

RéfleXions

R h u m a t o l o g i q u e s

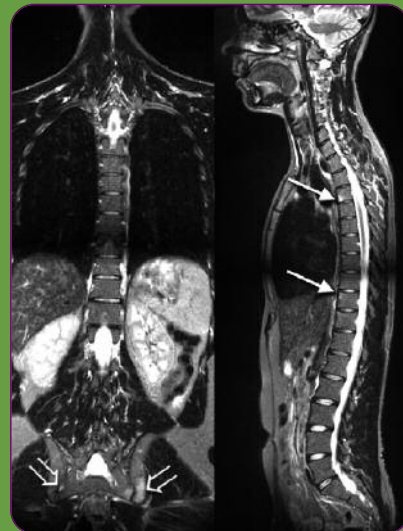
116

Tome 13
février
2009

- ◆ **Pathologie osseuse**
Effets des agents anaboliques osseux sur l'ultrastructure
- ◆ **Médecine Légale**
Maladies professionnelles en rhumatologie
- ◆ **Revue de presse**
Douleur
- ◆ **Actualités thérapeutiques**
SFR 2008

Dossier

Evaluation des spondylarthropathies



Coordination scientifique :
Eric Toussirot

4
Crédits
FMC
par an

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
P. DELMAS, Lyon	J. F. MAILLEFERT, Dijon
M. DOUGADOS, Paris	C. MARCELLI, Caen
B. DUQUESNOY, Lille	P. NETTER, Nancy
L. EULLER-ZIEGLER, Nice	X. PHELIP, Grenoble
F. EULRY, Paris	J. POUREL, Vandœuvre les Nancy
R. GHOZLAN, Paris	M. REVEL, Paris
A. KAHAN, Paris	A. SARAUX, Brest
J. L. KUNTZ, Strasbourg	D. WENDLING, Besançon
JD. LAREDO, Paris	

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	Jérémy 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
Assistante Commerciale : Marie Ange MONCUY
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.

SOMMAIRE

- 52** Edito - Evaluation des spondylarthropathies.
Des outils au quotidien pour le clinicien ————— *Éric Toussirot*

DOSSIER

EVALUATION DES SPONDYLARTHROPATHIES

- 57** Critères diagnostiques et de classification — *Samira Rostom, Laure Gossec*
- 64** Evaluation clinique des spondylarthropathies — *V. Farrenq, P. Claudepierre*
- 68** L'imagerie des spondylarthropathies ————— *Frédérique Gandjbakhch*
- 75** Evaluation de la réponse thérapeutique ————— *Éric Toussirot*

PATHOLOGIE OSSEUSE

- 80** Effets des agents anaboliques osseux sur l'ultrastructure — *Bernard Cortet*

KIOSQUE

- 86** Douleur ————— *Eric Thomas*

CONGRÈS SFR

- 89** Ostéoporose post-ménopausique : nouvelles considérations — *Pascal Hilliquin*
- 91** Mieux comprendre la goutte en 2009 ————— *Vera Lemaire*

MÉDECINE LÉGALE

- 93** Maladies professionnelles en rhumatologie ————— *Luc Beranek*

95 AGENDA, RENCONTRES...

54,92 ABONNEMENT

Avec l'arrivée des anti-TNF α , la prise en charge des spondylarthropathies s'est considérablement modifiée ces dix dernières années. Du fait de ce progrès thérapeutique, des avancées ont vu le jour dans différents domaines de ces affections, que ce soit du point de vue de la précocité du diagnostic, de l'exploration par l'imagerie ou dans l'évaluation clinique et de la réponse aux traitements.

Evaluation des spondylarthropathies. Des outils au quotidien pour le clinicien

Les spondylarthropathies, groupe hétérogène de pathologies, souffrent d'un retard dans leur diagnostic, notamment pour les formes axiales. Ce délai diagnostique et par conséquent de prise en charge de la maladie, est expliqué par l'absence de critères prévus pour identifier les patients présentant une

forme débutante de la maladie. Samira Rostom et Laure Gossec rappellent les systèmes de critères disponibles à l'heure actuelle, c'est à dire les critères de classification, prévus pour classer et sélectionner les malades dans les essais thérapeutiques. Le diagnostic de forme axiale de la maladie, avant les signes spécifiques (notamment radiologiques), est désormais aidé par l'algorithme de Berlin et les critères de Rudwaleit pour un diagnostic plus précoce⁽¹⁾.

L'évaluation clinique des patients est nécessaire pour une meilleure prise en charge et aider à la décision thérapeutique. Les domaines d'évaluation de la maladie et les outils à notre disposition sont revus par Valérie Farrenq et Pascal Claudepierre. Dans notre pratique actuelle, c'est le BASDAI qui s'est imposé pour apprécier l'activité de la maladie avec son défaut d'être purement subjectif, sans prise en compte d'éléments objectifs comme le domaine de l'inflammation biologique. Le groupe d'experts internationaux de l'ASAS a donc mis au point un nouvel outil d'évaluation de l'activité de la spondylarthrite ankylosante, le score ASDAS, qui semble prometteur et s'imposera certainement dans notre pratique sous peu⁽²⁾.

L'utilisation de l'imagerie dans les spondylarthropathies a connu une évolution très importante et c'est notamment le cas avec l'IRM. Cette technique d'imagerie s'est en effet imposée pour la reconnaissance précoce des formes débutantes de la maladie en mettant en évidence sur les séquences appropriées les (hyper)-signaux de nature inflammatoire que ce soit au niveau des sacro-iliaques ou du rachis. L'IRM permet également d'apprécier l'évolution de l'inflammation sous traitement anti-TNF α . Le couple IRM-antigène de prédisposition génétique (HLA B27) fait d'ailleurs partie des critères de diagnostic précoce de spondylarthropathie axiale de Rudwaleit, et leur association (atteinte sacro-iliaque étendue en IRM et présence du HLA B27) permet de prédire l'évolution vers une spondylarthrite ankylosante, selon des données récentes⁽³⁾. Frédérique Gandjbakhch fait le point sur l'apport des différentes techniques d'imagerie pour explorer les spondylarthropathies, en insistant sur l'IRM et l'échographie.

Enfin, l'évaluation des spondylarthropathies doit également envisager les critères de réponse thérapeutique. Les nouveaux traitements sont très efficaces mais leur indication, initiation et poursuite ou arrêt reposent sur des critères prédéfinis. Si les critères de l'ASAS ne semblent pas très maniables au quotidien⁽⁴⁾, la variation du score BASDAI est simple à apprécier sous traitement, en attendant que le groupe de l'ASAS définisse d'autres paramètres de jugement de la réponse avec notamment le nouvel outil d'évaluation, le score ASDAS.

L'évaluation des spondylarthropathies comporte donc plusieurs domaines et outils dont certains se sont imposés dans notre pratique. Ils sont rappelés ici dans ce dossier thématique (Figure 1). D'autres ne sont pas abordés (scores radiologiques, score de l'atteinte enthésopathique, qualité de vie...), car moins adaptés pour une évaluation au quotidien de nos patients.

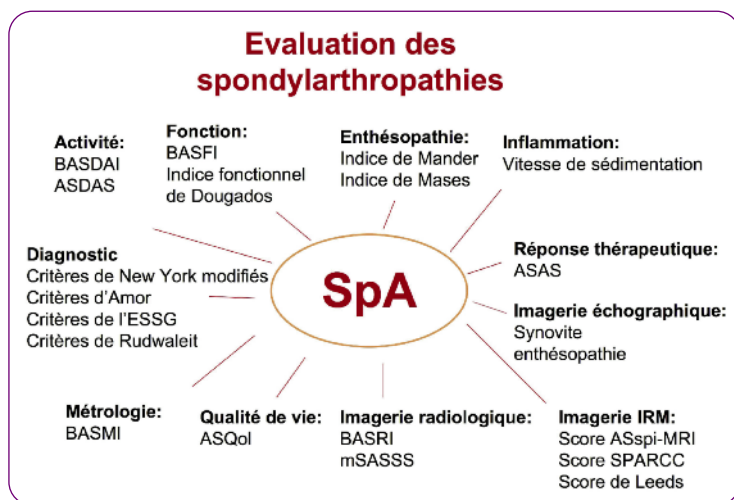


Figure 1 : Evaluation des spondylarthropathies

BASDAI :	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
ASDAS :	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASFI :	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
ASAS :	Assessment in Ankylosing Spondylitis
BASMI :	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
ASQoL :	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
BASRI :	Bath Ankylosing Radiologic Index
MSASSS :	modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
ASspi-MRI :	Ankylosing Spondylitis-spine-Magnetic Resonance Imaging
SPARCC :	SpondylARthritis Research Consortium of Canada

Figure 2 : Les différents indices et critères utilisés.

1- Rudwaleit M, Van der Heijde DM, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondylarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 535-43.

2- Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score ASDAS in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; Jul 14 [Epub ahead of print].

3- Bennett AN, McConagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3413-8.

4- Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1876-86.

Bulletin d'abonnement

RéfleXions Rhumatologiques

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

▶ Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

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

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

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

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 63 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 100 €

Nom : Prénom :

Adresse :

.....

Email :

Règlement : Chèque à l'ordre de JBH Santé
 Carte bancaire (VISA exclusivement)

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

Cryptogramme : | | | | | Date d'expiration : | | | | |

Signature :

Auto-évaluation

EVALUATION DES SPONDYLARTHROPATHIES

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...
mais aussi à la fin du dossier, avec réponses et commentaires, aujourd'hui en page 79

1 Quels sont parmi ces critères ceux qui se réfèrent au concept de spondylarthropathie ?

- a. Critères de Berlin
- b. Critères d'Amor
- c. Critères de New York

2 Quel est l'élément biologique qui rentre en compte pour le diagnostic de spondylarthropathie axiale pré-radiologique dans les critères de Berlin ?

- a. CRP
- b. HLA B27
- c. HLA B44

3 Concernant l'indice BASDAI, laquelle (ou lesquelles) des propositions suivantes est /sont exacte(s) ?

- a. Est un indice d'activité de la maladie
- b. Est difficile d'utilisation en pratique quotidienne
- c. A pour défaut de ne pas évaluer les enthèses
- d. Comporte des éléments métriques
- e. Est un indice fonctionnel de la maladie

4 Concernant l'indice ASDAS, laquelle (ou lesquelles) des propositions suivantes est /sont exacte(s) ?

- a. Est un indice d'activité de la maladie
- b. Est plus objectif que le BASDAI
- c. Comporte des données biologiques
- d. Comporte des données iconographiques
- e. Désigne une maladie active lorsqu'il est supérieur à 4/10

5 Vous recevez en consultation un jeune homme âgé de 30 ans présentant des lombalgies d'horaire mixte depuis 2 mois et demi. Il vous rapporte un résultat biologique montrant une recherche positive du HLA B27. Quelle est la proposition exacte ?

- a. Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante peut être porté avec certitude
- b. Vous demandez d'emblée une IRM du rachis dorso-lombaire
- c. La présence du HLA B27 est très spécifique de spondylarthrite ankylosante

- d. Vous recherchez un syndrome inflammatoire biologique (élévation de la VS et de la CRP) car il est constant dans le cadre des spondylarthrites ankylosantes
- e. Aucune des propositions précédentes n'est vraie

6 Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) est /sont exacte(s) ?

- a. Le scanner des sacro-iliaques est l'examen d'imagerie le plus précoce pour mettre en évidence des signes de sacro-iliite alors que les radiographies osseuses sont normales
- b. La scintigraphie osseuse est intéressante pour la recherche de sacro-iliite lorsque les radiographies standard sont normales
- c. L'IRM des sacro-iliaques est l'examen d'imagerie le plus précoce pour mettre en évidence des signes de sacro-iliite alors que les radiographies osseuses sont normales
- d. Lorsque les radiographies standard montrent une sacro-iliite, il n'est pas nécessaire de la confirmer par la réalisation d'une IRM ou d'un TDM

7 Les critères de réponse thérapeutique de l'ASAS :

- a. Évaluent la réponse à n'importe quel traitement donné dans la spondylarthrite ankylosante
- b. Apprécient une variation de 20% de certains domaines d'évaluation de la spondylarthrite ankylosante
- c. Incluent la mesure de la douleur rachidienne
- d. Sont applicables à toutes les spondylarthropathies

8 Selon les recommandations nationales et internationales pour l'utilisation des agents anti-TNF α dans la spondylarthrite ankylosante :

- a. Une amélioration d'au moins 20% du nombre d'articulations gonflées ou douloureuses doit être observée pour poursuivre le traitement anti-TNF α
- b. L'appréciation de la réponse à l'anti-TNF α comporte la mesure du score ASAS20
- c. L'évaluation de la réponse thérapeutique fait référence à la variation du score BASDAI
- d. L'évaluation de la réponse fait appel à la variation du score DAS28.

Critères diagnostiques et de classification

SAMIRA ROSTOM, LAURE GOSSEC

Université Paris Descartes, Faculté de Médecine ;
APHP, Département de Rhumatologie B, Hôpital Cochin, Paris

résumé

Les spondylarthropathies sont un groupe de maladies hétérogènes dont le diagnostic est posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie. Les critères de classification les plus utilisés à visée diagnostique sont les critères d'Amor et les critères de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group). Pour la spondylarthrite ankylosante, les critères les plus utilisés sont ceux de New York modifiés, qui s'appuient sur la présence obligatoire d'une sacro-iliite. Il manque aujourd'hui des critères diagnostiques adaptés aux phases précoces de la spondylarthropathie de forme axiale, en phase pré-radiologique. Les critères proposés récemment par le groupe de Berlin semblent intéressants dans cette optique. L'entrée dans l'arbre diagnostique se fait par une lombalgie inflammatoire. Les critères associent des éléments cliniques et si besoin biologiques (HLA B27) et d'imagerie.

mots-clés

Spondylarthrite
Spondylarthropathie
Critères
Diagnostic
Classification

Les spondylarthropathies constituent un groupe de rhumatismes inflammatoires fréquents et hétérogènes. Leur long délai diagnostique (5 à 11 ans)⁽¹⁾ est dû à plusieurs facteurs : la faible spécificité des signes cliniques, en particulier des lombalgies, le caractère tardif des signes radiographiques, la méconnaissance de la maladie et la sous-estimation de sa prévalence, auxquels il faut ajouter l'absence de critères diagnostiques précoces⁽²⁾. Dans cet article, nous allons discuter les critères utilisés dans les spondylarthropathies et nous intéresser aux critères de spondylarthropathie récente.



Concept de spondylarthropathie et spondylarthrite

Le concept de spondylarthropathies regroupe des entités diverses : la spondylarthrite ankylosante (SPA), le rhumatisme associé aux maladies inflammatoires intestinales (MICI : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, auxquelles se sont ajoutées les spondylarthropathies à début juvénile et les spondylarthropathies indifférenciées.

La SPA est le chef de file des spondylarthropathies et fait référence à l'ankylose rachidienne osseuse qui est tardive. Le diagnostic de SPA repose sur les critères de New York modifiés⁽³⁾ (Tableau 1) qui exigent une sacro-iliite radiologique bilatérale de grade égal ou supérieur à 2 ou unilatérale de grade 3 ou 4.

1) Critères cliniques

Lombalgies avec raideur de plus de 3 mois, améliorées à l'effort mais ne cédant pas au repos
Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal
Limitation de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe

2) Critère radiologique

Sacro-iliite radiologique : bilatérale de grade égal ou supérieur à 2 OU unilatérale de grade 3 ou 4

SPA définie : critère radiologique + au moins 1 critère clinique

SPA probable : présence des 3 critères cliniques OU critère radiologique sans aucun de ces critères cliniques

Tableau 1 : Critères de classification de la SPA. Critères de New York modifiés⁽³⁾.

Items	Points
Signes cliniques	1
1. Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
2. Oligoarthritis asymétrique	2
3. Douleurs fessières sans précision	1
4. Douleurs fessières à bascule	2
5. Doigt ou orteil en saucisse	2
6. Talalgies ou toute autre enthésopathie	2
7. Iritis	2
8. Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'1 mois avant le début d'une arthrite	1
9. Diarrhée moins d'1 mois avant une arthrite	1
10. Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite	2
Signes radiologiques	2
11. Sacro-iliite (stade supérieur à 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale)	3
Terrain génétique	2
12. Présence de l'antigène B27 et/ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'uvéite, d'entéropathie chronique	2
Sensibilité au traitement	2
13. Amélioration en 48h des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48h) des douleurs à leur arrêt	2
Le diagnostic de spondylarthropathie est retenu si la somme des points est égale ou supérieure à 6	

Tableau 2 : Critères de classification des spondylarthropathies. Critères d'Amor⁽⁵⁾.

Actuellement, le terme de spondylarthrite (*spondyloarthritis*) ou spondylarthropathie axiale est de plus en plus utilisé⁽⁴⁾, car il permet de classer des patients sans ankylose et souvent sans sacro-iliite radiographique mais avec une atteinte clinique axiale et éventuellement des signes inflammatoires infra-radiographiques d'atteinte sacro-iliaque ou vertébrale visibles sur l'IRM. En ce sens, la spondylarthrite est une spondylarthropathie avec atteinte axiale, sans que le critère radiographique soit atteint.

▶▶▶▶ A retenir

Le terme de spondylarthrite (*spondyloarthritis*) est de plus en plus utilisé car il permet de classer des patients sans ankylose et souvent sans sacro-iliite radiographique mais avec une atteinte clinique axiale et éventuellement des signes inflammatoires infra-radiographiques



Critères de classification de la spondylarthrite ankylosante

Les critères de New York modifiés (*Tableau 1*)⁽³⁾ sont actuellement utilisés pour la classification des SPA et comme outil

diagnostique. Ils ne permettent de poser un diagnostic de certitude qu'en présence d'une sacro-iliite radiologique bilatérale de grade égal ou supérieur à 2 ou unilatérale de grade 3 ou 4, associée à au moins 1 des critères cliniques suivants : lombalgies inflammatoires (*cf. tableau 1*), limitation des mouvements du rachis lombaire et/ou de l'ampliation thoracique. Lorsqu'on analyse ces critères, il est évident qu'ils ne permettent de reconnaître ni les formes récentes ou frustes de la maladie, ni les formes au carrefour de plusieurs spondylarthropathies (par exemple : lombo-fessalgies et talalgies inflammatoires, sans sacro-iliite radiologique).

▶▶▶▶ A retenir

Les critères de New York modifiés sont les critères de SPA appliqués dans les essais thérapeutiques ; il s'agit de critères de classification qui ne sont satisfaits que tard dans la maladie (présence obligatoire pour le diagnostic d'une sacro-iliite évoluée). Ces critères ne sont pas adaptés pour le diagnostic en pratique quotidienne.



Critères de classification des spondylarthropathies

Les critères de classification des spondylarthropathies possèdent l'avantage d'être moins limitatifs, et se réfèrent au concept de spondylarthropathie plutôt que la classification de la maladie.

Utilisés pour le diagnostic des spondylarthropathies, les critères d'Amor et de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group)^(5, 6) (*Tableaux 2 et 3*) possèdent l'intérêt de permettre de poser le diagnostic des spondylarthropathies indifférenciées. Dans ces 2 modes de critères, le diagnostic est posé sur un faisceau d'éléments.

Pour les critères de l'ESSG, la « porte d'entrée » est soit une lombalgie inflammatoire, soit une arthrite périphérique ; le diagnostic de spondylarthropathie repose sur la présence d'au moins 1 critère majeur et 1 critère mineur.

Les critères d'Amor comportent une liste de signes sans point d'entrée obligatoire. Il s'agit en pratique de rechercher, chez tout patient dont le motif de consultation est l'un des items des critères, l'ensemble des autres items. Le patient est déclaré comme atteint d'une spondylarthropathie si la somme des points est égale ou supérieure à 6.

Ces 2 systèmes de critères sont utiles pour l'aide au diagnostic des spondylarthropathies, sensibles et spécifiques⁽⁷⁾ et moins limitatifs que les critères de New York modifiés ; cependant ce sont des critères de classification et ils ne sont pas adaptés pour le diagnostic précoce. Le clinicien peut faire appel indif-

Rachialgies inflammatoires	Histoire actuelle ou passée de douleur de la région lombaire, dorsale ou cervicale, avec au moins 4 des caractéristiques suivantes : - Début avant l'âge de 45 ans - Début progressif - Améliorées par l'exercice - Associées à une raideur matinale - De durée d'au moins 3 mois.
Synovite	- Arthrite asymétrique ou prédominant aux membres inférieurs, actuelle ou passée.
Histoire familiale	- Présence, chez les parents du premier ou deuxième degré, d'un des items suivants : - Spondylarthrite Ankylosante - Psoriasis - Uvéite antérieure - Arthrite réactionnelle - Entérocolopathie inflammatoire.
Psoriasis	- Psoriasis diagnostiqué par un médecin, actuel ou passé.
Entérocolopathie inflammatoire	- Maladie de Crohn ou rectocolite ulcéro-hémorragique, actuelle ou passée, diagnostiquée par un médecin et confirmée par une exploration radiologique ou endoscopique.
Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois ayant précédé l'arthrite	- Episode de diarrhée, ou d'urétrite ou cervicite non gonococcique, durant le mois ayant précédé l'arthrite.
Douleur de fesse à bascule	- Douleur de fesse alternativement à droite et à gauche, actuelle ou passée.
Enthésopathie	- Douleur ou sensibilité à l'examen, spontanée, du site d'insertion du tendon d'Achille ou de l'aponévrose plantaire, actuelle ou passée.
Sacro-iliite	- Stade 2 à 4 bilatéral ou 3 à 4 unilatéral de l'échelle radiologique suivante : 0 = normal, 1 = possible, 2 = minime, 3 = modéré, 4 = ankylose.
Diagnostic de spondylarthropathie s'il existe au moins : 1 critère majeur + 1 critère mineur	
Critères majeurs	
Douleurs rachidiennes inflammatoires	
Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs	
Critères mineurs	
Antécédent familial de spondylarthropathie	
Psoriasis	
Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë survenue dans le mois précédant l'arthrite	
Entérocolopathie inflammatoire chronique	
Douleurs fessières à bascule	
Enthésopathie	
Sacro-iliite radiologique (stade égal ou supérieur à 2 si bilatérale, stade égal ou supérieur à 3 si unilatérale)	

Tableau 3 : Critères de classification des spondylarthropathies. Critères de l'European Spondylarthropathy Study Group⁽⁶⁾

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Spondylarthrite ankylosante		
Rome	27	99
Calin	38	100
New York	73	98
Modified New York	80	81
Spondylarthropathie		
Amor	91,9	97,9
ESSG	87,1	96,4

Tableau 4 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité des critères de classification existants⁽⁸⁾.

féremment à l'un ou l'autre de ces 2 systèmes de critères, puisque leurs performances sont globalement comparables (Tableau 4)⁽⁸⁾.

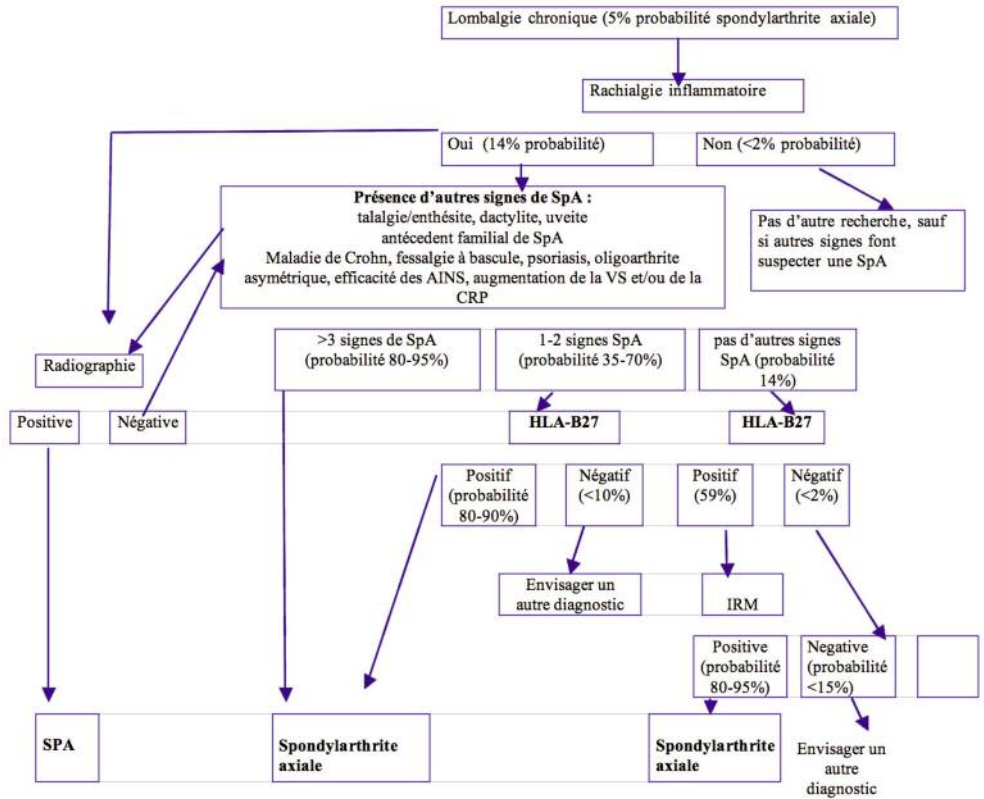
▶▶▶▶ A retenir

Les deux systèmes de critères de classification des spondylarthropathies sont les critères d'Amor et de l'ESSG. Ces critères sont utiles pour l'aide au diagnostic des spondylarthropathies.

● ● ● ● ● Critères de classification versus critères de diagnostic

Il existe des critères dits de diagnostic qui aident le clinicien pour le diagnostic dans des situations de pratique clinique. A l'inverse, un critère de classification permet de classer et de différencier de manière optimale une maladie rhumatismale d'un autre groupe de maladies dans un but de recherche clinique ou d'étude épidémiologique. Il est important de souligner le fait que la plupart des critères développés en rhumatologie étaient au départ des critères de classification (dans un but de recherche clinique), bien qu'ils soient largement utilisés comme critères diagnostiques. C'est le cas des critères de l'American College of Rheumatology pour la polyarthrite rhumatoïde et des critères de SPA et de spondylarthropathies que nous venons de voir.

Figure 1 : Algorithme proposé en 2004 par Rudwaleit et al (60) pour le diagnostic de spondylarthrite axiale chez les patients souffrant de lombalgies chroniques (durée supérieure à 3 mois). En général, pour le diagnostic de spondylarthrite, la probabilité de la maladie excède 90%, si la probabilité est de 80-90% le diagnostic est probable (SpA : spondylarthropathie, SPA : spondylarthrite ankylosante).



Rachialgie chronique	OR 3.1	
Enthésite	OR 3.4	
Arthrite périphérique	OR 4.0	
Dactylite	OR 4.5	
Uvéite	OR 7.3	
Histoire familiale positive	OR 6.4	
Sensibilité aux AINS	OR 5.1	
Augmentation VS ou CRP	OR 2.5	
HLA-B27	OR 9.0	
Anomalies IRM (sacro-iliaques et rachis)	OR 9.0	
Sacroiliite radiographique grade 3	OR 10.0	
Spondylarthropathie axiale		

Figure 2 : Probabilités de spondylarthropathie axiale selon la présence de paramètres individuels chez les patients. La prévalence (probabilité pré-test) d'avoir une spondylarthropathie axiale chez les patients avec lombalgie chronique est de 5%. Pour le calcul de la probabilité de la maladie chez un individu, l'odds-ratio des paramètres présents chez le patient sont multipliés, donnant le produit d'odds-ratio individuel. Ainsi ce produit dépend du nombre de paramètres présents et de l'odds-ratio de chaque paramètre. Si le produit d'odds-ratio individuel est de 80, la probabilité de la maladie est de 80%. Si le produit d'odds-ratio individuel est de 200, la probabilité de la maladie est de 90%. La probabilité de 90% ou plus définit un diagnostic certain de SPA (AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, IRM : imagerie par résonance magnétique, VS : vitesse de sédimentation, CRP : C réactive protéine, OR = odds-ratio).

Le critère diagnostique est totalement différent dans sa conception du critère de classification quant au schéma de l'étude, au choix de la population et au référentiel (9). Pour créer des critères diagnostiques, il faut idéalement prendre des patients ayant une maladie récente, les suivre prospectivement

et fixer le diagnostic final un certain temps après (par exemple 2 ans après), puis trouver la meilleure combinaison d'items initiaux (présentation clinique, biologie, imagerie) « prédisant » le diagnostic. Cette combinaison d'items sera le critère composite diagnostique.

A l'inverse, l'identification des critères de classification repose sur une population de malades atteints d'une affection établie et l'analyse se fait de façon transversale (items diagnostiques et diagnostic étant collectés en même temps)⁽⁹⁾.



Existe-t-il des critères diagnostiques des spondylarthropathies ?

■ Elaboration des critères de Rudwaleit

Une nouvelle et intéressante approche a été récemment proposée par Rudwaleit et coll.⁽¹⁰⁾ (*Figures 1 et 2*) pour aider le clinicien à poser le diagnostic au stade de spondylarthropathie axiale, dite également spondylarthrite.

L'objectif était d'établir un diagnostic de spondylarthrite chez des patients souffrant depuis au moins 3 mois de lombalgie chronique de type inflammatoire. Les auteurs ont systématiquement pris en compte les données cliniques et, si besoin, biologiques (intérêt de l'HLA B27) et radiographiques (IRM des sacro-iliaques). Il a été calculé, à chaque étape, la probabilité du diagnostic de spondylarthrite selon les critères de New York modifiés, en fonction des signes présents aux examens demandés. Une probabilité supérieure ou égale à 90% a été considérée comme permettant de porter le diagnostic de spondylarthrite certaine, une probabilité de 80% à 89% comme permettant de porter le diagnostic de spondylarthrite probable.

■ Les éléments des critères de Rudwaleit

La porte d'entrée de ces critères est l'existence de lombalgies inflammatoires. La lombalgie inflammatoire chronique est considérée comme le symptôme le plus fréquent et le plus révélateur de SPA, en particulier quand elle est présente depuis plus de 3 mois et chez le sujet jeune de moins de 50 ans. La caractérisent une durée de raideur matinale de plus de 30 minutes, l'amélioration avec l'exercice mais pas avec le repos, le réveil douloureux dans la seconde partie de la nuit et l'association à une fessalgie à bascule⁽¹⁰⁻¹²⁾. L'existence de ce paramètre augmente la prévalence de la SPA parmi l'ensemble des étiologies des lombalgies inflammatoires de 5% à 14%.

Devant des lombalgies inflammatoires sans signe radiographique, la présence d'au moins 3 autres signes cliniques de spondylarthropathie permet de porter le diagnostic de spondylarthrite (*Figure 1*). Dans les autres cas, deviennent nécessaires la recherche de l'antigène HLA B27 puis, si besoin, l'IRM des sacro-iliaques. Rudwaleit et coll. (*Figure 2*) ont calculé l'odds-ratio pour chaque paramètre étudié. La présence de lombalgie

inflammatoire et d'uniquement 2 critères ayant un odds-ratio élevé (par exemple : uvéite, HLA B27, IRM) est suffisante pour atteindre une probabilité de plus de 90% pour le diagnostic de SPA. Les critères cliniques incluent la réponse thérapeutique. Une bonne à excellente réponse aux AINS à dose optimale dans les 48 heures peut être utilisée comme paramètre clinique de référence avec une sensibilité de 75%. Les autres paramètres cliniques comprennent les antécédents familiaux de SPA, l'enthésite, la dactylite, l'uvéite et l'oligoarthrite périphérique asymétrique⁽¹¹⁾.

L'avantage des critères de Berlin est la sélection de paramètres cliniques non coûteux et facilement utilisables par tous les cliniciens.

L'utilisation de l'HLA B27 seul chez les lombalgiques chroniques ne présente pas d'intérêt clinique diagnostique, puisque la probabilité post-test n'excède pas 30%. Ce paramètre n'a de valeur que combiné aux autres données cliniques et d'imagerie, auquel cas il a une bonne sensibilité et spécificité (10). Lorsque présent, le syndrome inflammatoire peut également orienter. L'IRM possède également une sensibilité et une spécificité élevées.

▶▶▶▶ A retenir

Les critères de Rudwaleit, seuls critères diagnostiques disponibles pour les spondylarthrites pré-radiographiques, représentent une approche intéressante pour l'aide au diagnostic de spondylarthrite chez des patients souffrant de lombalgie chronique (depuis plus de 3 mois) de type inflammatoire. Ils n'ont cependant pas été beaucoup évalués à ce jour.



Utilisation des critères en pratique quotidienne et conclusion

Bien que les critères existants (Amor, ESSG) soient des critères de classification, ils restent utiles pour l'aide au diagnostic. L'algorithme de Berlin utilisant les signes cliniques et, quand nécessaire, l'HLA B27 et l'IRM des sacro-iliaques, est un outil intéressant mais ne prend pas en compte les patients débutant une spondylarthropathie par une atteinte extra-rachidienne. De plus, dans une étude récente⁽¹³⁾ ayant inclus 68 patients souffrant de lombalgies inflammatoires depuis moins de 2 ans, l'intérêt diagnostique de l'HLA B27 et de l'IRM des sacro-iliaques était faible et les critères de Berlin se sont avérés moins performants que ceux de l'ESSG et d'Amor. Par ailleurs, Bernard Amor a proposé d'affiner sa classification pour l'aide au diagnostic précoce en ajoutant aux critères d'imagerie

l'existence de lésions inflammatoires des sacro-iliaques en IRM⁽¹⁴⁾.

En pratique, en l'absence de critère « parfait », il faut rechercher par un interrogatoire minutieux des antécédents personnels ou familiaux évocateurs, effectuer un test thérapeutique aux AINS (en testant 3 AINS de classe différente à forte dose pendant au moins 5 jours chacun) et réaliser un examen clinique systématique attentif. La présence du gène HLA B27 est un argument utile au diagnostic quand il est associé aux paramètres cliniques et radiologiques ; sa présence isolée n'est d'aucun intérêt pour le diagnostic positif. Si les éléments diagnostiques présents à ce stade ne sont pas suffisants pour retenir d'emblée le diagnostic, il sera utile de rechercher le critère radiologique (sacro-iliite) au moyen d'une radiographie du bassin de face. Lorsque cette sacro-iliite n'est pas patente radiologiquement, nous conseillons le recours à l'IRM des sacro-iliaques et du rachis dorso-lombaire à la recherche de signes inflammatoires. L'échographie Doppler peut également être utile au diagnostic des enthésites et des synovites périphériques. Cependant parfois, seule l'évolution permettra de poser un diagnostic de certitude.

Le diagnostic de spondylarthropathie récente est devenu un vrai challenge, en particulier en regard de l'efficacité des biothé-

rapies dès ce stade précoce, efficacité qu'attestent la diminution de l'activité de la maladie et du retentissement fonctionnel et la régression des lésions inflammatoires en IRM⁽¹⁵⁾. Par ailleurs, bien que les anti-TNF puissent réduire l'inflammation au stade de maladie constituée, l'action sur la progression structurale reste très discutée puisqu'il semble exister un découplage entre inflammation, perte osseuse et phénomènes d'ossification⁽¹⁶⁾.

Une étude en cours sous l'égide de l'ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) permettra d'établir la combinaison optimale d'éléments à visée diagnostique dans la spondylarthropathie et en particulier dans la spondylarthrite indifférenciée.

L'utilité clinique des différents critères proposés doit être vérifiée à travers de larges cohortes prospectives comme la cohorte DESIR (Devenir et Evaluation des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes) conduite sous l'égide de la Société Française de Rhumatologie. Ces cohortes permettront la validation de critères diagnostiques et pronostiques et des outils de suivi thérapeutique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002 ; 136 : 896-907.
2. O'Shea F, Salonen D, Inman R, et coll. The challenge of early diagnosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 5-7.
3. van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A, et coll. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis : a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 361-8.
4. Breban M, editor. *La spondylarthrite*. Paris : John Libbey Eurotext ; 2004.
5. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M, et coll. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Mal Osteoartic* 1990 ; 57 : 85-9.
6. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et coll. European Spondylarthropathy Study Group. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 1218-27.
7. Amor B, Dougados M, Listrat V, et coll. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria ? *Rev Rhum Engl Ed* 1995 ; 62 (1) : 10-5.
8. Guignard S, Gossec L, Dougados M. Ankylosing spondylitis : diagnostic and classification criteria. In : Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D, Ed. *Ankylosing spondylitis and the spondylarthropathies*. Philadelphia : Elsevier ; 2006.
9. Dougados M, Gossec L. Classification criteria of the rheumatic diseases : why and how. *Arthritis Rheum* 2007 ; 57 (7) : 1112-5.
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et coll. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 535-43.
11. Calin A, Porta J, Fries JF. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977 ; 237 : 2613-4.
12. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et coll. Inflammatory Back Pain in Ankylosing Spondylitis. A Reassessment of the Clinical History for Application as Classification and Diagnostic Criteria. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 (2) : 569-78.
13. Heuft-Dorenbosch L, Landewé R, Weijers R, et coll. Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration ; the Maastricht early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 92-8.
14. Amor B. Cinquante ans dans la spondylarthrite ankylosante. In : 50 ans de Rhumatologie... et l'avenir. *Expanscience* 2005 : 9-31.
15. Barkham N, Keen H, Coates L, et coll. A Randomised Controlled Trial of Infliximab shows clinical and MRI efficacy in patients with HLA B27 positive very early ankylosing spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2007.
16. Schett G, Landewé R, van der Heijde D, et coll. Tumour necrosis factor blockers and structural remodeling in ankylosing spondylitis : what is reality and what is fiction. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 709-11.

Evaluation clinique des spondylarthropathies

VALÉRIE FARRENQ, PASCAL CLAUDEPIERRE

Service de Rhumatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

résumé

A l'image d'autres pathologies rhumatologiques, ont été élaborés pour les spondylarthrites des outils d'évaluation clinique, dont les 3 principaux sont le BASDAI (indice d'activité de la maladie), le BASFI (indice fonctionnel) et le BASMI (indice métrologique).

En pratique clinique, pour l'instant, seul le BASDAI est recommandé pour le suivi des patients, notamment lorsqu'une biothérapie est envisagée. Il serait cependant préférable de disposer d'un indice moins subjectif, pour une meilleure appréciation de l'activité de la maladie ; c'est le but de travaux internationaux récents visant à l'élaboration d'un nouvel indice d'activité, le ASDAS.

mots-clés

Spondylarthropathie
BASMI
BASFI
BASDAI
ASDAS

Les spondylarthropathies désignent un groupe de rhumatismes inflammatoires pouvant toucher le squelette axial, le squelette périphérique et les enthèses. Il s'y associe parfois des manifestations extra-articulaires (uvéites, psoriasis, entérocolopathies inflammatoires ...), dont l'évaluation ne sera pas évoquée ici. La multiplicité des formes cliniques (axiale, périphérique ou mixte, avec ou sans signes extra-articulaires) et la variabilité de la sévérité de ces maladies rendent compte de leur hétérogénéité en pratique clinique.

Or, pour adapter au mieux et homogénéiser nos décisions thérapeutiques, il est important de savoir évaluer, pour un patient donné, outre la forme clinique, l'activité, la réponse thérapeutique et la sévérité de la maladie. Nous passerons donc ici en revue les différents outils dont nous disposons pour l'évaluation clinique des spondylarthropathies avant d'aborder leur utilisation éventuelle en pratique clinique.

Les indices disponibles : description et critiques

■ Un indice métrique : le BASMI

Le Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index⁽¹⁾ sert à évaluer la mobilité axiale à partir de 5 mesures réalisées par le médecin : la distance tragus-mur, la rotation cervicale, la flexion antérieure et l'inflexion latérale lombaires, et la distance inter-malléolaire. Le score final est compris entre 0 et 10 (Figure 1).

Il s'agit d'un indice relativement facile à réaliser, reproductible, s'intéressant aux 3 segments du rachis et aux hanches, localisation dont on connaît le caractère pronostique⁽²⁾. Il est par ailleurs corrélé aux signes radiologiques⁽³⁾.

En revanche, il méconnaît plusieurs autres mesures classiques : la distance L3-mur, reflet

Critère	0	1	2
Rotation cervicale (degré)	> 70	20 à 70	< 20
Distance tragus-mur (cm)	< 15	15 à 30	> 30
Flexion latérale du rachis (cm)	> 10	5 à 10	< 5
Flexion lombaire (cm)	> 4	2 à 4	< 2
Distance inter-malléolaire (cm)	> 100	70 à 100	< 70

Figure 1 : Indice BASMI. Le score final (compris entre 0 et 10) correspond à la somme obtenue pour chacune des 5 mesures.

▶▶▶▶ Questions (pour répondre à chaque question, mettre un trait sur chacune des lignes ci-dessous, en se référant à la dernière semaine) :

- 1 Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur ?

sans aucune difficulté.....impossible

- 2 Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

sans aucune difficulté.....impossible

- 3 Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?

sans aucune difficulté.....impossible

- 4 Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouoir sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?

sans aucune difficulté.....impossible

- 5 Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide ?

sans aucune difficulté.....impossible

- 6 Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?

sans aucune difficulté.....impossible

- 7 Pouvez-vous monter 12 à 15 marches en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?

sans aucune difficulté.....impossible

- 8 Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner ?

sans aucune difficulté.....impossible

- 9 Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports) ?

sans aucune difficulté.....impossible

- 10 Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?

sans aucune difficulté.....impossible

Figure 2 : Indice BASFI. Le score final (compris entre 0 et 10) est la valeur moyenne obtenue aux 10 questions.

de la perte de la lordose lombaire, qui est une des anomalies axiales les plus précoces ; l'augmentation thoracique, importante pour apprécier la distension de la cage thoracique et dépister un éventuel retentissement respiratoire de la maladie, même si sa reproductibilité est faible. Enfin, en ne mesurant que la distance tragus-mur, il donne un reflet grossier de la cyphose dorsale et de l'atteinte cervicale, au mieux appréciée habituellement par les comparaisons entre la distance occiput-mur et la distance C7-mur.

■ Un indice fonctionnel : le BASFI

Le *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* ⁽⁴⁾ évalue les aptitudes physiques et les capacités fonctionnelles du patient dans certains actes de la vie quotidienne : il comporte 10 items remplis par le patient sous la forme d'échelles analogiques, son score final est compris entre 0 et 10 (Figure 2). Son recueil est simple et rapide. Il s'agit d'un indice validé, sensible aux changements induits par les traitements. Il n'est en revanche pas spécifique de la maladie, et nécessite de ce fait un diagnostic de certitude.

■ Un indice de qualité de vie : l'ASQOL

L'*Ankylosing Spondylitis Quality of Life* ⁽⁵⁾ est un questionnaire de qualité de vie spécifiquement élaboré pour la spondylarthrite ankylosante. Son utilisation est en pratique réservée à la recherche clinique. Le SF 36, beaucoup plus global, est également parfois utilisé.

■ Un indice d'appréciation globale : le BAS-G

Le *Bath Ankylosing Spondylitis Global Score* ⁽⁶⁾ évalue « l'effet de la maladie sur l'état général ». Il s'agit là d'un score très global, poolant plusieurs aspects : douleur, fatigue, retentissement physique et psychique de la maladie.

■ Des indices d'activité : le BASDAI et plus récemment l'ASDAS

L'activité de la maladie est un point capital à évaluer en pratique clinique. Pour l'atteinte axiale, elle ne peut s'évaluer, en dehors des données d'imagerie et de biologie, que par les paramètres habituels de l'inflammation clinique (douleur nocturne, raideur matinale, réveils nocturnes), la limitation météorologique pouvant être en rapport avec des anomalies structurales.

Pour l'atteinte périphérique, elle peut s'évaluer, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, par le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, sans omettre l'examen des IPD des mains et des pieds.

Concernant enfin l'atteinte enthésopathique, les scores élaborés sont essentiellement utilisés en recherche clinique. Le score de Mander ⁽⁷⁾ comporte 30 sites et reste d'utilisation difficile en pratique clinique ; le score de MASES ⁽⁸⁾ ne retient que 13 sites parmi les plus fréquemment atteints, alors que celui proposé par Maksymowich ⁽⁹⁾ en contient 16 retenus pour leur fréquence en échographie ou IRM : l'insertion droite et gauche du sus-épineux, des muscles épicondyliens et épitrochléens, du moyen fessier, du tendon quadricipital et du tendon rotulien, du tendon d'Achille et de l'aponévrose plantaire.

Le *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* ⁽¹⁰⁾ est un indice composite d'activité de la maladie (Figure 3). Il évalue, par un questionnaire de 6 items remplis par le patient sous forme d'échelles analogiques, la douleur axiale, périphérique

►►►► Questions (pour répondre à chaque question, mettre un trait sur chacune des lignes ci-dessous, en se référant à la dernière semaine) :

- 1 Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?
absent _____ extrême
- 2 Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante ?
absent _____ extrême
- 3 Où situeriez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?
absent _____ extrême
- 4 Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?
absent _____ extrême
- 5 Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?
absent _____ extrême
- 6 Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?
0 _____ 1/2 _____ 1 _____ 1/2 _____ 2 h ou plus

Figure 3 : Indice BASDAI. Le score final (compris entre 0 et 10) s'obtient en ajoutant la moyenne aux réponses 5 et 6, et les moyennes aux 4 premières questions.

ASDAS A	0.122 x douleur axiale	0.061 x durée raideur matinale	0.119 x évaluation globale du patient	0.210 x + VS	0.383 x Ln(CRP-1)
ASDAS B	0.079 x douleur axiale	0.069 x durée raideur matinale	0.113 x évaluation globale du patient	0.086 x douleur périphérique/ gonflement articulaire	0.293 x + VS
ASDAS C	0.121 x douleur axiale	0.058 x durée raideur matinale	0.110 x évaluation globale du patient	0.073 x douleur périphérique/ gonflement articulaire	0.579 x Ln(CRP-1)
ASDAS D	0.152 x douleur axiale	0.069 x durée raideur matinale	0.078 x fatigue	0.224 x + VS	0.400 x Ln(CRP-1)

Figure 4 : ASDAS (4 indices différents). Chaque score ASDAS est la somme des 5 valeurs ci-dessous. NB : la douleur axiale (Q2 du BASDAI), la douleur périphérique/le gonflement articulaire (Q3 du BASDAI), la fatigue (Q1 du BASDAI), la raideur matinale (Q6 du BASDAI) et l'évaluation globale du patient sont obtenues par échelles analogiques. La CRP est exprimée en mg/l.

et enthésopathique (items 2, 3 et 4 respectivement), la fatigue (item 1) et la raideur matinale en intensité et durée (items 5 et 6 respectivement). Il est compris entre 0 et 10. Un BASDAI supérieur à 4 est considéré comme traduisant une forme active de la maladie.

C'est un indice validé au plan international et dans sa version française⁽¹¹⁾, simple, rapide, reproductible et sensible aux changements. Son utilisation en pratique courante est actuellement capitale pour l'introduction d'une biothérapie, comme le stipulent les recommandations internationales⁽¹²⁾ et françaises⁽¹³⁾.

Il est également utilisé pour l'évaluation de la réponse thérapeutique : une diminution d'au moins 50% ou de 2 points est requise.

Il faut cependant souligner que cet indice n'est pas spécifique de la maladie et surtout qu'il est purement subjectif : en effet, le patient évalue sur les 6 échelles analogiques l'importance de sa gêne, avec des variations possibles selon son état psychique. Les valeurs finales peuvent donc être très fluctuantes pour un même patient, ce qui implique de disposer de plusieurs mesures pour obtenir un reflet plus précis de l'activité réelle de la maladie. L'absence d'éléments objectifs est une limite importante de cet indice. De plus, il est apparu mal corrélé à l'appréciation globale faite par le médecin.

C'est pourquoi les experts internationaux du groupe ASAS ont récemment élaboré un nouvel indice d'activité, le ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), qui a le mérite de comprendre des paramètres subjectifs et objectifs⁽¹⁴⁾.

Quatre indices ont été retenus pour l'instant, avec pour composantes, poolées de manière différente et à chaque fois de façon pondérée, les 7 domaines suivants : l'évaluation de la douleur axiale, de la douleur périphérique ou des gonflements articulaires, la durée de la raideur matinale, l'évaluation globale de la maladie par le patient, la fatigue, la VS et la CRP (Figure 4). Ces indices sont bien corrélés au BASDAI et à l'appréciation de l'activité de la maladie par le patient et le médecin, mais ils discriminent mieux le traitement anti-TNF du placebo dans des essais contrôlés. Des études ultérieures devraient permettre prochainement de déterminer le(s) plus intéressant(s).

■ Un indice de réponse thérapeutique

Pour évaluer la réponse à un traitement dans un essai thérapeutique, le groupe ASAS a élaboré un indice comportant 4 critères, tous évaluable en pratique clinique : l'appréciation globale du patient, la douleur, la fonction et l'inflammation. Les 2 premiers sont évalués par une échelle analogique, la fonction est appréciée par le BASFI et l'inflammation par une échelle analogique ou la moyenne des réponses aux items 5 et 6 du BASDAI⁽¹⁵⁾.

La réponse thérapeutique est définie par une amélioration d'au moins 20%, associée à une amélioration en valeur absolue de 10 points (sur une échelle de 1 à 100), dans au moins 3 domaines sur les 4 recueillis, sans aggravation dans le 4ème domaine (définie par une dégradation d'au moins 20% associée à une détérioration en valeur absolue d'au moins 10 points sur 100).



L'évaluation clinique des spondylarthropathies en pratique

En 2006, les réunions d'experts de Chantilly⁽¹⁶⁾ ont élaboré des recommandations pour le suivi clinique des patients ayant une spondylarthrite ankylosante : ce suivi a été jugé nécessaire au moins 1 fois par an, avec des adaptations de cet intervalle en cas d'instauration ou de changement de traitement. Les données nécessaires à recueillir étaient : l'appréciation globale du patient, la recherche de localisations douloureuses axiales, articulaires périphériques et enthésitiques, la durée du dérouillage matinal, les réveils nocturnes, la métrologie rachidienne (inflexion latérale lombaire, distance doigts-sol et distance occiput-mur ou tragus-mur, soit 2 composants du BASMI), l'examen des hanches, la recherche de manifesta-

tions extra-articulaires et la consommation médicamenteuse. Le BASDAI a été jugé souhaitable pour le suivi des patients et nécessaire lorsqu'une biothérapie est envisagée. L'ASDAS (inexistant à l'heure de ces recommandations), après validation, pourrait à l'avenir être également recommandé. Bien entendu, ces recommandations ne doivent pas dispenser les praticiens de recueillir d'autres données qui leur paraîtraient importantes : seuls figurent ici les paramètres faisant partie de l'interrogatoire et de l'examen minimum d'une consultation.



Conclusion

Pour l'évaluation des spondylarthropathies, nous disposons de nombreux outils. En pratique clinique, c'est le BASDAI qui tient actuellement une place centrale, par sa simplicité de réalisation et son implication dans la décision thérapeutique. Cependant, son caractère purement subjectif constitue une limite importante, et l'ASDAS, nouvel indice d'activité de la maladie en cours d'évaluation, devrait prochainement s'imposer. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et coll. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). *The Bath AS Metrology Index (BASMI)*. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1694-8.
- 2- Amor B, Silva Santos R, Nahal R, et coll. Predictive factors of the long term outcome of spondylarthropathies. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1883-7.
- 3- Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, et coll. Ankylosing spondylitis : the correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheum* 1995 ; 34 : 767-70.
- 4- Calin A, Garrett S, Whitelock H, et coll. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis : the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 2281-5.
- 5- Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et coll. Development of the ASQoL : a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 20-6.
- 6- Jones SD, Steiner A, Garrett SL, et coll. The Bath Ankylosing Spondylitis patient Global score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 66-71.
- 7- Mander M, Simpson JM, McLellan A, et coll. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987 ; 46 : 197-202.
- 8- Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et coll. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum* 2003 ; 62 : 127-32.
- 9- Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, et coll. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis* [on line 4 jun 2008].
- 10- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et coll. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis : the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 2286-91.
- 11- Claudepierre P, Sibilia J, Goupille P, et coll. Evaluation of a French version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1954-8.
- 12- Braun J, Pham T, Sieper J, et coll. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 817-24.
- 13- Pham T, Guillemin F, Claudepierre P, et coll. TNF alpha antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis : recommendations of the French Society for Rheumatology. *Joint Bone Spine* 2006 ; 73 : 547-53.
- 14- Lukas C, Landewé R, Sieper J, et coll. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [published online 14 juillet 2008].
- 15- Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et coll. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1876-86.
- 16- Derris E, Lavie F, Pavy S, et coll. Clinical and laboratory follow-up for treating and monitoring patients with ankylosing spondylitis : development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 330-7.

L'imagerie des spondylarthropathies

FRÉDÉRIQUE GANDJBAKHCH

Service de Rhumatologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

résumé

Les moyens d'imagerie des spondylarthropathies se sont considérablement enrichis ces dernières années et apportent désormais une aide diagnostique réelle, notamment dans les formes débutantes avec radiographies standard normales. L'IRM des sacro-iliaques est devenu l'examen de référence en cas de diagnostic incertain de spondylarthrite débutante sans sacro-iliite radiographique, en mettant en évidence des signes inflammatoires avant même la survenue de dommages structuraux. L'IRM du rachis dorso-lombaire peut également contribuer à objectiver une activité inflammatoire, mais est généralement moins sensible que l'IRM des sacro-iliaques. Le scanner des sacro-iliaques, quant à lui, permet d'observer une atteinte osseuse des sacro-iliaques et de confirmer une sacro-iliite douteuse sur les radiographies standard, sans apporter d'information sur une activité inflammatoire persistante. La scintigraphie osseuse n'a plus de place réelle dans le diagnostic de spondylarthropathie en dehors de l'atteinte pluri-enthésopathique et du SAPHO. L'échographie ostéo-articulaire est particulièrement intéressante pour l'étude périphérique (synovite, enthésite). En terme évolutif, il n'est pas recommandé à l'heure actuelle d'effectuer un suivi standardisé en imagerie.

mots-clés

Spondylarthropathie
Imagerie
Diagnostique
IRM
Echographie
Scanner

Le diagnostic de spondylarthropathie peut parfois s'avérer difficile devant des formes débutantes souvent frustrées en l'absence d'anomalies radiographiques. Les radiographies standard restent fréquemment normales en début d'évolution. A l'heure actuelle, il existe un retard diagnostique moyen de 8 ans⁽¹⁾. En découle la proposition de différents moyens d'imagerie complémentaires pour aider au diagnostic de spondylarthropathie qui font l'objet de recommandations nationales et européennes^(2,4). A l'inverse, l'emploi de moyens d'imagerie pour le suivi des spondylarthropathies reste encore un sujet d'étude.



L'imagerie des spondylarthropathies : aide pour le diagnostic

■ Les radiographies standard : indispensables en première intention

Recommandées en première intention, les radiographies standard restent indispensables pour tout bilan diagnostique de spondylarthropathie. Des clichés du rachis lombaire englobant la charnière dorso-lombaire (1^{ère} zone atteinte) de face et de profil et un cliché de bassin de face doivent être réalisés devant toute suspicion de spondylarthropathie. Bien entendu, des clichés des articulations atteintes complètent ce bilan en cas d'atteinte articulaire périphérique. Le diagnostic de spondylarthropathie est alors simple devant une clinique évocatrice associée à la présence de sacro-iliite radiographique ou de syndesmophytes.

Les critères de classification des spondylarthropathies les plus couramment utilisés (ESSG et critères d'AMOR) intègrent comme critères la présence d'une sacro-iliite radiographique bilatérale de grade égal ou supérieur à 2 ou unilatérale de grade 3. Cependant, même si une sacro-iliite apparaît chez 95% des patients dans le cours évolutif des spondylarthropathies, les radiographies standard demeurent fréquemment normales en début d'évolution. Mau et coll. ont pu mettre en évidence que seuls 36% des 88 patients atteints de spondylarthrite inclus dans une étude longitudinale présentaient une sacro-iliite radiographique à 5 ans et 59% à 10 ans⁽⁵⁾. Des chiffres similaires ont été rapportés par Said-Nahal et coll⁽⁶⁾. Ainsi le diagnostic de spondylarthropathie peut poser problème en début d'évolution lorsque les radiographies standard sont normales, ce qui explique le retard diagnostique majeur observé à ce jour.

D'autres moyens d'imagerie sont donc maintenant utilisés lorsqu'une confirmation du diagnostic en cas d'absence d'anomalie radiographique est nécessaire, et ont été intégrés dans les recommandations actuelles.



Figure 1 : IRM des sacroiliaques. Coupe coronale, séquence STIR : hypersignal des deux berges de la sacro-iliaque droite.



Figure 2 : IRM corps entier (d'après l'article de Weber et coll.). Coupes sagittale et coronale, séquence STIR : hypersignaux des coins antérieurs des vertèbres D10 et D4 et sacro-iliite prédominant à gauche.

■ L'IRM : examen de choix en l'absence d'anomalie radiographique

L'IRM est l'examen de choix devant une forte suspicion de spondylarthropathie avec radiographies standard normales. Elle a un intérêt particulier pour mettre en évidence des signes précoces : elle permet de révéler une activité inflammatoire avant même que n'apparaissent les dommages structuraux. Les séquences nécessaires pour objectiver cette activité inflammatoire doivent être correctement précisées sur les demandes : séquences en STIR ou en T1 avec saturation de la graisse et injection de gadolinium, en complément des habituelles séquences en T1 et T2. L'activité inflammatoire (correspondant à un œdème osseux) est révélée par des zones en hyposignal T1 apparaissant en hypersignal STIR (Figure 1) ou réhaussées par le gadolinium. Les séquences en STIR présentent une sensibilité quasi-similaire à celle des séquences T1-gadolinium et permettent ainsi d'éviter cette injection⁽⁷⁾. Cette activité inflammatoire peut concerner les sacro-iliaques mais aussi le rachis où on peut retrouver des hypersignaux des coins antérieurs des corps vertébraux, des aspects de spondylodiscite (parfois de diagnostic différentiel difficile avec une spondylodiscite infectieuse), une atteinte des articulaires postérieures ou des apophyses épineuses.

L'IRM apparaît également aussi performante que le scanner pour l'évaluation structurale des articulations sacro-iliaques. Dans l'étude de Wittram et coll., sa sensibilité et sa spécificité pour la détection d'érosions des sacro-iliaques en comparaison avec le scanner (gold standard pour l'évaluation osseuse) étaient respectivement de 100% et de 94.3%⁽⁸⁾. De plus, les tests de reproductibilité de la lecture IRM des sacro-iliaques retrouvent des résultats satisfaisants (kappa pour la reproductibilité inter-observateur de l'ordre de 0.8). Ces données tendent donc à privilégier l'utilisation de l'IRM, ce moyen d'imagerie étant d'une part non irradiant, et permettant d'autre part de détecter aussi bien l'atteinte structurale (avec la même sensibilité que le scanner) que l'activité inflammatoire (ce que ne permet pas le scanner).

L'apparition de l'IRM corps entier (Figure 2) permet en un seul examen l'étude concomitante du rachis cervico-dorso-lombaire, des sacro-iliaques et des articulations coxo-fémorales⁽⁹⁾. Il ne s'agit cependant pas encore d'un examen de routine pouvant être réalisé en pratique courante, mais son utilisation apporte des perspectives intéressantes. L'inclusion de l'IRM dans un algorithme diagnostique des spondylarthropathies a été proposée par différentes équipes. Selon le schéma rapporté par Rudwaleit et coll. en 2004⁽¹⁰⁾, l'intégration de l'IRM dans un algorithme diagnostique permet de porter le diagnostic de spondylarthrite précoce (malgré l'absence d'anomalie radiographique) avec une sensibilité de 80% à 95%.

Quel examen IRM est-il alors recommandé de pratiquer devant une spondylarthrite débutante sans anomalie radiographique et devant être confirmée ?

Plusieurs études ont montré que, devant une forte suspicion clinique (rachialgies inflammatoires de plus de 3 mois), l'IRM des sacro-iliaques était de loin l'examen le plus sensible pour mettre en évidence une activité inflammatoire, devant l'IRM du rachis dorso-lombaire, de sensibilité moindre. Dans l'étude de Brandt et coll. portant sur 350 patients âgés de moins de 45 ans et adressés par des médecins généralistes ou orthopédistes devant des rachialgies inflammatoires évoluant depuis plus de 3 mois et faisant suspecter une spondylarthropathie, l'IRM permettait de retrouver une activité inflammatoire des sacro-iliaques chez 87.5% des malades avec spondylarthropathie confirmée, alors qu'une telle activité n'était retrouvée que dans 50% des mêmes cas par l'IRM du rachis⁽¹¹⁾. Des résultats comparables ont été rapportés par Song et coll. lors du congrès de l'ACR 2008.

Certaines études ont eu pour objet l'intérêt de l'IRM dans la détection d'enthésite. Même si l'IRM permet de mettre en évidence une activité inflammatoire (notamment un œdème osseux) ou la présence d'érosion osseuse au lieu d'insertion de l'enthèse, il n'apparaît pas licite d'inclure cet examen pour le bilan diagnostique des spondylarthropathies. Sa spécificité apparaît médiocre pour la détection d'enthésite et elle présente l'inconvénient de ne permettre l'examen que d'une seule localisation à chaque fois (contrairement à l'échographie)^(12, 13).

■ Le scanner : examen de l'atteinte structurale

Le scanner est l'examen de référence pour l'étude de l'os. Le TDM permet la détection d'irrégularités et d'érosions des berges articulaires ou une condensation. Différentes études ont pu montrer une plus grande sensibilité du scanner par rapport aux radiographies standard pour la détection de sacro-iliite. Dans une étude rétrospective portant sur 910 patients présentant une spondylarthrite récente, la corrélation entre radiographies standard et scanner était mauvaise (kappa = 0.24). Une sacro-iliite scannographique était retrouvée chez 14% des patients présentant des radiographies standard

considérées comme normales et chez 35% des patients présentant une sacro-iliite radiographique douteuse. De plus, seules 65% des sacro-iliites radiographiques étaient confirmées au scanner, mettant l'accent sur le risque de faux positif des radiographies standard⁽¹⁴⁾.

La reproductibilité inter-observateur du scanner pour la détection de sacro-iliite apparaît correcte (kappa = 0.67) dans une étude rétrospective de 1383 cas publiée en 2007.

Cependant, les limites du scanner sont nombreuses : il s'agit d'un examen irradiant qui ne donne pas d'information concernant l'activité inflammatoire et ne permet de détecter une sacro-iliite qu'en cas d'atteinte structurale déjà apparente. Il ne révèle pas de sacro-iliite avant l'apparition de dommages structuraux (contrairement à l'IRM qui permet de mettre en évidence un œdème osseux). De plus, son champ d'investigation reste localisé (contrairement à l'IRM qui permet, notamment par le biais de l'IRM corps entier, de disposer d'un examen complet du rachis et des sacro-iliaques).

En pratique, le scanner ne présente pas d'intérêt dans les stades très précoces de spondylarthropathies où les dommages structuraux sont encore absents. Il peut être demandé pour confirmer une sacro-iliite radiographique en objectivant de manière plus précise l'atteinte des berges articulaires et de l'os.

■ L'échographie : examen de l'atteinte périphérique (synovite, enthésite)

L'échographie est particulièrement intéressante pour objectiver l'atteinte périphérique des spondylarthropathies. Il s'agit d'un examen non invasif, très bien toléré, d'accès facile mais examinateur-dépendant.

Concernant l'atteinte articulaire et péri-articulaire, elle permet de détecter en mode B et mode Doppler les synovites et les ténosynovites et d'en déterminer l'activité inflammatoire en montrant grâce au Doppler puissance l'hypervascularisation liée à l'inflammation du tissu synovial ou des tendons (*Figure 3*).

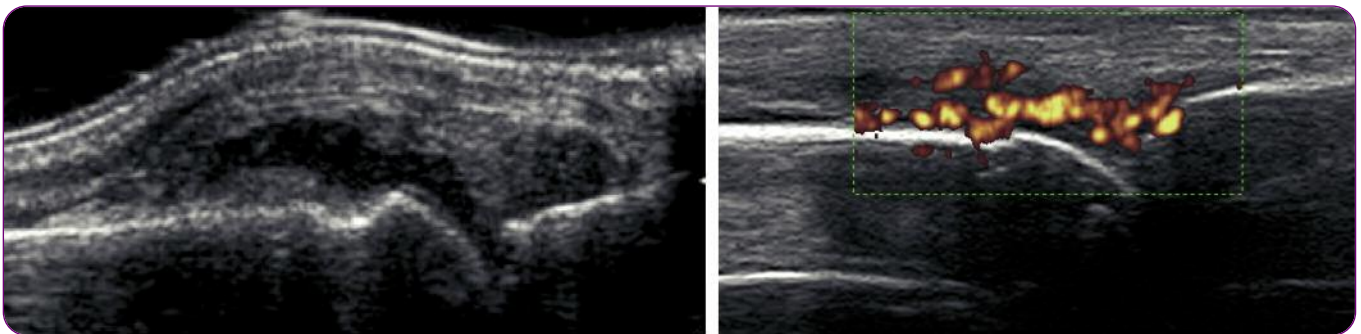


Figure 3 : Echographie d'une articulation métacarpo-phalangienne. Coupe sagittale dorsale en mode B et mode Doppler puissance. Hypertrophie synoviale et épanchement en mode B, hypervascularisation diffuse signant une activité inflammatoire au Doppler.

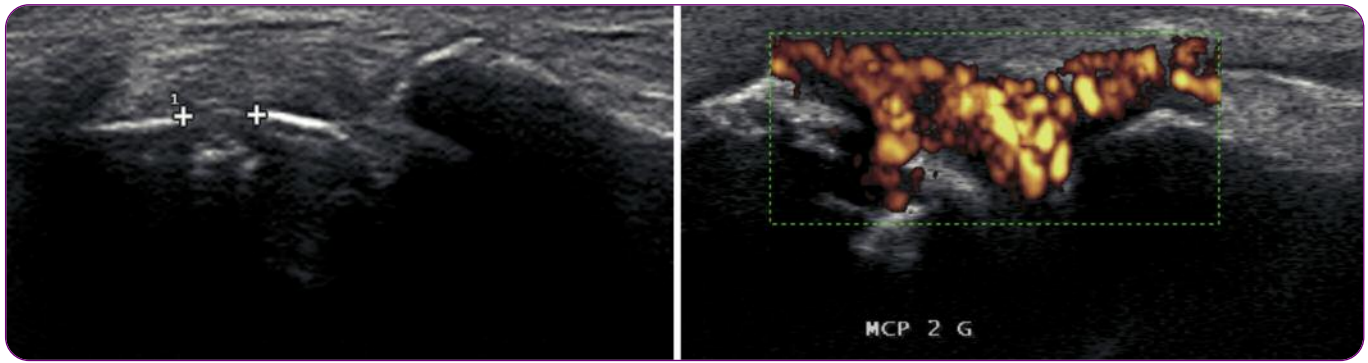


Figure 4 : Echographie d'une articulation métacarpo-phalangienne. Coupe sagittale dorsale en mode B et mode Doppler puissance. Erosion osseuse siège d'une hypervascularisation en mode Doppler, très caractéristique de rhumatisme inflammatoire.

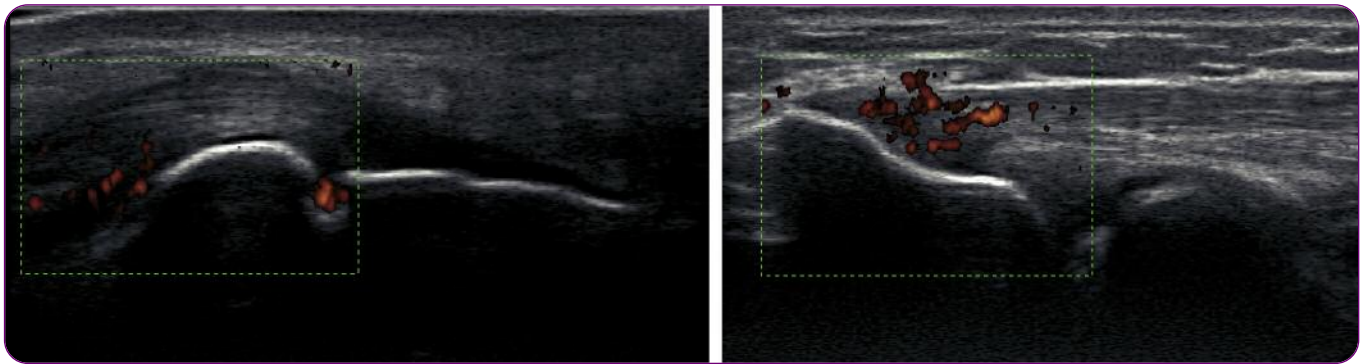


Figure 5 : Exemples d'enthésite inflammatoire. Enthésite du tendon d'achille (à gauche) avec érosion corticale siège d'une activité inflammatoire en mode Doppler ; enthésite des épicondyliens latéraux (à droite) avec épaissement et hypervascularisation au Doppler se prolongeant à la jonction os/enthèse.

Elle peut également objectiver des érosions qui, lorsqu'elles sont associées à la présence d'une hypervascularisation, sont très spécifiques de rhumatisme inflammatoire (**Figure 4**). De nombreuses études ont montré que l'échographie est plus sensible que l'examen clinique pour la détection des synovites et que les radiographies standard pour la détection des érosions. Il s'agit de ce fait d'un examen particulièrement intéressant pour évaluer l'atteinte inflammatoire d'une spondylarthropathie débutante avec atteinte périphérique.

Plus particulièrement dans le cadre des spondylarthropathies, l'échographie permet de détecter la présence d'enthésite (**Figure 5**). Elle a l'avantage, contrairement à l'IRM, de pouvoir analyser différentes enthèses lors du même examen. Elle porte le plus souvent sur les enthèses des épicondyliens latéraux, du ligament patellaire, du tendon quadricipital, du tendon achilléen ou de l'aponévrose plantaire. L'échographie permet de coupler là encore l'étude en mode B à l'étude en mode Doppler puissance qui permet d'objectiver l'activité inflammatoire et de différencier les enthésopathies liées aux pathologies mécaniques des enthésites des spondylarthropathies.

Dans une étude portant sur 164 patients, D'Agostino et coll. ont pu mettre en évidence l'existence d'anomalies des enthèses en mode B ou mode Doppler chez 98% des patients atteints de spondylarthrite. De plus, la présence d'une hypervascularisation de l'enthèse (à la jonction os/enthèse) était très spécifique de spondylarthrite⁽¹⁵⁾. Dans cette publication, l'étude de reproductibilité de cet examen apparaissait excellent ($\kappa = 0.97$ et 0.83 respectivement pour les reproductibilités intra-observateur et inter-observateur). Cependant, à l'heure actuelle, une standardisation de la méthode de réalisation de cet examen est nécessaire, tout comme l'évaluation de la place de l'échographie dans l'arbre diagnostique des spondylarthropathies. Ainsi, de nombreux travaux sont encore à l'étude dans ce domaine.

■ La scintigraphie osseuse : garde-t-elle encore une place ?

La scintigraphie n'apparaît plus depuis l'utilisation de l'IRM comme un examen de choix pour l'aide au diagnostic des spondylarthropathies. Elle permet de mettre en évidence des

foyers d'hyperfixation de technétium, que ce soit sur les sacro-iliaques, le rachis, les articulations périphériques ou les zones d'insertion des enthèses. Elle n'est actuellement pas recommandée pour rechercher une sacro-iliite ou une atteinte rachidienne (supériorité de l'IRM) ou articulaire (intérêt de l'échographie).

Une revue systématique de la littérature montre en effet qu'elle ne présente qu'une sensibilité très médiocre (de 44% à 59%) pour la détection de sacro-iliite en comparaison avec l'IRM et une spécificité de moins de 80%⁽¹⁶⁾. Les seules indications encore retenues pour la réalisation d'une scintigraphie osseuse devant une suspicion de spondylarthropathie sont les formes pluri-enthésopathiques (mise en évidence d'une hyperfixation du lieu d'insertion de l'enthèse) ou le SAPHO pour lequel la mise en évidence d'une hyperfixation de l'articulation sternoclaviculaire associée à une clinique évocatrice oriente vers le diagnostic.



L'imagerie des spondylarthropathies : place pour le suivi ?

À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé d'effectuer un suivi systématique ou standardisé en imagerie des patients atteints de spondylarthropathie de forme axiale. Le lien initialement évoqué entre inflammation et formation des syndesmophytes (présenté comme un phénomène de cicatrisation) ne semble

plus aujourd'hui aussi clair. Il n'a pas été mis en évidence de lien entre l'efficacité du traitement et la diminution d'apparition de syndesmophytes. Ces derniers apparaissent volontiers à partir des corps vertébraux présentant une activité inflammatoire, mais peuvent apparaître également sur des vertèbres dénuées d'activité inflammatoire préalable. Le suivi en imagerie des spondylarthropathies fait encore l'objet d'étude.



Conclusion

L'imagerie prend une place importante pour le diagnostic de spondylarthropathie. Les radiographies standard restent l'examen à réaliser en 1^{ère} intention. En cas de doute diagnostique et devant des radiographies standard normales, l'apport de l'IRM (notamment des sacro-iliaques) est notable pour le diagnostic précoce en permettant d'observer une activité inflammatoire avant même l'apparition d'une atteinte structurale. L'échographie permet l'étude de l'atteinte périphérique (synovites, enthésites), mais une standardisation de la pratique de cet examen reste nécessaire. Le scanner et la scintigraphie osseuse présentent un intérêt moindre dans cette indication. Concernant le suivi, l'emploi de moyens d'imagerie n'est actuellement pas recommandé et reste encore un sujet d'étude. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Feldtkeller E. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003 ; 23 (2) : 61-6.
- 2- Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis : results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 January 2002.
- 3- Pavy S, Dennis E, Lavie F, et al. Imaging for the diagnosis and follow-up of ankylosing spondylitis : development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 (4) : 338-45.
- 4- Sidropoulos PI, Hatemi G, Song IH, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis : systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 (3) : 355-61.
- 5- Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, Deicher H. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988 ; 15 (7) : 1109-14.
- 6- Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, et al. The familial form of spondylarthropathy : a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum* 2000 ; 43 (6) : 1356-65.
- 7- Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis : a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 (5) : 730-4.
- 8- Wittram C, Whitehouse GH, Williams JW, Bucknall RC. A comparison of MR and CT in suspected sacroiliitis. *J Comput Assist Tomogr* 1996 ; 20 (1) : 68-72.
- 9- Weber U, Pfirrmann CW, Kissling RO, Hodler J, Zanetti M. Whole body MR imaging in ankylosing spondylitis : a descriptive pilot study in patients with suspected early and active confirmed ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord* 2007 ; 8 : 20.
- 10- Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 (5) : 535-43.
- 11- Brandt HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 (11) : 1479-84.
- 12- McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999 ; 11 (4) : 244-50.
- 13- Eshed I, Bollow M, McGonagle DG, Tan AL, Althoff CE, Asbach P, Hermann KG. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 (12) : 1553-9.
- 14- Geijer M, Gotthlin GG, Gotthlin JH. The clinical utility of computed tomography compared to conventional radiography in diagnosing sacroiliitis. A retrospective study on 910 patients and literature review. *J Rheumatol* 2007 ; 34 (7) : 1561-5.
- 15- D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler : a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (2) : 523-33.
- 16- Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis : a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (11) : 1535-40.

Evaluation de la réponse thérapeutique

ÉRIC TOUSSIROT

Service de Rhumatologie & EA 3186 Agents Pathogènes et Inflammation,
Université de Franche-Comté

résumé

La prise en charge des spondylarthropathies, et notamment de son chef de file qu'est la spondylarthrite ankylosante, nécessite des critères d'évaluation de la réponse thérapeutique. Cette évaluation est rendue nécessaire par la mise à disposition d'agents thérapeutiques efficaces mais coûteux. Des critères de réponse aux AINS ont été élaborés par le groupe ASAS, puis modifiés pour une utilisation avec les agents anti-TNF α . Ces critères sont cependant prévus pour évaluer la réponse dans les essais thérapeutiques, mais pas à l'échelon individuel. A l'heure actuelle, c'est le BASDAI et sa variation qui sont utilisables pour apprécier une réponse aux anti-TNF α . De même, la variation du score articulaire sert pour évaluer la réponse thérapeutique chez des patients avec atteinte périphérique ou en cas de rhumatisme psoriasique.

mots-clés

Spondylarthropathie
Réponse thérapeutique
ASAS

La prise en charge des spondylarthropathies (SpA) s'est considérablement modifiée ces 8 dernières années. L'arsenal thérapeutique, bien que toujours limité, s'est enrichi de la classe des anti-TNF α , remarquablement efficace dans ces pathologies. Avec ces nouveaux traitements, efficaces mais coûteux, il faut bien appliquer et respecter certaines règles de prescription, et notamment le libellé de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Parallèlement à l'AMM, il existe des recommandations nationales et internationales pour l'initiation de ces traitements^(1,2), mais également des critères de jugement pour la réponse, guidant le clinicien dans la poursuite ou l'arrêt du traitement.

Le groupe d'experts internationaux ASAS (*ASessment in Ankylosing Spondylitis*) travaille sur des critères d'évaluation de la spondylarthrite ankylosante (SA) et par extension des SpA. Depuis quelques années sont apparus les critères de réponse thérapeutique de l'ASAS, initialement prévus pour juger de la réponse aux AINS, et modifiés pour évaluer la réponse thérapeutique aux agents anti-TNF α dans les essais randomisés⁽³⁾.

D'autre part, l'initiation des traitements dans la SA ou SpA repose sur une évaluation qui doit utiliser un outil susceptible d'être manipulé par tous, dans un souci d'uniformisation des pratiques et faire en sorte que la prescription de ces produits soit homogène dans les différents pays.

L'objet de cet article est donc de faire le point sur ces critères de réponse thérapeutique utilisés dans la SA et les SpA et d'indiquer leurs avantages, inconvénients ainsi que les données sur leur utilisation actuelle.

Les domaines d'évaluation des spondyarthropathies

Une 1^{ère} difficulté dans les SpA réside dans le caractère hétérogène de la présentation clinique. En effet, les SpA regroupent différentes affections comportant de façon isolée ou associée une atteinte du squelette axial (sacro-iliaque, rachis dorso-lombaire, paroi thoracique), une atteinte périphérique (oligoarthrite asymétrique prédominant aux membres inférieurs, dactylite), une atteinte enthésiopathique, ainsi que des manifestations extra-articulaires comme les uvéites, le psoriasis voire une entérocolopathie inflammatoire. Les évaluations reposent pour l'atteinte périphérique sur un décompte des articulations gonflées et/ou sensibles à la pression, comme dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), pour l'atteinte enthésiopathique sur certains indices spécifiques (indices de Mander ou Mases) et pour les atteintes extra-articulaires sur des mesures spécifiques à chaque manifestation (exemple du PASI - Psoriasis Area Severity Index - pour le psoriasis)⁽⁴⁾.

Ainsi, c'est surtout l'atteinte axiale qui a fait l'objet d'un effort de standardisation dans son évaluation. Le groupe ASAS a défini plusieurs domaines d'expression de la maladie, pour lesquels sont disponibles un ou plusieurs outils de mesure (**Tableau 1**). Toutefois, 5 domaines particulièrement pertinents ont été retenus par le groupe ASAS pour le suivi symptomatique de la maladie : il s'agit de la douleur, de l'inflammation, de la mobilité rachidienne, de la fonction physique et de l'évaluation globale selon le patient.



Des critères de réponse thérapeutique aux AINS

Parallèlement à la définition des domaines d'évaluation et des outils pertinents de mesure à utiliser, le groupe ASAS a développé des critères de réponse thérapeutique, indispensables pour apprécier l'efficacité des traitements dans les essais cliniques, et dans une étape ultérieure, pour une éventuelle utilisation en pratique courante⁽⁵⁾.

Ces critères dérivent des données de 5 essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo évaluant la réponse à court terme (quelques semaines) aux AINS dans la SA. Quatre domaines parmi les 5 retenus comme cliniquement pertinents dans l'évaluation de la SA ont été sélectionnés. Il s'agit de :

- la douleur rachidienne, appréciée par une échelle visuelle analogique (EVA : 0-100) ;
- la fonction, appréciée par l'indice fonctionnel BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* : 0-100) ;
- l'évaluation globale selon le patient, appréciée par une EVA (0-100 mm) ;
- l'inflammation, appréciée par la moyenne des 2 derniers items du BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ou la durée de la raideur matinale avec un maximum de 120 minutes sur une échelle visuelle de 0 à 100.

Pour définir les critères de réponse thérapeutique, chaque variable mesurée dans les essais cliniques et leur combinaison ont été analysées d'un point de vue validité, solidité et capacité à différencier entre le placebo et le traitement actif, avec un taux de réponse pour le placebo inférieur ou égal à 25%. Ces critères ont été testés sur un ensemble de 923 patients ayant participé à ces essais cliniques.

Une amélioration à court terme est donc définie comme une amélioration d'au moins 20% et d'au moins 10 unités sur une échelle de 0 à 100 de 3 domaines d'évaluation sans détérioration du domaine restant (la détérioration étant définie comme une aggravation d'au moins 20% et d'au moins 10 unités sur une échelle de 0 à 100). Cette définition permet ainsi une bonne distinction de la réponse sous placebo de celle sous AINS. Ces critères de réponse sont connus sous l'appellation critères de réponse ASAS20 (**Tableau 2**).

Domaine	Outil d'évaluation
Douleur rachidienne	EVA
Raideur	Dérouillage matinal
Fonction	BASFI ou indice fonctionnel de Dougados
Mobilité	Indice de Schöber, ampliation thoracique, distance occiput-mur
Appréciation globale	EVA
Articulations périphériques	Nombre d'articulations gonflées
Enthèses	Pas d'indice retenu
Paramètres biologiques de l'inflammation	VS
Radiographie	Radiographie bassin, rachis lombaire et cervical de face et profil
Fatigue	Pas d'instrument retenu

Tableau 1 : Les différents domaines d'évaluation (en bleu, domaines d'évaluation retenus comme pertinents) de la spondylarthrite ankylosante selon l'ASAS (EVA : échelle visuelle analogique ; BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index ; VS : vitesse de sédimentation).

Parallèlement, le groupe ASAS a également défini des critères de rémission partielle : il s'agit d'une valeur inférieure à 20/100 pour chacun des 4 domaines évalués (**Tableau 2**).

Ces critères ASAS20 et de rémission partielle ont été validés ensuite dans des essais cliniques⁽⁶⁾. Un groupe de 40 experts de l'ASAS a réalisé une analyse par une méthodologie de type Delphi des données obtenues chez 55 patients ayant participé à des essais évaluant l'efficacité d'un AINS. Le taux de réponses des patients selon les critères ASAS a été comparé à celui obtenu par le groupe d'experts. La concordance entre la réponse selon l'ASAS et les experts était de 62%. La douleur rachidienne apparaissait comme le domaine d'évaluation le plus important des 4 domaines sélectionnés parmi les critères de jugement pour la réponse thérapeutique. Finalement, les critères ASAS de réponse thérapeutique présentaient une bonne spécificité et une sensibilité un peu moins bonne comparativement aux critères de jugement des experts.



Des critères de réponse aux agents anti-TNF α

Ces critères de réponse ASAS20 et de rémission partielle développés à partir des données sous AINS n'apparaissent toutefois pas très appropriés pour évaluer la réponse thérapeutique aux agents anti-TNF α d'efficacité supérieure. Leur modification a permis une définition de critères de réponse ASAS40 et ASAS5/6 après application d'une procédure similaire à celle utilisée lors des essais avec les AINS à 2 essais randomisés évaluant l'effet de l'infliximab ou de l'éta nercept dans la SA⁽⁷⁾.

Les critères ASAS40 utilisent les mêmes domaines d'évaluation que l'ASAS20, mais en prenant comme base de réponse un taux de 40% et une amélioration de 20 unités pour 3 domaines, sans détérioration du 4^{ème} (Tableau 2). Les critères ASAS5/6 utilisent 2 domaines supplémentaires (la CRP et la mobilité rachidienne) et une amélioration de 20% et de 10 unités pour 5 de ces 6 domaines.

Ces critères de réponse aux anti-TNF α ont été validés et sont désormais utilisés dans tous les essais cliniques évaluant la réponse thérapeutique à ces agents⁽⁶⁾.



Les critères de réponse selon les recommandations

Disposer d'outils de jugement de réponse aux traitements est certes utile et même nécessaire, mais ces critères ne sont pas exempts de critiques :

- Ils ont été développés sur la base de la réponse aux AINS puis, après certaines modifications, aux agents anti-TNF α .
- Ils s'appliquent aux patients traités pour SA et non pour toutes les SpA.
- Ils donnent une appréciation d'une réponse partielle au traitement : en effet les critères ASAS20 évaluent une amélioration de 20% des domaines concernés, les critères ASAS40 de 40%, les critères ASAS5/6 une amélioration de 5 critères sur 6. Ils ne donnent donc pas un aperçu d'une réponse optimale au traitement et il est possible de prétendre ou espérer mieux comme niveau de réponse thérapeutique pour nos patients.
- Ils apprécient la réponse au traitement sur des domaines pré-sélectionnés de la maladie, sans refléter une réponse globale sous toutes ses facettes.
- Enfin, leur manipulation au quotidien n'est pas si simple et rapide qu'il paraît au 1^{er} abord pour une utilisation pratique au lit du malade ou en consultation.

C'est en partie pour ces différentes raisons qu'ils ne sont actuellement pas pris en compte dans l'évaluation de la réponse thérapeutique individuelle. Ces critères ont d'ailleurs été validés pour un usage dans les essais cliniques, mais pas pour la pratique clinique individuelle. Les recommandations nationales (SFR/CRI)⁽¹⁾ et internationales (ASAS)⁽²⁾ conseillent lors de l'initiation et pour décider de la poursuite des traitements anti-TNF α dans la SA d'utiliser le BASDAI avec comme critère de réponse thérapeutique une amélioration d'au moins 50% ou de 2 unités sur une échelle de 0 à 10 au bout de 6 à 12 semaines (ainsi qu'une amélioration d'au moins 30% du nombre d'articulations gonflées et sensibles à la pression en cas d'atteinte périphérique).

Pour autant, les critères de réponse thérapeutique de l'ASAS présentent certaines qualités : ils donnent un aperçu objectif et standardisé de la réponse aux traitements (AINS, anti-TNF α) dans les essais thérapeutiques, facilitant ainsi l'interprétation

Critère	Description
Critères d'amélioration selon l'ASAS	4 domaines sont pris en compte : Douleur rachidienne (EVA, 0-100) Fonction (BASFI, 0-100) Évaluation globale selon le patient (0-100) Inflammation (moyenne des 2 derniers items du BASDAI ou intensité de la raideur matinale avec un maximum de 120 minutes sur une échelle visuelle de 0 à 100.
ASAS20	La réponse au traitement (AINS) est définie s'il existe : Une amélioration $\geq 20\%$ et ≥ 10 unités sur une échelle de 0 à 10 pour 3 domaines Pas de détérioration du 4 ^{ème} domaine (définie par une aggravation de $\geq 20\%$ et ≥ 10 unités sur une échelle de 0 à 10)
Rémission partielle	Si les valeurs des 4 domaines sont < 20 sur une échelle de 0 à 100 pour chacun des 4 domaines (douleur, fonction, évaluation globale selon le patient, inflammation)
ASAS40	La réponse au traitement (anti-TNF α) est définie s'il existe : Une amélioration $\geq 40\%$ et ≥ 20 unités sur une échelle de 0 à 10 pour 3 domaines Pas de détérioration du 4 ^{ème} domaine (définie par une aggravation de $\geq 20\%$ et ≥ 10 unités sur une échelle de 0 à 10)
ASAS 5/6	6 domaines sont pris en compte : Douleur rachidienne (EVA, 0-100) Fonction (BASFI, 0-100) Évaluation globale selon le patient (0-100) Inflammation (moyenne des 2 derniers items du BASDAI ou intensité de la raideur matinale avec un maximum de 120 minutes sur une échelle visuelle de 0 à 100) Mobilité rachidienne (indice de Schöber) CRP (mg/l) La réponse au traitement (anti-TNF α) est définie s'il existe une amélioration d'au moins 20% dans 5 domaines sur 6

Tableau 2 : Critères de réponse au traitement de l'ASAS.

des résultats. Ils se rapprochent en cela des critères de réponse de l'*American College of Rheumatology* (ACR) développés dans la PR, donnant une appréciation des répondeurs/non répondeurs. En combinant les résultats de plusieurs essais cliniques, ils permettent le calcul du nombre de patients à traiter (NNT ou *number need to treat*) pour obtenir une réponse clinique.



Critères de réponse thérapeutique dans le rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique (RP) est traité à part compte tenu de ses caractéristiques. Il présente en effet des domaines et des outils d'évaluation en fonction de ses particularités (par

exemple atteinte articulaire périphérique et score articulaire sur 28, 68 ou 78 articulations, atteinte enthésiopathique et score de Mases ou Mander, atteinte cutanée et PASI ...)⁽⁹⁾. L'évaluation de la réponse thérapeutique dans le RP fait appel à des critères composites combinant plusieurs indices. Trois systèmes de critères sont couramment utilisés dans les essais thérapeutiques au cours du RP : il s'agit des critères de réponse PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*), de l'ACR et de l'EULAR.

■ Critères de réponse PsARC

Les critères de réponse PsARC, développés au cours d'un essai évaluant la sulfasalazine dans le RP⁽¹⁰⁾, prennent en compte les domaines suivants : l'évaluation globale selon le patient (réponse en cas d'amélioration d'1 point sur 5 sur une échelle de Likert), l'évaluation globale selon le médecin (réponse en cas d'amélioration d'1 point sur 5), le nombre d'articulations douloureuses (sur 68 ou 78 articulations ; réponse si amélioration de 30% du score), le nombre d'articulations gonflées (sur 68 ou 78 articulations ; réponse si amélioration de 30% du score).

La réponse est définie s'il existe une amélioration de 2 des 4 domaines, incluant le nombre d'articulations gonflées ou douloureuses, sans aggravation des autres mesures. Dans les essais thérapeutiques, ce système d'évaluation de la réponse permet la distinction entre traitement actif et placebo.

■ Critères de l'ACR

Il s'agit des critères de réponse utilisés dans la PR, soit les critères ACR20, ACR50 et ACR70. Pour mémoire, ce système de critères utilise les domaines suivants : score d'articulations sensibles à la pression, score d'articulations gonflées, évaluation de la maladie selon le patient, évaluation de la maladie selon le médecin, douleur et fonction (en utilisant le

HAQ) et paramètre biologique inflammatoire. La réponse ACR20 est définie par une amélioration de 20% de ces paramètres.

■ Critères de réponse de l'EULAR

Il s'agit des mêmes critères de réponse que ceux utilisés dans la PR selon la variation du score DAS28.

Le groupe de recherche et d'évaluation du RP (*Group for Research and Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis-GRAPPA*) a évalué ces critères de réponse et a conclu qu'ils sont tous pertinents, l'évaluation de la réponse selon les critères de l'EULAR étant la plus performante⁽¹¹⁾.

Rappelons également que les recommandations du CRI et de la SFR ont défini la réponse thérapeutique aux agents anti-TNF α comme une amélioration d'au moins 30% du nombre d'articulations gonflées et sensibles à la pression⁽¹⁾.



Conclusion

Des éléments objectifs de suivi thérapeutique sont indispensables pour nous aider dans nos décisions thérapeutiques. Si des critères bien standardisés sont désormais disponibles pour les essais cliniques, il manque au clinicien un système de critère facile à utiliser et ayant fait l'objet d'une validation. Les critères de l'ASAS ne répondent pas complètement à cette définition. Le clinicien conserve donc pour l'instant la variation du BASDAI et du score articulaire comme moyen d'apprécier la réponse au traitement. Gageons qu'avec le nouvel indice d'activité de la maladie, le score ASDAS, des définitions de réponse thérapeutique utilisables en pratique quotidienne puissent voir le jour. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Pham T, Fautrel B, Dernis E, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF α antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis : 2007 update. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 638-46.
- 2- Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, Van der Linden S, Van der Heijde D, ASAS working group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 316-20.
- 3- Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Practice Res Clin Rheum* 2006 ; 20 : 521-37.
- 4- Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, Van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the score set for DC-ART, SMARD, physical therapy and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. *Progress report of the ASAS working group. J Rheumatol* 1999 ; 26 : 951-4.
- 5- Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1876-86.
- 6- Van Tubergen A, Van der Heijde D, Anderson J, et al. Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 215-21.
- 7- Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, Van der Heijde D, Braun J. Development and selection of criteria for short term improvement after anti TNF α treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1438-44.
- 8- Stone MA, Inman RD, Wright JG, Maetzel A. Validation exercise of the ankylosing spondylitis assessment study (ASAS) group response criteria in ankylosing spondylitis patients treated with biologics. *Arthritis Rheum* 2004 ; 51 : 316-20.
- 9- Kavanaugh A, Cassel S. The assessment of disease activity and outcomes in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005 ; 23 (Suppl 39) : S142-S147.
- 10- Clegg D, Reda D, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis : a department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 2013-20.
- 11- Fransen J, Antoni C, Mease P, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis : analysis of data from randomized controlled trials of two tumor necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1373-8.

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

EVALUATION DES SPONDYLARTHROPATHIES

Réponses :

- 1** Réponse : b. Les critères d'Amor sont des critères de classification des spondylarthropathies utilisables en pratique courante. Ils comportent des éléments cliniques (symptômes axiaux, périphériques ou extra-articulaires), biologiques et radiologiques. La sacro-iliite radiologique n'est pas obligatoire pour le diagnostic. Il s'agit en pratique de rechercher, chez tout patient dont le motif de consultation est l'un des items des critères, l'ensemble des autres items.
- 2** Réponse : b. Le typage HLA B27 n'a de valeur que combiné aux autres paramètres cliniques (en particulier la lombalgie inflammatoire) et d'imagerie (IRM des sacro-iliaques et/ou radiographie standard) ; dans ce cas, il possède une bonne sensibilité et spécificité. L'utilisation du seul typage HLA B27 chez les lombalgiques chroniques ne présente aucun intérêt clinique diagnostique.
- 3** Réponse : a. L'utilisation du BASDAI en pratique quotidienne est simple et recommandée, son item 4 évalue les enthèses, il ne comporte aucun élément métrique.
- 4** Réponse : a, b et c. Pas d'éléments iconographiques, la dernière proposition s'applique au BASDAI.
- 5** Réponse : e.
a - faux : nous ne disposons pas suffisamment d'éléments au terme de l'interrogatoire pour porter ce diagnostic.
b - faux : le 1er examen d'imagerie reste les radiographies standard.
c - faux : le HLA B 27 n'est pas spécifique de spondylarthropathie, même si sa présence est accrue chez les patients atteints de spondylarthropathie en comparaison avec les témoins.
d - faux : le syndrome inflammatoire biologique est inconstant dans les spondylarthropathies.
- 6** Réponse : c et d.
a - faux : le scanner des sacro-iliaques n'est pas l'examen le plus précoce pour retrouver une sacro-iliite. Il nécessite l'existence de dommages structuraux, contrairement à l'IRM qui peut mettre en évidence des signes inflammatoires avant même que ne surviennent les dommages structuraux.
b - faux : la scintigraphie osseuse est un examen peu sensible et peu spécifique pour mettre en évidence une sacro-iliite et ne doit pas être réalisée dans cette indication.
c - vrai (cf a).
d - vrai : les examens d'imagerie complémentaires n'ont d'intérêt qu'en cas d'absence d'anomalie radiographique ou de doute. Si les radiographies standard retrouvent une sacro-iliite, il n'est pas nécessaire d'effectuer d'examens complémentaires.
- 7** Réponse : b et c. Les critères ASAS20 sont prévus pour apprécier la réponse aux AINS chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.
- 8** Réponse : c. Il faut une variation d'au moins 30% du score articulaire en cas d'atteinte périphérique.

Effets des agents anaboliques osseux sur l'ultrastructure

BERNARD CORTET

Département Universitaire de Rhumatologie, EA 4032, CHRU Lille



Position du problème

Nous disposons de traitements anti-ostéoporotiques efficaces dont les mécanismes d'action sont bien connus et très différents selon le type de molécules auquel nous nous adressons. Pour autant, la question reste posée de savoir dans quelle mesure les mécanismes d'action et molécules à notre disposition sont susceptibles d'expliquer leur efficacité antifracturaire. D'autre part, nous savons que l'évolution des paramètres intermédiaires sous traitement (densité minérale osseuse -DMO- et marqueurs du remodelage osseux) ne rend compte que partiellement de l'efficacité antifracturaire de ces thérapeutiques.

Différentes données suggèrent que l'effet des traitements sur la microarchitecture osseuse constitue également un élément important à prendre en considération et joue un rôle propre sur l'ultrastructure osseuse, souvent très différent en fonction du mécanisme d'action de la molécule considérée (inhibiteurs de la résorption osseuse et stimulants de la formation osseuse). Cette mise au point a pour but d'évaluer l'effet des agents anaboliques osseux sur l'ultrastructure osseuse. Notre propos prendra en considération la parathormone (PTH), qu'il s'agisse de la PTH intacte (1-84) ou du teriparatide (PTH 1-34 ou TPT), et le ranélate de strontium (RS). En raison du nombre restreint de données actuellement disponibles dans ce domaine, nous nous référerons aux travaux animaux et aux quelques études effectuées à partir de

ponctions-biopsies osseuses (PBO) humaines.

Les caractéristiques ultrastructurales consistent en l'étude de la phase minérale d'une part et organique d'autre part. Le processus de minéralisation correspond à l'échelon tissulaire, alors que l'étude du minéral osseux s'intéresse aux caractéristiques du cristal d'apatite, lequel joue un rôle dans l'homéostasie et le métabolisme osseux.

PTH

L'augmentation de la DMO sous teriparatide n'explique au maximum que 40% de l'efficacité antifracturaire⁽¹⁾. Le TPT est également susceptible de modifier les propriétés intrinsèques du tissu osseux : degré de minéralisation osseuse, cristallinité du minéral, taille des cristaux et degré de maturation du collagène. Ce dernier peut être appréhendé par la mesure du ratio pyridinoline (pyr) dehydro-dihydroxy-lysino-norleucine (deH-DHLNL).

Paschalis et al.⁽²⁾ ont analysé 61 paires de BPO chez des patientes traitées par placebo ou TPT. Le délai entre les 2 PBO

était de 12 mois dans 21 cas et de 18 mois dans les 40 autres. La répartition des malades du 1^{er} groupe était la suivante : placebo, n = 8 ; TPT 20 µg, n = 7 ; TPT 40 µg, n = 6. Le 2^{ème} groupe rassemblait 16 patientes sous placebo et 24 sous TPT (20 µg/j : n = 14 ; 40 µg/j : n = 10). Les auteurs ont sélectionné 15 patientes de chacun des 3 groupes (1 sous placebo et 2 traités) pour analyse en spectroscopie infrarouge par transformé de Fourier (FTIRI) de 38 paires (placebo, n = 12 ; TPT 20 µg, n = 13 ; TPT 40 µg, n = 13) de PBO, après exclusion de 7 paires en raison d'une qualité technique insuffisante. A l'inclusion, les patientes ne différaient pas en terme de caractéristiques démographiques, de taux des marqueurs du remodelage osseux (phosphatase alcaline, NTX urinaire et PICP) et de DMO (*Tableau 1*).

L'analyse effectuée à l'issue du traitement révèle différentes modifications ultrastructurales tant au niveau périosté qu'endosté ou trabéculaire : diminution significative de la cristallinité du minéral dans le groupe traité,

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion (2)
(BMO : Body Mass Index ;
NTx : N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen ;
Cr : creatinine ;
PICP : procollagène type I propeptide ;
LS : Lumbar spine ;
FN : Femoral neck ;
TPTD20 : teriparatide 20 µg/j ;
TPTD40 : teriparatide 40 µg/j ;
nMBCE : nanomole bone collagen equivalents).

	Placebo (n = 12)	TPTD20 (n = 13)	TPTD40 (n = 13)
Age (yr)	68.1 ± 3.9	68.5 ± 4.9	67.3 ± 7.7
BMI (kg/m ²)	27.8 ± 4.9	26.6 ± 4.3	26.1 ± 4.5
Postmenopausal (yr)	20.7 ± 7.2	21.8 ± 8.2	22.1 ± 9.8
Alkaline phosphatase (pM)	12.3 ± 7.1	18.1 ± 11.3	11.7 ± 5.0
Urinary NTx (nMBCE/nmol Cr)	48.5 ± 29.0	52.4 ± 22.5	40.6 ± 20.4
PICP (pM)	115.3 ± 43.1	104.5 ± 20.7	133.8 ± 86.6
LS BMD (g/cm ²)	0.92 ± 0.20	0.78 ± 0.16	0.83 ± 0.19
FN BMD (g/cm ²)	0.65 ± 0.11	0.62 ± 0.11	0.64 ± 0.09

et ce quelle que soit la posologie, ratio pyr/deH-DHLNL significativement plus bas dans le groupe traité que dans le groupe placebo, tendance à l'augmentation sous TPT des crosslinks divalents correspondant à une augmentation de la formation de collagène nouvellement synthétisé, diminution d'environ 50% de la minéralisation de la matrice osseuse dans le groupe traité comparativement aux résultats observés dans le groupe placebo. Ce dernier effet est la conséquence directe du mécanisme d'action du TPT. Ces différents résultats sont rapportés dans le **tableau 2**.

L'un des intérêts de l'étude par Misof et al. (3) de 13 paires de BPO de patients traités par de la PTH (1-34) à raison de 25 µ/j réside dans le fait qu'elle comprenait non seulement des hommes (n = 7), mais aussi des femmes ayant toutes reçu dans le même temps un traitement hormonal de la ménopause. Les analyses ultrastructurales utilisées comportaient une imagerie électronique quantitative réfléchie (qBEI), technique permettant de quantifier le degré moyen de minéralisation du tissu osseux, l'importance et la largeur du pic calcique, la microscopie laser avec scanner confocal et le scanner X à faible angle de dispersion mesurant la taille, la forme et la distribution des particules minérales. De façon assez logique, les auteurs ont pu démontrer, au terme des 18 mois de l'étude, une diminution sous PTH de

degré moyen de minéralisation osseuse en secteur cortical et trabéculaire (**Figure 1**). En dépit d'effets peu conséquents, il semble que l'effet ne soit pas identique en fonction du sexe. Ainsi, la diminution du pic calcique n'était significative que chez les hommes et en secteur cortical. La largeur du pic calcique était quant à elle significativement plus importante chez les malades de sexe masculin uniquement en secteur trabéculaire et chez les patientes seulement en secteur cortical. Afin de comprendre à quoi correspondaient ces résultats, les auteurs ont évalué la corrélation des paramètres précédents avec des mesures histomorphométriques dynamiques. Ces

calculs ont mis en évidence une corrélation significative et négative entre le pic calcique d'une part et le taux de formation osseuse et le périmètre ostéoïde d'autre part. Ils ont encore fait apparaître des corrélations tout aussi significatives mais positives entre les 2 paramètres histomorphométriques précédemment mentionnés et la largeur du pic calcique.

Le collagène de type I subit diverses transformations en différentes circonstances. L'isomérisation (**Figure 2**) est caractérisée par la conversion de l'α-CTX en un composé dans lequel l'acide aspartique se lie à un résidu glycine adjacent. Ce processus entraîne une transformation du α-CTX en β-CTX.

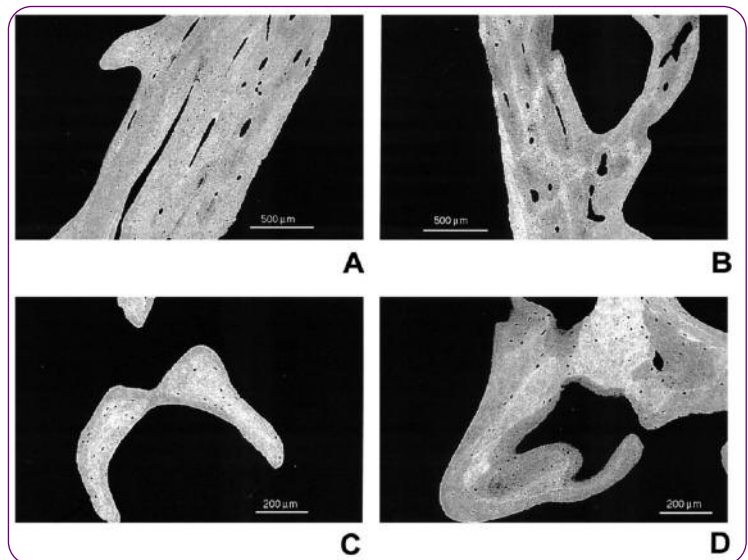


Figure 1 : Evolution du degré moyen de minéralisation osseuse en site cortical et trabéculaire après prise de PTH.

	Placebo (n = 12)	TPTD20 (n = 13)	TPTD40 (n = 13)
Mineral crystallinity			
Periosteal	1.07 ± 0.02	0.95 ± 0.03 ^b	0.93 ± 0.02 ^{b,c}
Endosteal	1.16 ± 0.11	0.97 ± 0.04 ^b	0.96 ± 0.04 ^b
Trabecular	0.94 ± 0.02	0.85 ± 0.03 ^b	0.88 ± 0.03 ^b
Pyr/deH-DHLNL			
Periosteal	3.48 ± 0.20	3.12 ± 0.29 ^b	3.12 ± 0.11 ^b
Endosteal	3.43 ± 0.17	3.11 ± 0.31 ^b	3.12 ± 0.14 ^b
Trabecular	2.55 ± 0.16	2.34 ± 0.14 ^b	2.34 ± 0.25 ^a
Matrix mineralization			
Periosteal	6.78 ± 0.92	4.20 ± 0.99 ^b	3.55 ± 1.05 ^b
Endosteal	6.71 ± 0.84	4.04 ± 1.02 ^b	3.26 ± 1.08 ^b
Trabecular	6.12 ± 0.80	4.16 ± 1.04 ^b	3.34 ± 1.03 ^a

Tableau 2 :

Effet du téraparotide évalué en imagerie infra-rouge par transformé de Fourier (a p < 0,025 vs placebo ; b p < 0,005 vs placebo ; c p < 0,025 TPTD 40 vs TPTD 20).

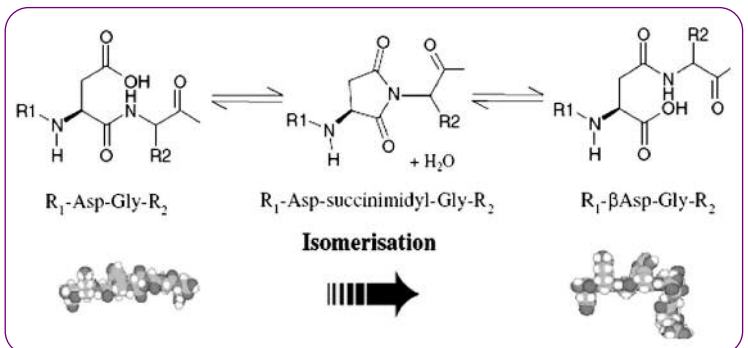


Figure 2 : Illustration du processus d'isomérisation du collagène de type 1.

En conditions physiologiques, le ratio α -CTX/ β -CTX est de 20%/80 %. Les situations d'augmentation du remodelage osseux, comme la maladie de Paget, s'accompagnent d'un déplacement de ce ratio en faveur du α -CTX. En outre, ce ratio peut être caractérisé par un dosage immunologique. Il a enfin été démontré que l'augmentation du ratio α/β -CTX était à l'origine d'une augmentation du risque fracturaire.

Le but du travail de Garnero et al. (4) était d'évaluer l'effet de la PTH 1-84 et de l'alendronate sur l'isomérisation du collagène de type I. Les données étaient issues de l'étude randomisée PaTH qui a comparé l'efficacité de la PTH 1-84 (100 μ g/j) et de l'alendronate (ALN ; 10 mg/j) et comprenait un 3^{ème} groupe, non pris en compte dans ce travail, associant les 2 molécules.

À l'issue de la 1^{ère} année de l'étude, les patientes sous PTH ont été randomisées en 2 groupes placebo ou ALN, les malades sous ALN ont poursuivi le même traitement et les témoins du

groupe placebo ont été traités par ALN. Ont été évaluées 63 patientes sous PTH et 60 sous ALN. En l'absence de différence entre les 2 groupes à l'inclusion, tant en ce qui concerne l'âge que l'indice de masse corporelle ou les valeurs de DMO, a été constatée à l'issue de la 1^{ère} année une augmentation significative sous PTH du rapport α -CTX/cr (environ 80%).

L'augmentation était également conséquente et d'ampleur comparable pour le β -CTX/cr. En revanche, sous ALN, au terme du même délai, ces 2 paramètres avaient diminué d'environ 60%. Le ratio α -CTX/ β -CTX n'était par contre que peu modifié. À noter toutefois à 3 mois une tendance à l'augmentation (environ 10%) sous ALN et à la diminution et d'ampleur comparable sous PTH ; en revanche, les valeurs étaient identiques dans les 2 groupes après 12 mois de traitement.

Les évolutions étaient très différentes à l'issue de la 2^{ème} année de traitement. Ainsi les patientes préalablement traitées par PTH avec relais par placebo ont vu leur taux de α -CTX/cr mais

aussi de β -CTX/cr revenir à des taux identiques aux valeurs initiales. Parallèlement, les taux de ces 2 paramètres se sont maintenus dans le temps chez les malades déjà traitées par ALN. En regard, le ratio α/β -CTX a augmenté d'environ 50% entre la 1^{ère} et la 2^{ème} année, tant chez les femmes traitées par PTH puis placebo que chez celles ayant reçu de l'ALN. Enfin, ce paramètre est resté stable chez les femmes sous ALN.

Ranélate de strontium

Données animales

Résultats chez le singe

Le strontium (Sr) est incorporé dans l'os par le biais d'échanges ioniques, mais aussi du fait d'une adsorption sur le cristal d'hydroxyapatite. Il se substitue au calcium dans des proportions modérées qui pourrait conduire à très

TABLE 1. MAIN VALUES OBTAINED IN THE DIFFERENT GROUPS OF MONKEYS BY X-RAY MICROANALYSIS ALLOWING MEASUREMENT OF TOTAL BONE (CORTICAL + CANCELLOUS) CONTENT IN MG, SR, CA, AND P OR X-RAY DIFFRACTION ALLOWING MEASUREMENT OF PARAMETERS A AND C OF THE UNIT CELL OF THE CRYSTALS, AND THE EVALUATION OF THE SUBSTITUTIONS OF CALCIUM IONS BY STRONTIUM IONS (SR/10 AND SR'/10)

Monkeys	n*	X-ray microanalysis				X-ray diffraction						
		Mg bone weight percentage	Sr bone weight percentage	Ca bone weight percentage	P bone weight percentage	Sr/Ca	Sr/Ca+Sr	c (Å)	Sr/10	a (Å)	Sr'/10	c/a
Controls	7	0.41	0.000	33.53	14.75	0.000	0.000	6.891	0.21	9.404	0.37	0.7328
Mean		0.03	0.000	0.67	0.45	0.000	0.002	0.002	0.04	0.009	0.18	0.0008
±SE												
200 mg/kg/day	4T	0.42	0.265 ^{††}	33.05	15.00	0.009 ^{††}	0.008 ^{††}	6.898 [§]	0.40 [§]	9.349	0.00	0.7378
Mean		0.05	0.076	1.16	0.80	0.005	0.003	0.002	0.05	0.020	0.00	0.0015
±SE												
200 mg/kg/day	4W	0.37	0.154 ^{††}	33.73	14.90	0.003 ^{††}	0.005 ^{††}	6.893	0.28	9.383	0.38	0.7347
Mean		0.04	0.037	0.37	0.40	0.002	0.001	0.004	0.10	0.024	0.32	0.0020
±SE												
500 mg/kg/day	4T	0.40	1.111 [†]	32.07	14.95	0.035 [†]	0.033 [†]	6.911 [†]	0.70 [†]	9.401	0.63	0.7352
Mean		0.06	0.165	0.93	0.60	0.009	0.004	0.004	0.11	0.023	0.25	0.0020
±SE												
500 mg/kg/day	3W	0.42	0.548 ^{†‡}	34.63	15.55	0.017 ^{††}	0.016 ^{††}	6.908	0.63	9.409	0.50	0.7342
Mean		0.12	0.042	0.91	0.63	0.011	0.002	0.009	0.22	0.017	0.41	0.0013
±SE												
1250 mg/kg/day	4T	0.42	2.568	30.11	14.33	0.087 [†]	0.078 ^{†‡}	6.922 [†]	0.95 [†]	9.436	1.10	0.7356
Mean		0.06	0.548	0.58	0.43	0.024	0.016	0.003	0.08	0.013	0.39	0.0011
±SE												
1250 mg/kg/day	4W	0.44	1.523 [†]	33.02	15.40	0.048 [†]	0.044 [†]	6.903	0.50	9.430	0.90	0.7325
Mean		0.06	0.068	0.99	0.50	0.020	0.001	0.004	0.11	0.009	0.29	0.0009
±SE												

* Number of animals after the end of 52 weeks of treatment with strontium ranelate (T = treated) or after 10-week treatment withdrawal (W = withdrawal).

[†] p < 0.05 compared with controls.

^{††} p < 0.05 compared with other treated groups.

[§] p < 0.05 compared with the group treated with 1250 mg/kg/day.

Figure 3 : Distribution du degré de minéralisation de l'os total après 52 semaines de traitement par RS à différentes posologies.

Monkeys	n*	X-ray microanalysis						X-ray diffraction					
		Mg bone weight percentage	Sr bone weight percentage	Ca bone weight percentage	P bone weight percentage	Sr/Ca	Sr/Ca+Sr	c (Å)	Sr/T0	a (Å)	Sr'/T0	c/a	
Controls	7	Mean ±SE	0.41 0.03	0.000 0.000	33.53 0.67	14.75 0.45	0.000 0.000	0.000 0.002	6.891 0.002	0.21 0.04	9.404 0.009	0.37 0.18	0.7328 0.0008
200 mg/kg/day	4T	Mean ±SE	0.42 0.05	0.265 ^{††} 0.076	33.05 1.16	15.00 0.80	0.009 ^{††} 0.005	0.008 ^{††} 0.003	6.898 [‡] 0.002	0.40 ^{††} 0.05	9.349 0.020	0.00 0.00	0.7378 0.0015
200 mg/kg/day	4W	Mean ±SE	0.37 0.04	0.154 ^{††} 0.037	33.73 0.37	14.90 0.40	0.003 ^{††} 0.002	0.005 ^{††} 0.001	6.893 0.004	0.28 0.10	9.383 0.024	0.38 0.32	0.7347 0.0020
500 mg/kg/day	4T	Mean ±SE	0.40 0.06	1.111 [†] 0.165	32.07 0.93	14.95 0.60	0.035 [†] 0.009	0.033 [†] 0.004	6.911 [†] 0.004	0.70 [†] 0.11	9.401 0.023	0.63 0.25	0.7352 0.0020
500 mg/kg/day	3W	Mean ±SE	0.42 0.12	0.548 ^{††} 0.042	34.63 0.91	15.55 0.63	0.017 ^{††} 0.011	0.016 ^{††} 0.002	6.908 0.009	0.63 0.22	9.409 0.017	0.50 0.41	0.7342 0.0013
1250 mg/kg/day	4T	Mean ±SE	0.42 0.06	2.568 0.548	30.11 0.58	14.33 0.43	0.087 [†] 0.024	0.078 ^{††} 0.016	6.922 [†] 0.003	0.95 [†] 0.08	9.436 0.013	1.10 0.39	0.7356 0.0011
1250 mg/kg/day	4W	Mean ±SE	0.44 0.06	1.523 [†] 0.068	33.02 0.99	15.40 0.50	0.048 [†] 0.020	0.044 [†] 0.001	6.903 0.004	0.50 0.11	9.430 0.009	0.90 0.29	0.7325 0.0009

* Number of animals after the end of 52 weeks of treatment with strontium ranelate (T = treated) or after 10-week treatment withdrawal (W = withdrawal).
[†] p < 0.05 compared with controls.
^{††} p < 0.05 compared with other treated groups.
[‡] p < 0.05 compared with the group treated with 1250 mg/kg/day.

Tableau 3 : Résultats d'analyse microradiographique sur l'os total (cortical + trabéculaire) observés dans les différents groupes de singes (W = mesures effectuées 10 semaines après l'arrêt du traitement).

forte dose à une modification du treillage ainsi que de la taille des cristaux et de la cristallinité.

Une étude menée chez le singe ⁽⁵⁾ a montré qu'après 13 semaines de traitement par RS, la distribution de ce dernier était hétérogène, plus importante dans l'os nouvellement formé tant au niveau cortical que trabéculaire. Par ailleurs, 6 semaines après l'arrêt du traitement, il a été constaté une diminution franche du contenu en Sr intraosseux. L'absence de modification du maillage des cristaux d'apatite observée dans ce travail peut s'expliquer par la faible substitution : 1Sr/10Ca.

Le groupe de Boivin a mené plus récemment ⁽⁶⁾ une étude chez des singes traités par du RS pendant 52 semaines. Aux 7 singes traités par placebo, s'ajoutaient 3 groupes de 4 animaux individualisés en fonction de la posologie de RS reçue : 200 mg/kg (ce qui correspond à une strontémie identique à celle observée chez l'homme), 500 mg/kg, 1200 mg/kg. Ces différents groupes ont également été étudiés 10 semaines après l'arrêt du Sr.

Les auteurs ont réalisé chez ces animaux une microanalyse radiographique, une analyse quantitative microradiographique (permettant la mesure du degré moyen de minéralisation) et une étude en diffraction par rayons X. Les données constatées à 13 semaines ont été confirmées après 52 semaines de traitement.

L'analyse des résultats montre que l'incorporation du Sr, tant en site trabéculaire que cortical, était plus importante au niveau de l'os nouvellement formé. En ressort également une franche diminution (environ 40% à 50%) du Sr intraosseux, particulièrement dans l'os nouvellement formé. Ce qui renforce les données en faveur d'une clairance rapide du strontium à l'arrêt du traitement.

L'absence de modification du degré moyen de minéralisation est vraisemblablement la conséquence de l'effet découplant du RS (augmentation de l'ostéof ormation et diminution de la résorption osseuse). A noter néanmoins une tendance à l'augmentation du degré de minéralisation osseuse uniquement chez les animaux traités avec les doses les plus élevées, c'est à dire globalement celles conduisant à une

strontémie bien plus importante que celle observée chez l'homme (Figure 3). En outre, 10 semaines après l'arrêt du traitement, les animaux préalablement traités et non traités présentaient un degré comparable de minéralisation osseuse. (Tableau 3).



Résultats chez le rat

Amman et al. ⁽⁷⁾ ont évalué l'effet du RS à différentes posologies (225 mg/kg/j, 450 mg/kg/j, 900 mg/kg/j) sur la qualité intrinsèque de l'os cortical et trabéculaire (n = 12 par groupe). La dernière posologie correspond à des strontémies identiques à celles observées dans l'espèce humaine. La durée du traitement était de 2 ans et un groupe contrôle a également été constitué. Différents paramètres ont pu être évalués par nano-indentation : module d'élasticité, dureté et énergie dissipée sur les vertèbres. L'intérêt de cette technique est qu'elle permet de mesurer ces paramètres à l'échelon microscopique, c'est-à-dire au niveau trabéculaire (nœud) mais aussi cortical. Les mesures ont été réalisées sur os sec mais également dans les conditions physiologiques.

	Strontium ranelate (mg/kg/d)			
	0	225	450	900
Maximal load (N)	267.03 ± 27.04	300.61 ± 30.33	339.33 ± 27.53*	329.18 ± 26.35
Yield point (N)	230.95 ± 27.97	263.21 ± 31.98	293.46 ± 28.67	286.37 ± 27.45
Stiffness (N/mm)	507.7 ± 56.26	515.55 ± 58.35	635.95 ± 56.01	489.07 ± 53.62
Energy (N*mm)	101.53 ± 20.63	131.15 ± 23.16	126.43 ± 24.69	173.61 ± 23.64 [†]
Plastic energy (N*mm)	34.74 ± 15.48	54.55 ± 16.71	44.61 ± 18.07	84.35 ± 17.3 [†]
Elastic energy (N*mm)	59.7 ± 13.24	76.6 ± 15.15	81.83 ± 15.06	102.93 ± 14.42 [†]

Values are means ± SE. Intact rats were treated with strontium ranelate for 104 wk. Each group was formed by 12 rats.
* $p < 0.05$ and [†] $p < 0.01$ as evaluated by an ANOVA followed by a Fischer test.

Tableau 4 : Effets sur RS à différentes posologies sur les paramètres biomécaniques évalués par nano-indentation.

Les auteurs ont constaté une amélioration qu'attestait une augmentation du module d'élasticité dans le groupe traité comparativement au groupe contrôle. La dureté, quant à elle, a également augmenté. Pour ces 2 paramètres, les différences étaient significatives dès la plus faible posologie (225 mg/kg). En dernier lieu, l'énergie dissipée était plus élevée dans les groupes traités par 450 mg/kg/j et 900 mg/kg/j de RS que chez les rats contrôles. Ces différents résultats sont rapportés dans le **tableau 4**.

■ Données humaines

Les données humaines⁽⁸⁾ ont pu être obtenues à travers les essais thérapeutiques de phase II ou III (STRATOS, SOTI, TROPOS) par microanalyse radiographique (captation et distribution du RS) et analyse microradiographique (degré moyen de minéralisation osseuse). En ce qui concerne l'étude STRATOS, la durée du traitement était de 2 ans et différentes posologies ont été évaluées (0.5 g/j, 1 g/j et 2 g/j) versus placebo. Le nombre de PBO pour

chacun des groupes se situait entre 6 et 8. En ce qui concerne les études de phase III SOTI et TROPOS, la posologie était de 2 g/j et la durée de traitement de 3 ans. Le nombre de prélèvements s'élevait à 15 dans chacun des groupes traité et placebo.

Globalement, les résultats ont fait état d'une apposition linéaire du RS comparativement à ce qui est observé dans le groupe placebo. La quantité déposée était fonction de la posologie. Comme démontré chez l'animal, la quantité de RS était plus importante dans l'os nouvellement formé. Malgré un contenu intraosseux en Sr discrètement plus élevé à 3 ans qu'à 2 ans, la différence n'était pas significative et il est donc possible d'identifier un effet plateau à l'issue de 2 ans de traitement. De manière parallèle, en bonne concordance avec les données présentées antérieurement, il a été observé au sein des unités structurales osseuses que le contenu en Sr était identique à 3 et 2 ans. Ce dernier élément suggère que l'incorporation intraosseuse du Sr résulte plus d'un phénomène d'adsorption que d'un

phénomène de substitution. En d'autres termes, la clairance osseuse du Sr apparaît rapide⁽⁹⁾. En ce qui concerne le degré moyen de minéralisation et l'index d'hétérogénéité de la minéralisation, les auteurs ont constaté qu'ils étaient identiques quelles que soient la posologie et la durée du traitement par RS.

●●●●● Conclusion

À côté des effets connus et attendus des agents anaboliques osseux sur la DMO et les marqueurs du remodelage, d'autres éléments sont à prendre en considération : le degré de minéralisation, la cristallinité, le ratio des crosslinks témoignant du degré de maturation et d'isomérisation du collagène. Grâce aux techniques de nano-indentation, d'autres variables peuvent également être évaluées, tels que l'effet des molécules sur la dureté et l'énergie dissipée. À l'évidence, les modifications des paramètres engendrées par les 2 traitements étudiés (PTH 1-84 ou 1-34 et RS) sont différentes. Ces effets permettent de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de l'efficacité antifracturaire de la PTH et du RS. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Chen P, Miller PD, Recker R, Resch H, Rana A, Pavo I, Sipos AA. Increases in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1173-80.
- Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, Eriksen EF. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide : new results from the fracture prevention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4644-9.
- Misof BM, Roschger P, Cosman F, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis : a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1150-6.
- Garnero P, Bauer DC, Mareau E, Bilezikian JP, Greenspan SL, Rosen C, Black D. Effects of parathyroid hormone and alendronate on type I collagen isomerization in postmenopausal women with osteoporosis : the PaTH study. *J Bone Mineral Res* 2008 [Epub ahead of print].
- Boivin G, Deloffre P, Perrat B, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1302-11.
- Farlay D, Boivin G, Panczer G, Lalande A, Meunier PJ. Long-term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristics of bone mineral crystals and degree of mineralization of bone. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1569-78.
- Amman P, Badoud I, Barraud S, Dayer R, Rizzoli R. Strontium ranelate treatment improves trabecular and cortical intrinsic bone tissue quality, a determinant of bone strength. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1419-25.
- Boivin G. The hydroxyapatite crystal : a closer look. *Medicographia* 2007; 29: 126-32.
- Meunier P, Roux C, Ortolani S, Diaz Curiel M, Compston J. Effect of long term strontium ranelate on vertebral fracture risk in post menopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009 - On line

Douleur

ERIC THOMAS

Service de Rhumatologie (Pr Blotman), Hôpital Lapeyronie, 34295 Montpellier Cedex 5



Enfin un examen complémentaire fiable dans la fibromyalgie ?

L'équipe de Médecine Nucléaire de la Timone à Marseille publie des résultats intéressants concernant les anomalies de la perfusion de certaines régions cérébrales dans la fibromyalgie. Par la technique SPECT aux 99mTc-ethylcysteinate dimères, Eric Guedj et al. avaient en effet précédemment montré que, chez les patientes fibromyalgiques, il existait, par rapport aux témoins, des anomalies de la perfusion cérébrale. Ces anomalies se résument à une hyperperfusion du cortex somatosensitif contrastant avec une hypoperfusion des cortex frontaux, cingulaires, médio-temporaux et cérébelleux. Dans le travail publié récemment dans le *Journal of Nuclear Medicine* (Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, et al. *Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. J Nucl Med* 2008 ; 49 : 1798-1803), la même équipe étudie les corrélations entre les anomalies de perfusion constatées chez les fibromyalgiques et des échelles cliniques d'évaluation de ce syndrome. Cette étude compare 20 patientes fibromyalgiques et 10 femmes témoins et utilise différentes échelles : échelle visuelle analogique de la douleur, questionnaire de douleur de Saint-Antoine, FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*), HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) et TPBS (*Tubingen Pain Behavior Scale*). Parmi toutes ces échelles, seul le FIQ est corrélé aux anomalies de perfusion cérébrale dans la fibromyalgie.

Le score total FIQ est positivement corrélé avec l'hyperperfusion bilatérale du cortex pariétal et du cortex post-central, alors qu'il existe une corrélation négative du FIQ avec l'hypoperfusion du cortex temporal antérieur gauche. Les auteurs concluent à une association entre les anomalies de la perfusion cérébrale et la sévérité de la fibromyalgie.

La démonstration d'anomalies objectives dans la fibromyalgie représente une avancée intéressante. Qui plus est, l'utilisation de cette technique pour l'évaluation des traitements pharmacologiques (ou non) pourrait en constituer une application.



Perception de leur maladie par les patientes fibromyalgiques

Depuis une dizaine d'années, l'analyse de la façon dont les patientes fibromyalgiques perçoivent leur maladie a constitué une avancée importante dans leur prise en charge globale. Le but du travail présenté par Van Wilgen et al. (*Van Wilgen CP, Van Ittersum MW, Kaptein AA, Van Wijhe M. Illness perceptions in patients with fibromyalgia and their relationship to quality of life and catastrophizing. Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3618-26) est d'analyser la

perception de leur maladie par les fibromyalgiques à l'aide du "Revised Illness Perception Questionnaire in Patients with FM" (IPQ-R-FM) et d'évaluer les relations entre ce score et les critères de qualité de vie et de catastrophisme.

Le questionnaire IPQ-R-FM aménagé par les auteurs a introduit des domaines concernant l'attribution de causalité (si je suis fibromyalgique, c'est principalement parce que...). Les dimensions psychométriques et d'attribution de causalité du questionnaire sont analysées et corrélées aux échelles de qualité de vie (Fibromyalgia Impact Questionnaire = FIQ) et de catastrophisme (Pain Catastrophizing Scale = PCS).

Cinquante et un patients et patientes fibromyalgiques ont rempli le questionnaire IPQ-R-FM à 2 reprises, à 3 semaines d'intervalle. Il s'agissait de fibromyalgiques sévères et chroniques qui se considéraient comme ayant peu de contrôle personnel sur leur maladie et n'espérant pas d'amélioration de la prise en charge médicale. La majorité des patients (58%) attribuaient la cause de leur maladie à une origine somatique. La qualité de vie était plus compromise chez les fibromyalgiques qui en attribuaient les conséquences à la maladie elle-même. Le catastrophisme était corrélé à une mauvaise compréhension de la maladie, à une évolution plus cyclique et à une représentation émotionnelle importante.

L'utilisation de questionnaire de perception de la maladie paraît particulièrement importante dans la fibromyalgie, dans laquelle les patientes ont probablement une vision erronée de leur affection. Cette approche pourrait certainement aider le clinicien dans la difficile prise en charge de ces malades.

● ● ● ● ● Douleurs sacro-iliaques : une origine purement sacro-iliaque ?

Claude D. Borowski et Glenn Fagen, du Pioneer Spine and Sports Physicians Center (Springfield, USA), ont mené une intéressante étude rétrospective pour savoir si l'infiltration intra-articulaire sacro-iliaque, fréquemment réalisée en clinique comme traitement ou comme test diagnostique, avait une réelle pertinence (*Borowski CD, Fagen G. Sources of sacroiliac region pain : insights gained from a study comparing standard intra-articular injection with a technique combining intra- and peri-articular injection. Arch Phys Med Rehabil 2008 ; 89 : 2048-56*).

Dans ce but, les auteurs ont comparé 2 séries, comportant au total 120 patients, traités soit par une infiltration intra-articulaire sacro-iliaque seule, soit par une infiltration intra- et péri-articulaire de corticoïdes et d'anesthésiques locaux. Le critère d'inclusion était la présence d'une douleur de la fesse et la face postérieure de la cuisse n'ayant répondu ni à une infiltration rachidienne (articulaire postérieure, foraminale, épi- ou intradurale) ni à la rééducation.

Les infiltrations intra-articulaires et péri-articulaires ont été réalisées selon la

technique de Fortin et de Yin (*Fortin JD. Sacroiliac joint injection and arthrography with imaging correlation. In : Lennard T, Editor. Physiatric procedures in clinical practice. Philadelphia ; Hanley & Belfus 1995 : 242-53*). L'évaluation a été faite à 3 semaines et 3 mois sur l'évolution de la douleur sur l'échelle visuelle analogique et sur la qualité de vie (activités de la vie courante = ADL).

Les résultats à 3 mois s'avèrent très significativement en faveur de l'infiltration combinée puisque l'analyse montre 31.25% de bonne réponse dans ce groupe versus 12.50% dans le groupe infiltration intra-articulaire seule ($p = 0.025$).

Cette étude montre l'intérêt d'une infiltration combinée (intra- et péri-articulaire) en cas de douleur sacro-iliaque. Les critiques de ce travail sont certes nombreuses, notamment les structures anatomiques avoisinantes ne sont pas clairement répertoriées. Il s'agit cependant d'un apport clinique important et qui ne demande qu'à être validé par notre pratique (étude prospective ?).

● ● ● ● ● Intérêt de la neurostimulation percutanée pour le traitement de la lombalgie chronique du sujet âgé

Le traitement de la lombalgie chronique du sujet âgé est difficile parce que souvent peu efficace et grevé de complications thérapeutiques, notamment médicamenteuses, fréquentes et parfois graves. Dans ce cadre, la neurostimulation électrique percutanée apparaît comme une alternative potentiellement intéressante mais insuffisamment évaluée.

Dans ce travail (*Weiner DK, Perera S, Rudy TE, et al. Efficacy of percutaneous electrical nerve stimulation and therapeutic exercise for older adults with chronic low back pain : a randomized controlled trial. Pain 2008 ; 140 : 344-57*), Weiner et al. ont réalisé une étude randomisée portant sur 200 patients lombalgiques chroniques âgés de plus de 65 ans. Il s'agissait d'évaluer l'efficacité de la neurostimulation électrique percutanée en association au reconditionnement et aux exercices aérobiques. Quatre groupes thérapeutiques de patients ont été constitués :

- Neurostimulation percutanée seule (PENS = Percutaneous Electrical Nerve Stimulation)
- PENS contrôle (brève stimulation électrique)
- PENS + reconditionnement (GCAE = General Conditioning and Aerobic Exercises)
- PENS contrôle + GCAE

Chaque groupe de traitement a reçu 2 séances par semaine pendant 6 semaines. Tous les groupes ont été significativement améliorés en ce qui concerne la douleur, le handicap et la marche. Cette amélioration s'est maintenue à 6 mois. Les groupes reconditionnement ont été améliorés sur les critères de peurs et croyances à court et moyen terme. Les 2 techniques de neurostimulation avaient la même efficacité. La neurostimulation électrique était plus efficace sur la douleur et le handicap que le reconditionnement physique.

Au total, la neurostimulation électrique percutanée est une technique efficace et bien tolérée à laquelle le praticien devrait penser plus souvent pour le traitement de la lombalgie chronique du sujet âgé de plus de 65 ans. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Ostéoporose post-ménopausique : nouvelles considérations*

PASCAL HILLIQUIN

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

Les fractures vertébrales ou périphériques survenant dans la période post-ménopausique constituent un signe d'alerte, devant conduire au dépistage et au traitement de l'ostéoporose. Des données récentes suggèrent que 80% des femmes ayant fait une fracture de fragilité du poignet ne sont pas traitées. Alors que les fractures périphériques sont les plus fréquentes à tout âge, représentant 53% du total, dont 16,5% pour les fractures de hanche, 16,5% pour celles du poignet et 20% pour les autres. De plus, l'incidence annuelle des fractures ostéoporotiques aux Etats-Unis est 3 fois supérieure à celle de l'infarctus du myocarde et plus de 6 fois supérieure à celle des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou des cancers du sein. Il en est de même pour les jours d'hospitalisation annuels pour fracture ostéoporotique, deux fois supérieurs à ceux enregistrés pour les AVC ou la bronchopneumopathie chronique obstructive. L'incidence annuelle aux Etats-Unis dépasse 300.000 pour les fractures de la hanche et est de l'ordre de 200.000 pour celles du poignet. Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur sont les plus redoutables ; à un an, la mortalité est de l'ordre de 20%, 40% des patients nécessitent une aide pour la marche, et 60% ont besoin d'une assistance pour effectuer une activité essentielle de la vie quotidienne.

Alors que dans les années 1990, les prévisions pour 2025 correspondaient à une multiplication de 2 à 3 de l'incidence des fractures du col fémoral, plusieurs études réalisées notamment en Finlande et en Suède suggèrent une diminution de l'incidence des fractures de hanche, ceci contrastant d'ailleurs parfois avec une augmentation du nombre total de fractures. Des données nord-américaines montrent également, au sein d'une augmentation globale des hospitalisations, une diminution de celles en rapport avec une fracture de hanche, contrastant là aussi avec une augmentation du coût global de leur prise en charge.

Les données provenant de la population française sont moins encourageantes. L'étude FOP a permis d'évaluer l'incidence, à partir des données du PMSI, des fractures de l'extrémité proximale de l'humérus, de l'extrémité distale du poignet et de l'extrémité proximale du fémur. La comparaison entre 2002 et 2006 fait apparaître une augmentation de l'incidence des fractures de l'humérus (+ 5% chez les femmes et + 2% chez les hommes) et du poignet chez les femmes (+ 2%). Le nombre de patients pris en charge est resté stable mais les initiations de traitements anti-ostéoporotiques ont reculé de 4%.

La fréquence et la gravité potentielle des fractures ostéoporotiques, notamment périphériques, nécessitent

une évaluation précise du risque fracturaire et une connaissance approfondie de l'efficacité des différentes molécules disponibles sur les différents types de fractures.



Intérêt des études de cohorte

Les études observationnelles permettent d'inclure un grand nombre de patients et d'évaluer l'impact d'un traitement dans les conditions réelles de prescription. L'étude REAL a inclus 12.215 patientes traitées par risédronate et 21.615 traitées par alendronate. Les résultats révèlent après 12 mois d'exposition au traitement, que le risque de fracture de hanche sous risédronate est réduit de 43% comparativement à celui observé sous alendronate ($p=0,01$). L'analyse d'un sous-groupe avec fracture prévalente (risédronate : 1057 ; alendronate : 1788) montre à 12 mois une réduction de 66% de ce risque sous risédronate vs. Alendronate ($p=0,03$). Un groupe « contrôle » a été identifié, incluant les patientes n'ayant eu qu'une prescription d'un mois au cours de la période de suivi de 12 mois ($n = 3.002$). Comparativement à ce groupe référent, une réduction des fractures de hanche a été observée à 12 mois sous risédronate et alendronate, n'atteignant

* Symposium Procter & Gamble Pharmaceuticals et Sanofi-Aventis
Communications des Professeurs
Audra, Farfellone et Ferrari.

la significativité statistique que pour le risédronate. L'efficacité des deux molécules à 2 ans est identique, ceci étant en faveur d'un effet précoce du risédronate. L'étude REAL a montré que chez des patients « ordinaires », ainsi que dans un sous-groupe à haut risque (fracture prévalente), le risédronate diminue précocement les fractures de hanche, alors que son efficacité globale (à 2 ans) ne diffère pas de celle de l'Alendronate.

Une nouvelle étude observationnelles, a permis d'évaluer en pratique clinique, chez des femmes âgées de plus de 65 ans, l'efficacité du risédronate (n = 78.865), de l'alendronate (n = 116.999) et de l'ibandronate (n = 14.293) sur une période de 12 mois. Les 3 premiers mois de l'instauration de chaque traitement ont servi de période contrôle pour chaque molécule ; ceci afin de réduire les biais induits par les différences de facteurs de risque entre les cohortes lors de l'inclusion. Le ratio de l'incidence des fractures cliniques a été défini par le rapport entre l'incidence fracturaire pendant la période de traitement et l'incidence fracturaire pendant la période des 3 premiers mois de l'instauration du traitement.

Le ratio des incidences fracturaires s'établit pour l'alendronate à 0,72 pour les fractures non vertébrales (intervalle de confiance (IC) à 95% : 0,67 – 0,78), 0,82 (IC : 0,70 – 0,97) pour les fractures de hanche et 0,43 (IC : 0,38 – 0,47) pour les fractures vertébrales cliniques.

Pour le risédronate, les chiffres sont respectivement de 0,78 (IC : 0,70 – 0,86), 0,72 (IC : 0,59 – 0,87) et 0,46 (IC : 0,41 – 0,52).

Pour l'ibandronate la significativité statistique n'est atteinte que pour les fractures vertébrales cliniques (ratio : 0,68 ; IC : 0,50 – 0,92), le ratio étant de 0,97 (0,76 – 1,23) pour les fractures non vertébrales et de 1,20 (IC : 0,72 – 2,02) pour les fractures de hanche.

Ces résultats sont cohérents avec les résultats des études cliniques randomisées contrôlées vs. placebo et permettent d'étendre les données d'efficacité à la pratique clinique quotidienne.

● ● ● ● ● Tolérance à long terme des traitements anti-ostéoporotiques

La prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose sur de longues périodes nécessite une évaluation précise de la durée optimale de traitement, en se basant sur l'efficacité et la tolérance au long cours des molécules disponibles.

Le risque de fibrillation auriculaire associé aux bisphosphonates semble faible, non lié à la durée du traitement et le rapport bénéfice/risque reste en faveur de leur utilisation. Selon les données actuellement disponibles, le risque de fibrillation auriculaire et la mortalité d'origine cardiovasculaire ne sont pas accrus sous risédronate, la relation de causalité reste discutée.

Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire au cours de pathologies bénignes faisant l'objet d'un traitement par bisphosphonate oral est compris entre 1/10.000 et 1/100.000 patients-années. Les essais cliniques avec le risédronate, ayant inclus plus de 16.000 patients, n'ont révélé aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire. Les prescriptions de risédronate dépassent un million par an en Europe. Les données de pharmacovigilance post-commercialisation au 31 mars 2008 révèlent une incidence inférieure à 1,5 / 100.000 patients-années d'exposition.

L'efficacité du risédronate est précoce, manifeste dès 6 mois pour les fractures vertébrales et périphériques. L'efficacité se maintient dans le temps, avec en particulier une réduction de 59% du

risque de fracture vertébrale à 5 ans. L'exposition prolongée de 7 ans au risédronate montre que l'incidence des nouvelles fractures vertébrales lors des 6 et 7^{èmes} années, reste comparable à celle des années 4 et 5.

L'analyse de biopsies osseuses réalisées à l'initiation du risédronate et après 3 et 5 ans de traitement, montre la préservation des propriétés matérielles et structurales de l'os. Le risédronate se caractérise par un faible effet rémanent sur le remodelage osseux, avec le retour aux valeurs initiales des marqueurs du remodelage osseux un an après l'arrêt du traitement. Le tériparatide instauré après le risédronate ou l'alendronate s'accompagne d'une augmentation plus marquée de la densité minérale osseuse lombaire sous risédronate à 6 et 12 mois.

Les rhumatologues ont actuellement à leur disposition de nombreuses molécules efficaces pour la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique. Le choix du traitement initial doit prendre en compte les bénéfices attendus tels que la précocité d'action du traitement et son efficacité au long cours. Les données de tolérance immédiate et à long terme sont importantes à considérer. La nécessité d'un traitement au long cours et de séquences thérapeutiques fait qu'il est également important d'évaluer les conséquences de l'arrêt d'un traitement et l'efficacité escomptée d'un traitement ultérieur. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Mieux comprendre la goutte en 2009*

VERA LEMAIRE

Rhumatologue, Hôpital Saint-Antoine, Paris



Données épidémiologiques

(T. BARDIN)

La prévalence de la goutte est de 1.4%. Elle est 3 fois plus fréquente que la polyarthrite rhumatoïde. La fréquence de la goutte augmente : elle a triplé en Grande Bretagne entre 1970 et 1990. Elle augmente avec l'âge pour atteindre 6% à 7% chez les hommes âgés de plus de 75 ans. Sa fréquence augmente aussi au Japon ou en Nouvelle Zélande. En Chine, la goutte était quasi-inconnue en 1980 ; elle touche maintenant 1.14% de la population de 5 villes de la côte Est.

L'uricémie dépasse 416.5 micromol/l chez la majorité des goutteux. La solubilité de l'urate de sodium se situe à 408 micromol/l à 37°, un peu plus basse dans les liquides articulaires, ce qui justifie la recommandation de l'EULAR de l'abaisser au dessous de 360 micromol/l (60 mg/l). La durée de l'hyperuricémie est importante : 25% des sujets dont l'uricémie est supérieure à 90 mg/l font une crise de goutte après 5 ans d'évolution.

L'âge et le sexe jouent également un rôle : la goutte chez la femme survient plus volontiers après la ménopause lorsque l'uricémie augmente ; le THS la diminue et les estrogènes sont uricosuriques. La goutte féminine est surtout secondaire aux traitements de l'hyper-

tension artérielle par les diurétiques et s'accompagne le plus souvent d'altération de la fonction rénale.

Par ailleurs, la « health professional follow-up study », menée chez plus de 50000 hommes professionnels de santé, illustre l'importante implication des facteurs alimentaires. La goutte s'observe en cas de régime riche en purines : viandes et aussi poissons et crustacés. Les boissons alcoolisées augmentent l'uricémie, le risque étant plus élevé pour la bière et les spiritueux. A cette liste, s'ajoutent aux Etats-Unis les sodas qui contiennent du fructose. L'obésité multiplie le risque de goutte jusqu'à 3. Outre les laitages maigres, la vitamine C diminue l'uricémie, tout comme le café, y compris le café décaféiné.

De nombreux médicaments sont hyperuricémiants, au premier rang desquels les diurétiques.

La goutte et l'hyperuricémie s'associent au diabète, au syndrome métabolique et aux accidents cardio-vasculaires. L'hyperinsulinisme augmente la réabsorption tubulaire des urates. Dans un modèle animal, l'inhibition de l'urate-oxydase par l'acide oxalique s'accompagne d'hypertension artérielle qui disparaît après traitement de l'hyperuricémie.



Au coeur du processus pathologique

(A. So)

L'hyperuricémie s'explique le plus souvent par une diminution de l'excrétion rénale d'acide urique. Parmi les transporteurs rénaux d'acide urique récemment mis en évidence, les transporteurs d'anions organiques (OATs) exercent un rôle primordial dans l'excrétion rénale. Le GLUT9 (SLC2A9) est un transporteur d'acide urique et de fructose ; il existe une association génétique des polymorphismes du GLUT9 avec l'hyperuricémie et la goutte.

Les progrès récents concernent aussi les mécanismes de l'inflammation liés à la phagocytose des cristaux d'acide urique par les monocytes-macrophages. L'interaction entre les cristaux et les leucocytes est primordiale, impliquant le système immunitaire inné, par le biais des récepteurs leucocytaires comme les Toll-like receptors (TLRs). Après un 1er contact, les cristaux sont phagocytés et entrent en contact avec un complexe protéinique intra-cellulaire dénommé « inflammasome » et composé entre autres d'une protéine NALP3 : cette

* Symposium IPSEN - SFR 2008

Maladies professionnelles en rhumatologie

LUC BERANECK

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

L'« accident de travail (AT) est reconnu dès 1898 ; cette loi reconnaissait les effets sur la santé des conditions de travail et admettait, qu'en exerçant une certaine activité, l'employé courait un risque spécifique et devait être indemnisé en cas d'accident. En 1919, une loi fixe les maladies indemnissables en cas d'exposition à un risque. La liste initiale ne fait mention que de l'exposition au saturnisme (plomb) et à l'hydrargyrisme (mercure). Cette loi reprend les mêmes indemnisations mises en place pour les AT. En cas de maladie, comme en cas d'AT, le but n'est pas de chercher un coupable mais de réparer un dommage.

Définition légale

En AT, il doit exister une relation de cause à effet entre la lésion constatée et l'accident. En cas de maladie professionnelle (MP), pour éviter des discussions étiologiques, ont été créés des « tableaux ». Dès lors qu'elle y apparaît et que les conditions sont remplies, la maladie est admise par présomption légale. Cette liste est donc par définition limitative. Il suffit d'une part que le travailleur soit exposé de façon habituelle à un risque déterminé, d'autre part que l'affection soit sur une liste de maladies *présumées professionnelles*.

La réparation

L'affection apparaît dans une liste officielle : article L426 du code de la SS, approuvée en conseil d'état sur rapport ministériel et après avis de la commission d'hygiène industrielle. Le travailleur doit avoir occupé de façon habituelle un travail donné avec une certaine régularité ET durée. Il existe un délai de prise en charge après la fin de l'exposition au risque : de quelques jours à 15 ans. Le délai de prescription est usuellement de 2 ans.

En MP, la déclaration ne dépend pas de l'employeur (comme en AT) mais du patient. En pratique, c'est le médecin traitant ou le médecin du travail qui constate la MP et doit dès lors établir un certificat initial (même document que l'AT).

La SS doit donner son avis sur le diagnostic ET l'imputabilité. Les droits des victimes sont équivalents à l'AT. La fixation d'une IPP après consolidation est des plus délicates à déterminer, car les barèmes ne sont utiles que pour les AT. Seul l'expert peut fixer un taux raisonnable, en sachant que les révisions en amélioration ou aggravation sont plus fréquentes. Au pire, est réalisé un reclassement professionnel, ce qui peut aboutir à un déclassement, le patient n'est plus exposé au risque, mais doit néanmoins être « réparé ».

Aspects rhumatologiques

En rhumatologie, nous ne sommes concernés que par assez peu de tableaux : 97 et 98 (affections chroniques du rachis lombaire), 57 (affections périarticulaires) et 79 (lésions chroniques du ménisque).

Tableaux 97 et 98 : affections chroniques du rachis lombaire

Le tableau 97 est dédié aux sciatiques et cruralgies par hernie discale suite à la conduite d'engins exposant habituellement aux vibrations de basses et moyennes fréquences transmises au corps entier. Les véhicules sont répertoriés, la durée d'exposition au risque est de 5 ans, le délai de prise en charge de 6 mois.

Le tableau 98 fait lui aussi mention de sciatiques ou de cruralgies par hernie discale, mais cette fois suite à des travaux de manutention lors du ramassage d'ordure, à la livraison, les soins médicaux et paramédicaux incluant la manutention des personnes, le brancardage et le transport de malades... Le délai de prise en charge est de 6 mois et la durée d'exposition de 5 ans.

Quelques remarques sur ces 2 tableaux : le 97 est limitatif quant aux véhicules utilisés, le 98 est plus facile à utiliser mais il faut qu'il existe une durée d'exposition de 5 ans : ainsi un brancardier, non victime d'un AT, ne sera pas reconnu en MP s'il ne travaille que depuis 1 ou 2 ans. Il est toujours plus facile de déclarer un AT qu'une MP.

Tableau 57 : affections periarticulaires

Les atteintes de l'épaule comprennent l'épaule douloureuse simple ou l'épaule enraidie suite à une épaule douloureuse simple rebelle. Les travaux en cause comportent habituellement des mouvements répétés ou forcés de l'épaule.

Au coude, peuvent être reconnus en MP les épicondylites, les épitrochléites, les hygromas et le syndrome de la gouttière épitrochléo-olécraniennne (nerf cubital).

Sont pris en compte pour le poignet, la main et les doigts les tendinites des fléchisseurs ou des extenseurs des doigts ou de la main, le canal carpien et le syndrome de la loge de Guyon.

Les pathologies du genou admises dans ce cadre incluent :

- la compression du SPE secondaire à une position accroupie prolongée dont le meilleur exemple reste le vendangeur ; le délai de prise en charge est de 7 jours ;
- les hygromas aigus (délai de 7 jours) ou chroniques (délai de 90 jours) secondaires à un travail comportant de manière habituelle un appui prolongé sur le genou ;
- les tendinites rotuliennes ou sous-quadricipitales, comme celle de la patte d'oie, qui doivent être secondaires à des mouvements répétés d'extension ou de flexion prolongées du genou.

Pour ce qui concerne la cheville et le pied, la tendinite achilléenne est admise si les efforts sont pratiqués en station prolongée sur la pointe des pieds.

Tableau 79 : lésions chroniques du ménisque

Ce tableau ne concerne plus personne puisque le travail mentionné était effectué dans les mines souterraines, mais mériterait d'être étendu à d'autres professions travaillant à genoux ou en position accroupie.

Commentaires

La MP a ses règles qu'il faut suivre : d'abord, en faisant une demande de reconnaissance en MP, il est de bon ton de vérifier que l'affection correspond bien aux exposés du tableau. Il ne faut pas perdre de vue les termes « *d'habituel, de mouvements répétés, d'appui prolongé* ». Le délai de prise en charge doit être respecté : 7 jours pour une épicondylite ou une tendinite du poignet.

On ne peut que conseiller en cas de déclaration de reprendre mot à mot l'énoncé de la liste de travaux : par exemple « travaux comportant de façon habituelle ... ».

Certaines affections ne sont pas prises en charge en MP : ainsi toute lombalgie sans radiculalgie, ou sans hernie discale évidente, ne le sera pas. Les affections chroniques cervicales ou dorsales ne seront pas acceptées.

Enfin il ne faut pas perdre de vue qu'inciter un patient, ou le soutenir dans la reconnaissance d'une MP, est parfois lourd de conséquences pour lui-même. Accuser son travail d'être responsable

de ses maux suppose de devoir changer de métier, ce qui n'est guère facile !

On voit actuellement trop d'exemples de femmes de ménage âgées de 50 ans demandant une MP pour un syndrome du canal carpien, alors que selon le tableau 57c, il faut qu'il existe des mouvements *répétés et prolongés d'extension du poignet, ou de préhension de la main, soit un appui carpien, soit une pression prolongée ou répétée sur le talon de la main.*

Conclusions

Les MP sont très utiles, mais assez peu en rhumatologie. La grande nouveauté a été la reconnaissance des lombosciatiques en 1999, permettant une prise en charge des radiculalgies hors AT.

Pour être complet, signalons qu'il existe une possibilité de déclarer une MP, même en dehors d'un tableau précis. On parle alors de MP non indemnisables (MPNI) :

- la déclaration doit être faite en vue de créer un nouveau tableau, sur un imprimé intitulé L500 ;
- l'incapacité doit être de 25% ;
- la preuve est faite par un comité régional de reconnaissance des MP ;
- le point de départ de la réparation est celui de la consolidation, alors que c'est la date du certificat établissant le lien entre travail et maladie qui prévaut en MP classique.

Enfin, en régime agricole, les principes d'indemnisations sont les mêmes, mais les tableaux sont différents. ■

Conflits d'intérêts : aucun



RoACTEMRA® :
homologation en Europe



Roche et Chugai annoncent que l'**homologation européenne a été accordée à RoACTEMRA®** (tocilizumab) pour le traitement de la PR. Associée au MTX, RoACTEMRA® est indiqué dans le traitement de la PR modérée à sévère chez les patients adultes qui ont précédemment présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou à un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, RoACTEMRA® peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadéquate.

RoACTEMRA® est le premier anticorps monoclonal inhibant le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6) développé pour le traitement de la PR ; à ce titre, il constitue une nouvelle approche dans le combat mené contre cette affection invalidante.

L'**efficacité du médicament** a été évaluée chez différentes populations de patients atteints de PR :

- Trois études ont été menées chez des patients présentant une réponse inadéquate aux DMARD : à 6 mois, l'efficacité a été constatée dans ces 3 études, avec 56 à 61 % des patients ayant atteint l'ACR20 versus 10 à 27 % sous placebo (p<0,0001), et 31 % des patients en rémission DAS 28 < 2,6 vs 16 % sous placebo (p<0,0001).

- Une étude a évalué RoACTEMRA® chez des patients présentant une réponse inadéquate aux anti-TNF : là encore, on a pu observer que 50 % des patients ont atteint l'ACR20 versus 10 % (p<0,0001) et que 30 % des patients étaient en rémission à 6 mois vs 1,6 % sous placebo (p<0,0001).

Les résultats d'efficacité sont donc consistants quelles que soient les études et les populations de malades évaluées.

Dans chacune de ces études, l'efficacité clinique a été démontrée dès la 2^{ème} semaine avec aussi une normalisation de la CRP.

Le **profil de tolérance de RoACTEMRA®** a été évalué sur plus de 4 200 malades. Les réactions indésirables graves rapportées ont consisté notamment en infections sévères, perforations gastro-intestinales et réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie. Les effets indésirables les plus courants observés lors des études cliniques ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension. Des majorations des taux d'enzymes hépatiques (ALT et AST) ont également été observées chez des certains patients ; ces augmentations ont été généralement bénignes et réversibles, sans signes de lésions hépatiques. Des modifications des paramètres biologiques, telles qu'augmentation de la lipidémie (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides) et diminutions du nombre de neutrophiles et de plaquettes, ont été enregistrées chez certains patients, sans retentissement clinique.

D'après un communiqué de presse de Roche et Chugai



**Synvisc-One™ obtient son
remboursement dans le traitement de
la gonarthrose en une injection unique**

Synvisc-One™ (Genzyme), est désormais pris en charge par la SS au tarif de responsabilité de 76 € TTC. En tant que dispositif médical, les assurances ou mutuelles complémentaires pourront rembourser tout ou partie de la différence. Synvisc-One™, nouvelle formulation de l'**Hylane G-F 20**, permet non seulement de simplifier la prise en charge des patients atteints de gonarthrose symptomatique en une seule injection de 6 ml mais aussi, d'élargir l'arsenal thérapeutique du praticien dans une démarche adaptée à son patient. Le prix public conseillé de Synvisc-one™ est de 267 € soit un prix équivalent à celui de Synvisc®, l'autre dispositif médical dans l'arthrose du laboratoire Genzyme.

D'après un communiqué de presse de Genzyme



**Cacit® vitamine D3, s'engage
aux côtés de l'association Le Rire Médecin
« de vrais clowns à l'hôpital »**

Cacit® poursuit l'engagement de Procter & Gamble pour améliorer la QDV des générations actuelles et futures, en proposant aux côtés de l'association « Le Rire Médecin », à partir de janvier, aux MG et spécialistes, de participer au jeu en ligne **« le Challenge pour Le Rire Médecin »** sur le calcium et la vitamine D. Chaque participation se transformera en don : l'objectif étant de gagner le maximum de points pour soutenir l'association « Le Rire Médecin ».

La totalité des bonnes réponses sur les 4 étapes du jeu se transformera en une visite d'un clown à un enfant hospitalisé.

2 moyens d'accès au « Challenge pour Le Rire Médecin » :
le site : www.challengepourleriremedecin.com - identifiant : **cacit**
le portail sécurisé www.jim.fr (pour les médecins inscrits sur jim online)

Créée en 1991, l'association réunit désormais plus de 75 comédiens qui interviennent au moins deux fois par semaine dans 35 services pédiatriques de 13 hôpitaux. Chaque année, les clowns offre plus de 55 000 visites personnalisées pleines de bonne humeur, de poésie et de tendresse.

JOUER c'est DONNER... A vos claviers ! avec 1 jeu différent pendant 4 mois, de janvier à avril.

D'après une conférence de presse de Procter & Gamble

A G E N D A

**XVIII^{ème} Journée
de Médecine et Rééducation
de l'Est Parisien
(JMREP)**

Samedi 21 Mars 2009

Novotel ATRIA (Charenton 94)

- La spasticité : en pratique
- Les agents physiques : pour quoi ?
- Pathologie du moyen fessier
- Maladie de Scheuerman
- Sein et pratique sportive

Renseignement et inscription :
HNSM-RII – Journée de l'Est Parisien
TEL 01 43 96 63 25 / fax : 01 43 96 66 26
r-2@hopital-saint-maurice.fr