évidemment pour évaluer de manière certaine l'intérêt de l'ONO-5334 une étude de phase III dont l'objectif principal sera d'évaluer l'efficacité antifracturaire de cette molécule.

Calcium

Le rôle potentiellement délétère du calcium particulièrement en tant que supplément alimentaire sur le système cardiovasculaire fait l'objet d'une controverse.

Bolland et al. ⁽¹⁸⁾ ont dans ce travail évalué l'effet d'une supplémentation calcique (\pm vitaminique D) dans le cadre de l'étude WHI calcium-vitamine D. Ils ont par ailleurs mené une méta-analyse afin d'évaluer l'effet de ces thérapeutiques sur le risque cardiovasculaire. En ce qui concerne l'étude WHI, il existait à l'évidence une interaction entre la prise, pour usage personnel de calcium et de vitamine D avec la survenue d'événements cardiovasculaires. Ainsi ces patients avaient un risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral augmenté de manière tout juste significative d'un point de vue statistique de respectivement 13 et 22 %. Dans les méta-analyses, les résultats étaient assez comparables avec une augmentation du risque d'infarctus du myocarde de 21 % et d'accident vasculaire cérébral de 20 %. Il est clair que compte tenu de la méthodologie employée et de la faible augmentation de ce risque, il est très difficile de tirer des conclusions de cette étude. En outre, un autre travail ⁽¹⁹⁾ mieux conduit d'un point de vue méthodologique (étude randomisée) s'est intéressé à cette problématique. Dans ce travail, 1460 femmes âgées en moyenne de 75 ans ont reçu de manière randomisée 1200 mg de calcium ou un placebo. La durée du suivi était de 5 ans. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui

concerne le taux de décès notamment en ce qui concerne les décès d'origine cardiovasculaires. Leur taux n'était évidemment pas très conséquent et l'analyse de ces décès organe par organe (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde...) arrivait à des effectifs très faible, rendant impossible toute analyse. En dernier lieu, des analyses complémentaires à travers cette étude suggèrent que, pour les patients qui avaient préalablement une maladie athéromateuse, le traitement par calcium pourrait être bénéfique en réduisant le nombre d'hospitalisations et le taux de décès.

■ Dénosumab

Le dénosumab au cours de l'ostéoporose a fait la preuve de son efficacité antifracturaire à travers l'étude FREEDOM qui a été menée en double aveugle contre placebo sur une durée de 3 ans⁽²⁰⁾. À l'issue de ce délai, il a été prévu que toutes les patientes recevaient du dénosumab à raison de 60 mg tous les 6 mois en injection sous-cutanée. 4550 femmes ont été incluses dans cette étude d'extension. Les auteurs ont constaté que les taux des marqueurs du remodelage osseux se maintenaient chez les patientes préalablement traitées et s'abaissaient rapidement pour celles nouvellement traitées. La densité osseuse continuait à augmenter entre la 3^{ème} et la 5^{ème} année. Ainsi après 5 ans, les gains étaient respectivement de 13,7 % au rachis lombaire et 7 % à la hanche. Chez les sujets chez lesquels le traitement venait d'être initié pour une durée de 2 ans, les gains respectifs étaient de 7,7 % (rachis lombaire) et 4 % (hanche). Bien évidemment comme il n'existait pas de groupe placebo, il était difficile de tirer des conclusions quant au maintien de l'efficacité antifracturaire. Ce point néanmoins a pu être appréhendé par le biais de l'évolution du taux de fractures vertébrales au fil du temps. Globalement, celui-ci restait stable. Ainsi, par exemple, la moyenne de ce taux sur les 4^{ème} et 5^{ème} années étaient de 1,4 % contre 1,1 % au cours de la 3^{ème} année. Les résultats étaient similaires et peut-être même de plus grande ampleur en ce qui concerne les fractures non vertébrales. Ainsi, ce taux était de 1,4 % au cours de la 4^{ème} année et de 1,1 % au cours de la 5^{ème} année, alors qu'il était de 2,2 % au cours de la 3^{ème} année. La tolérance s'est avérée satisfaisante.

En conclusion, cette étude est en faveur d'un maintien d'une efficacité du traitement entre 3 et 5 ans. Comme indiqué précédemment, ce traitement devrait être bientôt disponible et sera remboursé en relai d'un traitement par bisphosphonates.

■ Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des médicaments prescrits de longue date qui ont fait largement la preuve de leur intérêt en termes de prévention du risque fracturaire au cours de l'ostéoporose. Depuis le milieu des années 2000 et plus particulièrement depuis la fin de celle-ci, différentes études ont attiré notre attention sur la relation potentielle existant entre la prise de ces traitements et la survenue de fractures atypiques. Ces fractures atypiques ont comme caractéristique de siéger sous le petit trochanter. Elles sont toujours situées au-dessus de la zone intercondylienne. En outre, on dispose depuis maintenant 2 ans d'une définition précise de ces fractures proposée par l'ASBMR. Cet élément est important car jusqu'à présent bon nombre de publications ont concerné des registres reposant par définition sur les codes diagnostiques. En conséquence, dans la majorité des cas, il n'y a pas eu d'analyse spécifique des radiographies et on connaît par ailleurs la fréquence des erreurs de codage. Une équipe suédoise a étudié 12 777 femmes ayant présenté au cours de l'année 2008 une fracture de l'extrémité supérieure du fémur⁽²¹⁾. Compte tenu d'une population relativement faible et du système de soins en Suède, ce type d'approche est possible et fournit des renseignements très intéressants. Parmi celles-ci, 1234 ont présenté une fracture sous-trochantérienne parmi lesquelles 59, en fonction des critères de l'ASBMR précédemment mentionnés, avaient une fracture atypique. Les auteurs ont alors étudié les facteurs susceptibles d'influencer la survenue de ce type de fracture. Parallèlement, un groupe contrôle de 263 sujets ayant présenté une fracture sous-trochantérienne non atypique a été construit. Les auteurs ont démontré de manière formelle une relation très forte entre la prise de bisphosphonates et la survenue de ces fractures. Celui-ci était de 47,3. Ce résultat doit néanmoins être nuancé dans la mesure où exprimé en termes de risque absolu et non plus de risque relatif, l'augmentation était alors très modeste. Elle était de 5 pour 10 000

patientes-années. Dans le cadre de la 2^{ème} approche comparative, les auteurs ont remarqué que 78 % des patientes ayant présenté une fracture atypique avaient reçu un traitement par bisphosphonates contre seulement 10 % dans le groupe contrôle. Dans ces conditions, le risque relatif est également très conséquent (33,3). Les auteurs n'ont pas retrouvé de cofacteur, à l'inverse d'autres travaux qui influençaient ce risque. En outre, la durée du traitement semblait jouer un rôle important. Néanmoins ceci n'a pas été très bien évalué dans ce travail en ce sens que la majorité des femmes ont reçu le traitement pendant au moins 2 ans et que très peu l'ont reçu pendant une période inférieure à 1 ou comprise entre 1 et 2 ans. Au total, cette étude démontre de manière formelle l'association entre la prise de bisphosphonates et l'augmentation du risque de fractures atypiques. Ces résultats ne remettent néanmoins pas en cause le rapport bénéfices/risques des bisphosphonates dans la mesure où ce type de fracture fort heureusement ne concernera qu'un très faible lot des femmes traitées par bisphosphonates. Des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre la physiopathologie de cet événement indésirable.

■ Ranélate de strontium

Les données maximales de tolérance concernant le ranélate de strontium (RS) étaient jusqu'à présent de 8 ans. Dans ce travail, Reginster et al.⁽²²⁾ ont analysé les données notamment de tolérance avec le RS sur une période de 10 ans. Les patientes étudiées étaient issues des 2 cohortes SOTI et TROPOS.

237 patientes ont pu être suivies durant cette période, ce qui représente une population non négligeable. À noter que cette sous-population avait globalement des caractéristiques à l'inclusion identiques à celles des 2 cohortes regroupées. À l'issue de 10 ans de traitement, il a été constaté une augmentation conséquente de la densité osseuse lombaire (34,5 % en moyenne). De même, l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales était comparable entre la 6^{ème} et la 10^{ème} année et entre l'inclusion et la 5^{ème} année laissant entendre que la tolérance osseuse du traitement était satisfaisante. De même, les auteurs ont pu reconstituer un groupe placebo à partir des patientes incluses dans les 2 études en faisant

en sorte que ce groupe placebo soit apparié en ce qui concerne les caractéristiques démographiques mais aussi le FRAX avec ceux des femmes à l'inclusion de la période d'extension, c'est-à-dire déjà préalablement traitées pendant 5 ans. Moyennant cette procédure, les auteurs ont constaté un risque fracturaire dans le groupe traité diminué de 35 % pour les fractures vertébrales et de 38 % pour les fractures non vertébrales. Le traitement s'est avéré sur cette période globalement bien toléré.

■ Nitroglycérine

La nitroglycérine utilisée en cardiologie dans le traitement de l'angine de poitrine a un effet démontré *in vitro* sur la stimulation de la formation osseuse ainsi que l'inhibition de la résorption osseuse. Cette étude menée par Jamal et al. ⁽²³⁾ s'est intéressée sur une période de 2 ans à l'effet d'un onguent de 15 mg/j de nitroglycérine chez des femmes ayant une ostéopénie sévère à l'inclusion. A l'issue de cette période, les auteurs ont constaté une augmentation de 6,7 % de la densité osseuse au rachis lombaire compa-

rativement aux résultats observés dans le groupe placebo. L'augmentation était également importante au niveau de la hanche (+ 6,2 %) ainsi qu'au niveau du col fémoral (+ 7 %). L'évolution des marqueurs du remodelage osseux allait dans le sens des données physiopathologiques avec une augmentation du taux des phosphatases alcalines osseuses de 35 % et une diminution du taux de NTX urinaire de 54 %.

La tolérance, en revanche, en rapport avec le mécanisme d'action s'est avérée médiocre avec pour les patientes qui ont continué le traitement un taux de céphalées qui était de 35 % dans le groupe traité contre 5,4 % dans le groupe placebo.

Au total, bien que cette étude soit très intéressante, il semble peu probable que la nitroglycérine ait un avenir dans le traitement de l'ostéoporose en raison de sa mauvaise tolérance d'une part. D'autre part il est difficilement envisageable en l'absence de sponsor qu'une étude de phase III puisse voir le jour.

■ Vibrations

Des données animales suggèrent un effet des plateformes vibratoires sur le tissu osseux. La question posée par les auteurs est donc de savoir si cet intérêt se retrouve dans l'espèce humaine ⁽²⁴⁾. Pour ce faire, 202 femmes ostéopéniques ont été incluses, réparties en 3 groupes : 1 groupe placebo et 2 groupes dont l'intensité vibratoire était différente. Le critère principal d'évaluation reposait sur l'évolution de la densité volumique appréciée par scanner au niveau du tibia distal et du radius distal. A l'issue de cette période de 1 an, aucune différence n'a été notée entre les 3 groupes. L'adhésion au programme a été évaluée et était globalement satisfaisante (entre 65 et 79 %).

La conclusion de l'étude est sans appel, à savoir que cette approche n'est pas efficace. Il faut quand même être nuancé avant de tirer des conclusions définitives en ce qui concerne les ondes de choc dans la mesure où la fréquence vibratoire et ce malgré le fait que 2 d'entre elles ont été testées n'était peut-être pas optimale. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Cui Y, Niziolet PJ, Bryan T, MacDonald BT, Cassandra R, Zylstra CR, Alenina N, Robinson DR. *Lrp5 functions in bone to regulate bone mass*. *Nature Med* 2011;17:684-92
- 2- Clemens TL, Karsenty G. *The Osteoblast: An Insulin Target Cell Controlling Glucose Homeostasis*. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 677-680
- 3- Mödder ULL, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCready L, Oursler MJ et al. *Regulation of Circulating Sclerostin Levels by Sex Steroids in Women and in Men*. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 27-34
- 4- Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. *Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies*. *Thorax*. 2011;66(8):699-708.
- 5- Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M et al. *Physiologic Estrogen Replacement Increases Bone Density in Adolescent Girls With Anorexia Nervosa*. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2430-2438
- 6- Miller KK, Meenaghan E, Lawson E, Misra M, Gleysteen S, Schoenfeld D, Herzog D, Klibanski A. *Effects of Risedronate and Low-Dose Transdermal Testosterone on Bone Mineral Density in Women with Anorexia Nervosa: A Randomized, Placebo-Controlled Study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):2081-8
- 7- Yin MT, Zhang CA, McMahon DJ, Ferris DC, Irani D, Colon I et al. *Higher Rates of Bone Loss in Postmenopausal HIV-Infected Women: A Longitudinal Study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2):554-62
- 8- Legroux-Gérot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, Cortet B. *Bone loss in adults with cystic fibrosis: Prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers*. *J Bone Spine* 2012; 79(1):73-7
- 9- Bradbury LA, Geoghegan BF, Hannon RA, Stuckey SL, Wass JAH et al. *Risedronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: increased bone mineral density and decreased bone turnover, but high fracture rate persists*. *Osteoporos Int* 2012; 23(1):285-94
- 10- Johansson H, Oden A, Kanis J, McCloskey E, Lorentzon M, Ljunggren O et al. *Low bone mineral density is associated with increased mortality in elderly men: MrOS Sweden*. *Osteoporos Int* 2011; 22:1411-1418
- 11- Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG et al. *Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study*. *Osteoporos Int* 2011; 22: 903-910
- 12- Edidin AA, Ong KL, Lau E, Kurtz SM. *Mortality Risk for Operated and Non-Operated Vertebral Fracture Patients in the Medicare Population*. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1617-26
- 13- Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, Jarvik JG, Osborne RH et al. *Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis*. *BMJ* 2011;343:d3952 doi: 10.1136/bmj.d3952
- 14- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L et al. *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study*. *Lancet* 2011; 377: 813-22
- 15- Coleman RE, Marshall H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M. et al. *Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid*. *N Engl J Med* 2011;365:1396-1405
- 16- Padhi D, Graham Jang, Brian Stouch, Liang Fang, and Edward Posvar. *Single-Dose, Placebo-Controlled, Randomized Study of AMG 785, a Sclerostin Monoclonal Antibody*. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19-26
- 17- Eastell R, Shinichi Nagase 2, Michio Ohshima 3, Maria Small 2, James Sawyer 4, S Boonen et al. *Safety and Efficacy of the Cathepsin K Inhibitor, ONO-5334, in Postmenopausal Osteoporosis - The OCEAN Study*. *J Bone Miner Res* 2011; 26(6):1303-12
- 18- Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. *Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis*. *BMJ* 2011;342:d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
- 19- Lewis JR, Janine Calver J, Kun Zhu K, Flicker L, Prince L. *Calcium Supplementation and the Risks of Atherosclerotic Vascular Disease in Older Women: Results of a 5-Year RCT and a 4.5-Year Follow-up*. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 35-41
- 20- Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. *Bisphosphonate Use and Atypical Fractures of the Femoral Shaft*. *N Engl J Med* 2011;364:1728-37.
- 21- Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E et al. *Five Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the First Two Years of the FREEDOM Extension*. *J Bone Miner Dis* 2011 Nov 23. DOI 10.1002/jbmr.1479 [Epub ahead of print]
- 22- Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg Det al. *Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis*. *Osteoporos Int* nov 2012; 23(3):1115-22
- 23- Jamal SA, Hamilton CJ, Eastell R, Cummings SR. *Effect of Nitroglycerin Ointment on Bone Density and Strength in Postmenopausal Women. A Randomized Trial*. *JAMA*. 2011;305(8):800-807
- 24- Slatkowska L, Shabbir M.H. Alibhai, MD, MSc; Joseph Beyene, PhD; Hanxian Hu, MPH; Alice Demaras, MSc; and Angela M. Cheung. *Effect of 12 Months of Whole-Body Vibration Therapy on Bone Density and Structure in Postmenopausal Women - A Randomized Trial*. *Ann Intern Med*. 2011;155:668-679

Arthrose : avancées thérapeutiques en 2011

JÉRÉMIE SELLAM

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

Alors que les thérapies ciblées se multiplient dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose reste encore actuellement le parent pauvre des affections rhumatologiques **en termes** de traitement. Mais la recherche n'est pas en reste et de nouveaux médicaments sont en cours d'évaluation chez l'Homme ou à un stade pré-clinique chez l'animal. Jubilé 2011 et perspectives 2012.

■ Envisager des nouvelles thérapeutiques à la lumière des connaissances physiopathologiques

Considérée longtemps comme une usure isolée du cartilage hyalin, l'arthrose touche en réalité précocement l'ensemble des tissus de l'articulation (os sous-chondral, capsule articulaire et membrane synoviale)⁽¹⁾. Une vision multi-tissulaire de cette affection a abouti à l'évaluation de stratégies thérapeutiques innovantes. Ainsi va-t-on cibler l'inflammation synoviale, l'os sous-chondral ou encore le signal douloureux.

■ L'ère des biothérapies dans l'arthrose : anti-TNF, anti-NGF

Dans l'arthrose, la membrane synoviale est le siège d'une inflammation focale secondaire à l'agression par des débris cartilagineux⁽²⁾. Cette membrane synoviale « agressée » participe activement au processus de dégradation du cartilage adjacent, en libérant plusieurs cytokines pro-inflammatoires dont le TNF alpha⁽²⁾. De cet état de fait, une étude randomisée contre placebo a évalué chez 60 patients, l'efficacité et la tolérance d'un anti-TNF, l'adalimumab (40 mg/2 semaines) pendant 1 an dans l'arthrose digitale érosive⁽³⁾. A 1 an, la progression structurale n'était globalement pas différente entre les deux groupes de traitement mais un effet protecteur significatif de l'adalimumab a été observé chez les patients présentant des synovites palpables à l'inclusion. Sur l'ensemble de la population, aucun bénéfice clinique significatif de l'adalimumab n'a cependant été noté.

Si le ciblage du TNF alpha ne paraît pas être la solution, alors peut-être faut-il bloquer le signal douloureux par un anticorps anti-*nerve growth factor* (anti-NGF), appelé tanezumab. Le développement de cette molécule concerne de nombreuses pathologies douloureuses (pancréatite chronique, cystite interstitielle, douleur cancéreuse). Le tanezumab a démontré un effet antalgique puissant dans différents essais portant sur la gonarthrose⁽⁴⁾ avec une supériorité de cette molécule comparativement à la morphine (oxycodone) ou au diclofenac^(5, 6). Cependant, son avenir reste actuellement en suspens du fait de la survenue d'arthropathies destructrices rapides dont le mécanisme demeure mal compris et qui ont conduit à des remplacements prothétiques plus fréquents chez les patients recevant la molécule active. Un essai positif a également été publié dans la lombalgie chronique avec une supériorité nette du tanezumab comparativement au placebo et au naproxène⁽⁷⁾.

■ Les anti-ostéoporotiques dans l'arthrose

Compte tenu de l'atteinte précoce de l'os dans l'arthrose, du rôle nocif de l'os sous-chondral sur le cartilage sus-jacent, les médicaments anti-ostéoporotiques représentent une voie thérapeutique intéressante.

Certains d'entre eux tels auraient même un effet bénéfique directement sur le cartilage^(8,9).

Concernant le ranélate de strontium, des analyses post hoc des études sur l'ostéoporose ont montré que le C-télopeptide du collagène de type 2 (CTX II) urinaire, marqueur de dégradation du cartilage, diminue sous traitement, indépendamment du statut arthrosique des patientes⁽¹⁰⁾. Une étude clinique nationale multicentrique sur 3 ans ayant inclus près de 1700 patients et dont le design a été récemment publié est en cours dans la gonarthrose⁽¹¹⁾ : 2 posologies de ranélate de strontium (1 g/j et 2 g/j) sont comparées au placebo ; le critère de jugement principal est la variation du pincement radiographique par rapport à l'inclusion. Nous en aurons certainement les résultats cette année.

Par ailleurs, dans un travail élégant, les souris arthrosiques (par déstabilisation ménisco-ligamentaire) traitées de manière

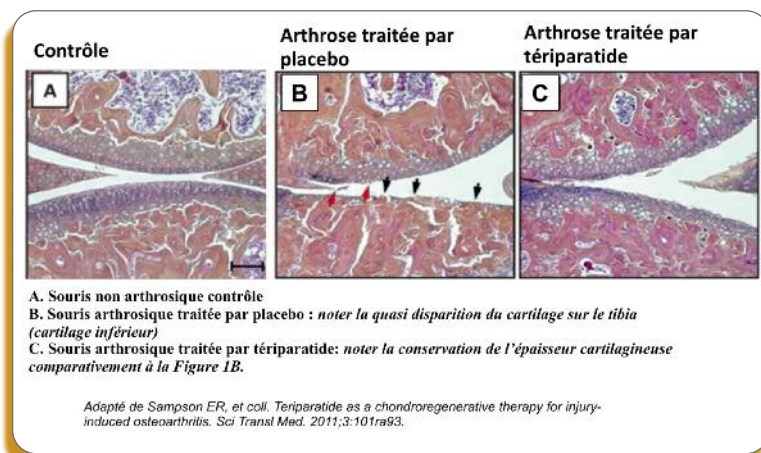


Figure 1 : Etude histologique des genoux de souris

préventive ou curative par téraparatide présentent comparativement à celles recevant le placebo une diminution de la dégradation cartilagineuse et même certains stigmates histologiques de régénération⁽⁹⁾ (Figure 1). Une ostéocondensation sous-chondrale a toutefois été observée chez les souris recevant le traitement actif (sans excès d'ostéophytes). Enfin, un essai randomisé contre placebo évaluant l'acide zolédronique (1 perfusion de 5 mg) dans la gonarthrose avec lésions médullaires osseuses sous-chondrales à l'IRM, a montré une diminution de la douleur à 6 mois (mais pas à 12 mois) plus importante dans le groupe zolédronate en analyse per protocole (Figure 2)⁽¹²⁾. L'acide zolédronique a également permis une diminution des lésions médullaires osseuses sous-chondrales plus importante que dans le groupe placebo⁽¹²⁾. Ces résultats demeurent somme toute assez préliminaires avec un effectif faible (n=69) et un effet taille modeste.

Le retour de la calcitonine ?

La calcitonine, outre ses effets osseux, favorise la synthèse de la matrice cartilagineuse. La calcitonine de saumon par voie orale a fait l'objet d'un essai multicentrique versus placebo dans la gonarthrose ayant inclus près de 1200 patients et présenté lors du dernier congrès de l'ACR : l'effet à 24 mois de la calcitonine orale semble modeste tant au plan structural (observé uniquement sur l'IRM et non sur la radiographie) qu'au plan clinique (effet significatif mais modéré sur douleur et la fonction)⁽¹³⁾. Les événements indésirables étaient plus fréquents dans le groupe calcitonine (19,5%) que sous placebo (6%) avec la survenue des effets secondaires attendus avec cette molécule (flushs, troubles digestifs).

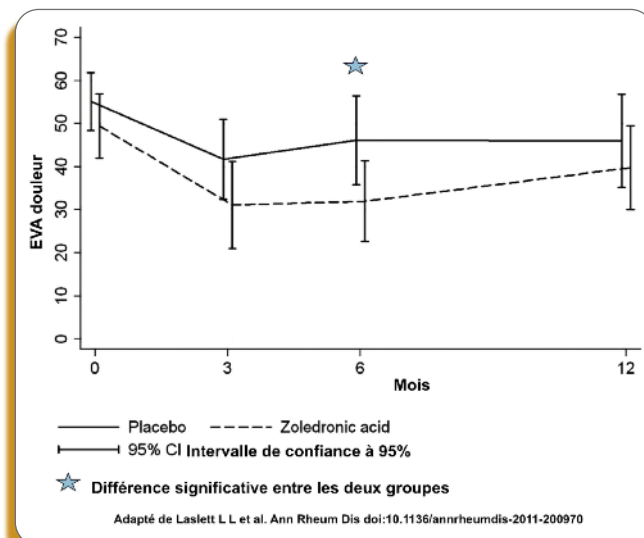


Figure 2 : Variation de l'EVA douleur dans les groupes acide zolédronique et placebo sur 12 mois.

Les cellules souches et les concentrés plasmatiques plaquettaires : le patient détient-il lui-même le traitement de son arthrose ?

L'injection intra-articulaire de cellules souches mésenchymateuses pour « régénérer » les chondrocytes et surtout pour libérer des facteurs protéiques anaboliques ou anti-inflammatoires n'a fait l'objet que de cas cliniques épars⁽¹⁴⁾. Les données chez l'animal sont cependant très encourageantes avec des injections de cellules souches dérivées du tissu adipeux⁽¹⁵⁾. Certainement, faut-il affiner la technique et les modalités d'injection dans les essais à venir.

Les concentrés plasmatiques plaquettaires ou leucoplaquettaires autologues sont issus de la centrifugation d'un prélèvement sanguin prélevé chez le patient lui-même. Ils contiennent de nombreux facteurs de croissance et cytokines anti-inflammatoires et favoriseraient le renouvellement cellulaire et le remodelage matriciel. Leur utilisation a déjà été rapportée dans les tendinopathies chroniques (épicondylite ou tendinite achilléenne) avec des résultats très variables selon les études certainement en partie à cause du manque de standardisation dans la procédure. Deux publications dans la gonarthrose sont à noter en 2011 : un essai comparant l'injection de concentrés plasmatiques plaquettaires (3 injections, 1 toutes les 2 semaines) et d'acide hyaluronique de faible (500-730 kDa) ou haut poids moléculaire (1000-2900 kDa) chez 150 patients présentant des lésions cartilagineuses ou une arthrose symptomatique et radiographique⁽¹⁶⁾. L'amélioration a été notée dans les 3 groupes avec, à 6 mois, une amélioration

tion plus importante dans le groupe « concentré plaquettaire ». La principale limite de l'étude est qu'il s'agissait d'une étude ouverte réalisée dans 3 centres différents avec une seule modalité de traitement possible par centre et donc, non comparative. Un autre essai ouvert a fait état de la possibilité d'injecter ce type de produit en intra-articulaire dans l'articulation coxo-fémorale sous contrôle échographique avec un effet clinique significatif à 6 semaines et 6 mois (mais sans groupe contrôle)⁽¹⁷⁾.

Conclusion

Les avancées thérapeutiques ont été multiples dans l'arthrose durant l'année 2011. L'année 2012 nous en dira plus sur l'avenir des anti-TNF et des anti-NGF. Aussi peut-on constater que les traitements anti-ostéoporotiques sont susceptibles de prendre une place significative dans le traitement de l'arthrose. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Rannou F, Sellam J, Berenbaum F. [Pathophysiology of osteoarthritis: updated concepts]. *Presse Med.* 2010;39:1159-63.
2. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:625-35.
3. Verbruggen G, Wittoek R, Cruyssen BV, et al. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov 29. [Epub ahead of print]
4. Nagashima H, Suzuki M, Araki S, et al. Preliminary assessment of the safety and efficacy of tanezumab in Japanese patients with moderate to severe osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, dose-escalation, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:1405-12.
5. ACR 2011 - D'après Fidelholtz (1095)
6. ACR 2011 - D'après Feist (1096)
7. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2011;152:2248-58.
8. Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX, Galais P, Tsouderos Y, Crielaard JM, Reginster JY. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Miner Res.* 2001 Feb;16(2):299-308.
9. Sampson ER, Hilton MJ, Tian Y, et al. Teriparatide as a chondroregenerative therapy for injury-induced osteoarthritis. *Sci Transl Med.* 2011;3:101ra93.
10. Alexandersen P, Karsdal MA, Byrjalsen I, et al. Strontium ranelate effect in postmenopausal women with different clinical levels of osteoarthritis. *Climacteric.* 2011;14:236-43.
11. Cooper C, Reginster JY, Chapurlat R, et al. Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011 Dec 8. [Epub ahead of print]
12. Laslett LL, Doré DA, Quinn SJ, Boon P, Ryan E, Winzenberg TM, Jones G. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]
13. Karsdal MA, Alexandersen P, Dam EB, et al. Oral calcitonin demonstrated symptom-modifying efficacy and decreased cartilage volume loss: results from a 2-year phase III trial in patients with osteoarthritis of the knee. Late breaking abstract 9, ACR congress.
14. Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, et al. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:211-5.
15. Ter Huurne MC, van Lent P, Blom A, et al. Abstract 1784, ACR congress 2011.
16. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2011 Nov;27(11):1490-50.
17. Sánchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jan;51(1):144-50.

Arthropathies microcristallines

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

En 2010, la chondrocalcinose articulaire était à l'honneur et renommée CPDD à l'Eular mais 2011 aura été sans nul doute l'année de la goutte au vu du nombre de publications sur le sujet, tant d'un point de vue épidémiologique que thérapeutique. La clinique ne change certes pas avec le temps mais les diagnostics s'affinent et surtout de nouveaux traitements apparaissent. L'hyper-uricémie asymptomatique est de plus en plus explorée : si elle est reconnue un jour comme un risque cardio-vasculaire, il faudra démontrer que les traitements hypo-uricémiants diminuent ce risque et l'enjeu économique sera alors majeur !

L'apport de l'échographie se confirme dans le diagnostic de goutte

L'intérêt de l'échographie avec la notion de « double contour » à la surface du cartilage et non en son sein comme dans la chondrocalcinose se confirme mais plus encore cet examen peut s'avérer intéressant même chez des patients asymptomatiques.

Ainsi, une étude transversale a comparé 50 patients ayant eu une uricémie supérieure à 70 mg/l à au moins deux reprises dans les deux années précédentes à 52 sujets sains à uricémie normale ⁽¹⁾.

L'analyse échographique a porté, de façon bilatérale, sur les genoux, les chevilles et la première métatarso-phalangienne (MTP) : la classification de l'OMERACT a servi à définir les images.

L'élargissement de la cavité articulaire du genou a été retrouvé chez 7 % des patients hyperuricémiques contre 1,9 % des témoins (NS). Un élargissement de la MTP du 1^{er} rayon a été retrouvé chez 52 % des patients hyperuricémiques contre 24 % des sujets témoins ($p = 0,001$). Le signe du double contour a été noté plus souvent chez les sujets hyperuricémiques au niveau de la MTP du 1^{er} rayon (25 % *versus* 0 % ; $p = 0,0001$) mais aussi au genou (17 % *versus* 0 % ; $p = 0,0001$). Il n'y avait pas de corrélation entre l'uricémie et la présence d'un signe du double contour. Si des tophus ont été retrouvés chez 18 patients hyperuricémiques, aucun dépôt n'a été constaté chez les témoins, sans corrélation là non plus avec l'uricémie.

Concernant les tendons, il existait des enthésopathies tant du tendon rotulien (12 % *versus* 2,9 % ; $p = 0,01$) que du tendon d'Achille (15 % *versus* 1,9 % ; $p = 0,0007$), mais aussi des tophus intra tendineux au tendon rotulien (6 % *versus* 0 % ; $p = 0,03$). Il nous faudra peut-être à l'avenir penser à doser l'uricémie à la lecture de certains comptes-rendus d'échographie !

Les traitements futurs de la goutte :

RDEA594, BCX4208, ACZ885 et...C !

Sous ces noms de code barbares se cachent les produits de demain et ...d'hier.

> **Le BCX4208** est un inhibiteur des purines de nouvelle génération qui paraît efficace en prise unique quotidienne et pour lequel l'association avec l'allo-purinol semble prometteuse. Le laboratoire BioCryst ont rapporté à l'EULAR 2011 le suivi sur 3 semaines de 87 patients avec une uricémie de base > à 80 mg/l ayant reçu des posologies quotidiennes orales de 20 mg, 40 mg et 80 mg seules ou associées à des posologies quotidiennes orales d'allopurinol de 100 mg, 200 mg et 300 mg. L'association de traitement a montré un effet synergique permettant d'obtenir une uricémie de 24 à 56 mg/l : 80 % des patients sont descendus sous 60 mg/l. Le traitement combiné s'est montré sûr et bien toléré ⁽²⁾.

> **Le RDEA594** correspond au **Lesinurad** qui possède un effet uricosurique via l'inhibition du transport de l'urate. Une étude randomisée en double aveugle chez 208 patients gouteux avec une uricémie restant supérieure à 60 mg/l sous dose stable d'allopurinol a comparé l'adjonction de différents dosages de lesinurad (200 mg, 400 mg et 600 mg) *versus* placebo sur 4

semaines. A l'issue, on constate une diminution de 30 %, 22 % et 16 % pour respectivement 600 mg, 400 mg et 200 mg de lesinurad + allopurinol, respectivement, comparé à une augmentation de 3 % de l'uricémie pour le groupe sous placebo + allopurinol ($p < 0.0001$ pour toutes les comparaisons) ⁽³⁾.

> **L'ACZ885** est probablement le produit le plus développé et correspond au **Canakinumab**, anticorps monoclonal de type humain anti-interleukine-1 bêta, et les études β -RELIEVED et β -RELIEVED II rapportées en 2011 témoignent de l'efficacité du produit ⁽⁴⁾. Il s'agit de 2 études contrôlées en double aveugle chez des patients avec plusieurs crises de goutte et non répondeurs ou avec une contre-indication à la colchicine et/ou les AINS : ils recevaient soit une dose unique de 150 mg de canakinumab par voie sous-cutanée, soit une injection intra-musculaire de 40 mg de triamcinolone. On constate une réduction significative du risque de nouvelle crise de 55 % à 68 % sous traitement par rapport au corticoïde injectable. Le tableau ci-contre résume le suivi des patients à 12 semaines (**Tableau 1**). Bien que probablement réservé à des cas rares de patients réfractaires aux traitements usuels, cette approche thérapeutique innovante apparaît donc comme prometteuse : la molécule a pour l'instant obtenu l'AMM européenne pour le traitement des maladies auto-inflammatoires de type CAPS (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes).

> **Le C...** n'est rien d'autre que la **vitamine** du même nom ! Chez le volontaire sain, de fortes doses de vitamine C peuvent réduire de près de 30 % l'uricémie sur une courte période. La méta-analyse de Juraschek et coll. a porté sur 2 082 publications sur la vitamine C en retenant celles aux caractéristiques suivantes : études randomisées menées chez des humains, moyennes et variations de l'uricémie

| Variables | β -RELIEVED | | β -RELIEVED II | |
|---|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| | Canakinumab (n = 113) | Triamcinolone (n = 115) | Canakinumab (n = 112) | Triamcinolone (n = 114) |
| Total des patients avec au moins une nouvelle crise, n (%) | 21 (18,6) | 40 (34,8) | 15 (13,4) | 42 (36,8) |
| 1 nouvelle crise | 18 (15,9) | 26 (22,6) | 12 (10,7) | 30 (26,3) |
| 2 nouvelles crises | 3 (2,7) | 9 (7,8) | 2 (1,8) | 10 (8,8) |
| 3 nouvelles crises | 0 | 4 (3,5) | 1 (0,9) | 2 (1,8) |
| 4 nouvelles crises | 0 | 1 (0,9) | 0 | 0 |
| Estimation de l'odds-ratio pour le nombre total de patients avec nouvelle crise (p) | 0,43 (p=0,0061) | | 0,27 (p=0,0001) | |

Tableau 1 : Evaluation de l'efficacité à 12 semaines : β -RELIEVED et β -RELIEVED II

rapportés en fin d'étude, protocole avec supplémentation en vitamine C et groupes témoins placebo et durée minimale d'une semaine ⁽⁵⁾. Les études incluant des enfants ou des patients sous dialyse étaient exclues. A partir des bases de données MEDLINE, EMBASE, et CENTRAL, les auteurs ont conservé 13 études contrôlées : 556 patients, dose médiane de vitamine C de 500 mg/j, taille de l'essai variant de 8 à 184 participants, et durée médiane de l'étude de 30 jours. L'uricémie avant traitement était de 29 à 70 mg/l (172,5 – 416,4 μ mol/l). L'effet combiné des essais montrait une réduction significative de l'uricémie de -3,5 mg/l (IC 95 % : 6,6, -0,3 ; $P = 0,032$; SI : -20,8 μ mol/l). L'analyse en sous-groupes en fonction des caractéristiques de l'étude retrouvait une diminution plus importante de l'uricémie dans les études contrôlées vs placebo. Par son effet uricosurique, la vitamine C entraîne donc une diminution de l'uricémie : ces études ne permettent évidemment pas de préconiser l'acide ascorbique comme traitement préventif mais cela pourrait aider dans la prise en charge de sujet

hyper-uricémique asymptomatique en plus des règles hygiéno-diététiques classiques.

La colchicine reste à manier avec précaution

La dose maximale journalière de colchicine aux Etats-Unis est de 2,4 mg alors qu'elle est de 3 mg en France en sachant que la FDA a accordé l'AMM à la colchicine dosée à 0,6 mg dans la prise en charge de l'accès goutteux de moins de 12 heures à raison d'un comprimé à renouveler toutes les heures sans dépasser 3 comprimés. L'apparition d'effets secondaires sous colchicine n'est pas rare, notamment lorsqu'elle est associée à des médicaments capables d'interagir avec le CYP3A4 et/ou la P-glycoprotéine, provoquant alors une diminution de la clairance hépatique et/ou rénale. Terkeltaub et coll. ont effectué une étude pharmacocinétique afin d'évaluer les interactions

médicamenteuses avec divers médicaments : ciclosporine, ketoconazole, ritonavir, clarithromycine, vérapamil LP et diltiazem ⁽⁶⁾. Pour tous ces traitements, on met en évidence une augmentation de l'aire sous la courbe de la colchicine qui rend son maniement difficile. Cette étude fait écho au message de l'AFSSAPS de septembre 2011 avec le signalement d'un décès sous Colchimax[®] quelques jours après l'introduction de clarithromycine, cette association ayant entraîné un surdosage en colchicine.

L'AFSSAPS rappelle ainsi les associations contre-indiquées :

- les antibiotiques de la classe des macrolides : télichromycine, azithromycine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine et spiramycine.

- la pristinamycine

Par ailleurs d'autres associations sont déconseillées (ciclosporine, vérapamil, inhibiteurs des protéases) ou nécessitent des précautions d'emploi (AVK, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase). Dans le traitement au long cours, la posologie de 1mg par jour ne doit pas être dépassée du fait d'un risque d'accumulation tissulaire et de toxicité. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Pineda C et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: a ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2011 Jan 17;13(1):R4.
2. A. S. Hollister et co. BCX4208 shows synergistic reductions in serum acid in gout patients when combined with allopurinol. THU0011. *Eular* 2011
3. F. Perez-Ruiz et col. Efficacy and safety of Lesinurad (RDEA594); a novel oral uricosuric agent, given in combination with allopurinol in allopurinol-refractory gout patients: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2B study. THU0026. *Eular* 2011.
4. N. Schlesinger et col. Efficacy of cankinumab vs tramcinalone acetone in preventing recurrent flares in acute gouty arthritis patients contraindicated, intolerant or unresponsive to NSAIDs and/or colchicine: results from two pivotal studies. OP0107. *Eular* 2011.
5. Juraschek SP, Miller ER, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res.* 2011;63:1295-1306.
6. Terkeltaub et col. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2226-2237.

Quoi de neuf dans les acides hyaluroniques en 2011 ?

DOMINIQUE BARON - CH Lannion-Trestel

Les injections d'acide hyaluronique (AH) sont disponibles dans le traitement de la gonarthrose depuis plus de 15 ans. Leur utilisation en a été limitée par le prix, mais également par le manque de preuves d'efficacité. L'hétérogénéité des essais cliniques a motivé la réalisation de nombreuses méta-analyses dont les conclusions ne sont pas toutes convergentes. Pourtant, chaque année apporte sa pierre à l'édifice dans la compréhension et l'utilisation plus large de ce traitement encore jeune. L'an dernier encore, des études ont confirmé un possible effet chondro-modulateur. D'autres sites, quelques études de non infériorité d'AH de poids moléculaires (PM) plus faibles que ceux auxquels ils sont confrontés et miscellanées feront le reste de ce cru 2011.

Possible rôle chondroprotecteur des AH

Un travail intéressant, à partir d'une méta-analyse⁽¹⁾, a permis de déterminer, chez l'animal, l'intérêt des injections intra-articulaires d'AH dans la prise en charge thérapeutique des chondropathies post-traumatiques, travaux qui pourraient bien s'appliquer chez l'homme. Quinze études randomisées contrôlées ont été incluses concernant les injections intra-articulaires d'AH dans les pathologies traumatiques du genou chez l'animal : six concernant des lésions méniscales, sept des lésions du LCA et deux des lésions ostéo-cartilagineuses. Les études fondamentales portant sur des modèles animaux ont démontré des effets positifs des injections intra-articulaires d'AH dans les chondropathies post-traumatiques du genou : amélioration du processus de cicatrisation après une lésion méniscale et/ou rôle de protection sur le cartilage articulaire après une lésion du LCA, mais aucun effet positif sur la cicatrisation après une lésion directe du cartilage articulaire. Chez l'homme, les injections intra-articulaires d'AH après méniscectomie partielle arthroscopique, lavage articulaire, et/ou reconstruction chirurgicale du LCA semblent présenter un intérêt.

L'étude AMELIA a continué de nous livrer ses secrets en 2011⁽²⁾. Les derniers résultats révèlent que les cycles répétés d'in-

jections d'HA améliorent non seulement les symptômes de la gonarthrose pendant la période d'injections d'AH, mais exercent aussi un effet rémanent pendant au moins 1 an après les dernières injections. Il n'est cependant pas possible d'établir si cet effet rémanent reflète une vraie rémission de maladie ou une simple modification du cours naturel de la maladie. Thierry Conrozier⁽³⁾ et le groupe arthrose de la SFR ont montré, dans une étude ouverte chez 51 patients, que 90 jours après injection d'AH au cours d'une gonarthrose unilatérale (en éliminant ceux qui avaient plus de 3 sites arthrosiques), le taux de CTX urinaire de type II restait réduit de façon significative par rapport au début de l'étude, suggérant un ralentissement de la dégradation du collagène de type II et donc un possible effet chondro-protecteur.

Etude comparant deux AH de PM différents

Une étude multicentrique menée par Pavelka et coll.⁽⁴⁾ a comparé, en termes d'efficacité et de tolérance : Synovial®, l'AH dont le PM est le plus faible sur le marché (0.7 MDa) à Synvisc® dont le PM est de 6 MDa. Il s'agissait là d'un beau challenge. Il s'agissait d'une étude de non infériorité, mais l'essai, bien mené, n'a pas permis de départager les 2 AH, ce qui est intéressant, car comme l'écrit Richard Trèves, le PM ne semble pas avoir livré tous ses secrets, avec probablement des différences, en termes de fonctionnement entre les AH de PM différents⁽⁵⁾. Ce travail, mené sur 381 patients randomisés, en double aveugle, chaque patient recevait, soit 16 mg/2ml d'AH purifié, obtenu par biofermentation, soit 16 mg/2ml d'AH de PM élevé, purifié, d'origine aviaire une fois par semaine pendant 3 semaines, puis suivis pendant 6 mois. Au terme de l'étude, le score WOMAC douleur était identique entre les 2 bras. Les 2 préparations d'AH ont été bien tolérées, sans différence entre les groupes. Il s'agit d'un travail qui interpelle d'autant plus que, souvent, si le PM ne semble jamais avoir été essentiel dans l'efficacité des AH, on peut avoir des hésitations sur la concentration – qui est cependant la même entre les 2 produits testés.

Nous avons actuellement la chance et l'occasion de pouvoir profiter des résultats de nombreuses études comparatives sur les AH. En effet à la demande de la HAS et afin de conserver leur remboursement tous les produits ont du produire une étude de non-infériorité avec un suivi de 6 mois avec une méthodologie statistique acceptable.

Aujourd'hui 4 résultats d'étude ont permis de confirmer une non-infériorité.

Une seule étude a cependant permis de mettre en lumière une supériorité statistique d'un produit face à un autre. Il s'agit de l'essai GO-ON® versus Hyalgan®. Cette étude sur 426 patients randomisés, en double aveugle suivait le même schéma que l'étude Pavelka présentée ci-dessus (durée de suivi, critère d'évaluation). Les résultats sur le critère primaire ont permis de valider la non infériorité du produit versus au comparateur. L'étude de supériorité statistique, quant à elle repose sur les critères de l'EMA qui permet d'aboutir à un tel résultat en faveur du GO-ON®.

Les AH comparés à d'autres traitements

Un travail a comparé les injections d'AH à des injections de concentré plaquettaire plasmatique (PRP)⁽⁶⁾. L'utilisation des concentrés plaquettaires dans l'arthrose et les chondropathies intéresse de nombreux auteurs, qui cherchent à comprendre leur mode d'action d'où leur comparaison légitime à l'AH. Il ne s'agissait pas d'une étude contrôlée en double aveugle : les patients ont été comparés à deux groupes de patients ayant reçu un AH selon le protocole habituel (1 injection/semaine pendant 3 semaines) de PM différent, l'un de haut PM (HPM) et l'autre de PM plus faible (BPM).

A 2 mois de suivi, pas de différence en termes d'efficacité et tolérance entre le groupe PRP et le groupe BPM, mais les résultats sont supérieurs avec le groupe HPM ($p < 0.005$). A 6 mois de suivi, de meilleurs résultats ont été observés dans le groupe PRP ($p < 0.005$). Il est à noter que les groupes PRP et BPM sont similaires, en termes d'efficacité, chez les patients âgés de plus de 50 ans et dans l'arthrose évoluée. En revanche, le groupe PRP est plus performant chez les plus jeunes souffrant de chondropathies ou d'arthrose précoce, ce qui laisse penser que le PRP sera peut-être plus intéressant à réserver dans cette population en cas de non intervention.

Miscellanées

Un travail australien⁽⁷⁾ comparant, dans l'arthrose de l'hallux, une injection unique d'AH à un placebo, n'a pas permis de mettre en évidence une supériorité de l'AH, dans un essai pourtant bien mené sur le plan de la méthodologie chez 150 patients.

Une équipe⁽⁸⁾ s'est intéressé aux facteurs prédictifs d'efficacité des injections d'AH dans l'arthrose de l'ATM. Plusieurs critères avaient été retenus, mais un seul a émergé, à savoir l'unilatéralité de l'arthrose.

Au cours d'une étude de⁽⁹⁾, les injections d'AH auraient une incidence sur la vitesse de marche chez les sujets âgés souffrant de gonarthrose par rapport au placebo. Les résultats préliminaires de l'amélioration la vitesse de marche avec, en outre, une incidence favorable sur les chutes.

Les injections d'AH confirment leur intérêt dans l'arthrose sub-talaire (cheville). Dans un travail, 3 injections d'AH réalisées à une semaine d'intervalle se sont avérées plus efficaces que le placebo dans tous les secteurs étudiés à six mois⁽¹⁰⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Edouard P, Rannou F, Coudeyre E. Visco-induction et chondropathie post-traumatique du genou : existe-t-il des preuves fondamentales ? *Lettre de médecine physique et de réadaptation* Volume 27, Number 1, March 2011, pp. 41-45(5).
2. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, Gimeno M, Herrero-Beaumont G, AMELIA study group. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis*, 2011 Nov;70(11):1957-62.
3. Conrozier T, Balblanc JC, Richette P, Mulleman D, Maillet B, Henrotin Y, Rannou F, Piroth C, Hilliquin P, Mathieu P, Walliser-Lohse A, Rousselot I, Plattner V, Maillefer JF, Vignon E, Chevalier X, on behalf of the Osteoarthritis Group of the French Society of Rheumatology. Early effect of hyaluronic acid intra-articular injections on serum and urine biomarkers in patients with knee osteoarthritis: An open-label observational prospective study. *J Orthop Res*. 2011 Oct 24.
4. Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial®) vs hylan G-F20 (Synvisc®) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011 Nov;19(11):1294-300.
5. Trèves R. *Réflexions rhumatologiques* (2012). Je n'ai plus la référence exacte.
6. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy*, 2011 Nov;27(11):1490-501.
7. Munteanu SE, Zammit GV, Menz HB, Landorf KB, Handley CJ, Elzarka A, Deluca J. Effectiveness of intra-articular hyaluronan (Synvisc, hylan G-F 20) for the treatment of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: a randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1838-41.
8. Guarda-Nardini L, Ferronato G, Favero L, Manfredini D. Predictive factors of hyaluronic acid injections short-term effectiveness for TMJ degenerative joint disease. *J Oral Rehabil*. 2011 May;38(5):315-20.
9. Decaria JE, Montero-Odasso M, Wolfe D, Chesworth BM, Petrella RJ. The effect of intra-articular hyaluronic acid treatment on gait velocity in older knee osteoarthritis patients: A randomized, controlled study. *Arch Gerontol Geriatr*, 2011 Dec 8.
10. Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Chou YJ, Li HJ, Wang JL. The effect of three weekly intra-articular injections of hyaluronate on pain, function, and balance in patients with unilateral ankle arthritis. *J Bone Joint Surg Am*, 2011 Sep 21;93(18):1720-6.

Pathologie dégénérative du rachis

MARC MARTY - Service de rhumatologie - Hôpital Henri Mondor - Créteil

L'engouement des publications sur la pathologie rachidienne dégénérative en 2011 n'a pas fléchi par rapport aux années précédentes. Après un choix nécessairement arbitraire, cet article présente quelques travaux publiés en 2011 et qui peuvent inciter à des réflexions sur la pratique et l'avenir de la prise en charge des patients atteints de pathologie dégénérative rachidienne.

Epidémiologie de la lombalgie

Kwon et al. ⁽¹⁾ ont fait une revue de la littérature des travaux évaluant les facteurs de risque occupationnels et physiques pouvant être responsables de lombalgies. Ils ont analysé 8 revues systématiques des preuves ayant évalué la responsabilité (sur la survenue des lombalgies) des facteurs suivants: les mouvements en flexion, les mouvements en rotation, les positions inconfortables, la position assise, la position debout, la marche, le fait de pousser, tirer, soulever, charger, transporter. Les critères de causalité de Bradford Hill ont été utilisés. Des preuves fortes montrent qu'il n'existe pas de lien entre la position debout, la marche, la position assise, les positions inconfortables, le fait de transporter et la survenue de lombalgie. Les résultats concernant les relations entre les mouvements en flexion ou en rotation,

le fait de pousser, tirer ou soulever et la survenue de lombalgies sont contradictoires. La faiblesse générale méthodologique des études, la difficulté de mettre en évidence un facteur de risque et l'importance des facteurs non physiques (relationnels) dans la survenue des lombalgies expliquent probablement ces résultats.

Williams et al. ⁽²⁾ ont étudié sur une cohorte (95 % de femmes) de 234 paires de jumeaux (90 monozygotes et 134 hétérozygotes) sur une période de 10 ans la part d'hérédité dans la perte de hauteur de disque, la survenue de modification du signal du disque intervertébral, de protrusion discale et d'ostéophytes antérieurs. Les auteurs montrent que les principales caractéristiques de la dégradation discale dégénérative sont d'origine génétique (à l'exception de la hauteur du disque). La même équipe a montré dans une étude transversale évaluant chez 2256 femmes le rôle associé de la génétique sur la présence de lombalgie ⁽³⁾.

Traitement de la lombalgie

Pas d'efficacité de la méthode de McKenzie

Sheets et al. ⁽⁴⁾ ont évalué si les préférences des patients et les caractéristiques cliniques pouvaient moduler l'efficacité d'un traitement de

rééducation basée sur la méthode de McKenzie. Une analyse secondaire des données cliniques d'un essai clinique randomisé comparant une prise en charge avec la méthode McKenzie versus un traitement standard, chez 148 patients lombalgiques aiguës (moins de un mois) a été conduite. A 3 semaines, sur le critère principal (douleur), aucune différence cliniquement et statistiquement n'a pu être mise en évidence entre les 2 groupes et les auteurs n'ont pas identifié de facteur clinique interférant avec l'efficacité du traitement utilisant la méthode McKenzie.

La classification pronostique de Hill permettrait d'améliorer la prise en charge des patients lombalgiques

Hill et al. ⁽⁵⁾ ont évalué si un traitement adapté au profil patient selon une classification pronostique de chronicité (initiale) était plus efficace et rentable économiquement qu'un traitement standard non adapté chez des lombalgiques ou lombo-sciatalgiques. Les auteurs ont développé un modèle de stratification (le Keele StarT Back Screening Tool) des patients lombalgiques à partir de questions sur la douleur, la présence d'irradiation, d'une kinésiophobie, d'une incapacité fonctionnelle, d'une anxiété, d'une tendance au catastrophisme ou d'une dépression. Tous les patients ont été classés en bas, moyen ou haut risque de chronicité selon ce modèle. 568 patients ont été randomisés dans le groupe traitement adapté et 283 dans le groupe traitement standard. Les patients ont été suivis un an.

L'amélioration du score fonctionnel de Roland et Morris était plus important dans le groupe traitement adapté que dans le groupe traitement standard aussi bien à 3 mois qu'à 12 mois. Les effets tailles sur la fonction ont été estimés à 0,32 [IC 95 % 0,19 - 0,45] à 3 mois et à 0,19 [IC 95 % 0,04 - 0,33]. Le traitement adapté était également associé à un gain de qualité de vie et était rentable économiquement sur la période de un an.

Une preuve d'efficacité des massages, du Yoga et du Tai-chi chez les patients lombalgiques chroniques

Cherkin et al. ⁽⁶⁾ ont conduit une étude randomisée ayant pour but de comparer 10 séances hebdomadaires de massages (un groupe massage relaxant et un groupe massage structurant) au traitement usuel chez des patients lombalgiques chroniques. Le critère principal était la fonction, à la semaine 10 à l'issue du traitement, par le questionnaire de capacité fonctionnelle de Roland Morris (score de 0 à 24). 132 patients ont été randomisés dans le groupe massage relaxant, 136 dans le groupe massage structurant et 133 dans le groupe traitement usuel. Les patients des 2 groupes massages ont été significativement plus améliorés sur la fonction que ceux du groupe contrôle à 10 semaines. Des différences de 2,5 points et de 2,9 points sur le score de Roland Morris à la semaine 10 ont été mises en évidence respectivement en faveur du groupe massage structural et du groupe massage relaxant par rapport au groupe contrôle. Les effets s'atténuent avec le temps, après arrêt du traitement.

Tilbrook et al. ⁽⁷⁾ ont conduit une étude randomisée ayant pour but de comparer 12 séances de Yoga hebdomadaires à un traitement standard chez des patients lombalgiques chroniques (questionnaire de capacité fonctionnelle Roland et Morris (0 à 24) au moins égal à 4 à l'inclusion). Le critère principal était la

fonction, à 3 mois à l'issue du traitement, évaluée par le questionnaire de Roland Morris. 156 patients ont été randomisés dans le groupe Yoga et 157 dans le groupe traitement usuel. Les patients du groupe Yoga ont été significativement plus améliorés sur la fonction que ceux du groupe traitement usuel à 3, 6 et 12 mois. Une différence 2,17 points sur le changement du score de Roland Morris entre l'inclusion et 3 mois a été mise en évidence en faveur du groupe Yoga. Les effets sur la douleur sont moindres.

Hall et al. ⁽⁸⁾ ont conduit une étude randomisée ayant pour but de comparer 18 séances de Tai-chi sur une période de 10 semaines au traitement usuel chez des patients lombalgiques chroniques. Le critère principal était la gêne relative à la douleur sur une échelle de 0 à 10 à l'issue du traitement (10^{ème} semaine). 80 patients ont été randomisés dans le groupe Tai-Chi et 80 dans le groupe traitement usuel (liste d'attente). Les patients du groupe Tai-Chi ont été significativement plus améliorés sur le critère principal que ceux du groupe contrôle à la semaine 10. Une différence de 1,7 point sur le score de gêne relative à la douleur a été mise en évidence en faveur du groupe Tai-chi. Le Tai-chi comprend la pratique d'exercices pratiqués lentement, des étirements, des mouvements favorisant l'équilibre. Les auteurs suggèrent que le mécanisme d'action peut passer par ses effets liés aux exercices et aux effets généraux sur le comportement.

Pas de preuves d'efficacité des compléments alimentaires dans la lombalgie chronique

Stuber et al. ⁽⁹⁾ ont fait une revue de l'efficacité de compléments alimentaires (glucosamine, chondroïtine et le méthylsulfonylméthane) dans la lombalgie chronique. Deux articles respectaient les critères d'inclusion de cette revue (étude randomisée versus placebo).

Une étude était de bonne qualité, et indiquait des résultats négatifs du groupe supplémenté par rapport au groupe placebo. L'autre étude était de moindre qualité mais indiquait des résultats positifs du groupe supplémenté par rapport à un groupe de contrôle. Peu de littérature est disponible à l'appui de l'utilisation de suppléments alimentaires dans le traitement dans la pathologie dégénérative du rachis. Un autre essai randomisé ⁽¹⁰⁾, double aveugle, plus récent et non pris en compte dans cette revue, ayant inclus 250 patients n'a pas démontré l'efficacité de 1500 mg de glucosamine sulfate par jour pendant 6 mois versus placebo dans le traitement de la lombalgie chronique à 3, 6 et 12 mois sur la douleur et la fonction.

Pas de preuves encore d'un traitement adapté chez les patients porteurs lombalgiques et de signes de Modic à l'IRM. Jensen et al. ⁽¹¹⁾ ont fait une revue de la littérature de l'influence de la présence de signe de Modic en IRM sur l'efficacité des traitements. Ils ont identifié six études évaluant l'interaction des signes de Modic sur l'efficacité des infiltrations épidurales (n = 1), des injections intradiscales (n = 2), de la prothèse discale (n = 1), de l'arthrodèse (n = 1), des exercices (n = 1). Les auteurs concluent que les données actuelles ne sont pas suffisantes pour recommander la présence de signe de Modic pour orienter vers tel ou tel traitement.

> Lombalgie chronique : la pose d'une prothèse discale fait un peu mieux que la poursuite du traitement médical, mais attention aux effets indésirables graves.

Hellum et al. ⁽¹²⁾ ont conduit une étude randomisée ayant pour but de comparer la pose d'une prothèse totale discale au traitement non chirurgical (rééducation) chez des patients lombalgiques chroniques (plus d'un an). Le critère principal était la fonction évaluée par

le questionnaire Oswestry (score de 0 à 100) à 2 ans. 86 patients ont été randomisés dans le groupe PTD et 87 dans le groupe traitement non chirurgical. Les patients du groupe PTD ont été significativement plus améliorés sur le critère principal que ceux du groupe contrôle à 2 ans sans atteindre la différence attendue de 10 points. Une différence de 8,4 points [IC 95 % - 13,2 à - 3,6] sur le score d'Oswestry a été mise en évidence en faveur du groupe PTD. Un patient du groupe PTD a dû être amputé d'une jambe du fait d'une complication vasculaire lors d'une reprise.

> Sciatique : l'absence de phénomène de centralisation ou de périphérisation serait un facteur de mauvais pronostic

Le phénomène de centralisation au cours de la lombalgie ou de la lombosciatique est défini par une diminution (la douleur se « centralise »), voire une disparition de la douleur lombaire ou radiculaire lors de certaines positions (exercices d'extension du rachis le plus souvent). Ce phénomène a été décrit pour la première fois par McKenzie en 1956. Plusieurs définitions de la centralisation ont été décrites dans la littérature. La prévalence du phénomène de centralisation au cours de la lombalgie varie de 31 % à 87 % dans la littérature. La présence d'un phénomène de centralisation serait un facteur de bon pronostic. Le but d'Albert et al.⁽¹³⁾ était d'évaluer la fréquence du phénomène de centralisation au cours de la sciatique par hernie discale et d'évaluer son influence sur l'évolution. Les données de 176 patients inclus dans un essai clinique et ayant une douleur radiculaire lombaire uni ou bilatérale irradiant sous le genou, avec une intensité de douleur supérieure à 3 à l'inclusion (sur une échelle de 0 à 10) ont été analysées. Les patients ont été classés comme « centraliseurs » si lors de l'examen clinique (selon la méthode McKenzie) la douleur

disparaissait ou diminuait de façon partielle ou durable. La proportion de « centraliseurs » était de 84,8 % [95 % IC 79,6 % - 90,5 %]. 7,3 % des patients avaient des douleurs aggravées (périphérisation) et chez 7,9 % des patients les mouvements n'avaient pas d'effet sur la douleur. Le phénomène de centralisation n'était pas associé à un type particulier de hernie discale. Le groupe des patients pour lesquels l'examen clinique (selon la méthode McKenzie) ne détectait aucun effet sur la douleur avait une évolution fonctionnelle (évaluait par le score de Rolland et Morris) moins favorable à 3 semaines que les patients présentant un phénomène de centralisation ou de périphérisation.

> Sciatique: un anti-TNF en cure courte démontre son efficacité à 3 ans

Genevay et al.⁽¹⁴⁾ rapportent les résultats 3 ans d'une étude comparative, randomisée, double aveugle, visant à comparer l'effet de 2 injections d'adalimumab de 40 mg injectées à une semaine d'intervalle (31 patients) à des injections de sérum physiologique (30 patients) chez des patients ayant des radiculopathies lombaires évoluant depuis moins de 3 mois. À 3 ans, 92 % des patients 56/61 ont été renseignés sur la réalisation d'une chirurgie. 8 patients (28 %) du groupe adalimumab et 15 (56 %) du groupe placebo ont été opérés au cours des 3 ans ($p = 0,04$). Une analyse multivariée (modèle de Cox) prenant en compte des facteurs pronostiques à l'inclusion a montré que l'injection d'adalimumab demeurait un facteur de bon pronostic (HR 0,17, $p = 0,002$) sur le fait de n'être pas opéré. Un traitement précoce de courte durée par un anti-TNF α pourrait avoir un effet pérenne sur l'évolution des sciatiques ayant une importante incapacité fonctionnelle. Les auteurs ne rapportent pas d'effets secondaires graves.

> Sciatique: inefficacité d'une technique d'infiltration épidurale dans les lombo-radiculalgies chroniques

Iversen et al.⁽¹⁵⁾ ont conduit une étude randomisée ayant pour but de comparer 2 infiltrations épidurales (40 mg de triamcinolone) à 2 semaines d'intervalle à 2 infiltrations épidurales (solution saline) à 2 semaines d'intervalle et à 2 injections simulées à 2 semaines d'intervalle chez des patients lombo-radiculalgiques chroniques (plus de 3 mois). Le critère principal était la fonction à la semaine 6, 12 et 52 par le questionnaire d'Oswestry (score de 0 à 100). 40 patients ont été randomisés dans le groupe infiltrations épidurales (40 mg de triamcinolone), 39 dans le groupe infiltrations épidurales (solution saline) et 37 dans le groupe injections simulées. Aucune différence cliniquement et statistiquement significative n'a pas été mise en évidence entre les 3 groupes.

> Sciatique: efficacité de la décompression du disque intervertébral par voie percutanée dans les lombo-radiculalgies chroniques

Erginoulakis et al.⁽¹⁶⁾ ont conduit une étude randomisée ayant pour but de comparer une décompression mécanique du disque intervertébral par voie percutanée (DDVP) au traitement usuel chez des patients présentant une lomboradiculalgie lombaire. Le critère principal était la douleur évaluée sur une échelle de 0 à 10 à 3, 12 et 24 mois. 31 patients ont été randomisés dans le groupe DDVP et 31 dans le groupe traitement contrôle. Les patients du groupe DDVP ont été significativement plus améliorés sur le critère principal que le groupe contrôle à 12 et 24 mois témoignant de l'effet à long terme de la DDVP.

> Sténose lombaire : une preuve de l'efficacité du traitement chirurgical à long terme

Le but de Slätis et al.⁽¹⁷⁾ était de comparer l'évolution clinique à long terme (6 ans) de patients atteints d'une symptoma-

tologie de sténose lombaire rachidienne avec une sténose rachidienne confirmée sur une imagerie (surface canalaire < 75 mm²) selon le traitement reçu. 50 patients ont été randomisés (46 patients opérés) dans le groupe traitement chirurgical (décompression par voie postérieure) et 44 dans le groupe trai-

tement médical. A 6 ans, trois patients du groupe traitement chirurgical étaient décédés et un était perdu de vue. Dans le groupe poursuite du traitement médical, quatre patients ont été opérés, trois étaient décédés et deux étaient perdus de vue. A 6 ans, les résultats du groupe traitement chirurgical étaient statis-

tiquement et cliniquement meilleur que ceux du groupe traitement médical essentiellement sur la fonction. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Kwon BK, Roffey, Bishop PB et al. Systematic review : occupational physical activity and low back pain. *Occup Med (Lond)* 2011;61:541-8.
2. Williams FMK, Popham M, Sambrook PN et al. Progression of lumbar disc degeneration over a decade. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1203-1207.
3. Livshits G, Popham M, Malkin I et al. Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk for low back pain in women: the UK Twin Spine Study *Ann Rheum Dis* 2011. doi:10.1136/ard.2010.13836.
4. Sheets C, Machado LAC, Hancock M et al. Can we predict response to McKenzie method in patients with acute low back pain ? A secondary analysis of a randomised controlled trial. *Eur Spine J* 2011. Doi:10.1007/s00586-011-2082-1.
5. Hill JC, Whitehurst DGT, Lewis M et al. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (StarT Back): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1560-71.
6. Cherkin D, Sherman KJ, Kahn J et al. A comparison of the effects of 2 types of massage and usual care on chronic low back pain. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;155:1-9.
7. Tilbrook HE, Cox H, Hewitt CE et al. Yoga for chronic low back pain. A randomised trial. *Ann Intern Med* 2011;155:569-578.
8. Hall AM, Maher CG, Lam P et al. Tai Chi exercise for treatment of pain and disability in people with persistent low back pain: a randomised controlled trial. *Arthritis Care Res* 2011;63:1576-1583.
9. Stuber K, Sajko S, Krismanson K. Efficacy of glucosamine, chondroitin, and methylsulfonylmethane for spinal degenerative joint disease and degenerative disc disease: a systematic review. *J Can Chiropr Assoc* 2011;55:47-55.
10. Wilkens P, Sheel IB, Grundnes et al. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis. *JAMA* 2010;304:45-52.
11. Jensen RK, Leboeuf-Yde C. Is the presence of Modic changes associated with the outcome of different treatments? A systematic critical review. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12:183.
12. Hellum C, Johnsen LG, Storheim K et al. Surgery with disc prosthesis versus rehabilitation in patients with low back pain and degenerative disc: two year follow-up of randomised study. *BMJ* :342:d2786 doi:10.1136/bmj.d2786.
13. Albert HB, Hauge E, Manniche C. Centralization in patients with sciatica: are responses to repeated movement and positioning associated with outcome or types of disc lesions ? *Eur Spine J* 2011. Doi:10.1007/s00586-011-2018-9.
14. Genevay S, Finckh A, Zufferey P et al. Adalimumab in acute sciatica reduces the long term need for surgery: a 3-year follow up of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011. Doi:10.1136/annrheum-2011-200373.
15. Iversen T, Solberg TK, Rommer B et al. Effect of caudal epidural steroid or saline injection in chronic lumbar radiculopathy : multicenter, blinded, randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d5278 doi:10.1136/bmj.d5278.
16. Erginokas D, Fillipiadis D, Malagari A et al. Comparative prospective randomized study comparing conservative treatment and percutaneous disk decompression for treatment of intervertebral disk herniation. *Radiology* 2011;260:487-493.
17. Slätis P, Malmivaara , Heliövaara M et al. Long-term results of surgery for lumbar spinal stenosis: a randomized controlled trial. *Eur Spine J* 2011;20:1174-1181.

La fibromyalgie : nouveautés en 2011

PIERRE KHALIFA - Paris

■ La fibromyalgie en France : une forte prévalence

La prévalence en France de la fibromyalgie (FM) est estimée, dans l'étude DEFI, à 1.6%⁽¹⁾, ce qui en fait la seconde des maladies ostéo-articulaires par sa fréquence après l'arthrose. Elle reste cependant sous-estimée, notamment chez l'homme⁽²⁾, ce qui pourrait s'expliquer par les controverses persistantes sur la réalité de la maladie⁽³⁾.

■ Les nouveaux critères diagnostiques de 2010 démontrent leur intérêt

Les critères de l'ACR de 1990 avaient deux composantes : (a) une douleur diffuse ; (b) la présence d'au moins 11 points douloureux parmi 18 sites possibles.

Ils ont fait place en 2010 à de nouveaux critères diagnostiques, plus simples d'utilisation, qui ne nécessitent même plus la présence d'un investigateur puisqu'ils abandonnent les points douloureux et prennent en compte deux échelles, une échelle de douleur, l'échelle WPI (Widespread Pain Index), et une échelle de sévérité des symptômes associés à la douleur chronique musculo-squelettique diffuse, la fatigue, l'impotence fonctionnelle, les troubles du sommeil, la sensibilité à la douleur, (...), l'échelle SS (Symptom Severity)⁽⁴⁾.

Ces nouveaux critères classent correctement 93.0% des patients FM testés, quand le score (compris entre 0 et 31) est ≥ 13 avec une sensibilité de 96.6% et une spécificité de 91.8%⁽⁵⁾.

Un score de sévérité OMERACT

(Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) est en développement dans la FM comme il en existe pour la PR ou la SPA⁽⁶⁾.

■ Le rôle pathogénique des facteurs biologiques, génétiques et environnementaux

▶▶▶▶ La FM : une amplification centrale de la perception douloureuse

Elle rapproche la FM des autres syndromes douloureux chroniques diffus : la douleur diffuse, la raideur et la sensation de faiblesse et de fatigue musculaire sont associés à une allodynie (perception douloureuse de stimuli normalement non douloureux) et à une hyperesthésie (perception accrue de stimuli douloureux), localisées ou généralisées.

Des travaux récents mettent en jeu l'**activité anormale des récepteurs périphériques**, notamment au niveau des points gâchettes, des entheses, des articulations ou du rachis, à l'origine de l'initiation ou de la perpétuation de la douleur. Elle impliquerait des médiateurs locaux comme l'acide lactique, l'adénosine triphosphate (ATP) et diverses cytokines⁽⁷⁾.

Une méta-analyse de 25 études portant sur 1255 patients FM et 800 contrôles sains montre des taux élevés d'IL-1 RA, d'IL-6 et d'IL-8 dans la FM⁽⁸⁾. L'augmentation des taux d'IL-8 mais non d'IL-1 bêta dans la FM est en faveur de la médiation par le système sympa-

thique et non par les prostaglandines de l'activation des cellules gliales et des symptômes douloureux⁽⁹⁾.

▶▶▶▶ L'influence du système nerveux central (SNC)

Le SNC intervient dans la physiopathogénie de la FM comme dans celle d'autres syndromes douloureux chroniques, le syndrome du côlon irritable, la cystite interstitielle notamment. Parmi les symptômes témoignant de cette implication, la fatigue, l'insomnie, les troubles mnésiques et la grande fréquence des désordres de l'humeur associé à la FM, l'absence de réponse aux AINS et aux opioïdes contrastant avec la réponse aux psychotropes comme les inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et les anti-convulsivants⁽¹⁰⁾.

Les troubles du sommeil, cause ou conséquence de la dérégulation du SNC, s'accompagnent de désordres neuro-endocrines et immunologiques⁽¹¹⁾. Un sommeil non récupérateur, comme en témoigne l'enregistrement polysomnographique, joue un rôle dans les manifestations cliniques de la FM et la sensibilisation centrale à la douleur⁽¹²⁾. Des échelles spécifiques de fatigue, des tests biologiques ou l'EMG de surface sont en cours de validation, dans le but de distinguer la sensation de fatigue générale, d'origine centrale, de la fatigue musculaire⁽¹³⁾.

La prévalence des troubles de l'humeur et des manifestations anxieuses dans la FM est élevée, qu'ils soient la cause ou la conséquence de la maladie⁽¹⁴⁾.

Certains avancent que la FM et la dépression sont deux manifestations d'un même désordre affectif, de même physiopathologie et sensibles aux mêmes traitements, quand d'autres estiment que les comorbidités somatiques et la douleur diffuse, fluctuante et généralisée qui caractérisent la FM, la rapprochent davantage des syndromes douloureux chroniques que des désordres psychiques⁽¹⁵⁾.

L'importance des mécanismes supraspiniaux est corroborée par l'imagerie cérébrale. Le SPECT (« single-photon-emission-computed tomography ») et l'IRM fonctionnelle permettent d'évaluer l'activation cérébrale qui augmente consécutivement à une pression douloureuse et à d'autres processus, comme la dépression, le catastrophisme ou les troubles cognitifs⁽¹⁶⁾.

►►►►

Facteurs génétiques

La pathogénie de la FM met en jeu un polymorphisme génétique qui implique les systèmes sérotoninergique, dopaminergique et catécholaminergique. L'association de la FM à un variant du gène du transporteur de sodium SCN9A au sein du ganglion sympathique de la racine postérieure est d'autant plus intéressante que les dysfonctions du système nerveux autonome (SNA) jouent un rôle central dans la FM⁽¹⁷⁾.

Dans une étude portant sur 17 gènes candidats, un allèle du récepteur 102T/C à la 5-HT_{2A} (sérotonine) pourrait conférer une susceptibilité à la FM⁽¹⁸⁾.

►►►►

Facteurs d'environnement

Le rôle des facteurs traumatiques dans l'enfance fait l'objet de nombreuses publications, qu'il s'agisse de l'expérience douloureuse pendant la période néo-natale, de la prématurité et de l'exposition au stress, de la privation affective, des traumatismes physiques ou psychiques de la petite enfance, corrélés aux perturbations des circuits

endocrines et des neurotransmetteurs consécutives aux réponses de stress et d'anxiété⁽¹⁹⁾.

■ La FM: un problème majeur de santé publique

Une étude française a évalué la sévérité de la FM par le Fibromyalgia-Impact Questionnaire [FIQ] chez 88 patients FM, légère chez 17 patients (score < 39), modérée chez 33, sévère chez 38 (score entre 59 et 100). La sévérité était corrélée au retentissement sur la qualité de vie et à l'état de santé, à la productivité et à la satisfaction du traitement, aux dépenses de santé (coût moyen de 10.087 euros pour les FM sévères, 6.633 euros pour les FM modérées et 5.473 euros pour les FM légères)⁽²⁰⁾.

La vie sexuelle évaluée par le FSFI (Female Sexual Function Index) est altérée, aggravée par un état dépressif évalué par le BDI (Beck Depression Inventory) et affecte la qualité de vie⁽²¹⁾.

►►►►

Une évolution péjorative

Une étude longitudinale américaine menée chez 1555 patients FM montre le faible effet de nos traitements sur l'évolution de la FM. Après un suivi jusqu'à 11 ans, 25% des patients seulement signalant une amélioration de leur état douloureux alors que 35.9% signalent une aggravation de leur FM et 38.6% une augmentation de leurs douleurs⁽²²⁾.

►►►►

Un risque de suicide non négligeable

Trente des 180 patients FM interrogés (16.7%) rapportent une ou plusieurs tentatives de suicide, par intoxication médicamenteuse dans 70% des cas⁽²³⁾.

■ Une prise en charge multidisciplinaire

Le traitement de la FM doit associer le patient à son traitement, l'éducation

thérapeutique, des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques⁽²⁴⁾.

►►►►

Traitements pharmacologiques dans la FM : rien de nouveau

A ce jour, seuls les IRSN (milnacipran et duloxetine) et les antiepileptiques (pregabaline et gabapentine) sont validés par la FDA après avoir démontré leur efficacité en monothérapie sur la douleur et d'autres domaines de la FM^(25,26).

La gabapentine, qui a fait l'objet cette année d'une revue Cochrane, s'est montrée supérieure au placebo dans 14 études (43% d'amélioration versus 26% sous placebo) avec un NNT de 5.8 (4.8 à 7.2)⁽²⁷⁾. En l'absence d'étude comparative directe, il n'est pas possible de conclure à la supériorité de d'un traitement anti-épileptique sur l'autre dans la FM⁽²⁸⁾.

L'appréciation des traitements actifs dans la FM est gênée par l'**importance de l'effet placebo**. Dans une méta-analyse portant sur 33 études (3.846 patients), une réduction de 30% et de 50% de la douleur est observée chez, respectivement, 30.8% et 18.8% des patients sous placebo⁽²⁹⁾. L'analyse de 72 études randomisées (9827 patients) portant sur les traitements pharmacologiques de la FM et de 70 études randomisées (10,297 patients) portant sur les traitements pharmacologiques de la neuropathie diabétique montre que l'effet placebo intervient pour 45% dans la FM et pour 62% dans la neuropathie diabétique⁽³⁰⁾.

Mais il faut aussi tenir compte dans la FM de l'**effet nocebo**. L'analyse de 16 études randomisées (2026 patients) montre que 67.2% des patients traités par placebo rapportent au moins un effet secondaire et que 9.5% de ces patients arrêtent le traitement pour intolérance. Les sorties d'essai pour effet nocebo dans les essais consacrés à la FM sont 4 fois et 2 fois plus fréquents

respectivement que dans les essais consacrés à la SEP et à la migraine. Cet effet nocebo contribue à la faible adhérence au traitement dans la FM ⁽³¹⁾.

> **L'oxybate de sodium** est un sel du gamma-hydroxybutyrate, un neuro-modulateur synthétisé dans le SNC à partir du GABA, approuvé par la FDA pour le traitement de la narcolepsie où il améliore les troubles du sommeil ⁽³²⁾. Plusieurs études randomisées ont démontré son efficacité dans la FM mais il n'a pas été approuvé par la FDA en raison du risque d'abus ⁽³³⁾.

> **Le dolasétron** est un antagoniste du récepteur 5-HT 3 dont l'efficacité a été évaluée par l'équipe de Limoges dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle contre placebo chez 60 patients FM ⁽³⁴⁾.

> **L'esreboxétine** s'est révélé supérieur au placebo sur la douleur, le FIQ, le PGIC et le score de fatigue mais non sur le SF-36 Physical Functioning scale ⁽³⁵⁾.

■ Traitement non pharmacologiques

Compte tenu de l'efficacité modeste des médicaments, plusieurs traitements non-pharmacologiques ont été évalués dans la FM. ^(36,37)

> Exercices physiques

Une étude randomisée a montré que les exercices de force et les exercices aérobiques ont une efficacité comparable sur la douleur évaluée par le MPI (Multidimensional Pain Inventory). Le choix entre ces techniques repose sur les comorbidités et les préférences du patient. ^(38,39)

> Thérapies cognitivo-comportementales

Une étude menée chez 114 adolescents FM a montré la supériorité des thérapies cognitivo-comportementales sur le seul traitement éducatif dans le contrôle de la douleur ⁽⁴⁰⁾.

> Les thérapies méditatives et du mouvement (Qigong, Tai Chi, Yoga)

L'intérêt des MMT a fait l'objet d'une méta-analyse portant sur 7 études randomisées (362 patients). Une amélioration significative des troubles du sommeil, de la fatigue, des manifestations de dépression et de l'échelle HRQOL de qualité de vie mais non de la douleur a été rapportée chez les patients traités par MMT comparés aux contrôles non traités. L'effet sur les troubles du sommeil et sur la qualité de vie se maintient après une médiane de 4,5 mois. L'analyse en sous-groupes montre une supériorité du yoga à court-terme ⁽⁴¹⁾.

> L'hypnose

Dans une étude menée chez 93 patients FM, l'association TCC – hypnose s'est révélée supérieure aux TCC seuls et au traitement pharmacologique seul ⁽⁴²⁾. Une méta-analyse de 6 études (239 patients) a montré une réduction de la douleur chez les patients traités par hypnose comparé aux contrôles, sans effet significatif sur la qualité de vie ⁽⁴³⁾.

> Intérêt de la balnéothérapie

Une étude a montré l'efficacité supérieure de la balnéothérapie associée au traitement classique sur le seul traitement médicamenteux dans la FM sur la douleur, le FIQ, le BDI, l'évaluation globale par le patient et le médecin et le nombre de points douloureux ⁽⁴⁴⁾.

> Effets bénéfiques de la musicothérapie

Dans une étude randomisée menée chez 87 patients, une réduction significative de la douleur, une amélioration des symptômes anxio-dépressifs et une baisse de la consommation d'anxiolytiques ont été observées dans le groupe traité par musicothérapie. ⁽⁴⁵⁾ ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Perrot S. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:224.
2. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH, for the FibroCollaborative. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(5): 457-64.
3. Grob GN. The rise of fibromyalgia in 20th-century America. *Perspect Biol Med.* 2011;54(4):417-37.
4. Wolfe F, Häuser W, et al. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann Med.* 2011;43(7):495-502.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
6. Mease PJ, Clauw DJ, Christensen R, et al; OMERACT Fibromyalgia Working Group. Toward development of a fibromyalgia responder index and disease activity score: OMERACT module update. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1487-95.
7. Staud R. Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):155-64.
8. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:245.
9. Kadetoff D, Lampa J, Westman M, et al. Evidence of central inflammation in fibromyalgia - Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *J Neuroimmunol.* 2012;242(1-2):33-8.
10. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states--maybe it is all in their head. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):155-64.
11. Prados G, Miro E. Fibromyalgia and sleep: a review. *Rev Neurol.* 2012;54(4):227-40.
12. Roizenblatt S, Neto NS, Tufik S. Sleep disorders and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(5):347-57.
13. Casale R, Rainoldi A. Fatigue and fibromyalgia syndrome: clinical and neurophysiologic pattern. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):241-7.
14. Geoffroy PA, Amad A, Gangloff C, Thomas P. Fibromyalgia and psychiatry: 35 years later... What's new? *Presse Med.* 2011 (in press).
15. Gracely RH, Ceko M, Bushnell MC. Fibromyalgia and depression. *Pain Res Treat.* 2012 (in press).
16. Gracely RH, Ambrose KR. Neuroimaging of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):271-84.
17. Vargas-Alarcon G, Alvarez-Leon E, Frago JM, et al. A SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channel polymorphism associated with severe fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13(1):23.
18. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2012;32(2):417-26.
19. Low LA, Schweinhardt P. Early life adversity as a risk factor for fibromyalgia in later life. *Pain Res Treat.* 2012 (in press).
20. Perrot S, Schaefer C, Knight T, et al. Societal and individual burden of illness among fibromyalgia patients in France: Association between disease severity and OMERACT core domains. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 17;13(1):22.
21. Yilmaz H, Yilmaz SD, Polat HA, et al. The Effects of Fibromyalgia Syndrome on Female Sexuality: A Controlled Study. *J Sex Med.* 2012 (in press).
22. Walitt B, Fitzcharles MA, Hassett AL, et al. The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients. *J Rheumatol.* 2011;38(10):2238-46.
23. Calandre EP, Vilchez JS, Molina-Barea R, et al. Suicide attempts and risk of suicide in patients with fibromyalgia: a survey in Spanish patients. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(10):1889-93.
24. Fitzcharles MA, Yunus MB. The clinical concept of fibromyalgia as a changing paradigm in the past 20 years. *Pain Res Treat.* 2012 (in press).
25. Mease PJ, Dundon K, Sarzi-Puttini P. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):285-97.
26. Hsu ES. Acute and chronic pain management in fibromyalgia: updates on pharmacotherapy. *Am J Ther.* 2011;18(6):487-509.
27. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD007938.
28. Siler AC, Gardner H, Yanit K, et al. Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *J Pain.* 2011;12(4):407-15.
29. Häuser W, Bartram-Wunn E, Bartram C, Tölle TR. Placebo responders in randomized controlled drug trials of fibromyalgia syndrome : Systematic review and meta-analysis. *Schmerz.* 2011;25(6):619-31.
30. Häuser W, Bartram-Wunn E, Bartram C, et al. Systematic review: Placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy-magnitude and patient-related predictors. *Pain.* 2011;152(8):1709-17.
31. Mitsikostas DD, Chalarakis NG, Mantonakis LI, et al. Nocebo in fibromyalgia: meta-analysis of placebo-controlled clinical trials and implications for practice. *Eur J Neurol.* 2011 (in press).
32. Staud R. Sodium oxybate for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(11):1789-98.
33. Spaeth M, Bennett RM, Benson BA, et al. Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: results of an international phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2012 (in press).
34. Vergne-Salle P, Dufauget-Lombard C, Bonnet C, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dolasetron, a 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist, in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain.* 2011;15(5):509-14.
35. Arnold LM, Hirsch I, Sanders P, Ellis A, Hughes B. Safety and efficacy of esreboxetine in patients with fibromyalgia: A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2012 (in press).
36. Hassett AL, Williams DA. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):299-309.
37. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, et al. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):311-9.
38. Hooten WM, Qu W, Townsend CO, Judd JW. Effects of strength vs aerobic exercise on pain severity in adults with fibromyalgia: A randomized equivalence trial. *Pain.* 2012 (in press).
39. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(5):358-67.
40. Kashikar-Zuck S, Ting TV, Arnold LM, et al. Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: a multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):297-305.
41. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, et al. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2012 (in press).
42. Castel A, Cascón R, Padrol A, et al. Multicomponent Cognitive-Behavioral Group Therapy With Hypnosis for the Treatment of Fibromyalgia: Long-Term Outcome. *J Pain.* 2012 (in press).
43. Bernardy K, Füber N, Klose P, Häuser W. Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome--a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:133.
44. Ozkurt S, Dönmez A, Zeki Karagülle M, et al. Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study. *Rheumatol Int.* 2011 (in press).
45. Guétin S, Giniès P, Siou DK, et al. The Effects of Music Intervention in the Management of Chronic Pain: A Single-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Pain.* 2011 (in press).

Douleurs et rhumatologie en 2011 : que retenir ?

PATRICK SICHÈRE - Paris

L'année 2011, en matière thérapeutique médicamenteuse, non seulement n'a guère vu apparaître de nouvelles molécules, mais en plus les rhumatologues en ont vu disparaître de la pharmacopée. Retrait du marché du dextro-propoxyphène sur des arguments peu convaincants, mise au placard du déremboursement du tétrazepam, descente aux enfers du clonazepam et mort de la butazolidine. Mais cette situation n'est-elle pas un stimulus pour nous adapter une fois encore ? Voyons cela.

Le truand, la brute et le bon

Cette année 2011 nous permet donc de faire le point concernant le clonazepam (Rivotril®), le tétrazepam (Myolastan®) et le paracétamol. Certains rhumatologues regrettent la restriction de la prescription du clonazepam et le non-remboursement du tétrazepam. Un premier argument pour plaider cette limite est de reconnaître qu'aucun travail n'a démontré le moindre effet antalgique des benzodiazépines. Ni d'une quelconque action myorelaxante. De plus, ces molécules perturbent le sommeil paradoxal et par là même non seulement induisent une dépendance mais facilitent le risque de chronicité de la douleur (Bennett, ACR 2011). S'ajoute un travail fort intéressant, repris dans le numéro de février 2011 de la revue Douleurs par Clère paru dans Pain (Brötz D et coll. Pain 2010 ;149,470-5) qui démontre que le diazepam à 10mg par jour, comparé au placebo, dans le traitement de la lombo-sciatique, est moins efficace que le placebo. De plus, il retarde de 2 jours la sortie de l'hôpital et, toujours en comparaison avec le placebo, si la durée d'interruption de l'activité professionnelle est de 15 jours pour le placebo, elle est prolongée à 26 jours chez les patients traités par diazepam.

Gardons le bon pour la fin de ce chapitre : le paracétamol. Ou plutôt son métabolite actif, le para-aminophénol. Il a une action antalgique via le système nerveux central et périphérique,

surtout central, ce qui avait échappé à beaucoup d'entre nous jusque là pensant que nous avions affaire à un traitement antalgique n'ayant qu'un effet périphérique (Mallet C et coll., SFETD 2011)

Pour quelques euros de plus

Afin de ne pas rester sur des regrets éternels, certains travaux publiés au cours de l'année 2011 nous promettent l'arrivée d'un nouvel antalgique, l'oxylate de sodium, efficace pour Russell et coll. (Pain 152 (2011)1007-1017, grâce à sa fonction gabaergique. Par ailleurs, est-ce que notre beau pays, comme ses voisins en 2011, aura le droit en 2012 de prescrire le Tapentadol, antalgique mixte, c'est-à-dire actif contre la douleur nociceptive et neuropathique ? La réponse est en attente.

2011 : année du lapin

Si l'an 2012 est propice à chacun parce que sous la protection du dragon, l'année précédente, parce que relevant du lapin était moins favorable. Pour les fibromyalgiques ? Pas sûr. On retiendra en effet les résultats encourageants de la stimulation magnétique transcrânienne dans cette indication. Pour l'équipe de Nizard, cette méthode non invasive soulage de façon significative les patientes, ceci comparé au placebo (Douleurs (2011) 12, 93-96). Du côté du médicament, si la Duloxetine ne montre pas d'effet supérieur au placebo quand elle est prescrite à 30mg par jour (Arnold et coll. ACR Chicago, 2011). Mais prescrite à une posologie allant de 60 à 120mg par jour, chez 203 patientes comparées à 147 patientes indemnes, cette molécule soulage 69% d'entre elles (Marangell LB and al. Pain 152 (2011) 31-37). Nombreuses affiches à lire lors du congrès de l'ACR, Chicago 2011, punaisées par l'équipe

de *Clauw D* et celle de *Arnold L* vantant l'effet positif du Milnacipran sur douleur et fatigue à propos de patients suivis pendant 30 semaines, à une posologie située entre 50 et 200 mg/j, puis 3 ans en étude ouverte..

A propos de lapin et de fibromyalgie, signalons que Wolf et son équipe se sont fait tirer les oreilles en publiant dans la revue *Pain* le chiffre de 7,4% de polyarthrite rhumatoïde souffrant de fibromyalgie concomitante (*Wolfe F et coll. Pain 152 (2011) 291-299*). Rasker dans un éditorial du même numéro considère en effet à la limite de l'acceptable de se baser sur un questionnaire et non sur le résultat d'un examen clinique pour donner ce résultat (*Pain 152 (2011) 249-250*).

Arthrose : rien n'est simple, tout se complique

Les amateurs de l'illustrateur *Sempé*, le co-créateur du *Petit Nicolas* avec René Goscinny, exposé avec succès à Paris en 2011, reconnaîtront les titres de deux de ses ouvrages parus il y a bien longtemps. Rien n'est simple comme le démontre l'étude de *Neogi et col* ; présentée à l'*OARSI*. Ainsi, la réponse douloureuse à des stimuli répétés est-elle 2,3 fois supérieure chez les patients gonarthrosiques comparés à une population non arthrosique. Ce qui traduit bien la composante centrale de la douleur dans la gonarthrose. Est-ce que la source de la douleur se situe au sein des ménisques des patients arthrosiques comme le montre le travail de *Ashraf et coll.* (*Ann Rheum Dis, 70 :523-529*) ? La question peut se poser puisque ces auteurs ont trouvés dans les ménisques étudiés post-mortem de 40 patients une néovascularisation et une néoinnervation. Tout se complique encore pendant le congrès de l'*OARSI* de 2011 grâce d'une part à l'équipe de *Schaible et coll.* et d'autre part à celle de *Miller et coll.* Les premiers soulignant le rôle des cytokines sur la transmission de la douleur via fibres et récepteurs impliqués dans la nociception. Les deuxièmes précisant que le NGF et autres chemokines agissent dans le même sens. La douleur de l'arthrose aurait donc bien une double composante nociceptive et neuropathique. Ce que ne contredit pas *Calvino* dans un article paru dans la revue *Douleurs* (2011, 12, 299-303) portant sur l'amplification de la douleur par les cellules gliales. Lesquelles, nous précise-t-il, occupent plus de 70% des cellules du système nerveux central. Ce lien entre douleur et arthrose semble bien nous ouvrir de nouvelles portes thérapeutiques.

Les Recommandations ne sont pas un fleuve tranquille

Souvenez-vous des recommandations de l'Eular encourageant la prescription de paracétamol dans le traitement de l'arthrose ! Pan sur le bec, écrivait l'hebdomadaire satirique le *Canard Enchaîné*, à propos du travail de *Doherty et coll.* paru dans le numéro de septembre d'*Ann Rheum Dis*. En effet, malgré son effet inhibiteur cox 2, le paracétamol à 3g par jour non seulement ne satisfait pas les 900 patients étudiés, mais a une action bien inférieure à celle de l'ibuprofène seul ou associé dans le traitement de la gonarthrose. Recommandations toujours : *Pillastrini et coll* ; se sont intéressés aux 13 recommandations parues depuis 1987 pour soulager les lombalgies en médecin de premier recours (*Rev. Rhum. 78 (2011) 557-567*). Peu de divergences concernant la clinique, quelques discordances quant aux traitements. Les benzodiazépines et autres myorelaxants ne sont pas déconseillés (pourant voir plus haut !), les traitements manuels y compris les massages voient leur efficacité discutée comme manipulations et massages, quant aux tractions vertébrales, elles sont clairement rejetées comme électrothérapie et ultra-sons.

Au moins aussi intéressantes en pratique sont les Recommandations sur les antiépileptiques dans le traitement des affections douloureuses rhumatologiques publiées par *Vergne-Salle et coll.* dans le dernier numéro de l'année de la revue *Douleurs* (2011, 12, 248-260). On y trouve notamment les recommandations par pathologies, de la lombosciatique à la polyarthrite rhumatoïde, les effets indésirables, informations à donner aux patients et évaluations.

Lombalgies chroniques : les intouchables

Quand on exerce une simple pression dans la région para-vertébrale de certains lombalgiques chroniques, ces derniers se redressent en criant leur douleur. Que peut-on proposer à ces allodyniques intouchables ? La réponse est à lire dans deux articles qui se côtoient en feuilletant le supplément de la *Revue du Rhumatisme* (78 (2011) S83-S86 et S79-82). Le premier article, signé Laroche, nous rappelle l'intérêt des techniques cognitivo-comportementales dont l'efficacité est démontrée chez ces lombalgiques pour lesquels on parle de concept bio-psycho-social. Autrement dit, non seulement on tient compte de la lombalgie à partir de ses mécanismes classiques, ce que signifie le préfixe bio-, mais il va être proposé au patient de tenir compte de la part psycho-sociale grâce à

une prise en charge multidisciplinaire. Dans l'article suivant, *Donskoff* apporte quelques précisions quant à trois techniques. La première se résume en programme d'exercices favorisant le réentraînement, le développement corporel. Mais les résultats sont difficiles à évaluer les programmes variant d'une équipe à l'autre, même si l'objectif commun est de réduire l'intensité de la douleur et l'incapacité qui en résulte. L'école du dos, deuxième proposition thérapeutique, est l'école des programmes éducatifs pour encourager le patient à se prendre en charge. Quant à la troisième technique, proposée par *Donskoff et coll.* en leur bonne ville de Montauban, elle repose sur la notion de restauration fonctionnelle ou comment favoriser le reconditionnement physique en associant une réhabilitation sociale et professionnelle.

Conclusion

Les regrets éternels de voir disparaître certaines molécules en 2011 ne doivent pas masquer l'enthousiasme du rhumatologue dans la prise en charge de la douleur. Nous avons vu que de nombreux travaux prouvent l'efficacité d'autres méthodes. Autant se les approprier pour que l'année du dragon soit favorable à notre spécialité. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Bulletin d'abonnement

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

► Déductible de vos frais professionnels

| | | |
|--|--------------------------------------|--|
| 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 :

Réflexions Rhumatologiques



Créditez votre FMC : Abonnez-vous

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

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

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

La rhumato Gériatrie en 2011

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

►►►►

L'événement le plus important en rhumato gériatrie est l'obtention de l'AMM en France du dénosumab : on va pouvoir enfin traiter l'ostéoporose du sujet âgé et très âgé !

En effet cette biothérapie, peut être administrée chez un sujet ayant une clairance de la créatininémie inférieure à 30 ml/mn voire beaucoup moins, ce qui est une situation assez fréquente en gériatrie (plus de 37 % au-delà de 65 ans dans une étude⁽¹⁾) et qui est motif de contre-indication de tous les autres traitements « chimiques » de l'ostéoporose (en dehors de l'association calcium/vitamine D).

En outre ostéoporose et insuffisance rénale sont associées, leur prévalence augmentant avec l'âge comme le montre le tableau sous-jacent⁽²⁾.

Dans l'étude Freedom⁽³⁾, la clearance de la créatinine est restée stable tout au long de l'étude et l'efficacité sur l'in-

cidence de fractures vertébrales est comparable dans les différents groupes de niveau d'insuffisance rénale (Figure 2).

►►►►

Association d'anticorps anti ferritine et maladie de Horton(MH)/ pseudo polyarthrite rhizomélisque (PPR), spécifiques du sujet âgé : enfin un marqueur biologique d'orientation ?⁽⁴⁾

Actuellement il n'y a pas de bio marqueur disponible pour le diagnostic de ces 2 maladies inflammatoires du sujet âgé, le diagnostic reposant sur une clinique évocatrice et l'absence d'autres maladies constituant une longue liste de diagnostics différentiels.

Comme procédure de dépistage, les auteurs ont utilisé des puces à protéines pour la détection des auto-antigènes nouveaux. Les résultats de la matrice de protéine ont été confirmés par des tests ELISA différents permettant la

détection d'anticorps IgG dirigés contre la chaîne lourde de ferritine humaine, la partie N-terminale de 27 amino acides de cette même chaîne ou le peptide homologue de Staphylococcus epidermidis, chez 64 MH, 47 PPR et 31 MH/PPR associées.

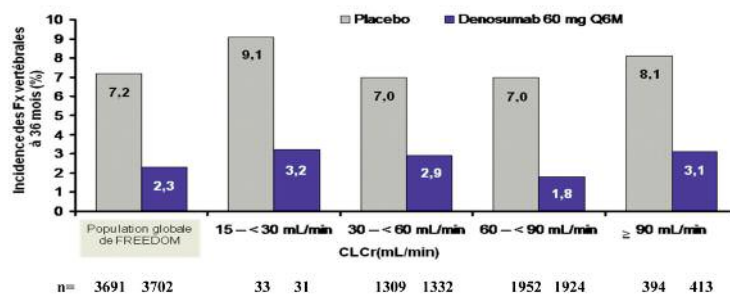
La sensibilité de ces anti-corps était de 92% chez 36 MH et/ou PPR avant traitement, 22/32 (69%) chez les patients dont la maladie était en poussée et 64/117 (55%) dans la cohorte totale y compris chez les patients traités avec une maladie inactive.

Dans les contrôles, le taux de faux positif était de 11/38 (29%) lupus systémiques, 1/36 (3%) polyarthrites rhumatoïdes, 0/31 (0%) LOPS, 3/46 (6,5%) lymphomes B non hodgkiniens et 1/100 (1%) de donneurs de sang. Avec la méthode ELISA utilisant le peptide de ferritine de S épidermidis, 89% de 27 patients non traités étaient positifs.

| | Groupes d'âge | Prévalence % (95% IC) |
|------------------------|---------------|-----------------------|
| Femmes Ostéoporotiques | 70-79 ans | 21.3 (14.1 – 28.5) |
| Femmes Ostéoporotiques | 80ans et plus | 53.9 (45.8 – 62.0) |
| Hommes Ostéoporotiques | 70-79 ans | 13.1 (0.0-27.7) |
| Hommes Ostéoporotiques | 80ans et plus | 38.2 (24.6 – 51.8) |

Figure 1

Incidence des fractures vertébrales par niveau de fonction rénale à l'inclusion dans FREEDOM



Incidence patient. n = nombre de patients randomisés et ayant des données disponibles

Figure 2

Au total 92% d'anticorps anti ferritine étaient présents dans les MH/PPR actives et pourraient donc être très utiles comme bio marqueurs de ces maladies.

▶▶▶▶

Vitamine D et fonctions cognitives ou la poursuite de la compléментарité rhumatologue/gériatre⁽⁵⁾

La connaissance du rôle de la Vitamine D se poursuit : outre ses effets osseux, ses effets musculaires, son rôle dans la prévention des chutes du sujet âgé, cette hormone a une action au niveau cérébral. Lors d'un brillant exposé aux journées de rhumatologie d'Angers, le Professeur Olivier Beauchet a résumé les connaissances actuelles⁽⁵⁾. *Silapeur de l'ostéoporose n'est pas assez forte pour convaincre les patients de prendre correctement la vitamine D, le bénéfice de prévention potentielle de la maladie d'Alzheimer peut certainement renforcer l'observance...*

> En étude expérimentale, le Cerveau est un site d'action de la vitamine D

- **Hormone stéroïde neurotrophique :** La Vitamine D3 (10 nM) augmente significativement le taux croissance des neurites des neurones à partir d'explants hippocampiques⁽⁶⁾
- **Hormone anti-ischémique.** Par exemple on note une réduction de l'infarctus cortical induit par ligature de

l'artère cérébrale moyenne de 90-minutes après 8 jours de traitement de rats par 25 OH Vitamine D⁽⁷⁾

> En études épidémiologiques et en étude de supplémentation, il existe une association **positive**

- Études observationnelles :
 - Carence et **démence: les déments sont plus carencés**⁽⁸⁾
 - Carence et **performances cognitives**: il existe une association linéaire (après ajustements) entre le taux de vitamine D et les performances cognitives (fonction exécutive, attention et vitesse d'exécution des tâches)
 - Néanmoins les relations sont complexes : causalité primitive (peut être que la démence entraîne un déficit en vitamine D par différents biais), rôle de la PTH et du calcium⁽¹⁰⁾
- Études d'intervention :
 - Apport alimentaire bas : **performances basses**⁽¹¹⁾
 - Supplémentation : **améliore la cognition si carence**⁽¹²⁾
- > Supplémentation⁽¹³⁾:
 - **Uniquement si carence**
 - **Vitamine D3 per os**
 - **Traitement d'attaque : 100 000 UI/mois pendant 3 mois**
 - **Traitement d'entretien : ?**
 - **Cible : > 30 à 40 ng/ml**

▶▶▶▶

Prothèses totales de hanches et de genoux bilatérales en un temps⁽¹⁴⁾

Une communication du Professeur Philippe MASSIN (Hôpital Bichat Paris) lors d'une session du 24^{ème} Congrès Français de Rhumatologie, organisée par l'Association Gériatrie et Rhumatologie, a permis de faire le point sur la réalisation de **Prothèses totales bilatérales en un temps, dont le sujet âgé peut bénéficier**⁽¹⁴⁾

L'indication d'une arthroplastie bilatérale simultanée, au cours d'une même anesthésie est justifiée :

- Par l'intensité de la gêne douloureuse de chaque côté (pas d'intervention systématique ou préventive en se basant uniquement sur l'aspect radiologique).
 - Pour raccourcir et faciliter la récupération fonctionnelle (le côté non opéré en cas d'intervention successive pouvant nuire à la récupération du côté opéré du fait de raideur et/ou d'attitude vicieuse).
 - Pour gagner du temps de récupération par rapport à 2 interventions séparées de quelques mois.
 - Enfin par une réduction du coût total, avec une économie d'environ un tiers
- En ce qui concerne la morbidité et la mortalité,** les diverses séries comparatives sont assez concordantes pour montrer que ces 2 paramètres sont globalement peu différents d'une intervention unilatérale, tout facteur comparable par ailleurs (sélections des patients et technicité du chirurgien)
- Les patients susceptibles de supporter ce type de chirurgie, ne sont pas sélectionnés par l'âge** que cela soit dans la série personnelle de l'orateur (56 + 15 ans pour les hanches ; 69 + 14 ans pour les genoux) que dans la littérature⁽¹⁵⁾.

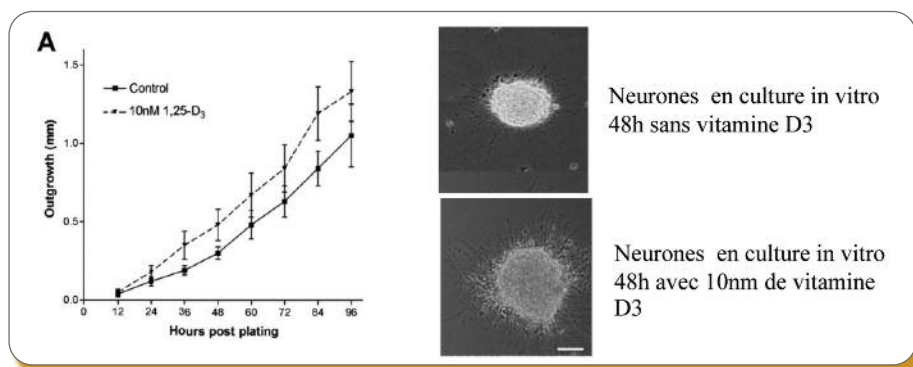


Figure 3

Enfin le recours beaucoup plus fréquent aux transfusions de sang hétérologues se retrouve dans toutes les publications.

Au total l'indication chez un sujet âgé est justifiée chez un patient en bonnes conditions physiques qui est handicapé par une atteinte bilatérale ou « à l'opposé » chez un patient fragile, encore opérable mais qui ne pourrait pas l'être quelques mois après, lui évitant ainsi la grabatisation. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1) Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, Chang HY, Chen T, Shiu RS, et al. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:727-38.
- 2) Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int.* 2003; 14 (7): 570-6
- 3) Cummings SE et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009 ;361((8) : 756-65
- 4) Baerlecken NT, Linnemann A, Gross WL, Moosig F, Vazquez-Rodriguez TR, Gonzalez-Gay MA, Martin J, Köster I, Henes JC, Melchers I, Vaith P, Schmidt RE, Witte T. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan 5. [Epub ahead of print]
- 5) Beauchet O. Vitamine D et fonctions cognitives, exposé lors des journées de rhumatologie d'Angers le 15 octobre 2011
- 6) Brown J et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343(2): 139-143
- 7) Wang Y et al. *NeuroPharmacology* 2000; 39: 873-880
- 8) Sato Y et al. *Bone* 1998; 23: 555-7
- 9) Buell JS et al. *J Gerontol Med Sci* 2009; 64: 888-895
- 10) Annweiler C et al. *Neurology* 2010; 75(1): 95
- 11) Annweiler C et al. *Neurology* 2010; 75(20): 1810-1816
- 12) Stein MS et al. *J Alzheimer Dis* 2011; 23: 1-8
- 13) Annweiler C et al. *Ger Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011; 9: 259-267
- 14) Massin Ph, communication orale lors du 24ème Congrès Français de Rhumatologie Paris La Défense 13 décembre 2011
- 15) Severson EP, Mariani EM, Bourne MH. Bilateral total knee arthroplasty in patients 70 years and older. *Orthopedics* 2009; 32(5): 316