

Réflexions

Rhumatologiques

115

Tome 13
janvier
2009

- ◆ **Méthodologie**
Le défaut d'insu et son importance
- ◆ **Rééducation**
Intérêt de la masso-kinésithérapie dans les cervicalgies communes en fonction de leurs caractéristiques anatomocliniques
- ◆ **Douleur**
Physiopathologie de l'état de fibromyalgie
- ◆ **Actualités thérapeutiques**
SFR 2008

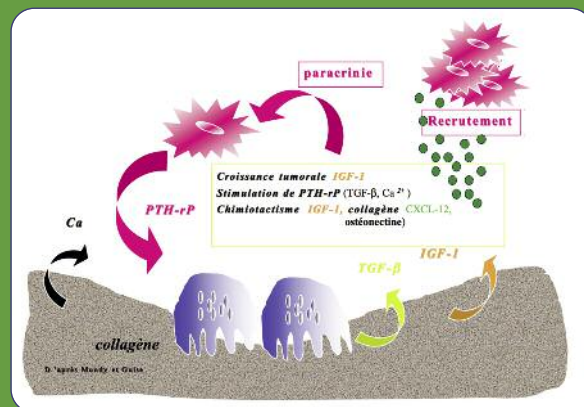
Congrès FRIF

Fédération de Rhumatologie
d'Ile de France
Président : Dr P.H. Benamou
6 et 7 février 2009
Automobile Club de France

4
Crédits
FMC
par an

Dossier

Hypercalcémies



Coordination scientifique :
Marie-Hélène Vieillard

MARIE-HÉLÈNE VIEILLARD

*Département Universitaire de Rhumatologie, CHR ; Service d'Oncologie Générale,
Centre Oscar Lambret, IMPRT IFR 114, EA 4032, Lille*

La découverte d'une hypercalcémie est une situation fréquente en raison de la généralisation de ce dosage dans les bilans biologiques. Si elle est le plus souvent secondaire à une hyperparathyroïdie primitive, dans un contexte d'altération de l'état général, elle peut être d'origine maligne, parfois révélatrice d'un myélome ou d'une néoplasie. D'autres étiologies bénignes, plus rares, doivent également être recherchées.

Hypercalcémie de l'adulte

Les importants progrès réalisés au cours de ces 10 dernières années dans le traitement et la compréhension des mécanismes physiopathologiques de

l'hypercalcémie résultent en particulier de la découverte des récepteurs sensibles au calcium.

La conduite à tenir devant une hypercalcémie est, tout d'abord, d'en rechercher les signes de gravité et de débiter rapidement le traitement en cas de chiffres élevés. De façon concomitante, le bilan étiologique sera réalisé en recherchant en premier lieu l'hyperparathyroïdie primitive ou une pathologie maligne. Il faudra également savoir reconnaître les fausses hypercalcémies et les hypercalcémies iatrogènes.

Nous aborderons dans ce dossier le diagnostic, les étiologies et les modalités thérapeutiques des hypercalcémies.

AGENDA

Fédération de Rhumatologie
d'Ile de France

Congrès FRIF

Vendredi 6 Février (en soirée)
et Samedi 7 Février 2009

De 8h30 à 19h

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

Auto-évaluation

HYPERCALCÉMIES

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...

1 Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont justes ?

- a-La stimulation du récepteur au calcium entraîne une augmentation de la synthèse de PTH.
- b-La grande majorité du calcium filtré par le glomérule rénal est réabsorbée dans le tubule proximal selon un mécanisme actif impliquant le récepteur au calcium.
- c-La PTH stimule l'expression de la 1α -hydroxylase rénale.
- d-La PTHrP se fixe sur le même récepteur que la PTH.
- e-Il est possible de corriger la calcémie totale en fonction de l'albuminémie.
- f-Le dosage de la calcémie ionisée, plus précis, doit être utilisé en pratique clinique courante.

2 Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont justes ?

- a-Un taux normal de PTH élimine le diagnostic d'hyperparathyroïdie.
- b-L'hypercalcémie hypocalciurie familiale résulte d'une mutation inactivatrice du gène codant pour le récepteur au calcium.
- c-L'hypercalcémie parfois observée au cours de la tuberculose résulte d'une augmentation de la synthèse de la $1,25$ -dihydroxy-vitamine D3 par le granulome.
- d-Les diurétiques thiazidiques peuvent induire une hypercalcémie.
- e-Au cours de l'hyperparathyroïdie primitive, l'hypercalcémie est plus importante que ne le voudrait l'hypercalcémie car la PTH diminue la réabsorption tubulaire du calcium.

3 Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont justes ?

- a-L'hypersecretion tumorale de PTH rend compte de la majorité des syndromes d'hypercalcémie humorale.
- b-L'hypercalcémie survenant au cours de certaines hémopathies résulte d'une augmentation de production de la $1,25$ -dihydroxy-vitamine D3.

- c-Le traitement de l'hypercalcémie maligne par les bisphosphonates IV s'avère efficace en quelques heures.
- d-Les calcimimétiques rendent le récepteur au calcium plus réceptif aux effets du calcium extracellulaire et pourraient connaître des applications thérapeutiques dans le traitement de l'hyperparathyroïdie primitive.
- e-La dose de bisphosphonates administrés par voie IV doit être adaptée à la clairance de la créatinine.

Réponses :

1 c, d, e : La stimulation du récepteur sensible au calcium présente à la surface des cellules principales des parathyroïdes entraîne une diminution de la PTH et inversement. De plus, indépendamment de l'action de la PTH, le calcium ionisé module la réabsorption tubulaire du calcium par ce récepteur exprimé par la membrane basale des cellules du tubule distal : toute augmentation du calcium ionisé active le récepteur au calcium, qui lui-même diminue la réabsorption tubulaire du calcium. En revanche, la grande majorité du calcium filtré par le glomérule rénal est réabsorbée dans le tubule proximal selon un mécanisme passif, dépendant de la charge osmotique filtrée et couplée au sodium. Le dosage du calcium ionisé est plus précis, mais son interprétation peut être faussée par des erreurs de recueil, et en particulier un non respect de l'anérobiose entre le prélèvement et le dosage. De plus, il est plus coûteux et peu utile en tère intention dans la pratique clinique courante.

2 b, c, d : Au cours de l'hyperparathyroïdie primitive, le taux de PTH peut être modérément élevé ou rester dans les limites supérieures de la normale, mais elle demeure inadaptée à l'hypercalcémie, et un taux de PTH normal n'élimine pas le diagnostic. L'hypercalcémie y est moins importante que ne le voudrait l'hypercalcémie car la PTH augmente la résorption tubulaire du calcium.

3 b, d, e : C'est l'hypersecretion tumorale de PTH-rP qui rend compte de la majorité des syndromes d'hypercalcémie humorale. Quoique décrits, les cas liés à l'hyperproduction par la tumeur de PTH demeurent exceptionnels. A l'inverse de la calcitonine, l'efficacité complète des bisphosphonates dans le traitement de l'hypercalcémie demande plusieurs jours.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION
ET DE LECTURE

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

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

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr

Site : <http://www.jbhsante.fr>

Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI

Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ

Maquette : Clémence KINDERF

Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT

Abonnements : Louise ASCOLI

Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS

ISSN : 1279-5690

Commission paritaire : 0112 T 81080

Dépôt légal : 1^{er} trim. 2009

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.

3 Edito : Hypercalcémie de l'adulte ————— Marie-Hélène Vieillard

DOSSIER

HYPERCALCÉMIES

- 6** Hypercalcémies, physiopathologie et aspects cliniques ————— Isabelle Legroux-Gérot, Marie-Hélène Vieillard
- 10** Hypercalcémies bénignes, diagnostic étiologique ————— Bernard Cortet, Isabelle Legroux-Gérot
- 14** Hypercalcémie maligne ————— Marie-Hélène Vieillard
- 19** Traitement des hypercalcémies ————— Marie-Hélène Vieillard

MÉTHODOLOGIE

- 22** Le défaut d'insu et son importance ————— Jean-Marie Berthelot

RÉÉDUCATION

- 26** Intérêt de la masso-kinésithérapie dans les cervicalgies communes en fonction de leurs caractéristiques anatomocliniques ——— Jean Vidal, Agathe Papelard, Marie-Martine Lefevre-Colau

DOULEUR

- 31** Physiopathologie de l'état de fibromyalgie ——— Dominique Baron, Nagi Mimassi

KIOSQUE

- 37** Ostéoporose ————— Pierre Khalifa

THÉRAPEUTIQUE

- 42** Focus sur la tolérance gastro-intestinale de la nabumétone — Pascal Hilliquin

3 **CONGRÈS FRIF** 6 et 7 Février 2009 - Paris

46,46 **ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES SFR 2008**

44 **RENCONTRES...**

25 **ABONNEMENT**

Hypercalcémies, physiopathologie et aspects cliniques

ISABELLE LEGROUX-GÉROT, MARIE-HÉLÈNE VIEILLARD

Département Universitaire de Rhumatologie, Université Lille II

résumé

Au travers du rein, du tissu osseux et de l'intestin, deux hormones essentielles assurent la régulation de la calcémie : la parathormone et la vitamine D.

L'hypercalcémie résulte de trois mécanismes potentiels non exclusifs : l'excès de libération du calcium par le tissu osseux, la diminution de son excrétion urinaire et l'augmentation de son absorption digestive.

Le diagnostic biologique par spectrométrie d'absorption atomique est suffisant à condition d'avoir éliminé les erreurs liées au dosage, prélèvement et interprétation. Quelques formules permettent de corriger la calcémie totale en fonction de la protidémie ou de l'albuminémie. Plus précis, le dosage du calcium ionisé reste d'interprétation difficile et ne présente pas d'intérêt en pratique clinique courante. En regard de la fréquence de la découverte fortuite d'une hypercalcémie, les manifestations cliniques s'avèrent plus rares et non spécifiques.

mots-clés

Métabolisme calcique
Parathormone
Vitamine D
Hypercalcémie

L'organisme d'un adulte contient normalement environ 1 kg soit 25.000 mmol de calcium, dont la quasi-totalité est contenu dans le tissu minéral. La concentration normale de calcium dans le sérum est comprise entre 2.1 et 2.5 mmol/l (IC à 95% de la moyenne des valeurs observées chez les sujets normaux : moyenne 2.30 mmol/l). Le calcium sérique comprend le calcium libre ou ionisé (50% à 55%), le calcium complexé à des anions (10%) et lié à l'albumine ou plus accessoirement aux globulines (40% à 50%). Seul le calcium ionisé est régulé et exerce les actions physiologiques. En situation normale chez l'adulte, sa valeur à jeun est comprise entre 1.15 et 1.32 mmol/l⁽¹⁾. Son dosage n'est pas réalisé en pratique courante (difficulté technique notamment liée au respect de l'anaérobiose entre le prélèvement et le dosage), et il est habituellement possible de déduire une anomalie de sa valeur à partir du dosage du calcium total en l'absence bien sûr de variation des 2 autres composantes de la calcémie totale⁽²⁾.

Or il existe des situations dans lesquelles ces conditions ne sont pas remplies. La plus classique est l'hyperalbuminémie ou l'hyperglobulinémie, notamment au cours du myélome, responsable d'une augmentation de la calcémie totale sans modification du calcium ionisé sérique⁽³⁾. Les variations du pH extracellulaire influencent également la liaison calcium-albumine. Une acidose aiguë induit un déplacement d'une partie du calcium lié à l'albumine vers le sérum, d'où une diminution de la concentration du calcium lié aux protéines, une augmentation de la concentration du calcium libre et l'absence de modification du calcium total. Si cette situation se prolonge en cas d'acidose chronique, l'intervention des hormones calcitropes permet le retour de la concentration du calcium ionisé à sa valeur d'équilibre et la concentration du calcium total diminue.



Les différents acteurs de la régulation physiologique de la calcémie

La calcémie, notamment ionisée, est une constante biologique quasi-indépendante des apports alimentaires en calcium. La constance de la calcémie à une valeur stable est nécessaire pour de nombreuses fonctions de l'organisme. Cette

stabilité requiert la coopération d'organes (os, intestin et rein) et d'hormones (parathormone et vitamine D)⁽¹⁾.

La parathormone (PTH), dont la sécrétion est finement régulée grâce à la présence d'un récepteur sensible au calcium présent à la surface des cellules principales des parathyroïdes, joue un rôle majeur dans le contrôle de la calcémie. Ce récepteur est constitué de 7 domaines transmembranaires. Son ligand est le calcium ionisé (mais aussi le magnésium et divers autres cations). En présence de protéines G, il est couplé à la phospholipase C. Sa stimulation entraîne une augmentation du phosphatidyl-inositol triphosphate et du calcium intracellulaire. La stimulation du récepteur au calcium est donc à l'origine d'une diminution de la PTH et inversement.

La vitamine D joue également un rôle direct et indirect (en relais de la PTH) sur la régulation du métabolisme calcique. Ainsi, la PTH stimule l'expression de la 1 α -hydroxylase rénale, à l'origine d'une augmentation de la concentration de 1,25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol). L'augmentation de la synthèse de calcitriol dans ces conditions permet le maintien constant de la calcémie ionisée.

Un autre mécanisme important susceptible d'expliquer le maintien de la calcémie constante est l'effet de la PTH sur la branche ascendante de l'anse de Henlé au niveau du tube contourné distal. Cette augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium permet de limiter l'excrétion urinaire de calcium et, indirectement, de protéger le squelette. Au cours de ces 10 dernières années, la découverte du récepteur sensible au calcium a permis également de mieux comprendre ces mécanismes. Ainsi, indépendamment de l'action de la PTH, le calcium ionisé lui-même module la réabsorption tubulaire du calcium par ce récepteur exprimé par la membrane basale des cellules du tubule distal. Toute augmentation de calcium ionisé active le récepteur au calcium, qui lui-même diminue la réabsorption tubulaire du calcium. Ce mécanisme permet de limiter l'effet hypercalcémiant de la PTH. C'est une des raisons pour laquelle, au cours des hyperparathyroïdies débutantes, la calcémie est volontiers normale alors que la calciurie est élevée.

La grande majorité du calcium filtré par le glomérule rénal est réabsorbée dans le tubule proximal selon un mécanisme passif, dépendant de la charge osmotique filtrée et couplé au sodium. Ainsi, une hydratation satisfaisante avec apport sodé permet de diminuer la réabsorption proximale du calcium et constitue un des mécanismes élémentaires de la prise en charge thérapeutique des hypercalcémies.

● ● ● ● ● Mécanismes à l'origine d'une hypercalcémie

Compte tenu de ce qui a été indiqué précédemment, 3 grands mécanismes peuvent être à l'origine d'une hypercalcémie.

■ Excès de libération du calcium par le tissu osseux

L'exemple type est représenté par l'hyperparathyroïdie primitive. Le récepteur de la PTH est situé essentiellement à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique (cellules stromales et ostéocytes). La PTH augmente l'expression de RANKL à la surface des ostéoblastes, ce qui stimule la différenciation des ostéoclastes et donc la résorption osseuse. L'augmentation chronique du taux de PTH sérique est un des mécanismes qui préside à l'atteinte osseuse au cours de l'hyperparathyroïdie primitive. L'augmentation parallèle du taux de calcitriol sérique est à l'origine d'une augmentation de l'absorption digestive du calcium afin de ramener la calcémie ionisée à la normale, de normaliser la sécrétion de PTH mais surtout d'avoir un impact favorable sur la minéralisation osseuse, compte tenu de l'effet délétère de la PTH sur cette dernière.

Parmi les autres hormones impliquées, il faut signaler le PTH-related Peptide (PTHrP). Le PTHrP se fixe sur le même récepteur que la PTH et exerce donc les mêmes effets. Cette similitude résulte d'une homologie de séquence, qui n'est pourtant que partielle. Ce mécanisme est fondamental, comme indiqué ultérieurement au cours des ostéolyses malignes.

D'autres hormones jouent un rôle plus anecdotique. Tel est le cas des hormones thyroïdiennes. Leur sécrétion en excès, caractéristique des thyrotoxicoses, constitue une cause classique (bien que rare) d'hypercalcémie. Il en est de même de l'intoxication par la vitamine A au cours de laquelle l'hypercalcémie serait principalement liée à une augmentation plus ou moins directe de la libération de calcium par le tissu osseux, à l'origine elle-même d'une diminution de la sécrétion de PTH et du calcitriol.

De façon plus rare, notamment au cours des affections malignes, la lyse osseuse est également susceptible d'aboutir à une hypercalcémie, que peuvent encore induire diverses cytokines secrétées localement, en particulier l'IL-6.

■ Diminution de l'excrétion urinaire de calcium

Elle peut se rencontrer dans 2 situations. La 1^{ère} est une diminution de la filtration glomérulaire. La seconde fait intervenir une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium filtré. En fait, dans la 1^{ère} situation, l'hypercalcémie est exceptionnelle, en raison d'une diminution parallèle de la synthèse de calcitriol (induit par l'insuffisance rénale via une diminution de production de la 1 α -hydroxylase).

En ce qui concerne l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium, il s'agit d'un des mécanismes susceptibles d'aggraver l'hypercalcémie au cours de l'hyperparathyroïdie primitive. C'est ce même phénomène qui intervient chez les sujets hétérozygotes ayant une mutation inactivatrice du récepteur sensible au calcium à l'origine du classique syndrome hypercalcémie-hypocalciurie bénigne familial. Dans cette situation, la PTH est normale (mais inadaptée dans le contexte d'une hypercalcémie).

■ Augmentation de l'absorption digestive du calcium

Ce mécanisme nécessite en règle générale l'existence d'apports élevés en calcium et une augmentation de la concentration du calcitriol, qui résulte d'une expression de la 1 α -hydroxylase par certains tissus pathologiques, notamment les granulomes macrophagiques.

Des mécanismes de contre-régulation tentent de s'opposer à la survenue d'une hypercalcémie dans les situations précédemment décrites. Il faut, ici encore, citer le rôle important du récepteur sensible au calcium dont la stimulation par une augmentation modeste du calcium ionisé engendre une baisse de la sécrétion de la PTH et, *ipso facto*, une diminution de la mobilisation du calcium osseux et de la réabsorption tubulaire du calcium.

Un autre élément à prendre en considération est la baisse de l'activité de la 1 α -hydroxylase et de l'absorption digestive de calcium secondaires à la diminution de la sécrétion de PTH. Parallèlement, une discrète élévation de la calcémie ionisée engendre une augmentation de la calciurie en rapport avec une diminution de la réabsorption du calcium (et ce indépendamment de l'action de la PTH).

Ces mécanismes de contre-régulation permettent de comprendre ce qu'il en est au cours de l'hyperparathyroïdie primitive. Ainsi, une libération excessive de calcium à partir du tissu osseux ou des apports excessifs en calcium n'aboutissent à une hypercalcémie que lorsque la capacité du rein à excréter le calcium est dépassée.



Diagnostic positif d'une hypercalcémie

■ Diagnostic biologique

C'est le moyen diagnostique le plus fréquent. Il est suffisant à condition d'avoir éliminé les erreurs liées au dosage, prélèvement et interprétation. Quelques formules permettent de « corriger » la calcémie totale en fonction de la protidémie ou, mieux, de l'albuminémie :

- Ca total (mg/l) - 0.689 x protidémie (g/l) + 50.6
- Ca total (mM) - 0.0172 x protidémie (g/l) + 1.26
- Ca total (mg/l) - 0.989 x albumine (g/l) + 40
- Ca total (mM) - 0.02 x albuminémie (g/l) + 1

La meilleure méthode de dosage est la spectrométrie d'absorption atomique qui fournit des résultats identiques à ceux obtenus par spectrométrie de masse avec dilution isotopique⁽⁴⁾.

Rappelons que le dosage du calcium ionisé est plus précis, mais que son interprétation peut être faussée par des erreurs de recueil, et en particulier un non respect de l'anaérobiose entre le prélèvement et le dosage⁽⁵⁾. De plus, il est plus coûteux et peu utile en 1^{ère} intention dans la pratique clinique courante. Le syndrome biologique peut associer une hypercalciurie et des désordres hydro-électrolytiques, seulement dans les hypercalcémies sévères.

■ Diagnostic clinique

Les signes cliniques ne sont pas toujours présents : 40% des hypercalcémies sont latentes et de découverte fortuite. La sévérité des symptômes dépend non seulement du taux de la calcémie mais également de sa vitesse d'installation. D'une façon générale, les manifestations cliniques sont d'autant plus sévères que le taux de calcium est élevé, que son installation est rapide et le terrain fragilisé (sujets âgés, altérés, atteints d'un cancer).



Manifestations neuropsychiques et musculaires

Ce sont souvent les premiers symptômes. Elles associent :

- des manifestations psychiques avec asthénie, troubles de l'humeur, dépression, céphalées, pertes de mémoire, somnolence, état de torpeur voire coma avec des altérations diffuses non spécifiques mais réversibles à l'EEG ;
- des manifestations neurologiques et musculaires caractérisées par un état de fatigue croissante à la fois physique et psychique, une faiblesse musculaire réalisant un tableau pseudo-myopathique, une hyporéflexie voire une aréflexie et paralysie réalisant un tableau pseudo-polynévritique.



Manifestations gastro-intestinales

Elles sont présentes 1 fois sur 2 à type de constipation, anorexie, vomissements ou douleurs abdominales.



Manifestations urinaires et rénales

Le syndrome polyuro-polydipsique est classiquement présent dans 20% des cas. Il est lié à l'effet antagoniste du calcium pour l'hormone antidiurétique de l'anse au niveau du tubule distal. Il aggrave la déshydratation.

Au cours des hypercalcémies chroniques, comme dans celle de l'hyperparathyroïdie, peuvent se rencontrer d'autres signes de la sphère néphrologique :

- une lithiase rénale (calculs de phosphate ou d'oxalate de calcium) responsable de coliques néphrétiques et/ou d'hématurie ;
- plus rarement une néphrocalcinose avec calcifications de la jonction médullo-corticale ;
- une insuffisance rénale, soit aiguë oligoanurique apparaissant après une poussée d'hypercalcémie aiguë, s'accompagnant d'une déshydratation avec alcalose métabolique, hypokaliémie et hypochlorémie et conduisant au décès en l'absence de prise en charge thérapeutique d'urgence, soit chronique avec acidose apparaissant lors d'hypercalcémies chroniques.



Manifestations cardiaques

Elles ont été décrites dans ¼ des cas mais ne sont pas spécifiques. Elles peuvent associer une tachy- ou bradycardie, une hypertension artérielle, mais cette association peut

également être fortuite. A l'ECG, ont été rapportés un raccourcissement de l'intervalle QT, un aplatissement de l'onde T, des troubles du rythme à type de bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré, des extrasystoles ventriculaires, voire une fibrillation ventriculaire. Ces signes peuvent être majorés par l'hypokaliémie.



Autres manifestations

Un amaigrissement associé à la déshydratation est retrouvé dans 30% des cas. Une fièvre est parfois présente.

Des calcifications métastatiques faites de dépôts d'hydroxyapatite sont également rapportées au cours de l'hypercalcémie chronique.

Conclusion

La régulation de la calcémie dépend principalement de 3 organes : le rein, le tissu osseux et l'intestin, et de 2 hormones, la parathormone et la vitamine D. Les 3 grands mécanismes responsables d'une hypercalcémie sont la libération massive du calcium par le tissu osseux, la diminution de son excrétion rénale et l'augmentation de son absorption digestive. Une grande partie des hypercalcémies est découverte fortuitement et les manifestations cliniques sont peu spécifiques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Houillier P, Nicolet-Barousse L, Maruani G, Paillard M. What keeps serum calcium levels stable ? *J Bone Spine* 2003 ; 70 : 1054-61.
- 2- Nordin BEC, Ed. Calcium, phosphate and magnesium metabolism : clinical physiology and diagnostic procedures. Edinburgh : Churchill Livingstone ; 1976.
- 3- Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artfactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 1982 ; 57 : 572-5.
- 4- Copeland B, Grisley D, Casella J, Bailey H. Comparison of serum calcium measurements with respect to five models of atomic absorption spectrometers using NBS-AACC calcium reference method and isotope-dilution mass spectrometry as the definitive method. *Am J Clin Pathol* 1976 ; 66 : 619-33.
- 5- Forman DT, Lorenzo L. Ionized calcium : its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci* 1991 ; 21 : 297-304.

Hypercalcémies bénignes, diagnostic étiologique

BERNARD CORTET, ISABELLE LEGROUX-GÉROT

Département Universitaire de Rhumatologie, Université Lille II

résumé

Le diagnostic étiologique d'une hypercalcémie bénigne s'avère en règle facile. L'hyperparathyroïdie en constitue la cause la plus fréquente. En dehors de l'hypercalcémie hypocalciurie familiale liée à une mutation inactivatrice du gène codant pour le récepteur du calcium, les autres étiologies relèvent d'une augmentation de synthèse du calcitriol, d'une consommation excessive de produits laitiers et de certaines prises médicamenteuses. Les hypercalcémies de mécanisme inconnu restent rares mais posent d'intéressantes questions pathogéniques.

mots-clés

Hypercalcémie bénigne
Etiologie
Hyperparathyroïdie
Hypercalcémie hypocalciurie familiale
Calcitriol
Pathologie iatrogène

Le diagnostic étiologique d'une hypercalcémie bénigne est dans la majorité des cas facile. Il est alors dominé par l'hyperparathyroïdie primitive (HPT). En l'absence de point d'appel clinique, l'enquête étiologique doit être complète afin notamment d'éliminer les causes rares d'hypercalcémie. L'absence de cause retrouvée est une éventualité peu fréquente qui ne sera envisagée qu'à l'issue de l'enquête étiologique complète et minutieuse à laquelle il a été fait allusion précédemment.



Hyperparathyroïdie primitive

Elle est liée à une sécrétion autonome, excessive et incomplètement contrôlée de PTH par une ou plusieurs des 4 glandes parathyroïdiennes. Les éléments clés du diagnostic sont l'hypercalcémie, associée à un taux élevé (parfois normal, mais de façon inappropriée à la calcémie élevée) de PTH intacte, une hypophosphatémie et une hypercalciurie.

Le plus souvent le diagnostic est fait devant la découverte fortuite d'une hypercalcémie et les autres éléments du syndrome biologique peuvent aider à évoquer le diagnostic et à demander le dosage de PTH intacte qui le confirme :

- hypophosphatémie franche, dans 1/3 des cas inférieure à 0.6 mmol/l ;
- hypercalciurie, moins importante que ne le voudrait l'hypercalcémie car la PTH augmente la résorption tubulaire du calcium ; dans 40 % des cas, elle est supérieure à 300 mg/24h ;
- diminution des taux de réabsorption tubulaire du phosphore (TRP), inférieur à 80%, et augmentation de la clairance du phosphore ;
- taux de 1,25-OH-vitamine D3 parfois élevé ;
- acidose métabolique avec hyperchlorémie.

Présente dans plus de 90 % des cas, l'augmentation de la PTH confirme le diagnostic. Son élévation peut être modérée ou dans les limites supérieures de la normale, mais contrastant avec la calcémie élevée, et il faut penser au diagnostic dans ces situations. Un taux de PTH normal n'élimine d'ailleurs pas le diagnostic.



Hypercalcémie hypocalciurie familiale

L'hypercalcémie hypocalciurie familiale (syndrome de Marx) est une maladie congénitale de transmission autosomique dominante liée à une mutation inactivatrice du gène codant pour le récepteur du calcium localisé sur le chromosome 3q2. Ce syndrome constitue l'état hétérozygote. La mutation homozygote se traduit par une hypercalcémie néonatale sévère nécessitant une prise en charge en milieu spécialisé.

Les patients restent souvent asymptomatiques ou peuvent présenter des signes en rapport avec l'hypercalcémie chronique, mais de façon moindre qu'au cours de l'hyperparathyroïdie. La masse osseuse n'est pas diminuée et le taux des fractures n'est pas augmenté⁽¹⁾.

Biologiquement, ce syndrome comporte une hypercalcémie, une discrète hypermagnésémie et une hypophosphatémie. La calciurie est normale ou basse, ce qui traduit l'augmentation de la résorption rénale tubulaire du calcium. Le taux de PTH est normal voire élevé.

La pathogénie de ce syndrome est actuellement mieux connue. Il comporte des anomalies de la fonction parathyroïdienne et du rein : set point élevé de la calcémie pour l'inhibition de la sécrétion de PTH, réabsorption tubulaire du calcium, régulée par la PTH, demeurant augmentée même après parathyroïdectomie.

La parathyroïdectomie subtotale est responsable d'une diminution transitoire de la calcémie puis d'une réascension secondaire. L'hypercalcémie hypocalciurie familiale est une cause d'échec de la parathyroïdectomie et son diagnostic repose sur la constatation d'une hypocalciurie et une enquête familiale⁽²⁾.



Autres causes bénignes d'hypercalcémies

■ Hypercalcémie en rapport avec une augmentation de la synthèse de calcitriol

Les principales causes répondant à ce mécanisme figurent dans le **tableau 1**. Les plus classiques sont la sarcoïdose, la tuberculose et plusieurs infections fongiques systémiques. Ces différentes pathologies sont caractérisées par la formation d'un granulome, dans lequel il existe une augmentation de synthèse de la 1,25-dihydroxy-vitamine D. L'accroissement

Granulomatose de Wegener
Maladie de Crohn
Pneumopathie et granulomatose aiguë
Hépatite granulomateuse chez des sujets en hémodialyse chronique
Granulomatose au talc
Granulomatose au silicone
Thérapie par le BCG

Tableau 1 : Causes rares d'hypercalcémie en rapport avec des taux élevés de 1,25-dihydroxy-vitamine D

de la synthèse du calcitriol est liée à une augmentation de la transformation de la 25-OH-vitamine D3 en 1,25-dihydroxy-vitamine D3. Ce processus pourrait faire intervenir une activation des macrophages (riches en 1 α -hydroxylase). Il n'a néanmoins pas été démontré en dehors de la sarcoïdose.

Quelques cas d'hypercalcémie ont été rapportés au cours de la granulomatose de Wegener^(3, 4). L'évolution est variable, parfois cependant marquée par la disparition de l'hypercalcémie sous traitement immunosuppresseur.

L'existence d'une hypercalcémie au cours de la maladie de Crohn est classique. Elle est habituellement améliorée par les corticoïdes prescrits en raison de l'évolutivité de la maladie inflammatoire du tube digestif⁽⁵⁾.

La pneumopathie au méthotrexate est rare. Elle est parfois associée à une hypercalcémie liée à la présence de taux inappropriés de calcitriol. Les corticoïdes s'avèrent habituellement efficaces dans ces conditions, à la fois sur la pneumopathie et sur l'hypercalcémie⁽⁶⁾.

Quelques cas épars de granulomatose hépatique d'étiologie indéterminée chez des patients en hémodialyse complètent cette liste hétérogène⁽⁷⁾. Les mécanismes incriminés semblent complexes. En effet, ces malades présentent, de façon logique, un taux élevé de PTH en rapport notamment avec une accumulation de fragments inactifs de PTH. Néanmoins, le taux élevé de calcitriol au cours de ces observations plaide contre la responsabilité de cette hypothèse. Comme au cours des autres causes, les corticoïdes ont permis une amélioration substantielle de la calcémie.

L'introduction de corps étrangers dans l'organisme est assez souvent à l'origine d'une réaction granulomateuse inflammatoire. Cette constatation est classique bien que rare chez les sujets atteints d'une pneumoconiose induite par le talc⁽⁸⁾ ou liée à l'injection de silicone au pourtour des hanches⁽⁹⁾. S'en rapprochent des observations exceptionnelles d'hypercalcémie chez les patients traités par le BCG pour une néoplasie vésicale⁽¹⁰⁾.

Enfin, il faut citer la calcinose tumorale familiale. Il s'agit d'une maladie héréditaire rare en rapport avec une mutation du gène

codant pour le fibroblast growth factor 23 (FGF23) ou pour une glucosidase (GALNT3). Le FGF23, dont le rôle a récemment été démontré au cours des ostéomalacies oncogéniques, contrôle notamment la concentration de calcitriol en inhibant l'activité de la 1 α -hydroxylase rénale et en stimulant la 24-hydroxylase (enzyme qui dégrade le calcitriol). Les mutations précédemment décrites concourent à rendre instable le FGF23 de telle sorte que la synthèse de calcitriol n'est plus contrôlée. Ce dernier élément est à l'origine du développement des calcifications des tissus mous caractéristiques de la maladie et de l'hypercalcémie.

■ Syndrome des buveurs de lait et d'alcalin

Le classique syndrome de Burnett⁽¹¹⁾ se caractérise par une hypercalcémie et une hypercalciurie associées à des altérations de la fonction rénale. La consommation excessive de produits laitiers n'est pas toujours avouée, ce qui rend parfois le diagnostic difficile.

D'autres circonstances rendent compte de syndromes apparentés : consommation excessive par des Taïwanais de noix d'Arec et de poudre d'huître destinée à en diminuer l'amertume aboutissant à un tableau tout à fait caractéristique d'un syndrome des buveurs de lait et d'alcalins⁽¹²⁾, tentative de

suicide par l'association aspirine-carbonate de calcium⁽¹³⁾. D'autres comportements addictifs peuvent également conduire à une hypercalcémie. Ainsi une patiente souffrant de troubles du comportement alimentaire a dû être hospitalisée en raison d'une hypercalcémie, d'une alcalose métabolique et d'une déshydratation en rapport avec une consommation massive de fromage et la prise de diurétiques thiazidiques⁽¹⁴⁾. Une autre observation rapportée⁽¹⁵⁾ concernait une infirmière qui a développé une hypercalcémie très sévère secondaire à la prise répétée de quantités importantes de carbonate de calcium et de diurétiques thiazidiques.

■ Hypercalcémies en rapport avec des prises médicamenteuses

Les prises de calcium, de vitamines D ou A, de lithium et de diurétiques thiazidiques constituent les causes les plus classiques (*Tableau 2*).

En dehors de ces médications, d'autres peuvent également engendrer une hypercalcémie, de façon plus anecdotique : prise d'oméprazole responsable d'une néphropathie interstitielle granulomateuse aiguë⁽¹⁶⁾, patients traités par théophylline⁽¹⁷⁾, hormone de croissance (GH) utilisée à haute dose dans des unités de soins intensifs, en fait difficilement incriminable, en ce sens qu'il s'agissait d'un malade en nutrition parentérale et immobilisé⁽¹⁸⁾. Dans un ordre d'idée comparable, une hypercalcémie a parfois été observée chez des patients atteints d'ostéomalacie et traités au long cours par nutrition parentérale⁽¹⁹⁾ ; l'évolution s'est d'ailleurs révélée favorable après retrait de la vitamine D de la préparation.

Quoique également anecdotiques, d'autres circonstances préluant à l'apparition d'une hypercalcémie méritent d'être relevées :

- polyarthrite et hypercalcémie dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B, remarquable par la présence de lésions osseuses lytiques, d'une augmentation de la résorption ostéoclastique et du remodelage osseux, d'évolution favorable après traitement par calcitonine, corticoïdes, furosémide et clodronate⁽²⁰⁾ ;
- hypercalcémie chez un patient sidéen traité par du forscarnet en raison d'une infection à cytomégalovirus⁽²¹⁾ ;
- intoxication par le manganèse.

■ Hypercalcémies de cause inconnue

Malgré un bilan exhaustif, la cause de l'hypercalcémie n'est pas toujours identifiée. Ces quelques rares observations d'affections variées ne comportent pas d'anomalie du métabolisme de la PTH, du PTHrP ou de la vitamine D et de ses dérivés (*Tableau 3*). Il faut cependant signaler quelques cas de pathologies granulomateuses au cours desquelles le taux de calcitriol était normal ou bas : hypercalcémie au cours d'un

Oméprazole au cours d'une néphropathie interstitielle
Théophylline
Hormone de croissance (en unité de soins intensifs)
Nutrition parentérale
Forscarnet
Vaccination par hépatite B
Toxicité du manganèse

Tableau 2 : Liste non exhaustive de médications susceptibles d'induire une hypercalcémie.

Granulome à éosinophile
Lèpre au cours de la polyarthrite rhumatoïde
Mycobactérie atypique (avium chez un patient sidéen)
Infection à cytomégalovirus chez un patient sidéen
Bérylliose chronique
Brucellose
Déficit isolé en ACTH
Traitement radical d'un hypercorticisme
Hépatopathie chronique sévère

Tableau 3 : Causes rares d'hypercalcémie de mécanisme inconnu.

granulome éosinophile ayant bien répondu à la corticothérapie⁽²²⁾ ou chez un patient lépreux et atteint de polyarthrite rhumatoïde, d'évolution favorable sous dapsonne et prednisone⁽²³⁾.

S'ajoutent encore quelques publications d'hypercalcémie chez des patients sidéens infectés par *Mycobacterium avium* et de pneumopathie granulomateuse en rapport avec une beryllose⁽²⁴⁾. Chez les malades atteints de brucellose inclus dans la cohorte de Malik et al.⁽²⁵⁾, le taux de calcium corrigé était discrètement plus élevé que chez les sujets contrôles ; néanmoins, il n'a pas été effectué d'investigations sophistiquées permettant d'incriminer un mécanisme physio-pathologique prépondérant.

Comme indiqué précédemment, certaines endocrinopathies comme la maladie d'Addison et l'hyperthyroïdie peuvent entraîner une hypercalcémie. Tel est également le cas des déficits isolés en ACTH⁽²⁶⁾. De façon comparable, le traitement radical d'un hypercorticisme endogène peut également s'accompagner de l'apparition d'une hypercalcémie.

Les quelques observations d'hépatopathies chroniques sévères accompagnées d'hypercalcémie décrites chez des patients par ailleurs indemnes d'affection maligne se caractérisent par une insuffisance rénale modérée, un taux de PTH adapté et des taux de vitamine D (25-OH-vitamine D3 et 1,25-dihydroxyvitamine D3) sériques normaux⁽²⁷⁾.

Terminons cette longue énumération par des situations variées : maladie de Gaucher de type I (le mécanisme de l'hypercalcémie pouvant être en rapport avec une activation des ostéoclastes, elle-même secondaire à l'activation des glucocébroside à l'origine d'une réaction pro-inflammatoire), lymphoedème au cours d'un lupus érythémateux systémique, arthrite chronique juvénile. Le lecteur pourra encore réfléchir sur le cas d'un homme âgé de 24 ans, souffrant de douleurs musculo-squelettiques diffuses, présentant une lymphadénopathie, une hypercalcémie, une hyperphosphorémie, une élévation des marqueurs du remodelage osseux et des taux d'IL-6 cent fois supérieurs à la normale⁽²⁸⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Heath DA. Familial hypocalciuric hypercalcemia. *Rev Endocr Metab Disord* 2000 ; 1 : 291-6.
- 2- Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 ; 3 : 122-33.
- 3- Edelson G, Talpos G, Bone H. Hypercalcemia associated with Wegener's granulomatosis and hyperparathyroidism : etiology and management. *Am J Nephrol* 1993 ; 13 : 275-7.
- 4- Shaker J, Redlin K, Warren G, Finkling J. Case report : hypercalcemia with inappropriate 1,25-dihydroxyvitamin D in Wegener's granulomatosis. *Am J Med Sci* 1994 ; 308 : 115-8.
- 5- Bosch X. Hypercalcemia due to endogenous overproduction of 1,25 dihydroxyvitamin D in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 1061-5.
- 6- Cook N, Lake F. Hypercalcaemia with methotrexate pneumonitis, possible association with pulmonary granulomata. *Austr NZ J Med* 1996 ; 26 : 715.
- 7- Hardy P, Moriniere P, Tribout B, et al. Liver granulomatosis is not an exceptional cause of hypercalcemia with hypoparathyroidism in dialysis patients. *J Nephrol* 1999 ; 12 : 398-403.
- 8- Woywodt A, Schneider W, Goebel U, Luft F. Hypercalcemia due to talc granulomatosis. *Chest* 2000 ; 117 : 1195-6.
- 9- Kozeny G, Barbato A, Bansal V, Vertuno L, Hano J. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1103-5.
- 10- Schattner A, Gilad A, Cohen J. Systemic granulomatosis and hypercalcemia following intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *J Intern Med* 2002 ; 251 : 272-7.
- 11- Orwoll E. The milk-alkali syndrome : current concepts. *Ann Intern Med* 1982 ; 97 : 242-8.
- 12- Lin S, Lin Y, Cheema-Dhadli S, Davids M, Halperin M. Hypercalcemia and metabolic alkalosis with betel nut chewing : emphasis on its integrative pathophysiology. *Nephrol Dialysis Transplant* 2002 ; 17 : 708-14.
- 13- Reid I. Transient hypercalcemia following overdoses of soluble aspirin tablets. *Austr NZ J Med* 1985 ; 15 : 364.
- 14- Kallner G, Karlsson H. Recurrent factitious hypercalcemia. *Am J Med* 1987 ; 82 : 536-8.
- 15- Frame B, Jackson G, Kleerekoper M, Rao D, DeLorenzo A, Garcia M. Acute severe hypercalcemia a la Munchausen. *Am J Med* 1981 ; 70 : 316-9.
- 16- Wall C, Gaffney E, Mellotte G. Hypercalcemia and acute interstitial nephritis associated with omeprazole therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1450-2.
- 17- McPherson M, Prince S, Atamer E, Maxwell D, Ross-Clunis H, Estep H. Theophylline-induced hypercalcemia. *Ann Intern Med* 1986 ; 105 : 52-4.
- 18- Knox J, Demling R, Wilmore D, Sarraf P, Santos A. Hypercalcemia associated with the use of human growth hormone in an adult surgical intensive care unit. *Arch Surg* 1995 ; 130 : 442-5.
- 19- Shike M, Sturtridge WC, Tam CS, et al. A possible role of vitamin D in the genesis of parenteral-nutrition-induced metabolic bone disease. *Ann Intern Med* 1981 ; 95 : 560-8.
- 20- Cathebras P, Catry O, Lafate-Proust M, Lauwedrs A, Acquart S, Thomas T, Rousset H. Arthritis, hypercalcemia, and lytic bone lesions after hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 558-60.
- 21- Gayet S, Ville E, Durand J, et al. Fosarnet-induced hypercalcemia in AIDS. *AIDS* 1997 ; 11 : 1068-70.
- 22- Journey TH. Hypercalcemia in a patient with eosinophilic granuloma. *Am J Med* 1984 ; 76 : 527-8.
- 23- Aly ES, Baig M, Khanna D, Baumann M. Hypercalcemia : a clue to mycobacterium avium intracellulare infection in a patient with AIDS. *Int J Clin Pract* 1999 ; 53 : 227-8.
- 24- Stoeckle J, Hardy H, Weber A. Chronic beryllium disease. Long term follow-up of sixty cases and selective review of the literature. *Am J Med* 1969 ; 46 : 545-61.
- 25- Malik G. High serum calcium in human brucellosis : a case-control study. *Am J Trop Med Hygiene* 1998 ; 59 : 397-8.
- 26- Wong R, Gregory R, Lo T. A case of isolated ACTH deficiency presenting with hypercalcemia. *Int J Clin Pract* 2000 ; 54 : 623-4.
- 27- Gerhardt A, Greenberg A, Reilly J, Van Thiel D. Hypercalcemia, a complication of advanced chronic liver disease. *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 274-7.
- 28- Schurman S, Bergstrom W, Root A, Sonid A, Hanna W. Interleukin 1 β -mediated calcitropic activity in serum of children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 161-5.

Hypercalcémie maligne

MARIE-HÉLÈNE VIEILLARD

Département Universitaire de Rhumatologie, CHRU ; Service d'Oncologie Générale, Centre Oscar Lambret, IMPRT IFR 114, EA 4032, Lille

résumé

L'hypercalcémie maligne est parfois révélatrice de la pathologie néoplasique ou hématologique et est généralement associée à un pronostic sombre. Le dosage de la calcémie doit donc être systématique dans ce contexte. Les mécanismes physiopathologiques sont souvent mixtes. Le traitement doit être rapide.

mots-clés

Hypercalcémie
Myélome
Cancer
PTHrP
Bisphosphonates

L'hypercalcémie engendrée par la pathologie tumorale (hémopathies au 1^{er} rang desquelles le myélome et les cancers solides, sein en particulier) est la principale cause d'hypercalcémie en milieu hospitalier. Lorsque l'hypercalcémie survient, le pronostic est généralement sombre à court terme et la survie dépasse rarement 6 mois⁽¹⁾.

Deux mécanismes principaux sont classiquement retenus devant une hypercalcémie chez un patient porteur d'un cancer :

- mécanisme d'« hypercalcémie tumorale directe » par invasion osseuse par les cellules tumorales métastatiques ou hématologiques ;
- mécanisme indirect d'« hypercalcémie humorale systémique » par sécrétion de facteurs capables de rompre l'homéostasie rénale et/ou osseuse du calcium. Une 3^{ème} cause est la coexistence d'une hyperparathyroïdie primitive. Ces mécanismes peuvent exister de façon isolée ou associée.



Médiateurs humoraux de l'hypercalcémie maligne

■ La parathyroid hormone-related protein

La sécrétion de Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) est la principale responsable du syndrome d'hypercalcémie humorale maligne. Elle présente 70% d'homologie de séquence avec la PTH par les 13 acides aminés N-terminaux. La PTH et la PTHrP se lient au même récepteur et possèdent des activités biologiques similaires.

Si la PTHrP est détectée dans différents tissus tumoraux, elle est également présente dans les tissus sains^(2,3) et exerce de nombreux rôles physiologiques. Alors que le taux de PTHrP est détectable ou élevé dans 80% des cas d'hypercalcémie secondaire à une tumeur maligne⁽⁴⁾, il est indétectable chez le sujet sain, ce qui suggère une action physiologique uniquement locale dans les tissus qui la produisent.

La PTHrP est un médiateur de l'hypercalcémie maligne mais elle participe également au développement et à la progression de l'ostéolyse, à la régulation de la croissance tumorale et agit tel un facteur de survie cellulaire.

■ La 1,25 dihydroxyvitamine D

Dans les conditions normales, les taux sériques de calcium et de 1,25 dihydroxyvitamine D sont inversés. Dans l'hypercalcémie maligne, il pourrait exister, en particulier dans les hémopathies⁽⁶⁾, une source extra-rénale de production de la 1,25 dihydroxyvitamine D comme dans les granulomatoses. Dans cette situation, le profil biologique associe un taux sérique élevé de 1,25 dihydroxyvitamine D et des taux faibles de PTHrP, de PTH et d'AMPc urinaire sans atteinte osseuse⁽⁶⁾. S'y ajoute une augmentation de l'excrétion urinaire et de l'absorption intestinale du calcium⁽⁷⁾. Par conséquent, cette hypercalcémie semble multifactorielle, par réabsorption digestive du calcium et par augmentation de la résorption osseuse sous l'influence de la sécrétion ectopique de 1,25 dihydroxyvitamine D. De plus, certains auteurs rapportent une altération de la clairance rénale du calcium chez certains patients.

La disparition ou la récurrence de l'hypercalcémie et de l'élévation du taux plasmatique de 1,25 dihydroxyvitamine D parallèlement au traitement ou à la reprise évolutive de la maladie ont été documentées⁽⁸⁾.

■ La PTH

La majorité des syndromes d'hypercalcémie humorale maligne sont rapportés à la sécrétion de PTHrP. Il a cependant été décrit de rares cas de sécrétion tumorale de PTH⁽⁹⁻¹⁴⁾. Dans ces observations, les parathyroïdes étaient normales lors de l'exploration cervicale ou à l'autopsie. Ces cas sont exceptionnels. Habituellement, lors des hypercalcémies associées à une pathologie maligne, la PTH est basse. Si dans une telle situation la PTH est normale ou haute, il faut rechercher une hyperparathyroïdie primitive associée.

■ Les autres facteurs associés aux tumeurs

Il existe des données selon lesquelles les tumeurs solides peuvent produire d'autres facteurs humoraux isolés ou associés à la PTHrP et ayant la capacité de stimuler l'ostéolyse et d'entraîner une hypercalcémie. Parmi ces facteurs, nous citerons l'IL-1, l'IL-6, le TGF- α , le TNF et le G-CSF. Ces facteurs modulent l'effet de la PTHrP sur le rein et l'os et, dans certains cas, accroissent l'effet hypercalcémiant de la PTHrP.

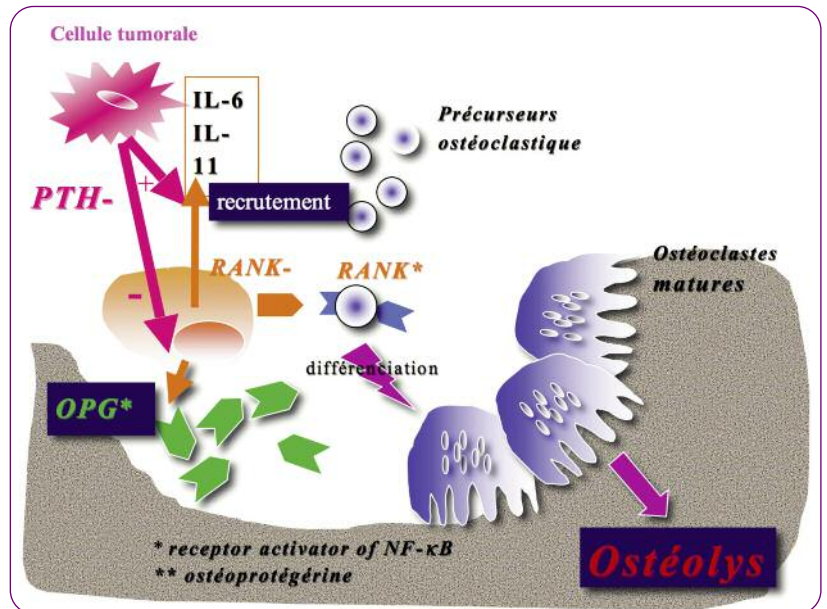


Figure 1 : Stimulation de la résorption osseuse. Les cellules tumorales sécrètent la PTHrP. L'augmentation de la concentration locale de PTHrP conduit à l'expression de RANKL et à l'inhibition de la sécrétion d'OPG par les ostéoblastes et les cellules stromales. Par ce biais, la PTHrP active l'ostéoclastogénèse médiée par RANK.

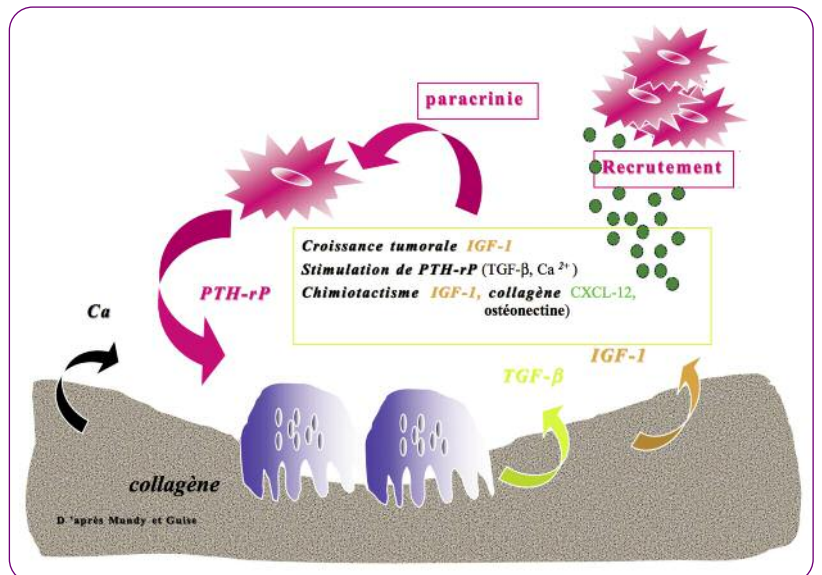


Figure 2 : Installation d'une boucle d'entraînement. Les cellules métastatiques sécrètent la PTHrP qui stimule l'ostéolyse médiée par RANK. L'ostéolyse libère les facteurs de croissance et le calcium contenus dans la matrice osseuse. Ceux-ci stimulent la croissance tumorale, la sécrétion de PTHrP et le recrutement d'autres cellules néoplasiques.



Syndrome tumoral intra-osseux

L'hypercalcémie se rencontre dans les métastases osseuses lytiques, condensantes ou mixtes. Les différents mécanismes impliqués dans la formation des métastases osseuses sont complexes et non encore totalement élucidés. Ils ont été récemment détaillés par Clines et Guise⁽¹⁵⁾.

Lorsque les cellules métastatiques sont libérées dans le flux sanguin, elles gagnent le tissu osseux grâce à des mécanismes de migration, d'invasion et d'adhésion. Une fois dans la médulla osseuse, les cellules métastatiques produisent de la PTHrP et stimulent la résorption osseuse. L'augmentation de la concentration locale de PTHrP active l'ostéoclastogénèse médiée par RANK⁽¹⁶⁾ (Figure 1).

Les ostéoclastes, stimulés par la PTHrP tumorale, vont alors lysier la matrice osseuse, libérant les ions calcium et phosphate ainsi que les facteurs de croissance et le collagène. Les ions calcium se fixent sur les récepteurs sensibles au calcium exprimés par les cellules tumorales du cancer du sein et module

la production de PTHrP. Le calcium et le TGF- β stimulent la production de PTH-rP de façon paracrine.

A distance, la sécrétion de facteurs chimiotactiques favorise le recrutement de nouvelles cellules métastatiques sur le site et entraîne le développement d'autres lésions (Figure 2). Une boucle se forme et explique la nécessité d'agir de façon précoce afin de rompre ou d'éviter l'installation d'un cercle vicieux (Figure 2).



Conclusion

L'hypercalcémie liée à la pathologie tumorale est un évènement péjoratif dans l'évolution de la maladie néoplasique. Son traitement doit être rapide, basé sur l'utilisation de thérapeutiques visant à réduire l'ostéolyse et les facteurs humoraux. Le traitement de la néoplasie ou de l'hémopathie sous-jacentes doit être débuté dès que possible. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et coll. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; 112 (7): 499-504.
2. Danks JA, Ebeling PR, Hayman J, et coll. Parathyroid hormone-related protein: immunohistochemical localization in cancers and in normal skin. *J Bone Miner Res* 1989; 4 (2): 273-8.
3. Asa SL, Henderson J, Goltzman D, et coll. Parathyroid hormone-like peptide in normal and neoplastic human endocrine tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71 (5): 1112-8.
4. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et coll. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322 (16): 1106-12.
5. Seymour JF, Gagel RF, Hagemeister FB, et coll. Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1994; 121 (9): 633-40.
6. Rosenthal N, Insogna KL, Godsall JW, et coll. Elevations in circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in three patients with lymphoma-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60 (1): 29-33.
7. Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, et coll. Hypercalcemia associated with increased serum calcitriol levels in three patients with lymphoma. *Ann Intern Med* 1984; 100 (1): 1-6.
8. Mercier RJ, Thompson JM, Harman GS, et coll. Recurrent hypercalcemia and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hodgkin's disease. *Am J Med* 1988; 84 (1): 165-8.
9. Nielsen PK, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, et coll. Ectopic production of intact parathyroid hormone by a squamous cell lung carcinoma in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (10): 3793-6.
10. Yoshimoto K, Yamasaki R, Sakai H, et coll. Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68 (5): 976-81.
11. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Engl J Med* 1990; 323 (19): 1324-8.
12. Iguchi H, Miyagi C, Tomita K, et coll. Hypercalcemia caused by ectopic production of parathyroid hormone in a patient with papillary adenocarcinoma of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (8): 2653-7.
13. Rizzoli R, Pache JC, Didierjean L, et coll. A thymoma as a cause of true ectopic hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (3): 912-5.
14. Strewler GJ, Budayr AA, Clark OH, et coll. Production of parathyroid hormone by a malignant non parathyroid tumor in a hypercalcemic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 (5): 1373-5.
15. Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12 (3): 549-83.
16. Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, et coll. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 1999; 140 (10): 4451-8.

Traitement des hypercalcémies

MARIE-HÉLÈNE VIEILLARD

Département Universitaire de Rhumatologie, CHRU ; Service d'Oncologie Générale, Centre Oscar Lambret, IMPRT IFR 114, EA 4032, Lille



Mesures

résumé

Le traitement de l'hypercalcémie repose sur le traitement de sa cause lorsque cette dernière est retrouvée. Un certain nombre de mesures générales doivent de toute façon être mises en œuvre, en sachant qu'elles dépendent de la sévérité de l'hypercalcémie. L'hypercalcémie sévère avec signes cliniques de gravité nécessite une prise en charge adaptée en urgence.

mots-clés

Hypercalcémie
Bisphosphonates
Calcimimétiques
Calcitonine

Les mesures générales à réaliser en urgence en présence d'une hypercalcémie sévère (calcémie corrigée supérieure à 120 mg/l, soit 3 mmol/l) ou de symptômes cliniques sont rapportées dans le **tableau 1**.

■ La réhydratation

La 1^{ère} étape consiste en une réhydratation utilisant une solution isotonique saline, à raison de 1 à 2 litres administrés par voie intraveineuse (IV) durant la 1^{ère} heure. Ultérieurement, cette hydratation doit être maintenue, à raison de 3 à 4 litres par 24 heures, pendant 1 à 3 jours.

■ Les bisphosphonates

Les bisphosphonates (BP) ont radicalement modifié le pronostic des hypercalcémies malignes. Il existe essentiellement 2 familles de BP en fonction de leur mode d'action : les non-amino bisphosphonates (clodronate), les plus anciens et

- 1 Soluté isotonique, 1 à 2 litres par voie intraveineuse sur une période d'1 heure, par la suite 3 à 6 litres par 24 heures.
- 2 Furosémide, 20 à 40 mg par voie intraveineuse toutes les 2 heures après correction de la déshydratation et sous surveillance continue.
- 3 Zoledronate, 4 mg en intraveineux sur 15 minutes, ou pamidronate 60 mg si calcémie inférieure à 135 mg/litre (3.38 mmoles/litre), 90 mg si calcémie plus élevée. Ne pas répéter avant 7 jours.
- 4 Calcitonine de saumon, 4 UI/kg par voie intramusculaire ou intraveineuse toutes les 12 heures. Peut être associée avec les bisphosphonates.
- 5 Epuration extrarénale si calcémie comprise entre 180 et 200 mg par litre (4.5-5.5 mmol/litre) en présence de symptômes neurologiques et d'une insuffisance cardiaque ou d'une défaillance rénale.
- 6 Corticostéroïdes si : intoxication par la vitamine D, myélome multiple, lymphome, granulomatoses. Hydrocortisone 200-300 mg par voie IV pendant 3 à 5 jours ou prednisonne 20-40 mg par jour.

Tableau 1 : Mesures d'urgence en cas d'hypercalcémie sévère symptomatique (supérieure à 120 mg par litre, soit 3 mmol/l).

les moins puissants, et les amino-bisphosphonates (pamidronate, zolédronate, ibandronate).

Les BP ont une efficacité variable mais ils sont tous médiocrement absorbés par voie digestive et leur utilisation dans l'hypercalcémie fait appel aux amino-bisphosphonates administrés par voie IV.

Le pamidronate (Arédia®) combine une haute efficacité et une toxicité faible et sans défaut de la minéralisation osseuse. Il est utilisé aux doses de 30 à 90 mg IV sur une durée de 4 à 24 h. A la dose de 90 mg sur 4h, la normocalcémie est obtenue en moyenne en 4 jours avec un maintien de 28 jours en moyenne⁽¹⁾. La posologie est variable en fonction de la sévérité de l'hypercalcémie. Si celle-ci est inférieure à 135 mg/l (3.38 pmol/l), la posologie est de 60 mg. Si la calcémie est supérieure à ce seuil, la dose est de 90 mg. La perfusion peut être répétée après 7 jours.

Le zolédronate (Zometa®) est le BP actuellement le plus efficace à la dose de 4 mg. La comparaison du zolédronate 4 mg ou 8 mg au pamidronate 90 mg a permis, chez les patients atteints d'une hypercalcémie maligne, de montrer la supériorité du zolédronate 4 mg en terme de taux de réponse, de rapidité et de maintien de la normocalcémie⁽²⁾. La dose de 8 mg n'a pas été retenue en raison d'un nombre plus important d'insuffisances rénales.

L'ibandronate (Bondronate®) est également efficace et bien toléré^(3, 4). Dans une étude portant sur 131 patients, l'ibandronate administré à la dose de 2, 4 ou 6 mg permettait une diminution de la calcémie à partir du 2^{ème} jour pour atteindre un nadir à J5. Les pourcentages de cas dans lesquels la calcémie devenait inférieure à 2.7 mM après traitement étaient de 50% dans le groupe 2 mg, de 75.6 % dans le groupe 4 mg et de 77.4 % dans le groupe 6 mg ($p < 0.05$; 2 mg vs 4 ou 6 mg). Dans une analyse en régression logistique⁽⁵⁾, 3 facteurs étaient prédictifs de la réponse : la dose d'ibandronate (plus elle était élevée, meilleure était la réponse), la sévérité de l'hypercalcémie (moins de réponse complète en cas d'hypercalcémie sévère) et le type de tumeur (les hypercalcémies du cancer du sein et des hémopathies répondant mieux que dans le cadre d'autres tumeurs).

■ La calcitonine

La calcitonine est également efficace dans l'hypercalcémie en inhibant l'ostéorésorption et la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Comparée aux BP, sa puissance d'action est moindre mais son action plus rapide. Elle s'administre toutes les 6 à 12 h à la dose de 4 à 8 UI/Kg jour par voie sous-cutanée. Elle est souvent mal tolérée et un échappement thérapeutique survient fréquemment après quelques jours. Elle peut cependant être utile en combinaison avec les BP et les glucocorticoïdes^(6, 7).

■ Les diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés chez un patient correctement hydraté. Est habituellement utilisé le furosémide à raison de 20 à 40 mg administrés par voie IV toutes les 2 heures. Il faut bien évidemment tenir compte des modifications ioniques induites par ce traitement (déplétion en potassium, magnésium, sodium et chlorures)⁽⁸⁾. Pour cette raison, ce traitement dit de « diurèse forcée et compensée » doit être mené dans une unité de soins continus en raison de la surveillance très stricte qu'il implique.

■ L'épuration extra-rénale

En cas d'hypercalcémie très sévère (entre 180 et 200 mg/l, soit 4.5 à 5 mmol/l) en présence de symptômes neurologiques, et notamment chez les patients présentant une défaillance cardiaque ou rénale, il est possible de recourir à l'épuration extra-rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale).

■ Les corticoïdes

Enfin, les corticoïdes peuvent être utilisés dans certaines situations : intoxication par la vitamine D, myélome multiple, lymphome et affections granulomateuses. Le produit utilisé est alors le plus souvent l'hydrocortisone par voie IV à raison de 200 à 300 mg pendant 3 à 5 jours. On peut également utiliser, si l'état de conscience du patient le permet, la prednisone à raison de 20 à 40 mg par jour et ce pendant 3 à 5 jours.

Traitement au long cours des hypercalcémies

Le traitement étiologique doit être mis en place chaque fois que possible pour guérir définitivement l'hypercalcémie. Un traitement symptomatique au long cours ne se discute que lorsque le traitement de la cause n'est pas possible ou insuffisant.

■ Hyperparathyroïdie primitive

En cas d'hyperparathyroïdie primitive, le traitement étiologique repose sur l'intervention chirurgicale, dont les critères d'indication ont été réévalués en 2002⁽⁹⁾. Quel que soit le niveau de la calcémie, elle est recommandée chez les patients de moins de 50 ans. Dans les autres situations, toute hypercalcémie corrigée supérieure de 0.25 mmol/l à la limite supérieure du laboratoire justifie une solution radicale.



Les calcimimétiques

La découverte du récepteur sensible au calcium a ouvert des perspectives intéressantes en matière de traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire non seulement chez les sujets insuffisants rénaux chroniques, mais aussi au cours de l'hyperparathyroïdie primitive en cas de contre-indication à la chirurgie. Petites molécules organiques (sels d'hydrochlorure) susceptibles de rendre le récepteur sensible au calcium (CaR) plus réceptif aux effets du calcium extracellulaire, les calcimimétiques réduisent la sécrétion de PTH *in vitro* de manière dépendante de la dose administrée. Il en existe 2 types. Les calcimimétiques de type I comprennent toutes les molécules capables de stimuler directement le CaR. Les calcimimétiques de type II, activateurs allostériques du CaR, modifient la conformation structurale du CaR et augmentent de manière stéréo-sélective sa sensibilité au calcium extracellulaire.

Au cours de l'hyperparathyroïdie primitive humaine, les données actuelles demeurent limitées et ces traitements ne disposent pas d'AMM dans cette indication. Nous disposons cependant de 2 travaux récents menés avec un calcimimétique de 2^{ème} génération, le cinacalcet, qui a obtenu une AMM dans la prise en charge de l'hyperparathyroïdie secondaire des insuffisants rénaux chroniques.

La 1^{ère} (10), randomisée contre placebo et publiée en 2003 par Shoback et al., a inclus 22 patients atteints d'hyperparathyroïdie primitive dont 11 traités par cinacalcet à des doses variant entre 30 et 50 mg/jour pendant 2 semaines. La calcémie s'est normalisée chez tous les malades traités (doses poolées) sans événement indésirable majeur. La diminution de la concentration de PTH a atteint 45% 2 à 4 heures après administration de la dose la plus forte (50 mg/jour) de cinacalcet et s'est maintenue à ce taux tout au long de l'étude.

Plus récemment, la même équipe (11) a mené une étude d'une durée plus prolongée chez 78 patients souffrant de la même affection. L'objectif principal était d'évaluer la possibilité de normaliser la calcémie (inférieure à 103 mg/l) et d'obtenir une réduction d'au moins 5 mg/l par rapport à la calcémie initiale.

Le traitement, par ailleurs bien toléré, s'est avéré efficace : l'objectif principal a été atteint chez 63% des sujets ayant reçu le cinacalcet contre 5% dans le groupe placebo. Le taux de PTH a diminué de 7.6 % sous cinacalcet alors qu'il a augmenté de 7.7 % sous placebo.



Les bisphosphonates

Les BP au long cours présentent peu d'intérêt dans le traitement de l'hypercalcémie secondaire à une hyperparathyroïdie primitive.

■ Hypercalcémie secondaire à une néoplasie ou à une hémopathie

En cas d'hypercalcémie secondaire à une néoplasie ou à une hémopathie, le traitement de la cause doit être débuté dès que possible, même si dans ce cas l'éviction du cancer sous-jacent est rarement possible.

Le traitement repose donc sur des mesures médicales spécifiques visant à augmenter l'élimination urinaire du calcium et à freiner l'ostéolyse.

Après résolution de l'épisode aigu, le relais peut être pris par un BP au long cours. Soit par l'administration IV mensuelle d'un amino-bisphosphonate tel que le zolédronate, le pamidronate ou l'ibandronate (dans le cancer du sein) dont les doses sont à adapter à la clairance de la créatinine. Soit par un BP per os (clodronate) administré 2 heures avant un repas dans une grande quantité d'eau et sans se recoucher dans les 30 minutes suivant la prise.

Au cours du traitement au long cours par les BP, il est conseillé de surveiller la fonction rénale, la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie. La durée de traitement étant prolongée, il est recommandé de réaliser un bilan dentaire et les soins dentaires appropriés selon les recommandations de l'afssaps : ([URL:http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp071203.pdf](http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp071203.pdf))

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, et coll. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995 ; 72 (5) : 1289-93.
2. Major P, Lortholary A, Hon J, et coll. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2) : 558-67.
3. Guay DR. Ibandronate, an experimental intravenous bisphosphonate for osteoporosis, bone metastases, and hypercalcemia of malignancy. *Pharmacotherapy* 2006 ; 26 (5) : 655-73.
4. Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, et coll. Ibandronate for the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure: Case reports. *Acta Haematol* 2006 ; 116 (3) : 165-72.
5. Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, et coll. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br J Cancer* 1997 ; 75 (2) : 295-300.
6. Binstock ML, Mundy GR. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1980 ; 93 (2) : 269-72.
7. Mundy GR, Rick ME, Turcotte R, et coll. Pathogenesis of hypercalcemia in lymphosarcoma cell leukemia. Role of an osteoclast activating factor-like substance and a mechanism of action for glucocorticoid therapy. *Am J Med* 1978 ; 65 (4) : 600-6.
8. Suki WN, Yium JJ, Von Minden M, et coll. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N Engl J Med* 1970 ; 283 (16) : 836-40.
9. Bilezikian JP, Potts JT Jr, El-Hajj Fuleihan G. Summary statement from a workshop on asymptomatic hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* 2002 ; 17 (suppl 2) : N2-N11.
10. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, et coll. The calcimimetic AMG 073 normalizes serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 5644-9.
11. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et coll. Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-term Normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 135-41.

Le défaut d'insu et son importance

JEAN-MARIE BERTHELOT

Service de Rhumatologie, Hôtel-Dieu, CHU Nantes

Nécessité des études en insu contre placebo

Pour démontrer qu'un traitement a un réel effet, il est indispensable de le comparer à un placebo dans le cadre d'études randomisées, afin de faire la part d'avec la somme de deux types d'améliorations non liées au traitement :

> 1- d'une part le retour à la moyenne (les patients étant souvent inclus lors d'une 'poussée' de leur maladie, l'amélioration ensuite constatée peut n'être due qu'à un retour à l'activité moyenne de leur pathologie) ;

> 2- d'autre part, l'effet placebo (qui correspond à une sensation de plus grand soulagement liée à l'envie du patient d'aller mieux, et à sa confiance dans le traitement et dans les soignants).

L'effet placebo n'existe que pour des symptômes sous contrôle du système nerveux central ou autonome (douleurs, fatigue, troubles de l'humeur, troubles végétatifs), mais peut être particulièrement marqué dans certaines pathologies rhumatismales⁽¹⁾. Un effet proche, mais plus minime, qui s'ajoute à l'effet placebo (l'effet Hawthorne), consiste en une amélioration apparente des symptômes liées à la déclaration du patient qu'il se sent mieux du seul fait de son désir (conscient ou inconscient) de ne pas décevoir l'évaluateur, ou de lui faire plaisir⁽¹⁾.

Figure 1 : Conséquences d'une simple levée de l'insu sur l'écart entre les effets du vrai traitement versus ceux du placebo, dans le cadre d'une étude initialement en double-insu. La différence entre les deux courbes, initialement non significative, le devient ensuite nettement.

Nécessité de maintenir l'insu durant toute l'étude

Pour pouvoir comparer les groupes des patients traités par le 'vrai' traitement et par un placebo, il est essentiel que l'insu soit respecté tout au long de l'étude.

En effet, la levée d'insu induit un double phénomène chez les patients (**Figure 1**) :

> 1- d'une part les patients ayant deviné ou appris qu'ils appartiennent au groupe du 'vrai' traitement, vont bénéficier d'un plus fort effet placebo (ils vont attendre en effet en moyenne plus du traitement, sachant qu'ils ont 100%, et non 50%, de chances d'en bénéficier) ;

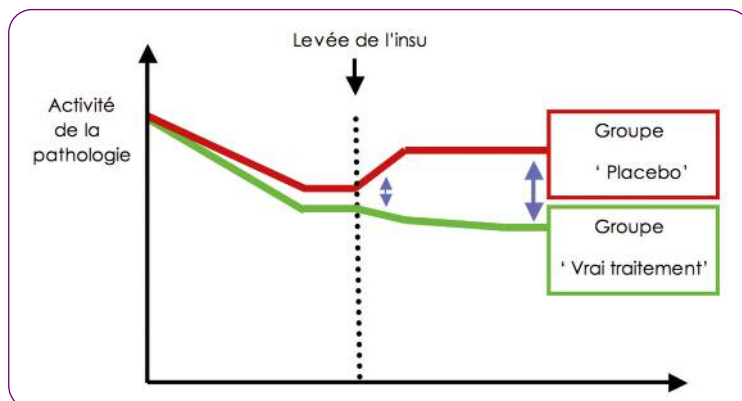
> 2- d'autre part les patients ayant deviné ou appris qu'ils n'ont reçu qu'un placebo pourront avoir un effet placebo bien moindre, voire nul (puisqu'ils n'espèrent plus du traitement et pourraient même éprouver une déception). Ceci peut induire une séparation des courbes des patients traités par le vrai traitement versus ceux

traités par le placebo, et rendre significatives des différences qui sinon ne l'auraient pas été (**Figure 1**).

La levée d'insu peut aussi influencer le comportement des investigateurs (personnes dispensant le traitement, ou évaluant les effets de celui-ci), tant en ce qui concerne la manière d'administrer le traitement (par exemple lors d'une injection ; biais de performance), ou la manière de recueillir les données concernant l'efficacité ou la tolérance du produit (biais d'évaluation)⁽²⁾.

Peu d'études donnent des détails sur la manière dont l'insu à été induit puis respecté

L'analyse de 819 articles publiés dans des revues à impact factor élevé a montré que si les méthodes ayant permis une randomisation en insu étaient décrites dans 58% des cas



(seulement), les moyens mis en œuvre pour éviter la levée de l'insu durant le reste de l'étude n'étaient précisés que dans 3% des publications⁽²⁾, chiffre très bas, mais parfaitement en accord avec les 2% d'un autre travail mené sur 156 études extraites des bases de données Cochrane⁽³⁾.

Les méthodes d'induction de l'insu sont très variées, comme la délivrance de produits conditionnés de la même manière, avec parfois modification du goût des comprimés (tant pour le placebo que le verum), ou présentation (pour les perfusions) dans des conditionnements opaques.

Les méthodes destinées à garantir le maintien de l'insu (surtout dans les cas où une adaptation de dose est nécessaire pour le verum, ou quand le produit peut induire des effets indésirables reconnaissables) sont surtout le report des effets indésirables à un organisme centralisateur, sans que l'évaluateur n'en soit informé, voire l'envoi aux évaluateurs de faux résultats biologiques ! (du moins quand ceux-ci n'ont pas à intervenir dans la modification du traitement)⁽²⁾. Les méthodes destinées à garantir l'insu de la part des évaluateurs, précisées dans seulement 14% des articles⁽²⁾, peuvent être de 'masquer' les patients (par exemple ne voir que leur mains si l'étude porte sur la reproductibilité de l'évaluation du gonflement des doigts...) ou de filmer certains examens (comme les examens d'endoscopie) et d'en confier la lecture à des évaluateurs situés à distance.

L'insu est loin d'être toujours respecté, et encore plus dans les études ou un traitement non médicamenteux est évalué

Dans au moins 11% de 156 études de médicaments de la base Cochrane, les soignants ont avoué qu'ils savaient

quels traitements avaient été donnés, et au moins un des trois 'partenaires' (patient, évaluateur, soignant) avait connaissance du traitement reçu dans 19% de ces 156 études, pourtant toutes présentées comme en 'double-insu'⁽³⁾. Le maintien de l'insu est encore plus difficile quand le traitement à évaluer n'est pas un médicament, mais un procédé comme l'acupuncture, la kinésithérapie, voire la chirurgie (caractère in-éthique et in-esthétique de la création d'une fausse cicatrice dans le groupe 'placebo'^(2,4)). L'insu n'y est jugé possible que dans 42% des cas (jugement des patients), 34% des cas (jugement des évaluateurs), voire 12% des cas (jugement des investigateurs). Même quand l'insu est jugé possible, le risque de levée de cet insu durant l'étude est jugé important par 35% des patients et 44% des évaluateurs⁽⁴⁾.

La plupart des patients participant à une étude en insu versus placebo pensent avoir reçu un vrai traitement, et plus de la moitié de ceux sous le vrai traitement devinent correctement avoir reçu celui-ci

Plus de la moitié des patients participant à une étude où la randomisation est de type 1/1 (autant de patients sous le vrai traitement que sous placebo) pensent recevoir ou avoir reçu le vrai traitement^(5,6). Ceci est logique, car la plupart de ces patients souhaitent s'améliorer, ce qui peut suffire à induire un effet placebo faisant croire à un patient sous placebo qu'il a reçu un vrai traitement. Ceci contribue aussi à expliquer pourquoi plus de la moitié des patients 'devinent' avoir reçu le vrai traitement. Toutefois le pourcentage dépasse souvent 75% dans le groupe des patients recevant le vrai traitement, alors que le pourcentage de patients devinant correctement avoir reçu le placebo est souvent inférieur à 50%.

Par exemple, dans l'étude d'Hollroyd et al., jusqu'à 77% des patients et 82% des évaluateurs avaient deviné que le patient avait reçu le vrai traitement, les chiffres étant nettement moins élevés pour les patients ayant reçu le placebo⁽⁷⁾.

Même les enfants devinent aussi avoir pris le vrai traitement plus souvent que ne l'aurait voulu le hasard : 67% des enfants, 78% des évaluateurs et 81% des parents avaient par exemple correctement deviné qu'ils avaient pris un antidépresseur, cette conviction n'ayant pu être expliquée par la sensation d'effets indésirables⁽⁸⁾. Les raisons pour lesquelles près de 75% des patients devinent bien qu'ils ont reçu le vrai traitement tiennent :

- > 1- d'une part au fait qu'ils se sentent d'avantage améliorés que ceux du groupe placebo, ce qui les fait bénéficier de surcroît d'un plus fort effet placebo que ceux du groupe placebo (de la même manière qu'on prête plus aux riches qu'aux pauvres)⁽⁹⁾ ;
- > 2- d'autre part à une absence d'insu plus ou moins importante, pour les raisons exposées ci-dessus.

Il est difficile de s'affranchir de ce biais d'insu

Un des moyens de diminuer le biais d'insu consiste à essayer de tromper les patients ou les évaluateurs : par exemple en modifiant l'aspect ou le goût des placebos au moment de la remise du consentement éclairé pour les empêcher ensuite de deviner correctement s'ils ont reçu ou non le 'vrai' traitement (comme constaté dans une étude⁽¹⁰⁾ comparant des huiles de poisson, à l'odeur caractéristique, à des huiles neutres mais 'parfumées au poisson'). Ceci n'est toutefois pas toujours possible, et il n'a par exemple pas encore été réalisé d'études comparant des injections d'acide hyalu-

ronique avec un placebo d'une viscosité comparable.

On peut aussi tenter de 'corriger' en partie les résultats, en demandant aux patients, investigateurs et évaluateurs, pendant ou à la fin de l'étude, s'ils pensent que le traitement administré était le vrai ou non. Toutefois, les méthodes ayant déjà été utilisées pour sonder à ce sujet les patients, les investigateurs ou les évaluateurs différaient beaucoup d'une étude à l'autre⁽¹¹⁾, de même que le moment où la question était posée, et il n'existe toujours pas de méthode ni de moment standardisés qui aient fait leurs preuves. Comme au moins un tiers des patients changent d'avis au cours de l'étude⁽⁵⁾, le meilleur moyen de mesurer le biais d'absence ou de levée d'insu pourrait être de quantifier, et par une échelle analogique, les sentiments qu'ont les patients d'avoir reçu ou non le vrai traitement dès le début et à la fin de l'étude⁽⁵⁾. Certains auteurs ont proposé à cet effet une échelle analogique de respect de l'insu allant de 1 (absence complète d'insu) à -1 (patients se trompant complètement quant au type de traitement reçu), la valeur 0 correspondant à un insu idéal (patient se trompant une fois sur deux quant au type de traitement reçu)⁽¹²⁾. Ce type de recueil et d'échelle pourraient peut-être permettre de 'corriger' en partie le biais de levée d'insu en tenant compte des croyances des patients à chaque moment du recueil du paramètre de jugement principal, surtout s'il s'agit d'un paramètre 'subjectif', sensible aux préjugés des patients. Ceci ne poserait pas de problèmes d'éthique, car la plupart des participants à une étude sont satisfaits de la levée d'insu à la fin de celle-ci, même s'ils apprennent alors

avoir été améliorés par un placebo⁽¹³⁾. Le sujet est toutefois encore plus complexe, car il faudrait aussi pouvoir connaître, au début et à la fin de l'étude, les croyances des patients concernant l'effet placebo et sa force, et ce tant dans le groupe ayant reçu le vrai traitement, que dans le groupe ayant reçu le placebo!⁽¹⁴⁾.

Ces biais d'insu, et de croyances, peuvent-ils avoir une réelle incidence sur les résultats des études, et sur la démonstration qu'un traitement est ou non supérieur à un placebo ? La réponse est oui, pour les raisons détaillées dans le paragraphe suivant.

● ● ● ● ●

Les différences avec le placebo sont nettement plus marquées dans les études où l'insu n'est pas bien respecté, du moins lorsque l'objectif principal est un paramètre subjectif comme la douleur

En effet, dans l'étude de Wood et al. ayant compulsé 146 méta-analyses, il apparaît très clairement que les résultats des traitements par rapport aux placebos étaient bien meilleurs dans les études (n = 222) où l'insu n'avait été qu'imparfaitement assuré, par rapport aux études (n = 98) où l'insu avait été rigoureusement respecté, tout au moins dans les 320 études où le paramètre d'évaluation principal avait été subjectif (comme une douleur) et dépendant du psychisme du sujet⁽¹⁵⁾. En effet, aucune différence n'avait par contre été notée dans les 209 études où le paramètre évalué avait été le décès, que l'insu ait été respecté ou non durant l'étude.

Le rapport entre les 'Odd-ratios' des études rigoureuses et celles des études à l'insu plus incertain était de 0.69 (0.59 à 0.82) pour les études avec paramètre d'évaluation principal subjectif, soit une différence très significative (p = 0.009), pouvant se traduire par une amélioration supérieure d'en moyenne 30% (dans les études avec insu imparfait) par rapport aux autres, ce différentiel pouvant suffire à faire passer un médicament du statut de placebo à celui de médicament actif.

Cette différence entre études avec et sans respect optimal de l'insu est apparue par ailleurs aussi importante que celle constatée par les mêmes auteurs entre 432 études en double-insu, et 314 études réalisées sans aucun insu, où le rapport entre les Odd-ratios était de 0.75 (0.61 à 0.82 ; p = 0.01) pour les études ayant comme critère principal un paramètre subjectif. Autrement dit, un insu incomplet pourrait fausser les études quasiment autant que l'absence complète d'insu, et induire une surestimation très significative de l'effet du traitement.

Ceci ne peut qu'intéresser les rhumatologues, qui prennent en charge des symptômes avant tout subjectifs, et qui peuvent être questionnés par leurs patients à propos du niveau de preuves de l'efficacité de thérapies non conventionnelles : la qualité de l'insu dans l'évaluation de certaines de ces autres pratiques (acupuncture, chiropraxie, etc...) est en effet souvent médiocre⁽⁴⁾, ce qui ne prouve pas en soi l'inefficacité de ces procédés, mais doit rendre très critique quant aux résultats de ces travaux, pour les raisons exposées ci-dessus. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Intérêt de la masso-kinésithérapie dans les cervicalgies communes en fonction de leurs caractéristiques anatomocliniques

JEAN VIDAL ⁽¹⁾, AGATHE PAPELARD ⁽²⁾,
MARIE-MARTINE LEFEVRE-COLAU ⁽¹⁾

1: Service de médecine physique et de réadaptation, rééducation orthopédique et traumatologique, Hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux

2: Service de rééducation et de réadaptation de l'appareil locomoteur et des pathologies du rachis, Hôpital Cochin, Paris

Les cervicalgies communes sont des douleurs situées entre la région occipitale et la ligne passant par l'épineuse de T1, pouvant irradier vers la tête, la région postérieure cervico-dorsale, scapulaire ou la région pectorale et dont le bilan médical a permis d'exclure des lésions secondaires à un macro-traumatisme, une cause infectieuse, tumorale ou inflammatoire ^(1,2). Leur prévalence est de 20.6% et elles comptent parmi les troubles musculo-squelettiques les plus fréquents, après les lombalgies (26.9%) et les scapulalgies (20.9%) ^(3,4).

Une classification basée sur leur durée d'évolution, sur les lésions anatomiques observables et sur le contexte nosologique est utile pour adapter la prise en charge thérapeutique et en particulier la masso-kinésithérapie. On distingue les cervicalgies communes aiguës, qui évoluent depuis moins de 30 jours, subaiguës entre 30 et 90 jours ou chroniques depuis plus de 90 jours. Leur évolution vers la chronicité n'est pas rare et est observée chez 22% des femmes et 16% des hommes ⁽³⁾. On différencie également les cervicalgies des sujets adultes et âgés porteurs de lésions arthrosiques manifestes et les cervicalgies du sujet jeune sans lésions radiographiques de cervicarthrose ⁽⁵⁾.

La masso-kinésithérapie tient une place très importante dans le traitement des cervicalgies communes et doit s'insérer dans une stratégie thérapeutique en complément et non pas en concurrence des thérapeutiques médicamenteuses voire chirurgicales. Elle doit être guidée

par un bilan complet du cervicalgique et de ses besoins fonctionnels, mais aussi en fonction des techniques auxquelles on souhaite faire appel.



Les techniques de masso-kinésithérapie et leur intérêt dans la cervicalgie commune

La kinésithérapie constitue l'élément principal de la rééducation dans la plupart des cervicalgies. On distingue 2 grands groupes de techniques : les techniques à visée sédative à court terme et les techniques de fond à action lente ayant un rôle essentiel visant à réduire les propriétés physiologiques du rachis cervical (décontraction, force, endurance musculaire et coordination neuro-motrice).

■ Les techniques à visée sédative à court terme

Le massage, technique de rééducation antalgique complémentaire des médicaments, associe à l'effet sédatif un effet décontractant. Son action est souvent temporaire et n'est pas toujours bien supportée. Une revue systématique récente (Cochrane 2006) a évalué l'effet des massages seuls ou combinés

à d'autres traitements ⁽⁶⁾. Dans les études « massages seuls » versus « contrôle », il n'existait pas de réduction significative de la douleur ; un seul travail rapportait une amélioration de la fonction après 18 séances de massage traditionnel chinois pendant 6 semaines. Dans les études « massages seuls » versus « autres traitements » (acupuncture, exercices, manipulation), les résultats étaient discordants.

En rééducation, les techniques de physiothérapie sont également employées à visée antalgique. La chaleur ou le froid sont utilisés sous différentes formes et préparent à un travail de kinésithérapie plus actif. Dans une revue Américaine (Philadelphie Panel), aucun travail n'était identifié comme évaluant précisément l'effet de la thermothérapie dans les cervicalgies communes ⁽⁷⁾. L'efficacité des autres techniques de physiothérapie telle que l'électrothérapie transcutanée (TENS), les ultrasons, le laser pulsé, les ondes électromagnétiques athermiques ne seront pas détaillées dans ce texte.

Actuellement, de façon pragmatique, les massages et la thermothérapie sont utilisés comme traitement symptomatique de la contracture musculaire, de l'inflammation et de la douleur, en début de séance de kinésithérapie.



Figure 1 :

Technique de relaxation musculaire et de détente de l'ensemble de la musculature cervico-dorso-scapulaire.



Figure 2 : Exercice de renforcement isométrique de l'ensemble de la musculature cervicale postérieure.



Figure 3 : Exercices d'éveil et d'ajustement des muscles profonds à l'aide de contractions isométriques avec faibles résistances multiples et multidirectionnelles.

■ Les techniques de rééducation musculaire

C'est la rééducation musculaire qui est l'objectif principal de la kinésithérapie dans la cervicalgie commune⁽⁸⁾. Elle comporte 3 aspects : la détente de l'ensemble de la musculature cervico-dorso-scapulaire, le renforcement

isométrique de l'ensemble de la musculature et l'amélioration de la coordination neuro-motrice cervicale.

Pour la détente de la musculature cervico-dorso-scapulaire, les techniques recherchant la décontraction musculaire utilisent principalement le « contracter-relâcher » et la relaxation musculaire (Figure 1). La technique de « contracter-relâcher » consiste à demander au patient une contraction d'un groupe musculaire contre résistance puis un relâchement rapide pendant lequel on applique un massage détente et étirement du groupe musculaire sollicité. Le principe est d'utiliser la baisse de tension qui suit la contraction musculaire pour l'étirer plus facilement.

Pour le renforcement musculaire isométrique, des techniques de facilitation sont utilisées quand la sollicitation directe des muscles cervicaux est impossible en raison de douleurs présentes ou récentes. La contraction isométrique ou travail statique est la sollicitation d'un muscle sans modification de sa longueur, donc sans mouvement. En résulte une égalité entre la force développée et la résistance opposée. La contraction isométrique peut être réalisée dans les différentes courses de travail du muscle : en course interne (secteur d'activité dans lequel le muscle travaille avec ses points d'insertion rapprochés), en course

externe (secteur d'activité dans lequel le muscle travaille avec ses points d'insertion éloignés) ou en course intermédiaire (secteur d'activité situé entre ces 2 positions). La facilitation est la technique qui consiste à recruter un muscle indirectement, par le biais d'autres groupes musculaires selon la cinétique des « chaînes musculaires ». Les qualités de puissance ou d'endurance sont développées par un travail isométrique du plan postérieur musculaire (Figure 2). La rééducation des fonctions d'ajustement positionnel et de mobilisation fine consiste en une sollicitation multidirectionnelle de la musculature cervicale, mais aussi des exercices dans les différentes positions du cou et de la tête comme l'imposent les multiples tâches quotidiennes. Il s'agit d'exercices de micro-contractions isométriques multiples et multidirectionnelles (Figure 3).

L'intérêt du renforcement musculaire a été évalué à partir d'une revue récente de la littérature par Jousse et coll.⁽⁹⁾. Ce travail met en évidence les résultats discordants des études en raison de l'hétérogénéité des groupes contrôles, mais aussi des différents types d'exercices évalués (centrés sur le cou ou l'épaule, isométriques, proprioceptifs, posturaux ou d'endurance)^(10, 11). Il conclut que seuls les exercices centrés sur la région cervicale semblent apporter un bénéfice, contrairement à ceux centrés sur les régions scapulaire ou thoracique.

L'amélioration de la coordination neuro-motrice cervicale fait appel à des techniques basées sur le couplage oculo-cervical. Il s'agit à la fois de faciliter la dynamique cervicale et d'affiner les propriétés kinesthésiques du cou. En effet, la proprioception cervico-céphalique peut être altérée dans les cervicalgies chroniques^(12, 13). Après évaluation du sens de positionnement céphalique par le test de la vision occultée, un programme de recouplage peut être proposé en cas

d'altération. La « vision occultée » est un test clinique simple : un pointeur fixé sur la tête du patient se projette au centre d'une cible constituée de cercles concentriques. Le patient effectue alors, yeux bandés, une rotation maximale de la tête pendant 2 secondes puis doit revenir à la position initiale. La distance entre le centre de la cible et le point sur lequel se projette le laser représente l'erreur de repositionnement cervico-céphalique (*Figure 4*).

Le programme de recouplage se divise en plusieurs parties ⁽¹⁴⁾. Le début repose sur des exercices de mobilisation passive du rachis, le regard fixé sur une cible puis la vision occultée, en gardant le regard dirigé vers la cible afin de stimuler la participation automatique des muscles oculaires extrinsèques. Le champ visuel est ensuite restreint à la vision fovéale et le patient doit suivre des yeux et de la tête une cible mobile. L'exercice se complique ensuite puisque le thérapeute exerce des mouvements passifs de flexion, extension et torsion de la ceinture scapulaire et du tronc, tandis que le patient suit toujours la cible. Un exercice ayant pour objectif d'améliorer le repositionnement cervical est ensuite pratiqué : muni des lunettes

à vision fovéale, le patient fixe une cible statique, puis mémorise sa position avant d'effectuer un mouvement de rotation maximale, les yeux fermés, et de tenter de retrouver la position initiale. Enfin, l'objectif est de restaurer le couplage oculo-cervical normal. Les exercices sont réalisés sans lunettes, le patient devant suivre une cible mobile à vitesse variable.

L'effet de la rééducation proprioceptive sur la douleur, la fonction et l'effet global perçu dans les cervicalgies communes a été évalué à travers 4 essais dans la revue de la littérature de la Cochrane en 2005 ⁽¹⁰⁾. Deux essais de qualité moyenne qui comparaient les exercices de recouplage oculo-cervical à un groupe contrôle (antalgie, AINS, éducation, exercices) concluaient à une amélioration des scores douloureux et de la fonction à court terme et de l'effet global perçu à court et long terme.

■ Les techniques recherchant un gain d'amplitude

Elles sont rarement utiles et parfois dangereuses. La restriction de la mobilité est soit temporaire et liée à la douleur, soit définitive et alors liée à une dégradation articulaire majeure. Dans le premier cas, le capital de mobilité réapparaîtra avec les techniques de rééducation musculaire active et de reprogrammation oculo-cervicale, dans le second, toute tentative pour forcer les mobilités entraînera une recrudescence des douleurs.

L'intérêt, en termes de douleur et de fonction, de la mobilisation seule (définie comme un mouvement passif de cinétique lente et d'amplitude variable) par rapport à d'autres techniques (froid, collier, TENS, acupuncture, ultrasons) étudié dans 4 essais n'a pas été mis en évidence dans la méta-analyse de la Cochrane de 2004 ⁽¹¹⁾.

En réalité, les techniques de mobilisation cervicale doivent être principalement actives, basées sur la

recherche de mouvements automatiques dans le cadre des liens physiologiques avec l'oculomotricité et le travail des ceintures scapulaires.

● ● ● ● ● Choix des techniques en fonction des tableaux anatomo-cliniques

La kinésithérapie musculaire est indiquée dans la plupart des cervicalgies, en les adaptant aux diverses formes anatomo-cliniques.

■ Les cervicalgies avec arthrose

L'expression des douleurs peut être en lien direct avec une origine anatomique : discale, articulaire postérieure, unco-vertébrale ou musculo-ligamentaire ⁽⁷⁾. L'arthrose cervicale évoluée est susceptible de réagir par des poussées douloureuses d'allure inflammatoire, comme une articulation périphérique, et peut être une menace pour les éléments nerveux et vasculaires du cou au cours de mouvements de grande amplitude quand elle est évoluée. Lors des poussées d'allure inflammatoire, c'est le traitement médical qui est privilégié, alors que la kinésithérapie interviendra à distance à type de reprogrammation de la musculature cervicale.

■ Les cervicalgies sans arthrose ni atteinte discale radiologique du sujet jeune

Les techniques de renforcement et d'ajustement multidirectionnel s'adressent aux cervicalgies dites posturales bénignes, favorisées par des postures prolongées de la tête penchée en avant au cours de tâches nécessitant habituellement de l'attention (travail de bureau, poste de télévision mal placé...). L'objectif essentiel de la kinésithérapie

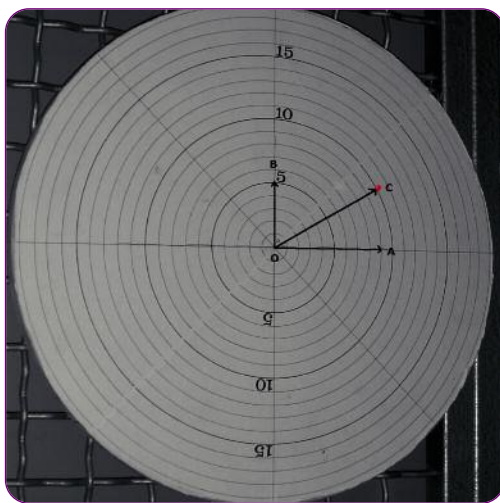


Figure 4 : Renseignements fournis par la cible. Le point C correspond à l'arrêt du pointeur et indique l'erreur globale ; les projections horizontales (OA) et verticales (OB) indiquent les erreurs horizontale et verticale. Les valeurs lues en centimètres sont ensuite converties en degrés.

sera d'augmenter la force et l'endurance des muscles extenseurs du cou par un renforcement isométrique en relai des techniques de relaxation.

Les cervicalgies posturales bénignes liées à un désordre articulaire (correspondant à ce que l'école ostéopathique de R. Maigne appelle un « dérangement intervertébral mineur » ou à une chondropathie articulaire débutante sans traduction radiologique) peuvent être traitées par manipulations cervicales^(15,16). La kinésithérapie doit être préconisée secondairement et aura pour objectif principal la prévention des récives et l'amélioration des capacités musculaires.

■ Les cervicalgies post-traumatisme mineur dit « coup du lapin » ou « en coup de fouet » ou « whiplash »

Il s'agit de traumatisme mineur cervical indirect résultant d'un brutal changement de vitesse. Il correspond dans la plupart des cas à un choc arrière à petite vitesse entraînant d'abord une flexion relative du cou suivie immédiatement d'une translation arrière de la tête associant un étirement du cou avec flexion du rachis cervical supérieur et brutale extension du rachis cervical inférieur. A cette phase de translation postérieure de la tête avec déformation en S du rachis cervical succède une flexion cervicale légère, le thorax étant maintenu par la ceinture de sécurité. La présence d'un appui tête placé en regard du centre de gravité de la tête limite la phase d'extension du cou et la rend quasi-nulle dans les impacts à faible vitesse⁽¹⁷⁾.

Tout accident ne correspondant pas à un choc arrière à petite vitesse est un problème de traumatologie potentiellement grave et ne doit pas être inclus dans ce cadre commun du traumatisme cervical indirect mineur dit « coup de fouet »⁽¹⁷⁾. D'ailleurs, la classification

en stade de gravité recommandée par la Québec Task Force a facilité l'élaboration de la stratégie diagnostique et thérapeutique⁽¹⁸⁾. Ainsi, pour la plupart des patients de stade 3 ainsi que les patients de stade 1 et 2, le traitement est médical et rejoint la stratégie thérapeutique de la cervicalgie commune.

La masso-kinésithérapie va donc jouer un rôle important dans la prise en charge. La principale difficulté thérapeutique va être d'éviter le passage à la chronicité. L'absence de lésions anatomiques doit être rapidement affirmée et la stratégie thérapeutique doit apparaître rassurante. Il faut alors éviter les prescriptions de repos et débiter rapidement des exercices de travail actifs de la musculature cervicale. Le maintien d'un niveau habituel d'activités physiques, ainsi que toutes les techniques de rééducation ayant pour point commun la mobilisation précoce apparaissent les plus efficaces à court et long terme⁽¹⁹⁾. Le port de l'orthèse cervicale doit être limité.

Au stade de la chronicité, quelques travaux suggèrent l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire avec une approche psychologique et comportementale associée à des techniques de restaurations fonctionnelles voisines de celles utilisées dans les rachialgies chroniques en général⁽²⁰⁾.

■ Les cervicalgies avec hernie discale sans atteinte neurologique

Dans ces situations, le traitement est semblable à celui des névralgies cervico-brachiales par hernie molle. L'évolution est généralement favorable en 3 semaines à 3 mois avec un traitement symptomatique. La masso-kinésithérapie sera effectuée à distance de l'épisode aigu en cas de persistance des cervicalgies privilégiant là encore le travail musculaire. Elle peut être couplée à des tractions cervicales.

L'existence d'une pathologie discale contre-indique en revanche les manipulations. Dans le cas d'un sujet sportif, l'arrêt sportif varie entre 1 à 3 mois et sera fonction de l'intensité du tableau clinique. Après un épisode de cervicalgie chez un patient dont l'imagerie retrouve une hernie discale, la reprise du sport doit être discutée au cas par cas tout comme dans les autres cervicalgies communes.

Certains sports sont reconnus comme sollicitant plus particulièrement la tête et le cou comme le volley-ball, le basket-ball, le handball où le rachis, en mauvaise position, est sollicité par des mouvements brusques des membres supérieurs en extension. De même, le ski ou le cyclisme sont à l'origine du maintien d'une position forcée pouvant être mal tolérée.

L'adaptation des gestes techniques, l'utilisation d'un appareillage adapté et la réalisation d'exercices appropriés seront à définir avant la reprise du sport. La prévention se fera par un échauffement correct, des assouplissements et un renforcement des muscles du cou.

En fonction du sport pratiqué, des conseils seront prodigués tels que l'apprentissage des techniques de chute en judo, le changement fréquent du positionnement des mains sur le guidon et l'utilisation de pneus larges permettant d'amortir les chocs répétés de la route pour le cyclisme.

En revanche, les sports de contacts (et en particulier le rugby) pouvant être à l'origine de traumatismes cervicaux sévères incitent à l'extrême prudence quand à l'autorisation de reprise et ne seront donc pas conseillés.

Ainsi la reprise du sport dans les suites d'un épisode de cervicalgie commune ne doit pas être systématiquement interdite mais doit être encadrée et adaptée⁽²¹⁾.

Conclusion

La kinésithérapie est indispensable en association aux traitements médicamenteux dans les cervicalgies communes et son objectif est de restaurer les propriétés de force, d'endurance et de proprioception musculaire, ainsi que la capacité de maîtriser la position et la mobilité de la tête dans l'espace.

Les données de la littérature sur les techniques de rééducation dans les

cervicalgies communes abondent mais sont de qualité décevante et d'analyse difficile en raison de la difficulté d'obtenir des cohortes homogènes de patients.

Les programmes de rééducation comprennent également d'autres modalités tels que les tractions cervicales, les orthèses cervicales, l'éducation du patient et l'apprentissage des autoprogrammes dont les modalités et l'intérêt n'ont pas été traités dans ce travail. ■

Conflits d'intérêts : aucun

A retenir

La masso-kinésithérapie tient une place très importante dans le traitement des cervicalgies communes et doit s'insérer dans une stratégie thérapeutique en complément et non pas en concurrence des thérapeutiques médicamenteuses voire chirurgicales. Dans la kinésithérapie de la cervicalgie commune, ce sont les techniques de rééducation musculaire qui ont le rôle principal. Leur objectif est de restaurer les propriétés de force, d'endurance et de proprioception musculaire, ainsi que la capacité à maîtriser la position et la mobilité de la tête dans l'espace.

La kinésithérapie musculaire est indiquée dans la plupart des cervicalgies communes, en adaptant ses modalités aux diverses formes anatomo-cliniques.

RÉFÉRENCES

- 1- Fouquet B, Borie MJ. Approche multidisciplinaire des cervicalgies communes. *Rev Rhum* 2004 ; 71 : 665-9.
- 2- Beaudreuil J. Avant-propos. Vers une prise en charge pluridisciplinaire des cervicalgies ? *Rev Rhum* 2004 ; 71 : 649.
- 3- Picavet HS, Schouten JS. Musculoskeletal pain in the Netherlands : prevalence, consequences and risk groups, the DMC (3)-study. *Pain* 2003 ; 102 : 167-78.
- 4- Guez M, Hildingsson C, Nilsson M, Toolanen G. The prevalence of neck pain : a population-based study for northern Sweden. *Acta Orthop Scand* 2002 ; 73 : 455-9.
- 5- Rannou F, Revel M, Poiradeau S. Sources anatomiques de la douleur cervicale. *Rev Rhum* 2004 ; 71 : 650-2.
- 6- Haraldsson BG, Gross AR, Myers CD, et coll. Cervical Overview Group. Massage for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19 ; 3 : CD004871.
- 7- Philadelphia Panel. Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for neck pain. *Phys Ther* 2001 ; 81 (10) : 1701-17.
- 8- Mayoux-Benhamou MA, Wybier M, Revel M. Strength and cross-sectional area of the dorsal neck muscles. *Ergonomics* 1989 ; 32 (5) : 513-8.
- 9- Jousse M, Nguyen C, Poiradeau S, Rannou F, Revel M, Papelard A. Rééducation dans les cervicalgies communes : ce que je fais, ce que je discute et pourquoi ? *Fondement sur les preuves et stratégies du clinicien. Soumis à la Revue du Rhumatisme*
- 10- Kay TM, Gross A, Goldsmith C, Santaguida PL, Hoving J, Bronfort G. Cervical Overview Group. Exercises for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul 20 ; 3 : CD004250.
- 11- Gross AR, Hoving JL, Haines TA, Goldsmith CH, Kay T, Aker P, Bronfort G. Cervical overview group. Manipulation and mobilisation for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 1 : CD004249.
- 12- Poiradeau S, Revel M. Couplage oculo-cervical et cervicalgie chronique : incidence sur le sens de position céphalique. *Ann Réadaptation Méd Phys* 1998 ; 41 : 79-82.
- 13- Revel M, André-Deshays C, Minguet M. Cervicocephalic kinesthetic sensibility in patients with cervical pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1991 ; 72 : 288-91.
- 14- Revel M, Minguet M, Gergoy P, Vaillant J, Manuel JL. Changes in cervicocephalic kinesthesia after a proprioceptive rehabilitation program in patients with neck pain : a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994 ; 75 : 895-9.
- 15- Vautravers P. Manipulations cervicales : pour ou contre. *Rev Rhum* 2004 ; 71 : 724-7.
- 16- Tiffreau V, Thevenon A. Traitements physiques et cervicalgies communes. *Rev Rhum* 2004 ; 71 : 715-20.
- 17- Revel M. Whiplash injury of the neck from concepts to facts. *Ann Readapt Med Phys* 2003 ; 46 (3) : 158-70.
- 18- Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, Cassidy JD, Duranceau J, Suissa S, Zeiss E. Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders : redefining "whiplash" and its management. *Spine* 1995 ; 20 (8 Suppl) : 1S-73S.
- 19- Verhagen AP, Scholten-Peeters GG, van Wijngaarden S, de Bie RA, Bierma-Zeinstra SM. Conservative treatments for whiplash. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18 ; (2) : CD003338.
- 20- Vendrig AA, van Akkerveeken PF, McWhorter KR. Results of a multimodal treatment program for patients with chronic symptoms after a whiplash injury of the neck. *Spine* 2000 ; 25 (2) : 238-44.
- 21- Lecocq J, Daemgen F, Vautravers P. Rachis cervical et dorsal du cavalier. *Rev Med Orthop* 1998 ; 53 : 29-32.

Physiopathologie de l'état de fibromyalgie

DOMINIQUE BARON ⁽¹⁾, NAGI MIMASSI ^(1,2)

1: CH Lannion-Trestel, Trévou-Tréguignec ;
2: CHU Brest, Service EFN

La physiopathologie de l'état de fibromyalgie n'est pas totalement élucidée. Il s'agit d'un état et non d'une maladie à proprement parler, puisqu'il n'existe à ce jour pas d'étiologie, donc pas de traitement spécifique. Il n'en reste pas moins que de nombreux patients souffrent de symptômes répondant aux critères définis en 1990 par l'American College of Rheumatology et complétés par les critères de Wienfield en 1998, voire d'autres plus complets qui seront détaillés dans un autre article de "Réflexions Rhumatologiques".

L'état de fibromyalgie livre ses secrets de façon parcimonieuse et les examens complémentaires se sont paradoxalement fait attendre pendant des décennies avant de proposer des pistes. En revanche, ce qui est satisfaisant pour les acteurs impliqués dans la compréhension de cet état est que le puzzle physiopathologique s'avère très proche des hypothèses échafaudées chez les patients examinés inexorablement au fil des ans. Il n'en reste pas moins que la machine humaine est capable d'adaptations insoupçonnées grâce à la neuroplasticité cérébrale.

Préambule

Avant de se lancer vers une compréhension physiopathologique de cet état, il semble intéressant d'exposer succinctement les patients tels qu'ils sont vus. Il s'agit le plus souvent de femmes souffrant de polyalgies diffuses qui, fait caractéristique, n'intéressent que

rarement tous les territoires en même temps. Il semble exister un terrain prédisposant fait d'empathie, de sensibilité, d'émotivité, d'un manque de confiance en soi, de doute, parfois également d'une mauvaise estime de soi. Ensuite, le chemin de vie peut être émaillé de portes d'entrée, psychiques et/ou somatiques, pendant l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte jeune. Associé à cette personnalité prédisposante, un métier tourné vers l'Autre rend sensible au harcèlement moral dans le cadre du travail. Suite à un black-out de l'éventuelle porte d'entrée, à l'âge du milieu de vie, vers 35-40 ans, un petit incident de la vie, le plus souvent banal, va les faire tomber. Programmés pour aider les autres, ces patients vont tenter de s'en sortir seuls, s'épuiser et aboutir à un burn-out. C'est une forme de dépression, de vide sidéral, de grande fatigue et surtout de fatigabilité associés à un chamboulement du système nerveux autonome : c'est la dystonie neurovégétative, voire la dysautonomie. La fibromyalgie est un état clinique exprimant en priorité un dysfonctionnement central du système nerveux autonome et un dysfonctionnement du contrôle des douleurs : systèmes inhibiteurs diffus, systèmes neuronaux modulateurs (acétylcholine, sérotonine, dopamine, noradrénaline...).

La description de tels symptômes orientent légitimement vers un trouble somatoforme, indiquant que les

douleurs, certes physiques, connaissent des origines psychologiques. Et quand bien même une part de psychologique participerait à cet état, les patients souffrent et il faut au moins, pour une meilleure prise en charge, savoir en faire le diagnostic et éliminer une autre affection relevant d'un traitement spécifique. C'est là que se situe le rôle essentiel du rhumatologue s'il ne veut pas s'impliquer plus avant dans la prise en charge thérapeutique.

Pathogénie

Ce syndrome pourrait être à l'intersection de plusieurs étiologies. La théorie périphérique explorée dans un 1^{er} temps met en cause une pathologie du muscle ou de l'enthèse et s'oppose aux hypothèses sous-tendues par une étiologie centrale. Des travaux récents, notamment les études métaboliques en spectroscopie et les études des flux sanguins, infirment les études histologiques suggérant la présence de quelques anomalies au niveau des zones douloureuses.

Les anomalies constatées semblent liées à la désaffection que présentent les malades pour l'effort physique, habituellement résumée sous le vocable de déconditionnement à l'effort. La moindre puissance des contractions

musculaires chez les fibromyalgiques résulte de leur part active et volontaire, et non d'une atteinte organique locale. D'autre part, réfutant ces théories, les études électromyographiques infirment la présence d'une tension musculaire de base trop élevée, qui aurait pu être responsable des douleurs, ou d'une atteinte de la fonction parasympathique. Dans le cadre de cette théorie périphérique, les hypothèses infectieuses et immunologiques demeurent peu documentées.

Actuellement, c'est la théorie centrale qui prévaut et à laquelle nous adhérons. Nous pensons que l'expression clinique de l'état de fibromyalgie est due, entre autres, à un dysfonctionnement du métabolisme de la corticolibérine (CRH) impliquée dans la gestion du stress, un des facteurs constants dans cette condition. De nombreux travaux montrent un lien étroit entre des réponses aberrantes au stress d'une part, et les symptômes de la fibromyalgie et les anomalies de certaines cytokines pro-inflammatoires (substance P) d'autre part. Nous pensons que les facteurs suivants interviennent chez certaines personnes souffrant d'une pathologie chronique, chez lesquelles, nous insistons, le retentissement psychologique est constant.

■ La corticolibérine

La CRH est un des neuropeptides du stress, impliqué au niveau du diencephale dans plusieurs fonctions : contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire, contrôle supra-médullaire de la douleur, contrôle de l'horloge biologique, contrôle du système nerveux végétatif... Les perturbations de son métabolisme expliqueraient de façon séduisante les troubles cliniques dont souffrent les patients dans un état de fibromyalgie.

Par ailleurs, la CRH est responsable d'effets inflammatoires périphériques qui pourraient être commis dans l'étiopathogénie de la fibromyalgie. L'action

la plus connue de la CRH s'exerce au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

■ L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Cet axe régule la sécrétion du cortisol à partir des glandes corticosurrénales en réponse au stress qui augmente les besoins en glucides des cellules. Sécrétée à partir de neurones paraventriculaires de l'hypothalamus, la CRH agit au niveau de la partie antérieure de l'hypophyse. L'ACTH, sécrétée à son tour par l'hypophyse antérieure, atteint les glandes surrénales par la circulation sanguine générale et stimule la sécrétion du cortisol. Le cortisol contribue alors à la réponse de l'organisme au stress. A l'état normal, la CRH est sécrétée au niveau de l'hypothalamus de façon cataméniale et exerce de multiples effets centraux et périphériques. Au cours d'une pathologie chronique - physique ou psychique - la sécrétion probablement continue de la CRH influence aussi bien les sécrétions hypophysaires que les sécrétions secondaires à l'activation d'autres récepteurs centraux et/ou périphériques. Elle agit sur les noyaux du système nerveux autonome dans la région paraventriculaire et, au niveau du diencephale postérieur, sur le locus cœruleus qui sécrète de la noradrénaline.

Notre hypothèse est que l'état de fibromyalgie est la conséquence d'affections chroniques, soit psychiques soit physiques. Il faut toujours chercher ce qu'il y a derrière un état de fibromyalgie. La chronicité de ces états est à l'origine d'une perturbation du métabolisme de la CRH.

■ Implication de la sérotonine et interactions crh-sérotonine

La prévalence féminine de l'état de fibromyalgie pourrait s'expliquer par les perturbations d'un neurotransmetteur,

la sérotonine, dont les voies métaboliques ne seraient pas identiques dans les 2 sexes. La sensibilité à la douleur est moindre et les récepteurs cutanés également plus nombreux chez les femmes.

Nous pensons donc que la physiopathologie actuelle est centrée autour d'anomalies d'un des neuropeptides du stress, la CRH, et d'un neurotransmetteur, la sérotonine. Mais il est probable que d'autres facteurs pathogéniques soient impliqués.

■ Le glutamate

Une élévation des taux de glutamate - neurotransmetteur majeur intervenant dans le déclenchement de la douleur - est régulièrement retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients souffrant de l'état de fibromyalgie. L'imagerie fonctionnelle permet la détermination relative des taux de glutamate. Utilisant cette technique, un travail récent de R. Harris permet d'impliquer un peu plus le glutamate dont le taux baisse nettement après une séance d'acupuncture, et ce en corrélation à la diminution des douleurs. Ce critère pourrait constituer un marqueur d'amélioration des douleurs lors d'études.

■ Implication des faisceaux et du système médian dans le contrôle de la motricité

Pourquoi ? À cause des rapports étroits de ces faisceaux avec la sérotonine, la noradrénaline... Le système médian comprend plusieurs faisceaux qui se terminent sur le groupe médian des interneurons : le faisceau corticospinal ventral (et son équivalent dans le système corticobulbaire) et des faisceaux provenant du tronc cérébral comme les faisceaux vestibulospinaux, réticulospinaux et tectospinaux.

Le faisceau corticospinal ventral (faisceau pyramidal direct qui croise, en grande partie, à chaque niveau

métamérique) participe au contrôle des muscles axiaux.

Le faisceau vestibulospinal latéral provient du noyau vestibulaire latéral et contrôle des muscles proximaux impliqués dans les ajustements posturaux exigés par les mouvements de la tête.

A ces derniers contribuent encore les faisceaux vestibulospinal médian et réticulospinal pontique.

Le faisceau réticulospinal bulbaire exerce une action surtout inhibitrice sur les muscles.

Le faisceau tectospinal s'articule avec les interneurons du groupe médian au niveau de la moelle cervicale. Il joue un rôle dans le mouvement controlatéral de la tête en réponse à des stimuli visuels, auditifs et somesthésiques. Parallèlement aux systèmes latéral et médian, existent des projections descendantes qui proviennent des noyaux monoaminergiques du tronc cérébral. Elles exercent une action diffuse sur le seuil d'excitabilité neuronale au niveau spinal, sans pour autant produire de mouvements précis.

■ La substance P

La substance P a fait couler beaucoup d'encre dans de nombreuses pathologies, y compris dans la fibromyalgie. Elle est libérée par les terminaisons nerveuses sensitives centrales et périphériques et est impliquée dans la transmission de la douleur au niveau du système nerveux central. Sa carence fait disparaître l'effet d'atténuation des décharges des nerfs qu'elle exerce à l'état normal, d'où l'apparition d'une hyperalgésie.

Dans la fibromyalgie, les taux de la substance P dans le LCR sont plus élevés que chez des sujets sains, mais seraient au contraire plus faibles dans le cas d'autres douleurs neuropathiques. Quoiqu'il en soit, si un rôle existe, il reste obscur !

■ L'épuisement et la dysrégulation du système nerveux autonome

Dans un état de stress, l'organisme met en jeu une adaptation comprenant :

- des processus comportementaux, physiologiques et biochimiques, en relation avec une activation noradrénergique,
- des mécanismes physiologiques et biochimiques complexes dans le diencephale touchant la CRH, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le complexe locus coeruleus, la noradrénaline, le nerf vague et les contrôles de l'analgésie.

Lorsque l'organisme a dépensé toute son énergie d'adaptation sous l'action exagérément prolongée du stress physique ou psychique, il entre dans la phase d'épuisement.

L'état de fibromyalgie est l'expression des conséquences sur les structures encéphaliques, notamment diencephaliques, de cet état d'épuisement. Le patient finit par être « installé » dans un cercle vicieux, entretenant cet état qui va au-delà de ses capacités d'adaptation. La théorie de Cannon - d'après laquelle l'excitation sympathique généralisée contribue à maintenir l'homéostasie du milieu intérieur - n'est exacte que dans la mesure où le stress est de courte durée, et dans des cas où l'organisme peut répondre à l'agression par une réaction somatique intense, telle que la fuite ou l'attaque, dans laquelle un effort maximal lui est demandé, et par des réactions adaptées neuroendocriniennes et neuro-humorales. En revanche, lorsque l'activation stressante perdure et qu'il est impossible de répondre à l'agression par une décharge brève de la musculature somatique ou des réponses neuroendocriniennes et neuro-humorales, les réactions sympathiques accompagnant l'émotion semblent plus nuisibles qu'utiles, et lésent davantage l'organisme qu'elles n'en assurent

l'homéostasie. Ainsi nous pensons que l'état de fibromyalgie est l'expression clinique du stade d'épuisement. Il semblerait d'ailleurs qu'il s'agisse plus d'une défaillance du système parasympathique que d'une réelle hyperstimulation du système sympathique.

D'une façon apparemment paradoxale, un processus physiologique logique et adaptatif deviendrait, dans certaines circonstances, désastreux. À ce jour, la définition de la fibromyalgie est essentiellement clinique. Il s'agit d'un état d'hypersensibilité douloureuse où, en l'absence de pression (ou en présence d'une pression moyenne sur la peau), le patient reçoit une impression douloureuse. Ce phénomène semble dû à un dysfonctionnement du système de perception de la douleur. S'ensuivent des douleurs plus ou moins permanentes, d'horaires inflammatoires ou mécaniques, augmentées par le contact ou l'exercice musculaire et dont le suivi confirme toujours le caractère neuropathique et psychogène. Le dysfonctionnement chronique du système nerveux autonome viscéral et somatique profond induit une sensibilisation neurogène centrale qui contribue, par ses propres mécanismes, à la pérennisation des douleurs. Peu à peu, la chronicisation des douleurs génère un handicap plus ou moins important de la qualité de vie.

L'évolution des douleurs de l'état de fibromyalgie est fluctuante : à un site donné, leur intensité peut varier de façon importante d'un instant à un autre, d'un jour à l'autre, et elles peuvent totalement disparaître. Elles peuvent être fixes mais le plus souvent se déplacent d'un site à un autre. Cette variation dans le temps et dans l'espace, jointe à l'absence d'altération anatomique des structures du corps à l'endroit douloureux, fait penser que ce ne sont pas les éléments de base du corps (muscles, os, cartilages, fibres), mais le système

nerveux, en particulier le système nerveux autonome, et les neurones de la nociception qui sont en cause. Les investigations d'imagerie cérébrale conventionnelles restent négatives, ce qui renforce l'idée qu'il s'agit probablement d'un trouble fonctionnel du réglage du système nerveux spécialisé de la douleur. En revanche, de nombreux progrès dans l'imagerie fonctionnelle permettent une meilleure compréhension de phénomènes considérés auparavant comme purement psychologiques. Même si, et nous tenons à le répéter, les douleurs chroniques ne se pérennisent jamais par hasard et apparaissent sur un terrain prédisposant.

Le diagnostic de la fibromyalgie est certes complexe, mais le constat d'un certain nombre de points du corps anormalement douloureux à la pression (avec une force standardisée par un appareil de mesure ou par le blanchiment de l'ongle qui exerce cette pression) en est un des critères. Il s'agit de points caractéristiques, au nombre de 18, répartis sur l'ensemble du corps. Une douleur provoquée sur au moins 11 de ces 18 points définit la fibromyalgie pour les études internationales. Il s'agit évidemment de critères rigides utilisés pour la recherche, mais qui doivent être adaptés et intégrés à l'examen clinique dans sa globalité. Il existe des situations médicales, comme les méningites, dans lesquelles se développe une perception douloureuse anormale, mais personne ne ferait le diagnostic de fibromyalgie. Il est à l'inverse possible de porter chez un patient caractéristique le diagnostic de fibromyalgie avec seulement 10 points douloureux.

■ Les conséquences de la chronicisation des douleurs sur les plans physique et psychique

Les conséquences de la chronicisation des douleurs ne sont pas anodines en terme de prise en charge de tels

patients. La compréhension neuro-immuno-physiologique pourrait expliquer l'installation et la chronicisation des douleurs dans l'état de fibromyalgie. Toute pathologie à l'origine de douleurs chroniques peut laisser s'installer un phénomène de sensibilisation d'abord périphérique puis centrale.

L'état de fibromyalgie pourrait-il être l'expression clinique des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale connus en neuro-immuno-physiologie ?

■ Existe-t-il une prédisposition génétique à l'état de fibromyalgie ?

Il semble exister des familles au sein desquelles la fibromyalgie est diagnostiquée chez plusieurs membres. Cette constatation n'en fait pas pour autant une maladie génétique, et il ne semble pas exister d'association avec la présence d'un allèle HLA. La relation entre fibromyalgie et polymorphisme du gène du transporteur de la sérotonine mise en évidence par Offenbacher (1999) puis confirmée par Gursoy (2001) et Franck (2004) n'est pas suffisante pour expliquer l'apparition de cet état, et les facteurs environnementaux et comportementaux en facilitent la survenue.

■ Dernières pistes

Des travaux datant de quelques années soulèvent l'hypothèse d'une origine toxique. L'enquête de la Haute Autorité de Santé suscitée par une étude impliquant un toxique contenu dans un insecticide ne fournit cependant pas le moindre fondement à cette thèse. L'atteinte même du système neurovégétatif peut rendre compte de l'augmentation des taux de la molécule cholinestérasique impliquée qui, du fait du ralentissement du système parasymphatique, peut être observée chez tout sujet stressé.

Actuellement, de nombreux travaux en cours pointent la possible interférence de certains édulcorants, en particulier l'aspartame. Les articles régulièrement lancés sur le Web n'apportent aucune véritable preuve, et nombre d'utilisateurs réguliers de cette substance ne souffrent d'aucun symptôme. Il pourrait peut-être exister une susceptibilité de certains patients pouvant dans certains cas favoriser la survenue de polyalgies qui, de toute façon, même si cette hypothèse était confirmée, différencieraient de la symptomatologie de la fibromyalgie.

La diminution de la vascularisation à la jonction tendino-musculaire à laquelle concluent la même année (1995) Lindh puis Lindman pourrait être à l'origine d'une certaine ischémie tissulaire. La pression d'oxygène est plus basse au niveau des points douloureux et même des zones douloureuses. Différents auteurs, dont Elvin en 2006, confirment ces données. Cependant, un travail sous presse d'une équipe turque montre une amélioration de patientes souffrant de fibromyalgie et traitées par raloxifène qui possède pourtant des propriétés anti-angiogéniques !

La réduction de l'activité dopaminergique présynaptique démontrée en PET-scan par P. Wood chez des patients souffrant d'un état de fibromyalgie constitue une nouvelle preuve d'un dérèglement et/ou dysfonctionnement du système nerveux central.

● ● ● ● ● Conclusion

Au total, apparaît de plus en plus clairement l'émergence d'une nouvelle orientation dans la compréhension de la physiopathologie des douleurs chroniques en général et dans la fibromyalgie en particulier. Même si l'initiation de la douleur est certainement liée à une origine organique, il est

vraisemblable que sa persistance et son entretien résultent d'une altération fonctionnelle et non pas organique des régions cérébrales impliquées dans la douleur et son contrôle. Les phénomènes de sensibilisation périphé-

rique et centrale et leurs conséquences sur les contrôles inhibiteurs - possibilités d'action sur la diminution des douleurs - font partie des mécanismes à l'origine de la chronicité des douleurs.

Nous tenons à remercier le Professeur Francis Blotman (Montpellier) pour son aide dans la rédaction de cette mise au point. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Baron D, Mimassi N. *Physiopathologie de la fibromyalgie*. *Rhumatos* 2006 ; 3 : 337-9.
2. Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, Hardin EE. *Neural sensitization and physiological markers in multiple chemical sensitivity*. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996 ; 24 : 539-47.
3. Blotman F, Branco J. *La fibromyalgie, la douleur au quotidien*. Edition Privat 2006.
4. Elvin A, Siosteen AK, Nilsson A, Kosek E. *Decreased muscle flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise : a contrast media enhanced colour doppler study*. *Eur J Pain* 2006 ; 10 : 137-44.
5. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. *Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders : an experimental approach*. *Curr Rheumatol Rep* 2002 ; 4 : 313-21.
6. Harris RE, Sundren PC, Pang Y, et coll. *Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia*. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 903-7.
7. Jedema HP, Finlay JM, Sved AF, Grace AA. *Chronic cold exposure potentiates CRH-evoked increases in electrophysiologic activity of locus coeruleus neurons*. *Biol Psychiatry* 2001 ; 49 : 351-9.
8. Le Goff P. *La fibromyalgie est-elle une maladie du muscle ?* *Rev Rhum* 2006 ; 73 : 418-21.
9. Lindh MH, Johansson G, Hedberg M. *Muscle fiber characteristics, capillaries and enzymes in patients with fibromyalgia and controls*. *Scand J Rheumatol* 1995 ; 24 : 34-7.
10. Lindman R, Hagberg M, Bengtsson A. *Capillary structure and microchondrial volume density in the trapezius muscle of chronic trapezius myalgia, fibromyalgia and healthy controls*. *J Musculoskel Pain* 1995 ; 3 : 5-22.
11. MacKinnon LT. *Special feature for the Olympics : effects of exercise on the immune system : overtraining effects on immunity and performance in athletes*. *Immunol Cell Biol* 2000 ; 78 : 502-9.
12. McKenzie DC. *Markers of excessive exercise*. *Can J Appl Physiol* 1999 ; 24 : 66-73.
13. Neeck G. *Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients*. *Scand J Rheumatol* 2000 ; 113 suppl : 8-12.
14. Pardon MC, Ma S, Morilak DA. *Chronic cold stress sensitizes brain noradrenergic reactivity and noradrenergic facilitation of the HPA stress response in Wistar Kyoto rats*. *Brain Res* 2003 ; 971 : 55-65.
15. Seyle H. *The nature of stress*. *Basal Facts* 1985 ; 7 : 3-11.
16. Ursin H, Eriksen HR. *Sensitization, subjective health complaints, and sustained arousal*. *Ann NY Acad Sci* 2001 ; 933 : 119-29.
17. Wood PB, Patterson JC, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL. *Reduced presynaptic dopamine activity in Fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography : a pilot study*. *J Pain* 2007 ; 8 : 51-8.

Ostéoporose

L'objectif du Kiosque est de porter à la connaissance du rhumatologue libéral certaines publications importantes, en lien avec sa pratique quotidienne présente ou future, sans velléité d'exhaustivité compte tenu des milliers d'articles consacrés chaque année à l'ostéoporose, en écartant de facto les avancées majeures faites dans le champ de la recherche fondamentale. Ce choix délibéré de la rédaction ne pouvait ignorer un événement majeur survenu dans le monde de l'ostéoporose, la disparition, le 23 juillet 2008, à l'âge de 58 ans, du **Professeur Pierre DELMAS**, Chef du Service de Rhumatologie et de Pathologie Osseuse à l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon, Directeur de l'Unité de Recherche INSERM 831 sur l'Ostéoporose et la Qualité Osseuse, Président de l'IOF, dont la disparition prématurée laisse un très grand vide dans la communauté scientifique française et internationale. Il a accompagné et marqué de son intelligence flamboyante, de sa personnalité attachante, de son charisme, de son regard aigu et de son sourire, l'évolution considérable de nos connaissances sur l'ostéoporose et les maladies osseuses métaboliques, pendant ces vingt dernières années.

Dépistage de l'ostéoporose : l'espoir de marqueurs génétiques

Deux articles importants parus dans le Lancet du 3 mai 2008⁽¹⁾ et dans le New England Journal of Medicine du 29 mai 2008⁽²⁾ montrent les progrès récents

PIERRE KHALIFA

(ACCA - Paris)

faits dans l'évaluation génétique de l'ostéoporose. L'étude des polymorphismes a montré que certains variants géniques de protéines importantes de la physiologie osseuse comme les gènes de l'**OPG (ostéoprotégérine)**, du **LRP5** (« lipoprotein-receptor-related protein »), du **RANKL** (« Receptor Activator of Nuclear factor-KappaB ligand ») ou du **ESR 1** (récepteur 1 aux œstrogènes), influençaient le risque de densité minérale osseuse basse, d'ostéoporose et de fractures ostéoporotiques, à un niveau comparable à celui des plus importants facteurs de risque environnementaux. Présents chez plus d'un patient sur 5, ces marqueurs génétiques pourraient avoir un intérêt majeur dans le dépistage des patients à risque.

Evaluation du risque ostéoporotique : l'algorithme FRAX, de l'OMS, enfin publié

Depuis février 2008, les médecins disposent d'un outil simple pour évaluer le risque fracturaire, l'algorithme FRAX (« Fracture Risk Assessment Tool »), développé par un groupe d'experts de l'OMS coordonné par John Kanis⁽³⁾. Simple d'utilisation, il permet, en moins d'une minute, le calcul de la probabilité (en %) de fracture du col fémoral (et de fracture ostéoporotique majeure) à 10 ans, pour une personne donnée (homme

ou femme), en fonction de 11 paramètres cliniques : l'âge, le sexe, le poids, la taille, les antécédents personnels de fracture, les antécédents de fracture de hanche chez un parent du premier degré (mère ou père), le tabagisme présent, la prise de corticoïdes oraux, une polyarthrite rhumatoïde, une ostéoporose secondaire, une intoxication alcoolique. Le calcul du risque peut aussi prendre en compte - ou non - la valeur de la DMO fémorale.

Pour calculer l'index FRAX, en routine, il faut se connecter au site OMS FRA. (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_FR.jsp?locationValue=12).

Traitement hormonal de la ménopause : déclin ... et conséquences

Plusieurs études récentes montrent que la réduction de la prescription de THM consécutive à la publication des résultats des études WHI, MWS et HERS Il est partiellement compensée par le transfert de prescription vers un autre traitement anti-ostéoporotique. Une étude menée aux USA à partir des données du Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) a montré une réduction de 39% des prescriptions de THM et une augmentation de 29% des prescriptions des autres traitements anti-ostéoporotiques⁽⁴⁾. Les données

de l'Assurance Maladie du Rhône-Alpes montrent, entre 2004 et 2006, une baisse de 39% du nombre de femmes recevant un THM et une augmentation de 21% et de 18% des prescriptions respectives de bisphosphonates et de raloxifène⁽⁵⁾.

Faut-il voir, dans le déclin du THM, les raisons de l'augmentation de l'incidence annuelle des fractures observée aux USA pendant les années 2004 - 2005 comparées aux années 2000 - 2001 ???⁽⁶⁾

● ● ● ● ● Supplémentation vitamino-calcique : du nouveau pour de « vieux » traitements

■ Faut-il se méfier du calcium ?

Une étude récente (critiquable et critiquée) a posé le problème de la tolérance cardio-vasculaire de la supplémentation calcique chez la femme saine ménopausée et de son rapport bénéfice - risque chez la femme ostéoporotique. Elle pose en tout cas plus de questions qu'elle n'en résout⁽⁷⁾

■ 2008 : la vitamine D Le grand retour !

La prise en charge d'une carence en vitamine D est un souci quotidien du rhumatologue tant la fréquence des insuffisances et des carences en vitamine D est grande. Une méta-analyse récente⁽⁸⁾ confirmée par un consensus d'experts⁽⁹⁾ recommandent une supplémentation en calcium et en vitamine D chez les patients ayant des apports insuffisants documentés en calcium (< 1200 mg/jour) et/ou en vitamine D (25[OH]D < 50 nmol/L), chez les patients âgés (> 80 ans) ou institutionnalisés et chez les patients ayant une ostéoporose densitométrique ou traités pour ostéoporose.

La commercialisation de Fosavance® 70 mg/5600UI et d'Adroavance®

70 mg/5600UI répond aux recommandations d'une dose suffisante de vitamine D (800 UI/jour soit 5600 UI au lieu de 2800 UI/semaine) pour couvrir les besoins en vitamine D dans la population des femmes ostéoporotiques carencées.

● ● ● ● ● Du nouveau chez les SERMs... et de nouveaux SERMs

■ Le bénéfice du raloxifène en prévention du cancer du sein, dans la population à risque, est confirmé

L'analyse post hoc de l'étude MORE (« Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation ») et de son suivi, l'étude CORE (« Continuing Outcomes Relevant to Evista ») confirme que le raloxifène réduit significativement versus placebo le risque de cancer du sein invasif et non invasif, RE+, chez la femme ostéopénique (- 65%) et chez la femme ostéoporotique (- 78%)⁽¹⁰⁾.

■ Le bazedoxifène : résultats de l'étude de phase III

Dans une étude randomisée en double-aveugle contre placebo et raloxifène, menée chez 6.847 femmes ménopausées âgées de 55 à 85 ans, le bazedoxifène réduit significativement l'incidence de fractures vertébrales versus placebo : respectivement, 2.3% sous bazedoxifène 20 mg, 2.5% sous bazedoxifène 40 mg et 2.3% sous raloxifène 60 mg versus 4.1% sous placebo, soit une réduction du risque de 42%, 37% et 42% respectivement ($p < 0.05$)⁽¹¹⁾. L'effet du traitement était comparable chez les femmes avec ou sans fracture prévalente. Il n'a pas été observé de réduction significative du risque de fractures non-vertébrales dans la population totale. Dans l'analyse *post hoc* d'un sous-groupe de 1.772 femmes à haut risque (T-score ≤ -3 DS et/ou \geq

1 fracture vertébrale prévalente modérée ou sévère ou fractures vertébrales multiples), une réduction significative du risque de fractures non vertébrales a été observée sous bazedoxifène 20 mg/jour, de 50% versus placebo et de 44% versus raloxifène ($p = 0.02$ et $p = 0.05$ respectivement).

Les effets secondaires veineux (vasodilatation, crampes et événements thrombo-emboliques) étaient plus fréquents dans les groupes bazedoxifène et raloxifène que dans le groupe placebo.

■ Le lasofoxifène : premiers résultats de l'étude PEARL

Dans une étude de phase III, l'étude PEARL (« Postmenopausal Evaluation And Risk-reduction with Lasofoxifene »), 8556 femmes ménopausées ostéoporotiques définies par un T-score lombaire ou fémoral < -2.5 DS et > -4.5 DS ont été randomisées pour recevoir du lasofoxifène à la dose de 0.25 mg ou de 0.5 mg/jour ou un placebo, associés à du calcium et à de la vitamine D. A la fin de la première année, une réduction significative des marqueurs osseux (b ALP, PINP, ostéocalcine et CTX) est observée dans les deux groupes Lasofoxifène, atteignant la moitié des niveaux pré-ménopausiques⁽¹²⁾.

■ L'arzofoxifène : résultats de l'étude de phase II

Dans une étude randomisée en double-aveugle contre placebo menée chez 331 femmes ménopausées ayant un T-score entre 0 et -2.5 DS, l'arzofoxifène à la dose de 20 mg/jour augmente significativement la DMO lombaire et fémorale à 2 ans versus placebo : +3.2% au rachis lombaire, +2.3% à la hanche, +2.1% au col fémoral et +3% au trochanter ($p < 0.001$). Il diminue les marqueurs osseux (CTX et PINP) dès le 3^{ème} mois, respectivement de 30% et de 31% à 2 ans. La tolérance était comparable dans les deux groupes⁽¹³⁾.



Traitement par les bisphosphonates : l'observance en ligne de mire

■ L'acide zolédronique en une perfusion annuelle

Suite aux résultats de l'étude HORIZON (« Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly ») ⁽¹⁴⁾, l'acide zolédronique (Aclasta®) (AZ) est désormais disponible en ville, pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures, à la dose de 5 mg, en une perfusion annuelle de 15 minutes.

■ L'ibandronate à dose orale mensuelle ou injectable trimestrielle : exposition annuelle cumulative et effet anti-fracturaire

Dans une analyse *post-hoc* des études BONE, DIVA et MOBILE, 8710 patientes ont été stratifiées en 3 groupes en fonction de l'exposition annuelle cumulative à l'ibandronate. Une réduction significative du risque relatif de fracture est observée dans le groupe Ibandronate comparé au groupe Placebo quand la dose d'exposition annuelle cumulative à l'ibandronate est ≥ 10.8 mg tant en ce qui concerne le risque de fractures non vertébrales (baisse de 34.4% ; $p = 0.032$) que celui de nouvelles fractures vertébrales (baisse de 29.9% ; $p = 0.041$) ⁽¹⁰⁾.

■ Le risédronate à rythme de prise mensuel

Le risédronate est désormais disponible en traitement à rythme mensuel à la dose de 1 cp d'Actonel® 75mg par jour, deux jours consécutifs, tous les mois, à la suite d'une étude d'équivalence densitométrique avec la dose quotidienne de 5 mg ⁽¹⁶⁾.

■ Faut-il se méfier des bisphosphonates ?

La fin de l'année 2007 avait été marquée par de nombreuses publications consacrées aux **ostéonécroses de la mâchoire** (ONJ) sous BP. Dans une revue générale ⁽¹⁷⁾ reprenant 44 publications concernant 481 patients sous BP affectés d'une ONJ, il ressort que les ONJ sont plus fréquentes sous BP intraveineux (453 patients [94.2%]) que sous BP oraux (28 patients [5.8%]) et chez les patients affectés de cancer (451 patients [93.8%]) : myélome multiple en premier, puis cancer du sein, de la prostate et du poumon. L'événement déclenchant le plus fréquent, rapporté chez 449 patients, était une extraction dentaire ou un autre geste chirurgical agressif ou traumatisant (chez 309 patients, soit 68.8% des cas). Seuls 93 patients (20.7%) ont développé une ONJ apparemment spontanée.

A la suite de la publication de l'étude HORIZON montrant un risque accru de **fibrillation auriculaire** sous acide zolédronique, plusieurs publications se sont intéressées à cet effet secondaire non observé jusque là avec les autres BP. Deux études cas-témoins effectués avec l'alendronate ont abouti à des résultats contradictoires ^(18,19). En pratique, si cet effet secondaire semble rare, une correction de l'hypocalcémie et un apport vitamino-calcique suffisant est recommandé avant l'administration de bisphosphonates.



Le ranélate de strontium : une efficacité confirmée à long terme

L'analyse *post-hoc* d'un sous-groupe de 1.126 femmes ménopausées à haut risque (âge > 74 ans avec T-score lombaire ou fémoral < -2.4 DS) provenant de l'étude TROPOS (dont 557

sous ranélate de strontium et 569 sous placebo) a montré une réduction significative de l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de 45% à 3 ans (4% versus 6.3% ; $p = 0.049$) et de 43% à 5 ans (7.2% versus 10.2% ; $p = 0.036$) versus placebo ⁽²⁰⁾.

L'analyse de 2055 patientes issues des études SOTI et TROPOS (dont 879 ont reçu du ranélate de strontium pendant 8 ans : 3 années en ouvert après 5 ans d'études randomisées) a montré que l'efficacité anti-fracturaire du ranélate de strontium se maintenait au long cours. L'incidence cumulée de nouvelles fractures vertébrales (13.7%) et non-vertébrales (12%) durant les années 5 - 8, en ouvert, est similaire à celle observée pendant les années 0 - 3 (respectivement 14.9% et 11.2%). Sur cette période, la DMO a augmenté de 25% au rachis lombaire et de 10% au col fémoral ⁽²¹⁾.



Les traitements séquentiels avec téraparatide : l'avenir du traitement anti-ostéoporotique ?

■ Traitement anti-résorptif puis téraparatide

L'étude EUROFORS est une étude prospective, randomisée, visant à évaluer les effets de 2 ans de traitement en ouvert par 20µg de téraparatide chez 245 femmes ostéoporotiques précédemment traitées un an, par un agent anti-résorptif. Les patientes étaient stratifiées en 4 groupes : alendronate (n = 107), risédronate (n = 59), étidronate (n = 30), non-bisphosphonate (n = 49). Une augmentation significative de la DMO lombaire à 6, 12, 18, et 24 mois et une réduction transitoire de la DMO fémorale a été observée dans tous les groupes. Une augmentation significative des marqueurs osseux de formation a été rapportée après 1 mois de téraparatide dans tous les groupes. Le délai

entre la fin du traitement anti-résorptif et le début du téraparatide n'affectait pas les résultats de la DMO ⁽²²⁾.

■ **Téraparatide puis traitement anti-résorptif**

S. Adami et col ont étudié 329 femmes ménopausées ostéoporotiques traitées pendant un an par le téraparatide (20 µg/jour) puis randomisées pour recevoir soit du raloxifène 60 mg/jour (n = 157) soit un placebo (n = 172) pendant l'année 2, puis du raloxifène pendant un an, en ouvert. Ils ont montré que le raloxifène prévenait la perte osseuse lombaire et augmentait la DMO fémorale qu'il soit débuté immédiatement ou après un an d'arrêt du téraparatide. En fin d'étude, les DMO lombaire et fémorale étaient supérieures aux niveaux pré-téraparatide, sans différence significative entre les groupes raloxifène - raloxifène et placebo - raloxifène : + 6.1 +/- 0.5% versus + 5.1 +/- 0.5% au rachis lombaire et + 3.4 +/- 0.6% versus + 3.0 +/- 0.5% au col fémoral, respectivement ⁽²³⁾.

C. Deal et col ont étudié 35 femmes ménopausées ostéoporotiques traitées par téraparatide pendant 2 ans et montré que l'acide zolédronique en une perf IV de 5 mg prévenait la perte osseuse observée à l'arrêt du téraparatide ⁽²⁴⁾.

● ● ● ● ● Les traitements de demain ?

■ **Le dénosumab (AC anti-Rank ligand) : résultats prometteurs des études de Phase III**

Le dénosumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé qui inhibe la résorption osseuse en neutralisant de façon rapide et réversible le

RANKL (RANK-ligand), le médiateur clé de la formation, de la fonction et de la survie des ostéoclastes.

Dans une étude multicentrique, randomisée en double-aveugle contre placebo, l'étude FREEDOM, 7868 femmes ménopausées ostéoporotiques (T-score fémoral < - 2.5 DS et > - 4.0 DS), dont 23% avec fracture vertébrale prévalente, ont été randomisées pour recevoir le dénosumab en injections sous-cutanées (60 mg tous les 6 mois [Q6M]) ou un placebo, en association à 1 gramme de calcium et 400 à 800 UI de vitamine D par jour, pendant 3 ans. Une réduction de 68% du risque de nouvelles fractures vertébrales (significative dès la première année), de 40% du risque de fractures de hanche et de 20% du risque de fractures non vertébrales est observée sous dénosumab versus placebo. La tolérance locale du dénosumab a été excellente et les effets secondaires étaient comparables dans les deux groupes DénoSumab et Placebo ⁽²⁵⁾.

Dans une autre étude multicentrique, randomisée en double-aveugle, le dénosumab a été comparé à l'alendronate chez 1180 femmes ménopausées ayant un T score < -2.0 DS au rachis lombaire ou à la hanche. Les patientes ont été randomisées pour recevoir le dénosumab (60 mg en sous-cutanée tous les 6 mois) + un placebo oral, 1 cp/semaine (n = 594) ou l'alendronate per os (70 mg/semaine) + un placebo en sous-cutanée tous les 6 mois (n=595).

Les DMO ont augmenté significativement plus sous dénosumab que sous alendronate à un an : + 1.1% au rachis lombaire ; + 0.6% au col fémoral ; + 1.0% au trochanter ; + 0.6% au poignet (p < 0.0002). La réduction des marqueurs osseux était plus importante sous dénosumab que sous alendronate. La tolérance des deux traitements était comparable.

■ **Les AC anti-sclérostine : l'espoir d'un nouveau traitement anabolisant**

La sclérostine, une protéine sécrétée par les ostéocytes codée par le gène SOST, inhibe la formation osseuse en se liant à la Lrp 5 et en bloquant la voie de signalisation Wnt / Lrp5. L'injection d'AC anti-sclérostine favorise la formation osseuse, augmente la DMO et les marqueurs de l'ostéoformation ⁽²⁷⁾.

■ **Les inhibiteurs de la cathepsine K : pour demain ... ou après demain ?**

La cathepsine K, la plus abondante des cystéines protéases exprimées dans l'ostéoclaste, semble jouer un rôle essentiel dans la dégradation de la matrice osseuse au cours de la résorption osseuse. L'odanacatib, un inhibiteur de la cathepsine K, administrée chez 399 femmes ménopausées versus placebo, augmente la DMO, de 4.8% au rachis lombaire et de 2.4% au col fémoral vs +0.15% et -1.2% sous placebo et réduit significativement les marqueurs de la résorption osseuse ⁽²⁶⁾.

● ● ● ● ● A noter : les recommandations des experts pour l'enregistrement des traitements

Dans l'ostéoporose post-ménopausique ⁽²⁹⁾

Dans l'ostéoporose cortico-induite ⁽³⁰⁾

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Richards JB, Riveneira F, Inouye M, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet* 2008;371:1505-12.
2. Stykarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. Multiple Genetic Loci for Bone Mineral Density and Fractures. *N Engl J Med* 2008; 358(22):2355-65.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19(4):385-97.
4. Farley JF, Blalock SJ, Cline RR. Effect of the women's health initiative on prescription anti-osteoporosis medication utilization. *Osteoporos Int* 2008 (on line, 29 mars).
5. Huot L, Couris CM, Tainturier V, et al. Trends in HRT and anti-osteoporosis medication prescribing in a European population after the WHI study. *Osteoporos Int* 2008; 19(7):1047-1054.
6. Islam S, Liu Q, Chines A, et al. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005. *Menopause* 2008 (in press).
7. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6.
8. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 246-9.
9. Bishoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, et al. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008
10. Burshell AL, Song AL, Dowsett SA, et al. Relationship between bone mass, invasive breast cancer incidence and raloxifene therapy in postmenopausal women with low bone mass or osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(3):807-13.
11. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of Bazedoxifene in Reducing New Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From a 3-Year, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Clinical Trial*. *J Bone Miner Res* 2008 (29 juillet).
12. Eastell R, Reid D, Vukicevic S, et al. The Effects of Lasofoxifene on Bone Turnover Markers: the PEARL Trial. Abstract 1287
13. Bolognese M, Krege J, Utian W, et al. Arzoxifene in Postmenopausal Women with Normal or Low Bone Mass. 2008; SA 421.
14. Black DM, Delmas PD, Eastell E, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1809-22.
15. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1): 237-45.
16. Delmas PD, Benhamou CL, Man Z et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos Int* (2008) 19:1039-1045;
17. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008; 28(5): 667-77.
18. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168(8): 826-31.
19. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 12; 336: 813-6.
20. Reginster J-Y, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58(6): 1687-95.
21. Cooper C. Long term protection with strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2008; 19 (Suppl 1): 5-27.
22. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of Prior Antiresorptive Therapy on the Bone Mineral Density Response to Two Years of Teriparatide Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3): 852-60.
23. Adami S, San Martin J, Munoz-Torres M, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 87-94
24. Deal C, Tuthill K, Kriegman A. Zoledronic Acid Prevents Accelerated Bone Loss after Discontinuation of Teriparatide. M365
25. Cummings SR, McCung MS, Christiansen C, et al. A Phase III study of the effects of Denosumab on vertebral, nonvertebral and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM Trial. *J Bone Miner Res* 2008; Abstract 1286 (S80).
26. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res* 2008 (3 septembre)
27. Padhi D, Stouch B, Jang G, et al. Effects of anti-sclerostin monoclonal antibody in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19 (Suppl 1): S19 (OC 35).
28. Papapoulos S, McClung M, Bone H, et al. A randomised double-blind placebo controlled study of odanacatib (MK-822) in the treatment of postmenopausal women with low-BMD: 18 months results. *Osteoporos Int* 2008; 19 (Suppl 1): S25 (OC46).
29. Stuart L Silverman, et al. for the Consensus Panel of the ASBMR, ISCD, and NOF. Recommendations for the Clinical Evaluation of Agents for Treatment of Osteoporosis. *JBMR* 2008; 23: 159-65.
30. Compston J, Reid DM, Boisdrin J, et al. Recommendations for the registration of agents for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update from the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. *Osteoporos Int* 2008; 19(9):1247-50.

Focus sur la tolérance gastro-intestinale de la nabumétone

PASCAL HILLIQUIN

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

Cet article rappelle les mécanismes locaux ou systémiques intervenant dans la toxicité digestive des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les propriétés physicochimiques des AINS et leurs profils pharmacologiques permettent d'expliquer des différences de tolérance digestive entre les molécules.

La nabumétone est un AINS non sélectif ayant démontré son efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et l'arthrose, avec une incidence plus faible d'évènements digestifs par rapport aux AINS classiques.

Toxicité digestive des AINS

La toxicité digestive haute des AINS résulte de mécanismes multiples, incluant des effets topiques directs et indirects de ces molécules sur la muqueuse gastrique, et les conséquences de l'inhibition locale et systémique de la synthèse des prostaglandines.

L'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX-1) induite par les AINS conventionnels, non sélectifs de la COX-2, participe aux altérations de la muqueuse gastrique ; cet effet s'exerce d'une part localement, au cours de la progression digestive des molécules, et d'autre part

par voie systémique, lorsqu'elles atteignent la paroi digestive par la circulation sanguine.

La plupart des AINS sont de nature acide, ce qui favorise leur accumulation dans les cellules épithéliales gastriques. En conséquence ces AINS exercent une action sur le cytosquelette des cellules pariétales conduisant à une augmentation de la perméabilité de la muqueuse digestive. A ceci s'ajouterait une interaction avec les phospholipides de surface des cellules pariétales conduisant à des altérations de la couche superficielle protectrice de l'estomac, constituée de mucus et de bicarbonate, cette couche exerçant un effet protecteur vis-à-vis des agressions acides. Ces modifications des couches superficielles favorisent l'action d'ions hydrogène et d'enzymes protéolytiques, à l'origine de la formation d'érosions et d'ulcérations. L'altération de la muqueuse la rend également plus vulnérable vis-à-vis de l'agression par des enzymes digestives, les acides biliaires et pancréatiques et les toxines bactériennes.

La plupart des AINS subissent plusieurs passages digestifs au cours du cycle entéro-hépatique, favorisant à nouveau les contacts avec la muqueuse duodénale voire gastrique en cas de reflux duodéno-gastrique.

Propriétés de la nabumétone

La nabumétone est un AINS non acide, ce qui limite sa capacité à s'accumuler dans les cellules épithéliales gastriques. La nabumétone est une pro-drogue inactive. Elle est absorbée dans l'intestin grêle et devient active après sa transformation hépatique en acide 6-méthoxy-2-naphthylacétique (6-MNA). La nabumétone est fortement liée à l'albumine plasmatique ; elle n'est pas excrétée par la bile, et est éliminée par les reins sous forme conjuguée ou déméthylée. L'absence de cycle entéro-hépatique limite ainsi les risques liés à des contacts digestifs répétés.

Le fait que la nabumétone soit une pro-drogue non acide et que son métabolite actif, (le 6-MNA) n'ait pas d'excrétion biliaire, suggère que la voie systémique est la seule par laquelle la nabumétone puisse exercer une toxicité digestive. L'inhibition de la COX-2 rend compte de l'effet anti-inflammatoire des AINS alors que celle de la COX-1 est en rapport avec leur toxicité gastrique. Des expériences sur sang total ont montré que le 6-MNA inhibe de manière équivalente la COX-1 et la COX-2.



Tolérance de la nabumétone

L'efficacité de la nabumétone sur la douleur est semblable à celle obtenue avec d'autres AINS dans l'arthrose et la PR.

■ Tolérance digestive

Des études comparatives avec d'autres AINS classiques sont en faveur d'une meilleure tolérance digestive. Ainsi des études de 4 à 12 semaines réalisées dans l'arthrose et la PR ont révélé sous nabumétone 1 à 2 g/jour une incidence plus faible d'évènements indésirables digestifs totaux, d'effets indésirables digestifs graves de la sphère haute, de douleurs abdominales et d'arrêts de traitement pour toxicité digestive par rapport au diclofénac à libération prolongée et au naproxène.

> Une étude de 12 semaines, incluant plus de 4.000 patients, comparant la nabumétone au diclofénac, au naproxène, au piroxicam et à l'ibuprofène a montré que l'incidence des douleurs abdominales et des gastrites symptomatiques était plus faible sous nabumétone que sous diclofénac.

> Des études endoscopiques ayant comparé la nabumétone à l'ibuprofène, au diclofénac LP et au naproxène ont également montré une incidence plus faible d'ulcères endoscopiques sous nabumétone.

> Les données provenant de 8 essais contrôlés post-AMM, randomisés, ont permis de comparer 4471 patients recevant la nabumétone et 2261 patients recevant d'autres AINS classiques ; la fréquence cumulée des ulcères et de leurs complications – perforations, hémorragies digestives – était plus basse sous nabumétone (0,03% ; IC 95% 0,0 – 0,08) que sous diclofénac, ibuprofène, naproxène, piroxicam ou indométacine (1,4% ; IC 95% : 0,5 – 2,4).

> Une autre analyse a été faite en 1999 à partir des études cliniques incluses dans la demande d'enregistrement de la nabumétone aux USA ; les données concernaient 1677 patients atteints de PR ou d'arthrose, et correspondaient à une exposition à la nabumétone de 4033 patients-années. Dix sept patients sous nabumétone ont développé un ulcère, ¼ d'entre eux étant compliqués.

Le taux d'incidence cumulée à 6 ans a été calculé à 2,35% (IC 95% : 1,1 – 3,6) et l'incidence des ulcères pour une exposition de 100 patients années évaluée à 0,42% (0,3 – 0,6).

> Une méta-analyse de 8 essais comparatifs, sans étude endoscopique, montre que l'incidence des évènements digestifs d'une part, et des ulcères et de leurs complications d'autre part, est significativement plus faible sous nabumétone par rapport aux AINS comparateurs : 25,3 *versus* 28,2% ($p=0,007$) ; et 0,062 *versus* 0,916 ($p<0,0001$) respectivement ; le risque d'ulcères, d'hémorragies et de perforations est ainsi apparu 35,5 fois plus bas sous nabumétone par rapport aux AINS comparateurs.

> L'analyse poolée de 4 essais avec endoscopie a montré la survenue de complications digestives chez 2,6% des patients sous nabumétone et chez 21% des patients traités par AINS comparateurs, indiquant un risque 10 fois plus faible sous nabumétone. Les hospitalisations en rapport avec le traitement étaient 4 fois moins fréquentes avec la nabumétone.

> Par ailleurs, deux essais randomisés de 6 mois comparant la nabumétone (1500 – 2000 mg/j) au diclofénac à libération prolongée et au piroxicam ont montré que le risque d'ulcère ou d'hémorragie digestive était significativement plus faible sous nabumétone (1,1 *versus* 4,3%).

> Des études observationnelles ont permis de confirmer la bonne tolérance digestive haute de la nabumétone comparativement à des AINS classiques.

Une étude a comparé 52.293 patients âgés de plus de 50 ans traités par AINS entre janvier 1989 et décembre 1991 avec 73.792 sujets témoins n'ayant pas reçu d'AINS au cours de cette période. Le risque d'effet secondaire digestif haut était 4 fois plus fréquent sous AINS par rapport aux témoins ; parmi 13 molécules testées, la nabumétone était l'AINS le mieux toléré.

L'étude ARAMIS a évalué les taux d'hospitalisation pour complication GI et de décès liés à un évènement digestif chez des patients traités par AINS pour une PR ou une arthrose. Les données provenant de 3883 patients ayant une PR révèle une incidence annuelle d'hospitalisation de 1,31% chez les patients sous AINS et de 0,19% chez les patients n'en recevant pas ; les taux annuels étant respectivement de 0,73 et 0,29% pour les 1283 patients arthrosiques.

Dans ces deux études observationnelles, la nabumétone est apparue comme l'AINS le mieux toléré.

> Les études réalisées chez les sujets âgés, considérés comme étant à haut risque de complications digestives, ne révèlent pas de risque accru lié à l'utilisation de la nabumétone.

> Une étude endoscopique ayant inclus 171 sujets arthrosiques âgés d'au moins 60 ans montre que la nabumétone confère un risque d'ulcère inférieur à celui de l'ibuprofène seul et équivalent à celui de l'ibuprofène associé au misoprostol.

> Trois essais randomisés réalisés dans l'arthrose montrent que la nabumétone a une tolérance digestive comparable à celle du rofécoxib.

Autres aspects de la tolérance

Les coxibs sont associés à un risque accru de complications cardiovasculaires, en particulier de thromboses artérielles. Les études épidémiologiques ayant permis d'évaluer la nabumétone n'ont pas montré de risque accru d'infarctus du myocarde ou de mort subite.

L'incidence des oedèmes observés avec la nabumétone est comprise entre 0 et 1,7% et n'est pas différente de celle rapportée avec d'autres AINS classiques au cours des études cliniques.

Une élévation modérée de la pression artérielle, de l'ordre de quelques mm, a été signalée sous nabumétone, sans traduction clinique significative.

Au cours des essais thérapeutiques, l'incidence de l'élévation des transaminases était inférieure ou égale à 1%,

y compris chez les sujets âgés. Durant les 7 premières années de sa commercialisation, les taux d'effets secondaires hépatiques et de complications hépatiques graves étaient respectivement de 3,4 et 1,3 par million de prescriptions de nabumétone, inférieurs à ceux rapportés avec le diclofénac (respectivement 13,6 - 4,3) et du même ordre que ceux observés avec le naproxène (1,8 - 2,9) et le piroxicam (0,2 - 1,2).

Conclusion

Les propriétés chimiques et pharmacologiques de la nabumétone permettent d'expliquer la moindre survenue d'événements indésirables gastro-intestinaux graves.

Les différentes études comparatives et enfin les études observationnelles montrent une meilleure tolérance gastro-intestinale de la nabumétone, administrée aux doses thérapeutiques de 1 à 2 grammes par jour, par rapport aux AINS classiques.

A partir des données disponibles recueillies sur plus de 25 ans au plan international, il est intéressant de noter que le profil favorable de tolérance digestive de la nabumétone s'accompagne d'un profil de tolérance cardio-vasculaire sans problème majeur et d'une absence de risque particulier de néphrotoxicité ou d'hépatotoxicité. ■

*SAFETY OF THE NONSELECTIVE NSAID NABUMETONE
FOCUS ON GASTROINTESTINAL TOLERABILITY
BANNWARTH B., DRUG SAFETY 2008; 31:485-505.*

Conflits d'intérêts : aucun

RENCONTRES . . .



Qualiprat : cycle national de FMC pour les rhumatologues libéraux

Le Collège Français des Médecins Rhumatologues (CFMR), en partenariat avec l'Institut Français de la Démarche Qualité en Santé (IFDQS), met en place une action très ambitieuse de FMC et d'EPP, qui a pour nom: **Cycle Qualiprat pour les rhumatologues libéraux**, avec le soutien institutionnel des **Laboratoires Expanscience**.

L'objectif principal de ce projet est la sensibilisation des Rhumatologues à la Démarche Qualité comme préalable souhaitable à la mise en place ultérieure d'une EPP bien comprise et donc efficace. Cette phase préalable de FMC, doit reposer sur une méthodologie indiscutable et être réalisable dans les meilleures conditions.

Deux thèmes ont été retenus pour le déroulement de chaque soirée : la gonarthrose et la lombalgie commune évoluant depuis plus d'un mois.

Les groupes de pilotage et de travail nommés par le CFMR vont élaborer une liste d'indicateurs de pratique après une revue de la littérature sur les deux thèmes définis ci-dessus. Ces indicateurs seront testés par les rhumatologues libéraux dans différentes régions dans le cadre d'une réunion appelée Cercle Qualiprat. A partir du retour du terrain, ces indicateurs seront remaniés et à nouveau testés avant validation définitive. Une fois validés, ils serviront d'outils (appelés pratiques) pour réaliser par la suite des évaluations des pratiques professionnelles.

*D'après un communiqué de presse du CFMR
Dr M. Maravic, Coordinatrice Scientifique Nationale du projet Qualiprat*

L'étude ELZA confirme l'engagement continu des Laboratoires Grünenthal

Il s'agit de données épidémiologiques d'efficacité et de tolérance de l'association fixe paracétamol (325 mg) tramadol (37,5 mg) (Zaldiar®) dans le traitement des douleurs modérées à intenses, en pratique de ville.

Cette **vaste étude observationnelle et prospective** a inclus 5 495 patients et a été présentée par le Dr A. Serrie (Lariboisière) lors d'une conférence de presse. Zaldiar® a été prescrit en première intention chez 37,6 % des patients et, dans les autres cas, après un échec thérapeutique, essentiellement après la prise de paracétamol ou d'antalgiques de pallier II à type de dextropropoxyphène. Cette étude confirme l'efficacité de Zaldiar® sur l'intensité de la douleur ainsi que sur son soulagement, la qualité du sommeil et la satisfaction des patients et ce, quelles qu'aient été l'étiologie ou la durée de la pathologie causale. Zaldiar® a été bien toléré dans le groupe des patients âgés de plus de 60 ans, qui représentent 31,7 % de la population, y compris dans le sous-groupe de ceux âgés de plus de 75 ans. Seuls 230 patients de l'étude (4,2 %) ont déclaré au moins un événement indésirable. Il s'agissait de ceux connus et attendus avec cette association.

D'après une conférence de presse de Grünenthal



**Bonviva®
(ibandronate),
1 seul comprimé,
1 seule fois par mois – deux ans déjà !**



A l'occasion du 21^{ème} Congrès de la SFR, Roche et GSK ont fait le point sur **les 2 premières années de mise à disposition de Bonviva® (ibandronate)**. Aujourd'hui plus de 214 000 patientes (Source *Thales Cumul Mobile Annuel 2008*) ont déjà pu bénéficier de ce traitement.

Avec une AMM obtenue en septembre 2005, Bonviva® 150 mg, est le premier traitement de l'ostéoporose post-ménopausique en 1 seul comprimé pelliculé, 1 seule fois par mois à notre disposition.

En octobre 2007, Roche et GSK ont poursuivi l'innovation avec Bonviva® 3 mg solution injectable en seringue pré-remplie, premier bisphosphonate injectable dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (une injection IV directe, 1 fois tous les 3 mois).

Bonviva® 150 mg 1 seul comprimé, 1 seule fois par mois et Bonviva® 3 mg constituent aujourd'hui une gamme de traitement, oral + IV simple et efficace dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Bonviva® est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à risque augmenté de fracture. Une réduction du risque de fractures vertébrales a été démontrée. L'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

D'après une conférence de presse de Roche/GSK



**Lancement de l'étude DUO
(Décision ThérapeUtique et
polyarthrite rhumatOïde)**



A l'occasion de la SFR, **Roche et Chugai** ont annoncé le lancement de **l'étude DUO**, étude épidémiologique descriptive de la décision thérapeutique pour la PR, selon les critères des médecins et avis des patients.

L'objectif principal de ce travail est de décrire en situation réelle le poids respectif des critères intervenant dans la décision thérapeutique du médecin, chez des patients atteints de PR : critères cliniques, biologiques, radiographiques, critères exprimés par les patients soit dans des questionnaires soit au cours de l'examen clinique.

Une consultation habituelle sera faite par le médecin. Au cours de cette consultation, les patients répondront à 4 auto-questionnaires : RAID, HAQ simplifié, EVA activité globale de la maladie, et PASS, questionnaires qui permettront de préciser l'avis du patient sur le retentissement de la PR sur sa vie quotidienne.

L'étude DUO débutera en Février 2009 et sera pilotée par un Comité Scientifique représenté par le Pr Maxime Dougados (Cochin, Paris), le Dr Henri Nataf (Mantes la Jolie) et par le Dr Bruno Falissard (INSERM U669, PSIGIAM, Paris); elle portera sur 1000 patients atteints de PR depuis au moins 6 mois. 320 rhumatologues participeront à l'étude. Les résultats sont attendus pour fin 2009 / début 2010.

Aujourd'hui **les portefeuilles de produits Roche et Chugai présentent un fort potentiel de synergie**, notamment en oncologie, rhumatologie et insuffisance rénale. C'est en rhumatologie que s'exprime particulièrement l'expertise Chugai, point de départ d'un large programme de développement clinique dans la PR, mené par Roche et Chugai. Une alliance qui va permettre prochainement la mise à disposition d'une **nouvelle alternative thérapeutique dans la PR**.

D'après une conférence de presse de Roche et Chugai



**Aclasta®, traitement annuel de l'ostéoporose post-ménopausique,
obtient une modification de son RCP suite aux résultats de l'étude Horizon RFT
et une nouvelle indication dans l'ostéoporose masculine**

Cette modification de RCP prend en compte les dernières données cliniques de **l'étude Horizon RFT** montrant une réduction de 35 % du risque de nouvelle fracture clinique chez les patients traités par l'acide zolédronique 5 mg après fracture de hanche.

Aclasta® est le seul traitement contre l'ostéoporose avec lequel on a observé une diminution de 28% de la mortalité (tolérance de l'étude Horizon RFT) chez les patients traités par Aclasta® après fracture de hanche.

Sa nouvelle indication dans l'ostéoporose masculine met l'accent sur la nécessité de prise en charge de cette population, qui touche 6 % des hommes de plus de 50 ans et devrait augmenter de 50 % dans les 15 prochaines années. Cette indication est non remboursée à ce jour (demande d'admission à l'étude).

Rappelons que **la perfusion d'Aclasta® en 15 à 20 minutes s'accompagne de certaines recommandations préalables** : bilan vitamino-calcique et correction préalable de toute carence ; bilan buccodentaire suivi de soins dentaires si nécessaire ; apport adapté en calcium et vitamine D simultanément à l'administration du médicament ; hydratation correcte du patient au moment de la perfusion.

En revanche, aucune contrainte n'est imposée quant à l'alimentation le jour de la perfusion ; en outre, sa fréquence annuelle devrait favoriser la prise en charge des patients et contribuer ainsi à la diminution de l'incidence des fractures ostéoporotiques dans la population française.

Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. For the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Eng J Med. 2007 ; 537 : 1799-1809.

D'après une conférence de presse de Novartis

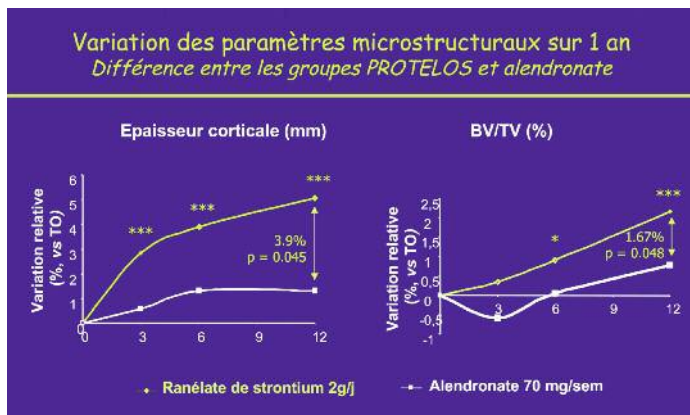
Le ranélate de strontium (Protelos®) plus efficace que l'alendronate sur la microstructure osseuse

L'étude coordonnée par le Professeur Rizzoli (Hôpital universitaire de Genève, Suisse) a pour la 1^{ère} fois, comparé les effets sur la microstructure osseuse du ranélate de strontium par rapport à l'alendronate chez des femmes ménopausées ostéoporotiques par HR-pQCT (la *High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography*). Cette technique, parfaitement validée^(1,2) aujourd'hui, permet d'obtenir des images tridimensionnelles de la microstructure d'os périphériques (tibia ou radius distaux par exemple). On peut parler de « biopsies virtuelles ». Les résultats préliminaires à 1 an, de cette étude prévue sur 2 ans, ont été récemment publiés⁽³⁾ et viennent d'être présentés lors du congrès de la SFR⁽⁴⁾.

L'étude a été conduite dans 4 pays (8 centres dont 3 en France) sur 88 femmes de plus de 50 ans, ménopausées ostéoporotiques et traitées pendant 2 ans par ranélate de strontium 2g/jour ou alendronate 70 mg/semaine. La microstructure du tibia distal a été mesurée par HR-pQCT (Scanco Medical AG, Suisse) à l'inclusion et après 3, 6, 12, 18 et 24 mois de traitement.

Le ranélate de strontium démontre, dès le 3^{ème} mois, sa supériorité par rapport à l'alendronate sur la microstructure osseuse, tant sur ses composantes trabéculaires, (augmentation de la masse osseuse) que corticales (augmentation de l'épaisseur) chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. Ces résultats sont à mettre

en perspective avec l'efficacité du ranélate de strontium largement démontrée dans les études pivots SOTI⁽⁵⁾ et TROPOS conduites sur un total de près de 7 000 patientes. Cette efficacité est retrouvée tant sur les sites à prédominance trabéculaire que ceux à prédominance corticale (en particulier la hanche) et cela précocement^(5,6) et à long terme⁽⁷⁾ (sur 5 ans). Plus récemment, les résultats⁽⁸⁾ issus de l'extension des études SOTI et TROPOS sont en faveur d'un maintien de cette efficacité vertébrale et non vertébrale jusqu'à 8 ans.



Références bibliographiques :

1. Buie et al. *Bone*, 2007 ; 41 : 505-515.
2. Boutrouy et al. *JCEM*, 2005 ; 90 : 6508-6515.
3. Rizzoli et al. *Osteoporos Int*, 2009 ; 20(1) : 165-166.
4. Rizzoli et al. *Revue du Rhumatisme*, 2008 ; 75(10-11) Ma. 151 : 1127.
5. Meunier et al. *NEJM*, 2004 ; 350 : 459-468.
6. Reginster et al. *JCEM*, 2005 ; 90 : 2816-2822.
7. Reginster et al. *Arthritis & Rheumastim*, 2008 ; 58 : 1687-1695.
8. Reginster et al. *Osteoporos Int*, 2008 ; 19 (suppl 1) : P311.

D'après un communiqué de presse de Servier Médical



Bristol-Myers Squibb

Abatacept (Orencia®) pourrait retarder la progression vers une PR avérée chez certains patients atteints d'une AI inflammatoire

Une étude réalisée sur 12 mois et 24 mois et présentée lors du Congrès de la SFR montre que, comparativement au placebo, l'**abatacept (Orencia®)** pourrait retarder la progression vers une PR avérée chez des patients atteints d'une arthrite indifférenciée inflammatoire (AI). Cet effet de l'abatacept s'est maintenu pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, suggérant un effet rémanent après l'arrêt du traitement.

Il s'agissait d'une étude exploratoire de phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, qui se déroulait dans 2 bras parallèles sur 12 mois pour le critère principal (proportion de patients ayant développé une PR, selon les critères ACR) et sur 24 mois pour les critères secondaires (incluant IRM et radiographies). Les patients ayant une AI avec synovite clinique symptomatique touchant au moins 2 articulations et présentant les marqueurs anti-CCP2+ ont été randomisés 1 : 1 à l'abatacept ou placebo pour 6 mois, puis le traitement était stoppé. Les AINS et de faibles doses stables de corticoïdes étaient autorisés mais pas les DMARDs.

Les résultats, sur les 50 patients évaluable, montrent qu'à un an, 12 patients sur 26 (46 %) traités par l'abatacept avaient développé une PR contre 16 patients sur 24 (67 %) dans le groupe placebo. La différence est de **20,5 %** (IC95 % - 7,8 to +47,4).

D'après un communiqué de presse de BMS

Enquête « EVIDANCE » : forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D en cas d'ostéoporose



Menée d'avril 2007 à février 2008 auprès de 1066 MG et 254 rhumatologues français par **les Laboratoires MSD**, l'**enquête épidémiologique observationnelle EVIDANCE** devait permettre d'évaluer le risque d'insuffisance en vitamine D chez des femmes ostéoporotiques et préciser de manière transversale et rétrospective les facteurs de risques d'une insuffisance en vitamine D. Au terme de l'étude, le constat est sans appel : 75 % des 2700 femmes ostéoporotiques examinées présentaient une carence en vitamine D.

Cette enquête EVIDANCE, présentée lors du Congrès de la SFR, a souligné l'intérêt d'identifier les facteurs de risque de l'insuffisance en vitamine D afin de mieux la dépister et de supplémer plus efficacement ces patientes ostéoporotiques.

D'après une conférence de presse de MSD