

RéfleXions

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

117

Tome 13
mars
2009

L'année rhumatologique

par :

Philippe Orcel, Didier Clerc, Jean-Marie Berthelot,
Pascal Hilliquin, Éric Toussiot, Véra Lemaire,
Cécile Wibaux, Isabelle Legroux-Gérot, Bernard Cortet,
Jérémie Sellam, Francis Berenbaum, Christian Roux,
Edouard Pertuiset, Marc Marty, Dominique Baron,
Eric Thomas, Pierre Khalifa,
Patrick Le Goux, Bernard Verlhac

Coordination scientifique : Didier Clerc

Le Congrès FRIF en images

Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

Président : Dr P.H. Benamou

6 et 7 février 2009

Automobile Club de France

4
Crédits
FMC
par an

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Marc MARTY, Créteil
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Othmane MEJJAD, Rouen
Christine BONNET, Limoges	Edouard PERTUISSET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémie 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.

Adhérent au CESSIM et à la FNIM

SOMMAIRE

99 Editio ————— *Didier Clerc*

DOSSIER

L'ANNÉE RHUMATOLOGIQUE 2008 :

- 102 « EPP et FMC »... l'arlésienne ? ————— *Philippe Orcel*
- 104 Immunologie fondamentale ————— *Didier Clerc*
- 109 Génétique et pathogénie ————— *Jean-Marie Berthelot*
- 117 Polyarthrite rhumatoïde ————— *Pascal Hilliquin*
- 121 Les spondylarthropathies ————— *Éric Toussirot*
- 125 Maladies systémiques ————— *Véra Lemaire*
- 133 Ostéoporose ————— *Cécile Wibaux, Isabelle Legroux-Gérot, Bernard Cortet*
- 138 Avancées Fondamentales ————— *Jérémie Sellam, Francis Berenbaum*
- 143 Imagerie et épidémiologie ————— *Christian Roux*
- 145 Infections ————— *Edouard Pertuiset*
- 147 Pathologie dégénérative du rachis ————— *Marc Marty*
- 150 Les acides hyaluroniques en 2008 ————— *Dominique Baron*
- 154 Douleur ————— *Eric Thomas*
- 156 Quoi de neuf en l'an « neuf » 2009 ? ————— *Pierre Khalifa*
- 159 Médecine du sport ————— *Patrick Le Goux*
- 161 Rhumatologie et sujet âgé :
des progrès thérapeutiques récents et ...à venir ? ————— *Bernard Verlhac*

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

RÉFLEXIONS D'ARTISTES

- 166 Serge Carrère : le héros, Léo Loden, se porte bien
et pour longtemps, et l'auteur a bon dos ————— *Patrick Sichère*

99,119,136 **ABONNEMENT**

« EPP et FMC »... l'arlésienne ?

PHILIPPE ORCEL

Président du Collège Français des Médecins Rhumatologues

Elles courent, elles courent... la FMC et l'EPP, mais on a bien du mal à les voir, à les saisir, à les comprendre, à croire qu'elles existent encore !

● ● ● ● ● Une obligation pour tout médecin

La formation continue est une obligation de tout médecin et, sans attendre les textes et les lois, nous sommes tous engagés dans ce type de démarche depuis la fin de nos études médicales. La loi de santé publique d'août 2004 précisait et encadrait cette obligation, sans donner les moyens nécessaires à un contrôle opérationnel de la démarche. De plus, objectif fort louable dans son intention, elle instaurait en complément une démarche d'« évaluation des pratiques professionnelles », ou EPP, et confiait à la Haute Autorité de Santé la mission de mettre en place cette véritable démarche qualité, obligation bien naturelle que tout médecin se doit de garantir à ses patients. Là, encore une fois, les moyens sont défailants et le système, très complexe et sans financement pérenne capote... Et les médecins, pendant ce temps, continuent de pratiquer leur métier, de se former et le font, pour la plupart dans d'excellentes conditions de qualité. Alors,

pourquoi réformer ? Pourquoi imposer un système complexe et mal perçu ? Pourquoi vouloir encore « administrer » nos pratiques ?

● ● ● ● ● Manque de visibilité de la démarche

L'objectif de ces démarches est d'encourager un engagement du corps médical dans une politique d'évaluation et donc d'amélioration des pratiques de soins. Le problème est que l'EPP, comprise comme une partie de la FMC puisque donnant lieu à un crédit de 100 sur les 250 de l'obligation quinquennale de FMC, était intégrée de façon bancal dans le dispositif et est vite apparue comme un casse-tête indéchiffrable pour beaucoup. Néanmoins, la machine administrative a poursuivi son travail implacable, les Conseils Nationaux de FMC se sont mis en place, la Haute Autorité de Santé a agréé des organismes pour leur confier la délégation de l'évaluation des pratiques, des actions se sont organisées et mises en place, tant bien que mal et toujours dans un manque total de transparence et de visibilité sur les objectifs et les moyens.

La communauté rhumatologique a « joué le jeu », en fondant le CFMR à partir d'un rassemblement de toutes les

composantes de notre spécialité : société savante, syndicat, collège des enseignants, rassemblement des rhumatologues et des associations de patients et associations régionales de formation continue en rhumatologie.

Un Collège consensuel, fonctionnant sur un mode paritaire entre libéraux et hospitaliers, dispose depuis deux ans de l'agrément de la HAS pour l'EPP et depuis l'an dernier de celui des CNFMC pour la FMC.

Grâce à la bonne volonté de tous et à l'énergie d'une petite équipe soudée, et en dépit d'un manque criant de moyens, le Collège a progressivement mis en place des actions d'EPP (réseau polyarthrite, audits cliniques ciblés sur l'ostéoporose), qui ont permis à ce jour la validation de l'EPP pour plus d'une centaine de rhumatologues. La FMC labellisée CFMR est également en route avec plusieurs actions déjà concrétisées : formation à la densitométrie, à la radioprotection patients, participation à la démarche QualiRhuma, aux FormActions, à Qualiprat. Compte tenu des obstacles multiples, on peut considérer que ce bilan est un véritable « exploit » ! Mais que d'énergie gaspillée à nous auto-persuader de l'utilité de notre investissement et à convaincre les rhumatologues sur le terrain... Impossible à l'évidence de continuer dans la même voie, au risque de saborder le système par démotivation aiguë de ses acteurs...



En marche vers le développement professionnel continu

Il faut rebondir. Il faut créer une nouvelle dynamique. Il faut simplifier le système et aller de l'avant. C'est cette réflexion commune qui a permis à un petit « commando » d'organismes agréés de plusieurs spécialités d'initier une démarche de rassemblement au sein de la Fédération des Spécialités Médicales pour convaincre la HAS et le Ministère d'une nécessité de simplifier le système et d'apporter un financement pérenne pour assurer la survie des organismes agréés.

Le rapport de L'IGAS, publié en novembre 2008 et pointant la complexité et les failles clamées par les organismes agréés, a donné le coup de pouce décisif. Ce rapport recommande une simplification des dispositifs de FMC et d'EPP, et propose de rassembler l'ensemble de la démarche qualité sous le terme nouveau de « Développement Professionnel Continu » (DPC). Il est parfois utile de changer les mots, même si les concepts qu'ils sous-tendent restent les mêmes, pour reprendre une marche en avant constructive... Le DPC reste une démarche d'évaluation formative : évaluation de nos pratiques se nourrissant d'une formation ajustée aux besoins et, réciproquement, formation adaptée assurant une amélioration de la qualité de nos pratiques. Dans ce dispositif, les trois CNFMC seraient remplacés par un seul Conseil National du DPC (CNDPS). La place de la HAS dans ce dispositif reste à définir. Elle participerait au CNDPC et pourrait conserver certaines prérogatives sur l'organisation et la gestion de l'évaluation des pratiques par les organismes agréés de spécialités. La FSM et ses structures fédératives, qui sont citées dans le rapport IGAS, sont manifestement à même de contribuer très efficacement à la mise en œuvre rapide et efficace du nouveau dispositif.

Sous l'égide du CNDPC, les structures

fédératives de spécialités, dont le CFMR, véritables entités dédiées aux bonnes pratiques, pourraient ainsi assurer la labellisation des actions de formation et de formation évaluative spécifiques à leur spécialité, et proposer les actions susceptibles de bénéficier d'un financement public. De même, ces entités dédiées devraient être à même de recenser la formation évaluative effectuée par les praticiens de la spécialité. C'est le travail que le CFMR a commencé d'accomplir au sein de la FSM, avec la difficulté liée à nos faibles moyens.

Cette question des moyens est cruciale. Jusqu'à maintenant, la HAS oppose un veto inflexible à toute source de financement non institutionnel des organismes agréés. Cela crée une situation ubuesque, bien gauloise, avec obligation de contourner les interdits pour pouvoir tout simplement « vivre » ! Ainsi, le CFMR a-t-il dû faire appel, lors de sa constitution il y a près de trois ans, à des dons de partenaires industriels, dons institutionnels et totalement déconnectés de toute action de FMC ou d'EPP, permettant d'avoir suffisamment de ressources pour accomplir le démarrage de notre travail. Même cela nous a été reproché, alors que nous l'avions indiqué à la HAS par souci de transparence.

Faut-il vivre dans l'opacité ? Faut-il cesser nos activités ? Faut-il faire payer aux médecins leur démarche évaluative ?

Aucune décision n'est prise. La loi HPST apportera, nous l'espérons tous, des solutions de financement durable, solutions viables et applicables si possible... Lueur d'espoir supplémentaire, à la suite des discussions au sein de la FSM, la HAS a accepté d'établir des conventions avec les organismes agréés, conventions permettant d'obtenir un financement public sur des actions d'EPP validées par la HAS. Bien sûr, le CFMR va établir quelques conventions dans ce sens, ce qui nous permettra de continuer de développer nos actions.



Maintenons le cap...

Car il est important d'avancer. « Maintenons le cap ! », est un message que le Bureau du CFMR répète inlassablement dans toutes nos réunions avec les rhumatologues. Le principe d'une démarche qualité est incontournable et il faut seulement trouver le bon système : efficace, pas trop lourd, honnête et transparent, évaluable, financièrement sain. Pas compliqué pourtant ! Que du bon sens ! Espérons que les politiques, notamment les parlementaires qui « planchent » en ce moment même sur ces articles du projet de loi HPST, auront ce bon sens et sauront se montrer lucides, raisonnables et compréhensifs... Après tout, ce sont aussi des patients potentiels, comme nous tous, qui ont donc un intérêt personnel évident à mettre en place une démarche qualité efficace pour les pratiques médicales... !

Points forts

- **La formation et l'évaluation des pratiques sont une obligation – bien naturelle – pour tout médecin.**
- **Le système actuel, véritable millefeuille administratif, est trop complexe et ingérable.**
- **Les structures fédératives de spécialités, comme le CFMR, sont le cœur du pilotage de la démarche qualité et sont maintenant rassemblées dans la Fédération des Spécialités Médicales, structure transversale et subsidiaire permettant de relayer et amplifier les messages.**
- **Le récent rapport de l'IGAS recommande une simplification de la démarche et de son organisation.**
- **En marche vers le « développement professionnel continu » avec les structures fédératives de spécialités !**

Conflits d'intérêts : aucun

Immunologie fondamentale

DIDIER CLERC

Service de Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Comprendre et réguler la régulation constitue l'un des objectifs de l'immunologie actuelle, objectif rendu difficile par la multiplicité et l'intrication des cibles dont l'interaction n'obéit pas toujours à la logique pressentie... et toute erreur peut aboutir, entre auto-immunité et prolifération tumorale, à la survenue d'effets collatéraux délétères. Après les nombreuses publications ou communications (EULAR, ACR) consacrées à l'IL-23 et aux Th17, la littérature plus récente est riche de ces thématiques à forte potentialité thérapeutique.



Lymphocytes T-régulateurs et CTLA4 : rappel

Participent entre autres à cette modulation différentes populations de lymphocytes T-(LT) régulateurs (Treg) dont la plus étudiée est caractérisée par le phénotype CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (pour revue, cf : Allan SA, Broady R, Gregori S, et coll. CD4⁺ T-regulatory cells : toward therapy for human diseases. *Immunol Rev* 2008 ; 223 : 391-421). Chez l'homme, en l'absence d'IL-6, le TGFβ et l'IL-10 favorisent la différenciation des LT naïfs en Treg. Sélectionnés dans le thymus (nTreg) ou induits en périphérie (iTreg), ces Treg exercent après contact avec l'antigène une activité suppressive non spécifique qui concourt à la prévention de l'auto-immunité et de l'allergie et au rejet des transplants mais entrave l'immunité anti-tumorale. Cet effet immuno-modulateur implique entre autres différents facteurs cellulaires dont FoxP3, facteur de transcription qui « caractérise » les Treg, et CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen4).

CTLA4 est exprimé à la surface de tous les LT après activation via le TCR et de façon constitutive sur les Treg CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺. Il exerce un puissant effet inhibiteur sur la réponse T dont les mécanismes demeurent incomplètement élucidés. Les plus documentés concernent la diminution de l'activation des cellules T effectrices :

- inhibition de l'interaction entre CD28, exprimé par les LT, et ses ligands B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86) exprimés par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) et les lymphocytes B, interaction qui constitue le signal de costimulation permettant l'activation complète des lymphocytes effecteurs ;
- interaction directe avec CD80/CD86 présents à la surface des LT activés ;
- déphosphorylation du TCR ;
- inhibition de la phosphorylation de la kinase Akt qui conditionne le métabolisme des LT. De plus, par une signalisation inversée via CD80 et CD86, CTLA4 induit encore la production par les CPA d'une enzyme dénommée indoléamine (IDO) qui catabolise le tryptophane nécessaire à la prolifération des LT.

En revanche, certaines questions restent posées : mécanismes de l'action suppressive des Treg et rôle qu'y joue CTLA4 ? rôle physiologique et implication pathogénique de CTLA4 ? modes d'action de CTLA4-Ig (ou abatacept) dans les maladies auto-immunes, en particulier la polyarthrite rhumatoïde (PR), dans la pathogénie desquelles peuvent intervenir une diminution du nombre, de l'activité et/ou de la répartition des Treg, et des anticorps (Ac) anti-CTLA4 (visant à diminuer l'activité suppressive sur les cellules effectrices « anti-tumorales ») dans les cancers ? (pour revue, cf : Scalapino KJ, Daikh DI. CTLA-4 : a key regulatory point in the control of auto-immune disease. *Immunol Rev* 2008 ; 223 : 143-155).



Rôle de CTLA4 dans l'effet suppressif des Treg

L'invalidation ciblée de CTLA4 dans les cellules T CD4⁺FoxP3⁺ ⁽¹⁾ propose un modèle (souris Treg-CTLA4⁻) plus pur que les précédentes études (souris CTLA4-KO ou exprimant une molécule CTLA4 dénuée de fragment cytoplasmique dont la phosphorylation conditionne la rétention membranaire). Les souris Treg-CTLA4⁻ développent une maladie auto-immune

marquée par une hépato-splénomégalie, une infiltration lymphocytaire pulmonaire, salivaire et gastrique, la présence d'Ac anti-cellules pariétales, une augmentation du taux sérique des IgE et une myocardite cause immédiate du décès à environ 7 semaines. Cette affection est médiée par les cellules T puisque transmise à des souris athymiques nude (nu/nu) par transfert de cellules T CD4⁺ purifiées. L'analyse cytokinique montre que le déficit en CTLA4 dans les Treg entraîne une prolifération des autres lymphocytes et leur différenciation en Th1 et Th2 (mais pas en Th17). Les splénocytes des souris Treg-CTLA4^{-/-} permettent le rejet des cellules leucémiques inocuées à des souris nu/nu. *In vitro*, les Treg-CTLA4^{-/-} exercent une moindre activité suppressive que les Treg « sauvages » et, contrairement à ces derniers, ne préviennent pas l'augmentation de l'expression de CD80 et CD86 par les cellules dendritiques induite par les cellules T spécifiques de l'antigène, voire même la diminuent.

CTLA4 semble donc jouer un rôle majeur dans l'action suppressive des Treg, et ce par un mécanisme extrinsèque original - quoique déjà décrit - qui n'exclut d'ailleurs pas un effet intrinsèque sur le Treg lui-même (cf infra).

Une publication de Janvier 2009⁽²⁾ fait état de résultats convergents. La cytométrie de flux permet d'objectiver chez les souris C57BL/6 CTLA4^{-/-} une forte augmentation du nombre de cellules CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ qui n'empêche cependant pas l'issue fatale. Le transfert de LT CD4⁺CD25⁺ CTLA4-compétents de souris congéniques allonge de façon significative la survie des souris CTLA4-KO.



Rôle physiologique de CTLA4

Les auteurs du même travail montrent que CTLA4 est exprimé *ex vivo* par les LT CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, et non pas par les LT CD4⁺CD25⁺FoxP3⁻. Qui plus est, leur stimulation majeure l'expression cytoplasmique et membranaire de CTLA4 (qui n'est donc pas purement constitutive). *In vitro*, l'activation de CTLA4 (à activation constante de CD28) inhibe la prolifération et augmente la résistance à l'apoptose des Treg. Les anticorps bloquant anti-CTLA4 entraînent des effets inverses.

Une autre étude⁽³⁾ explore l'homéostasie des Treg *in vivo*. Chez la souris BALB/c, comparées aux cellules non Treg, les Treg CD4⁺FoxP3⁺ possèdent une importante capacité de prolifération. C'est en particulier le cas d'une sous-population de Treg qui expriment CTLA4 à un niveau plus élevé que les Treg non prolifératifs. L'inhibition de la signalisation CD28 par CTLA4-Ig abolit cette surexpression de CTLA4 et ramène la prolifération des cellules FoxP3⁺ et FoxP3⁻ à un même niveau. CTLA4 module à la baisse la prolifération des Treg puisque cette dernière, tout comme l'expression de CTLA4, est

augmentée par un Ac anti-CTLA4 antagoniste et diminuée par un Ac bloquant anti-CD28.

Ces données suggèrent donc que CTLA4 est impliqué dans le contrôle de l'homéostasie (prolifération, apoptose) et la fonction suppressive des Treg et que CD28 exerce des effets inverses.



CTLA4, Treg et PR

Est parue en Décembre 2008 une étude⁽²⁾ reposant sur l'hypothèse d'anomalies de CTLA4 responsables du déficit de production de cytokines, en particulier d'IFN γ , par les Treg des patients atteints de PR précédemment objectivé par la même équipe. Les expérimentations mettent de fait en évidence une augmentation de l'internalisation de CTLA4, insensible à l'infliximab, et aboutissant à une diminution de son expression à la surface de ces cellules. L'activation de CTLA4 inhibe la phosphorylation (nécessaire à la fonction suppressive) induite par des Ac anti-CD3/CD28 des protéines associées au TCR et d'Akt dans les Treg des sujets témoins alors qu'elle ne la modifie pas dans les Treg des malades souffrant de PR. Enfin le maintien artificiel de CTLA4 à la surface membranaire des Treg déficients restaure leur fonction suppressive et leur capacité de production d'IFN γ . Les auteurs rappellent un de leurs précédents travaux montrant que l'efficacité du traitement de la PR par les anti-TNF α s'accompagne de l'apparition d'une population suppressive caractérisée par la sécrétion de TGF β . La rechute à l'arrêt de la biothérapie pourrait résulter de la persistance des anomalies d'expression de CTLA4 à la surface des Treg qui devient ainsi une cible thérapeutique. A noter une dernière conclusion intéressante : les Treg de sujets sains comme des malades atteints de PR ne diminuent pas la production d'IL17.



CTLA4, Treg et thérapeutique

Un travail publié en Août 2008⁽⁴⁾ aborde le problème à travers les effets du traitement de patients atteints de cancer métastatique prostatique par un Ac antagoniste de CTLA4 dans le cadre d'un essai de phase 1. Cette thérapeutique induit à la fois une élévation des nombres de cellules T effectrices CD4⁺ activées et de cellules CD4⁺FoxP3⁺ qui, *in vitro*, présentent le phénotype des Treg et possèdent une activité suppressive. De façon plus intéressante, il existe un effet-dose tel que l'expansion des cellules CD4⁺FoxP3⁺ apparaît pour une dose plus faible d'anticorps anti-CTLA4. Ces données peuvent expliquer les résultats des essais thérapeutiques montrant

que seules des doses dépassant un certain seuil, pour lesquelles l'effet est plus important sur les T effecteurs que sur les cellules suppressives, s'avèrent efficaces et induisent des manifestations auto-immunes secondaires.

Dans cette circonstance, l'effet immuno-modulateur des inhibiteurs de la voie CD28-CTLA4 paraît donc essentiellement déterminé par leur effet sur la population non Treg. Toutefois, il peut en être autrement dans d'autres situations : ainsi, dans la PR, CTLA4-Ig pourrait simplement remplacer le Treg CTLA4-déficient (cf supra).



Effet de CTLA4-IG sur l'ostéoclastose

De plus, indépendamment de leur fonctions immunologiques, les cellules de la lignée monocytes/macrophages constituent les précurseurs des ostéoclastes et expriment CD80 et CD86. Dans une publication parue à la fin de cette année⁽⁵⁾, l'équipe de G. Schett et coll. montre que CTLA4 inhibe *in vitro* la formation d'ostéoclastes murins et humains et la résorption osseuse dans un système dépourvu de lymphocytes T, et diminue *in vivo* le nombre d'ostéoclastes articulaires et d'érosions osseuses dans le modèle T-indépendant de l'arthrite destructrice qui atteint les souris transgéniques pour le TNF α humain.



Treg polyclonaux ou Treg spécifiques de l'antigène ?

L'expansion et le transfert thérapeutiques des Treg posent les questions de l'efficacité respective des Treg polyclonaux ou spécifiques de l'antigène et du contrôle effectif des cellules impliquées dans la pathogénie de l'affection traitée. Comme nous venons de l'évoquer, certaines données suggèrent par exemple que les Treg peuvent laisser persister les effets pro-inflammatoires et auto-immuns des lymphocytes Th17 (*pour revue, cf : Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 in human diseases. Immunol Rev 2008 ; 223 : 87-113*). L'étude de E.N. Huter⁽⁶⁾ présente l'intérêt d'aborder conjointement ces 2 questions. Elle repose sur l'utilisation d'un modèle de gastrite auto-immune (GAI) que développent spontanément les souris transgéniques -dites TxA23- pour un récepteur T reconnaissant un peptide de la chaîne α de l'H/K-ATPase. Le transfert à des souris nude de cellules Th1, Th2 et Th17 issus de la différenciation de thymocytes TxA23 induit une GAI. Alors qu'il prévient la GAI survenant après injection des Th1 et des Th2, le cotransfert de Treg FoxP3⁺ polyclonaux reste sans effet sur l'affection gastrique induite par les Th17. Partant de ces acquis, les auteurs comparent la capacité à prévenir et à traiter l'atteinte de l'estomac de Treg FoxP3⁺, de Treg polyclonaux et de Treg TxA23 spécifiques de l'antigène activés, pour les 2 dernières populations, par TGF β . Seuls les Treg activés spécifiques de l'antigène s'avèrent efficaces, tant en terme de prévention que de traitement.

Il serait toutefois hâtif de conclure à l'inintérêt des Treg polyclonaux, en particulier dans les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Wing K, Onishi Y, Yamaguchi T, et coll. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008 ; 32 : 322 : 271-5.
- 2- Kolar P, Knieke K, Hegel KE, et coll. CTLA-4 (CD152) controls homeostasis and suppressive capacity of regulatory T cells in mice. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 123-32.
- 3- Tang AL, Teijaro JR, NjaunM, et coll. CTLA4 expression is an indicator and regulator of steady-state CD4+FoxP3+ T cells homeostasis. *J Immunol* 2008 ; 181 : 1806-13.
- 4- Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR. Defects in CTLA4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *PNAS* 2008 ; 105 : 19396-9401.
- 5- Kavanagh B, O'Brien S, Lee D, et coll. CTLA4 blockade expands FoxP3+ regulatory and effector CD4+ T cells in a dose-dependant fashion. *Blood* 2008 ; 112 : 1175-83.
- 6- Axmann R, Herman S, Zaiss M, et coll. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1603-9.
- 7- Huter EN, Stummvoll GH, DiPaolo RJ, Glass DG, Shevach EM. Cutting edge : antigen-specific TGF β -induced regulatory T cells suppress Th17-mediated autoimmune disease. *J Immunol* 2008 ; 181 : 8209-13.

Génétique et pathogénie

JEAN-MARIE BERTHELOT

Service de Rhumatologie, Hôtel-Dieu, Nantes



La révolution génétique fait rage : et maintenant les micro-RNA (mi-RNAs) et l'épigénétique !

Chaque année désormais, sont décelés ou confirmés de nouveaux variants (polymorphismes) de gènes dont la possession favorise la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde (PR). Ces variants codent pour des protéines dont l'effet diffère de celles de la forme plus standard du gène. En résultent des variations surtout *qualitatives* dans le fonctionnement du produit de ces gènes (en particulier des cellules de la réponse immune), ce qui ne suffit pas à induire une pathologie. Il faut en effet que sous l'effet de divers stimuli extérieurs l'expression de ces gènes soit aussi régulée à la hausse.

Ce pan **quantitatif** de la génétique est d'analyse plus subtile que celle des variations seulement **qualitatives** des gènes, mais de grands progrès viennent d'être faits à ce sujet, et qui concernent déjà la PR.

Pour qu'un gène s'exprime, il faut d'abord que son ADN soit, au sein du noyau, accessible à la machinerie (enzymes, ARNs de transfert...) qui permet d'y transcrire certains tronçons d'ADN (dit ADNs codant) en ARN messagers (ARNm). Or, dans chaque chromosome (localisé à la face interne de la membrane nucléaire, à proximité des pores nucléaires), l'ADN est enroulé autour des histones (comme des cheveux autour de bigoudis), et la manière dont cet enroulement est fait rend plus accessibles à la transcription

certains tronçons d'ADN et moins voire pas du tout d'autres tronçons. D'autre part, pour qu'une séquence d'ADN codant pour un ARNm puisse être lue, il faut que la séquence «annonçant» celle-ci en amont de la portion d'ADN à transcrire (sur laquelle vient se fixer la «machine» à transcrire) ne soit pas trop méthylée sur ses résidus cytosines. Si l'ADN codant est masqué par les histones ou trop méthylé, le gène ne sera pas exprimé.

Ces variations dans l'accessibilité de l'ADN expliquent la stabilité du phénotype des tissus (par exemple qu'une cellule musculaire reste une cellule musculaire) car, bien que toutes les cellules de l'organisme contiennent un patrimoine génétique complet, elles n'expriment préférentiellement au terme de leur différenciation qu'un pool de gènes plus restreint : ceux les plus «accessibles». La manière dont l'ADN est conformé (enroulement autour des histones, et accessibilité des cadres de lecture) se transmet d'une cellule mère à une cellule fille, lors des divisions cellulaires dans les cellules somatiques.

Les raisons faisant que tel ou tel gène est plus accessible à la transcription pour un type cellulaire donné sont le champ d'étude de l'**épigénétique**.

L'épigénétique étudie les processus faisant que cette accessibilité à la transcription est accrue ou diminuée lors de l'embryogenèse, mais aussi lors du

remplacement des cellules, lors des processus tumoraux, ou lors de diverses pathologies, dont les PR. Les mécanismes à l'œuvre sont le plus souvent eux-mêmes génétiques (gènes impliqués dans l'embryogenèse et la différenciation cellulaire par exemple), mais des facteurs exogènes peuvent être impliqués. Des produits chimiques (cancérogènes, etc..) ou des agents infectieux, dont viraux, peuvent par exemple moduler l'accessibilité de certaines portions d'ADN au sein de nos cellules.

L'accessibilité de l'ADN codant à la lecture au sein du noyau n'est toutefois pas le seul moyen de régulation de l'expression sélective de certains gènes seulement pour un type cellulaire ou une cellule donnée.

Une fois l'ADN transcrit en ARN-messager, ce dernier doit d'une part gagner le cytoplasme, d'autre part y être «traduit» en protéine. Or cet ARN-messager peut rencontrer divers obstacles s'opposant à cette synthèse finale, dont son «annihilation» par de petits ARNs appelés **micro-RNAs (mi-RNAs)** qui sont des ARN-inverses, c'est à dire «anti-sens», capables de s'apparier parfaitement à lui, ceci empêchant sa lecture, et pouvant induire sa dégradation rapide au sein du cytoplasme^(1,2).

Ces mi-RNAs sont transcrits dans la cellule à partir de segments d'ADN qui avaient par le passé été considérés

comme « non-codants », car les séquences nucléotidiques des ARNs correspondants (des mi-RNA) ne peuvent être traduits eux-mêmes en protéines au sein du cytoplasme (car il s'agit de séquences ARN en « miroir » des ARN-messagers, eux-mêmes illisibles, un peu comme un « mot » à l'envers qui n'a pas de sens).

Depuis leur découverte en 1993, ces mi-RNA font l'objet d'études de plus en plus intéressantes^(1,3). En effet, il s'agit d'une part de mécanismes physiologiques de contrôle (et le plus souvent de rétro-contrôle) de l'activité excessive de certains gènes.

D'autre part, ces mi-RNA pourraient être utilisés comme procédés thérapeutiques très performants, car ils bloquent de manière à la fois sélective et temporaire l'expression de certains gènes. Les mi-RNA sont d'ailleurs déjà très utilisés dans les modèles animaux pour étudier les conséquences du blocage seulement temporaire de tel ou tel gène, ce que les modèles d'animaux « KO » pour certains gènes ne peuvent permettre de faire⁽¹⁾.

Dans les PR, un excès de production de certains miRNA a été observé par plusieurs auteurs, dont **miR-155** et **miR-146a**, 2 fois plus produits dans les cellules du sang périphérique des PR que chez les contrôles sains⁽²⁾.

Cette sur-production a été aussi notée au sein des synoviocytes des patients⁽⁴⁾. Comme miR-146a régule à la baisse la synthèse de 2 facteurs de transcription des voies du TNF (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 : TRAF6) et de l'IL-1 (IL-1 receptor-associated kinase 1 : IRAK-1), responsables à plus de 80% de la production de TNF par les cellules, cet excès de miR-146a (et sans doute d'autres miR comme miR-155) dans le sang ou les tissus des PR traduit une réaction salutaire des cellules pour essayer de contrecarrer l'excès d'inflammation, mais sans y parvenir.

De fait, la stimulation de cellules de sujets sains par le TNF induit, en réaction, et en moins d'une heure⁽¹⁾, une production accrue de miR-146a mais surtout de miR-155⁽⁴⁾, dont un des rôles est d'inhiber la synthèse excessive de certaines métalloprotéases comme MMP-1 et MMP3 (la stromelysine)⁽⁴⁾.

Autrement dit, plus qu'un excès de synthèse de mi-RNAs dans les PR, c'est sans doute plutôt un défaut relatif de synthèse de ces inhibiteurs naturels qui devrait être confirmé dans les études à venir. Pour pouvoir être valablement interprétées, celles-ci devront comparer les niveaux d'expression de ces mi-RNA par type cellulaire, et dans des circonstances (par exemple des niveaux d'inflammation) similaires.

Il a été montré récemment que des virus, dont les virus du groupe herpès (EBV, CMV), celui de l'hépatite C et le VIH synthétisaient également leurs propres mi-RNA. Ces mi-RNAs viraux paraissent en mesure de réguler non seulement la synthèse excessive de certaines protéines virales, mais aussi de perturber la réponse immune de l'hôte humain, en inhibant certains ARNs messagers humains.

Nul doute que ce thème de recherche va prendre de l'ampleur dans les années à venir, d'autant que le rôle des micro-RNAs n'est pas que de freiner l'emballage de certains gènes, mais aussi de faire évoluer certains processus cellulaires au fil du temps.

Ainsi miR-155, synthétisé par certaines cellules humaines comme les synoviocytes de type fibroblastique des PR sous l'action du TNF, peut d'une part freiner la sécrétion de métalloprotéases, mais infléchir aussi la réponse immune en facilitant la réponse des lymphocytes B, et en particulier des B mémoires⁽¹⁾.

Même si ces analyses vont être un peu ardues au début, on peut espérer de ces approches la mise au point d'inhibiteurs encore plus sélectifs de

l'inflammation. Les recherches à venir permettront sans doute aussi la mise en évidence de mutations au sein de l'ADN « non codant », aboutissant à la synthèse de mi-RNA moins fonctionnels, c'est-à-dire moins à même de bloquer les processus à l'œuvre dans divers syndromes comme la PR, ceci facilitant l'instauration d'un « cercle vicieux ».

De telles mutations au sein des tronçons d'ADN initialement considérés comme non-codants (mais dont on sait maintenant qu'ils codent pour des miRNA) ont déjà été identifiées au sein de certaines cellules cancéreuses⁽¹⁾.

● ● ● ● ● «La» PR n'existerait plus ! et ne serait qu'un continuum d'entités disparates quant à leur génétique

Plusieurs auteurs défendent désormais l'idée que les PR avec anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP, mais aussi anticorps de signification proche comme les anti-vimentine citrullinée) ont une pathogénie différente de celle des PR sans anticorps anti-protéines citrullinées⁽⁵⁾, que celles-ci aient ou non des facteurs rhumatoïdes (dont les taux baissent beaucoup plus sous anti-TNF-alpha que ceux des anti-CCP)⁽⁶⁾.

Les PR avec anti-CCP sont en effet associées à la présence de variants des gènes HLA-DR, HLA-DPB1, PTPN22 et C5-TRAF1^(5,7,8), alors que les **PR sans anti-CCP semblent surtout associées à des polymorphismes d'autres gènes**, dont IRF-5 et STAT-4⁽⁵⁾.

Comme les mêmes variants génétiques d'IRF-5 et de STAT-4 semblent favoriser aussi la survenue des lupus⁽⁹⁾ et des maladies de Crohn⁽¹⁰⁾, la nosologie de certaines PR sans anti-CCP pourrait donc être aussi, voire plus, proche des lupus ou des spondylarthrites, que de celle des PR avec anticorps anti-CCP. Iraient bien dans ce sens les données

recueillies lors du suivi réalisé par Icen et coll. de 603 PR débutantes sur 15 ans en moyenne : 15% de ces PR avaient alors validé au moins 4 des critères requis pour diagnostiquer un lupus associé à la PR⁽¹¹⁾. Ceci n'est pas sans incidence pour les études jugeant de l'effet des traitements ou de la morbidité-mortalité associée à «la» PR. En effet, **le risque de mortalité prématurée était deux fois et demi plus élevé dans le sous-groupe des 10% à 15% de «PR» ayant fini par valider les critères des lupus'**, les items les plus péjoratifs à ce sujet étant l'apparition d'une thrombopénie ou d'une protéinurie⁽¹¹⁾.

En fait, cette vision dichotomique entre PR avec et sans anti-CCP^(5,8) est elle-même assez simpliste, car on peut aussi noter la présence d'anticorps anti-CCP dans 10% des syndromes de Sjögren⁽¹²⁾ (soit un tiers des Sjögren avec signes articulaires), voire dans certains lupus.

Par ailleurs, des chevauchements existent aussi entre PR et sclérodermies, en particulier chez les 20% de PR développant au fil des années un syndrome de Raynaud secondaire, car la présence de celui-ci est fortement corrélée au développement d'une sclérodactylie⁽¹³⁾.

Il existe donc sans doute **un continuum entre toutes ces entités**, le profil clinique et biologique des rhumatismes inflammatoires chroniques dépendant de la combinaison de nombreux variants génétiques favorisants, et de l'intervention d'agents d'environnement (virus, bactéries) modulant l'expression de ces gènes⁽¹¹⁾ (cf supra). Le phénotype final résulterait de voies finales assez communes à l'ensemble des patients classés comme «PR» par rapport aux sujets sains ou arthrosiques⁽¹⁴⁾.

Toutefois, à l'échelon individuel, chaque polyarthrite activerait un ensemble de gènes sensiblement différents dans ses synoviales⁽¹⁴⁾, en fonction de stimuli

exogènes également variables d'une personne à l'autre. Ceci pourrait rendre compte de la difficulté à faire un pronostic précoce à l'échelon individuel, les paramètres cliniques restant à ce sujet encore aussi fiables que les outils biologiques⁽¹⁵⁾. La découverte de nouveaux gènes et la recherche combinée de tous les co-facteurs génétiques favorisants devraient toutefois grandement améliorer la valeur prédictive de ces derniers dans un avenir assez proche.

L'idéal serait de pouvoir disposer de «puces» permettant l'étude simultanée d'un grand nombre de gènes, capables de prédire de manière assez fiable quelles thérapeutiques seront les plus appropriées pour un patient donné.

● ● ● ● ● Bactéries et virus pouvant enclencher ou entretenir la réponse immune excessive

La compréhension de la grande hétérogénéité génétique des PR invite à faire son deuil d'une vision simplissime de la pathogénie des PR faisant jouer à un seul agent infectieux un rôle décisif tant dans son induction que dans son entretien. Il est plus probable que divers stimuli infectieux combinent leurs méfaits au fil du temps, et de manière très variable d'un patient à l'autre, pour induire ou pérenniser les synovites et bursites chroniques de la PR.

Le fait qu'une fréquence nettement accrue de génome du **Parvovirus B-19** vienne par exemple d'être encore notée chez 34% de 100 PR versus 6% de 94 contrôles présumés sains⁽¹⁶⁾ incite à faire jouer un rôle de co-facteur à ce virus, même s'il n'a été décelé que chez un tiers des patients.

Egalement en faveur de ce scénario, une nouvelle confirmation dans diverses variétés d'arthrites (réactionnelles, mais aussi rhumatoïdes) de la grande

fréquence de la **présence d'ADNs microbiens au sein des synoviales** : 68 espèces différentes chez seulement 13 patients avec soit arthrites réactionnelles soit arthrites indifférenciées, et aussi 12 espèces au moins dans 6 synoviales de sujets contrôles avec «seulement» une arthrose⁽¹⁷⁾.

Des différences dans le profil des flores fécales ont pareillement été observées entre PR et témoins, avec chez 51 PR une sous-représentation significative de certains germes par rapport à 50 fibromyalgiques : chez les PR, moins de bifidobactéries et de bactéries des espèce *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium rectale*, et *Clostridium coccoïdes*⁽¹⁸⁾.

● ● ● ● ● L'hétérogénéité génétique et des co-facteurs infectieux présumés rendent compte de la difficulté à définir ce qu'est une PR, et à optimiser des critères en conséquence, surtout dans les formes débutantes de PR

Les conclusions des travaux de génétique ont donné un coup de vieux certain tant à la conception monolithique de la PR, qu'aux critères dits de classification qui datent désormais de plus de 21 ans, même si ces études de génétique ont dû dialectiquement s'appuyer sur ces critères pour comparer les «PR» aux autres sujets.

Ces critères de 1987 ont de nombreux défauts, dont :

- la possibilité de classer les patients selon un mode «liste» ou «format», qui donnent des résultats parfois bien différents⁽¹⁹⁾ ;
- une définition floue de certains items, interprétés de ce fait parfois très différemment selon les auteurs⁽¹⁹⁾ ;

- l'absence de prise en compte des anticorps anti-CCP, qui contraste avec la présence du critère «nodules rhumatoïdes», lequel n'est que très inconstamment et assez tardivement validé.

Ces critères de 1987 n'en sont que plus mal adaptés au contexte des PR débutantes⁽²⁰⁾, alors que la plupart des études des nouvelles thérapeutiques tendent pourtant à se focaliser sur ce sous-groupe de patients, afin de leur éviter une progression vers des formes plus sévères de la pathologie (concept de «fenêtre d'opportunité» thérapeutique pour enrayer le dérèglement de la réponse immune locale).

Banal et coll. se sont récemment penchés sur cette problématique en soulignant que **les performances des critères 1987 de la PR étaient nettement moins bonnes dans les polyarthrites débutantes**, avec alors une sensibilité moyenne et une spécificité moyenne de 77% au mieux⁽²¹⁾.

L'absence de critères adaptés à ce contexte rend compte de classifications parfois très différentes de mêmes cas de polyarthrites débutantes par différents experts internationaux⁽²²⁾.

Ce phénomène souligne l'intérêt qu'il y aurait à valider de nouveaux critères de classification des PR débutantes, malgré la conviction partagée désormais par beaucoup que la PR n'est sans doute qu'un syndrome aux limites floues, et que la tâche est de ce fait rendue encore plus compliquée. Pour ne pas froisser la sensibilité des auteurs américains, des auteurs hollandais, qui avaient déjà tenté de proposer de tels critères construits à partir du suivi de 570 polyarthrites indifférenciées, ont re-formulé leur offre en parlant désormais simplement **d'algorithme de prédiction du développement ultérieur d'une PR chez des patients souffrant de polyarthrites encore inclassées**⁽²³⁾.

La validité de cet algorithme vient d'être confirmée par le suivi à 1 an du devenir de 3 autres populations de polyarthrites débutantes au Royaume-Uni, en Allemagne, et aux Pays-Bas⁽²⁴⁾.

(Tableau 1).

Il ne faut toutefois pas perdre de vue que toute validation de nouveaux critères repose en partie sur un raisonnement circulaire, et que le niveau de sévérité requis pour parler de PR en présence d'une polyarthrite débutante doit très vraisemblablement varier d'un pays à l'autre, voire d'un expert à l'autre, en fonction des habitudes prises⁽²²⁾. Il est par exemple probable que ce seuil soit placé assez bas aux Pays-bas. Ceci pourrait contribuer à expliquer pourquoi dans le suivi de la célèbre étude BEST, de 10% à 20% des patients classés «PR» étaient en rémission et sans traitement au terme de 4 ans de suivi, date à laquelle des érosions n'étaient notées que chez 50% à 70% des patients selon les bras de traitements initiaux⁽²⁵⁾. A l'appui de cette impression les résultats d'une autre étude hollandaise récente rapportant sur un petit échantillon de 21 «PR débutantes» des taux de rémission de 90% à 40 semaines avec comme seul traitement le schéma «COBRA» (méthotrexate + salazopyrine + hydrochloroquine + assauts de cortisone initiaux, relayés par une faible corticothérapie)⁽²⁶⁾.

Rupture de tolérance aux résidus citrullinés et autres nouveaux autoantigènes

Les cibles des anticorps les plus spécifiques des PR sont des peptides comportant des résidus citrullinés, c'est-à-dire des fragments de protéines initialement riches en arginine, acide-aminé ayant la propriété de pouvoir être transformé en citrulline, plus basique, en présence de certains enzymes

- 1- Age du patient, à diviser par 50
→ de 0 à 2
- 2- Sexe : homme = 0 point, femme = 1 point
→ de 0 à 1
- 3- Atteinte des petites articulations des mains et des pieds = 0.5 point
→ de 0 à 3.5
Atteinte symétrique = 0.5 points
Atteinte des membres supérieurs = 1 point
Atteinte à la fois des membres supérieurs et inférieurs = 1.5 points
- 4- Intensité (et non durée) de la raideur matinale, évaluée sur une EVA
→ de 0 à 2
Supérieure à 26 mm mais inférieure à 90 mm : 1 point
Supérieure à 90 mm : 2 points
- 5- Nombre d'articulations douloureuses
→ de 0 à 2
Au moins 4, mais moins de 11 : 1 point
11 ou plus : 2 points
- 6- Valeur de la CRP
→ de 0 à 1.5
Plus de 5mg/l mais moins de 50mg/l : 0.5 point
Plus de 50mg/l : 1.5 points
- 7- Présence de facteurs rhumatoïdes : 1 point
→ de 0 à 1
- 8- Présence d'anticorps anti-CCP : 2 points
→ de 0 à 2

Tableau 1 : Score pour prédire si une polyarthrite débutante deviendra une PR (23-24). Le score maximal possible est de 14. La probabilité d'être classé PR au bout d'1 an de suivi est supérieure à 80% si le score est supérieur ou égal à 8. Inversement la probabilité d'être classé PR est inférieure à 90% si le score est inférieur ou égal à 6.

comme PAD2 et PAD4 (peptidyl-dearginases).

Diverses protéines citrullinées font partie du club de ces cibles antigéniques reconnues plus spécifiquement par les sérums de PR : **filaggrine citrullinée, fibrinogène citrulliné, vimentine citrullinée, alpha-enolase citrullinée**⁽²⁷⁾, et certains peptides citrullinés issus du collagène-II⁽²⁸⁾.

Si la plupart des patients possédant ces anticorps sont dépistés par les test anti-CCP2, un peu plus de 10% des PR

n'ayant pas d'anti-CCP2 ont bien des anti-vimentine citrullinées, qui n'est toutefois pas un meilleur marqueur, car, inversement, un peu plus de 10% des patients avec anti-CCP2 n'ont pas d'anti-corps anti-vimentine citrullinée, si bien qu'il faudrait idéalement réaliser les 2 tests pour augmenter un peu le pourcentage de PR avec anticorps anti-protéines citrullinées⁽²⁹⁾.

Comprendre les mécanismes induisant cette rupture de tolérance (pour la réponse B, et sans doute aussi la réponse T), et la spécificité de celle-ci pour la PR, serait une grande avancée.

Auger et coll. ont identifié 2 nouveaux auto-antigènes qui paraissent également très spécifiques des PR : la molécule BRAF (kinase de la voie MAP-kinase) et **PAD4**⁽³⁰⁾, qui n'est autre que l'enzyme peptidyl-déarginase induisant la citrullination des protéines porteuses d'une arginine au sein de divers tissus, dont la synoviale. Ceci a été confirmé par 2 autres travaux dans lesquels 40% des PR avaient des anticorps anti-PAD4^(31,32), et qui ont aussi conclu à une plus grande sévérité de ce sous-groupe de PR. Ces observations suggèrent qu'une ou des peptidyl-déarginase(s) doit ou doivent, comme leurs substrats (des protéines riches en arginine), être sans doute présentée(s) de manière anormale aux cellules B et/ou T.

L'hypothèse de l'implication de peptidyl-déarginases bactériennes (en particulier celle de *Porphyromonas gingivalis* ou d'autres bactéries de la sphère orobuccale) a été évoquée depuis plusieurs années⁽³³⁾ pour rendre compte de la rupture de tolérance aux résidus citrullinés, qui pourrait cadrer encore mieux avec la rupture de tolérance à PAD4.

Lundberg et coll. ont de plus récemment confirmé la fréquence des réactions croisées entre les anticorps anti-énolase citrullinée de *Porphyromonas gingivalis* et les anticorps anti-énolase citrullinée humaine, retrouvés chez la moitié

environ des PR avec anticorps anti-CCP⁽³⁴⁾.

Pour expliquer la très bonne spécificité des anticorps anti-peptides citrullinés pour les PR, il a d'abord été supposé que le processus de citrullination était spécifique des synoviales et/ou des liquides articulaires rhumatoïdes. Ceci n'est pas exact. En effet, il a été confirmé à plusieurs reprises que de nombreuses protéines, dont l'alpha-énolase, pouvaient être citrullinées dans la synoviale ou le liquide articulaire d'autres pathologies comme les spondylarthrites, du fait sans doute de la présence très banale des enzymes PAD2 et PAD4 dans toutes les synoviales, y compris lors des poussées d'arthrose⁽³⁵⁾.

La présence de protéines citrullinées a par ailleurs été démontrée dans beaucoup d'autres tissus que la synoviale, dont le cerveau dans le contexte des modèles animaux de sclérose en plaques⁽³⁶⁾, la rupture de tolérance aux protéines citrullinées s'étendant au fur et à mesure de l'aggravation des pathologies, et expliquant que de nombreuses protéines citrullinées soient finalement reconnues⁽³⁶⁾.

Enfin, même si des anticorps dirigés contre des fragments de collagène-II citrullinés peuvent être notés dans près de 50% des PR avec anti-CCP⁽²⁸⁾, les cibles préférentielles des anti-CCP dans les articulations pourraient rester le **fibrinogène citrulliné**⁽³⁷⁾ et la **vimentine citrullinée**⁽²⁷⁾, c'est à dire des cibles non spécifiques des articulations, du fibrinogène citrulliné ayant de plus été retrouvé au sein des complexes immuns circulants de la moitié des PR avec anti-CCP⁽³⁷⁾.

Le fait que le fibrinogène citrulliné ne soit pas reconnu par les anticorps anti-CCP retrouvé à faible taux chez les parents sains de PR⁽²⁷⁾ ne suffit toutefois pas à prouver que ce fibrinogène citrulliné soit forcément la molécule ayant induit la rupture de tolérance, et

il n'est pas certain non plus que cette rupture de tolérance soit un phénomène décisif dans la physiopathologie des lésions, car, à la différence du collagène-II citrulliné⁽²⁸⁾, le fibrinogène citrulliné peut être décelé dans beaucoup d'autres tissus que les synoviales, qui ne sont pourtant pas affectés cliniquement lors des PR.

Il a ensuite été émise l'hypothèse que la rupture de tolérance aux protéines citrullinées, dont le fibrinogène ou le collagène II citrulliné, surviennent électivement dans les synoviales rhumatoïdes du fait de la création au sein de celles-ci de structures équivalentes sur le plan fonctionnel à des centres germinatifs de ganglion. Ces centres germinatifs sont en effet nécessaires à la maturation de la réponse B de forte affinité (c'est-à-dire à l'apparition d'auto-anticorps d'isotype IgG).

Compte tenu de l'hétérogénéité génétique des PR, et de la dichotomie proposée entre PR avec et sans anti-CCP, il aurait été confortant de retrouver une forte corrélation entre l'aspect histologique des synoviales des premières et des secondes, et plus précisément entre la possession de centres germinatifs et la présence d'anti-CCP (qui sont avant tout des IgG, à la différence des facteurs rhumatoïdes qui sont avant tout des IgM). En fait, Thurlings et coll. n'ont pu confirmer cette hypothèse, et n'ont remarqué des centres germinatifs que chez 31% des 103 PR dont les synoviales avaient pourtant été biopsiées de manière dirigée sous arthroscopie⁽³⁸⁾. Ces patients n'avaient par ailleurs pas de signes cliniques plus sévères, même si leurs VS et CRP étaient un peu plus élevées, et que l'inflammation paraissait plus marquée à l'échelon histologique (expression accrue de TNF)⁽³⁸⁾.

Il est donc possible que la rupture de tolérance à l'encontre des peptides citrullinés ne se fasse pas seulement au sein des synoviales, mais soit aussi initiée ou entretenue dans d'autres

tissus que la synoviale, dont peut-être la moelle osseuse sous-chondrale, assez riche en centres germinatifs.

Il est également possible que cette rupture de tolérance traduise aussi un **défaut de contrôle de la part de lymphocytes T régulateurs (voire⁽³⁹⁾ de clones B régulateurs)** spécifiques des résidus citrullinés. Comme les lymphocytes T régulateurs naturels sont sélectionnés dans la médullaire thymique autour des **corpuscules de Hassall** qui contiennent de grandes quantités de filaggrine citrullinée (et des fragments Fc des immunoglobulines, cibles des facteurs rhumatoïdes), il a été émis l'hypothèse que la sélection de certains T régulateurs spécifiques de ces cibles antigéniques pourrait être défectueuse depuis l'enfance chez les patients développant ensuite une PR⁽⁴⁰⁾. Cette proposition pourrait cadrer avec l'observation faite récemment que l'on trouve des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-CCP chez près de 50% **des enfants affectés d'une trisomie 21**⁽⁴¹⁾. En effet, la maturation du thymus, et en particulier des

corpuscules de Hassall, est très défectueuse chez ces enfants. Comme la plupart des trisomiques ne développent pas de PR ultérieurement, ce «modèle naturel» d'apparition de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps anti-CCP suggère que la rupture de tolérance aux résidus citrullinés n'est une raison ni nécessaire ni suffisante à l'induction d'une PR, comme le confirment aussi le fait que certaines PR sans anti-CCP peuvent détruire autant que les PR avec anti-CCP, et le fait que des taux faibles d'anti-CCP peuvent aussi être observés chez 20% des parents sains de personnes souffrant de PR, ou être présents des années avant le début clinique d'une PR⁽²⁷⁾.

Pourqu'une PR se développe, il faut donc sans doute une série de stimuli (infectieux, dont des bactéries possédant des peptidyl-déarginases capables de citrulliner leurs protéines) pour que la rupture de tolérance se propage à des protéines citrullinées comme la vimentine citrullinée ou le fibrinogène citrulliné, et que des synovites se perpétuent, mais peut-

être, voire sans doute, pour d'autres raisons que la seule rupture de tolérance à l'égard de certaines protéines citrullinées de la synoviale, dont peut-être une carence en certains clones T régulateurs naturels assez spécifiques des articulations, mais insuffisamment sélectionnés durant la gestation et l'enfance dans la médullaire thymique des futurs patients⁽⁴⁰⁾.

Une **autre cause de positivité des anti-CCP** (et des FR) doit en tout cas être bien connue des rhumatologues. Kakumanu et coll. ont en effet mis en évidence des taux faibles mais significatifs d'anti-CCP chez 37% des patients d'une série japonaise souffrant de **tuberculose pulmonaire**⁽⁴²⁾ : il ne faut bien sûr pas instituer de traitement par anti-TNF alpha dans ce contexte, en particulier lorsque la tuberculose induit des signes articulaires pouvant en imposer pour une PR débutante (rhumatisme de Poncet). ■

Conflits d'intérêts : aucun

Biblio sur demande à la rédaction

Polyarthrite rhumatoïde

PASCAL HILLIQUIN

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



Consommation d'alcool et PR : que dire à nos patients ?

Si le rôle de l'intoxication tabagique dans la survenue de la PR chez des sujets porteurs de l'épitope partagé n'est plus discutable, celui de l'intoxication alcoolique est plus débattu. Les données de 2 études cas-contrôles, l'une suédoise (EIRA : 1204 cas et 871 contrôles), l'autre danoise (CACORA : 444 cas et 533 contrôles) ont été utilisées pour tenter d'établir un lien entre d'une part la consommation d'alcool et son importance, d'autre part la survenue d'une PR.

Les résultats des 2 études⁽¹⁾ sont concordants, à savoir que la consommation d'alcool est significativement plus fréquente chez les contrôles ($p < 0.05$) et associée de manière dose-dépendante à une réduction du risque de PR ($p < 0.001$). Parmi les consommateurs d'alcool, ceux appartenant au plus haut quartile avaient une diminution du risque de PR comprise entre 40% et 50%, comparativement aux sujets des 2 premiers quartiles (EIRA, RR = 0.5 ; IC95% : 0.4-0.6 ; CACORA, RR = 0.6 ; IC95% : 0.4-0.9). En prenant en compte la PR avec anticorps anti-CCP, la consommation d'alcool réduit le risque principalement chez les fumeurs porteurs d'1 ou de 2 copies de l'épitope partagé (allèles HLA-DRB1).

Ces données sont à rapprocher d'études chez l'animal, montrant une réduction des scores d'arthrite et de destruction articulaire sous l'effet de la consommation d'alcool.



La sévérité de la polyarthrite rhumatoïde diminue

Les rhumatologues ont en effet l'impression d'être confrontés à des formes moins sévères ou évoluées de PR, avec en particulier un moindre recours à la chirurgie. Les patients atteints de PR vivant à Oslo ont été interrogés⁽²⁾ par questionnaire postal en 1994, 1996, 2001 et 2004 en utilisant le MHAQ, le SF-36, l'AIMS2 et des échelles visuelles analogiques pour la douleur, la fatigue et l'évaluation globale de la sévérité de la maladie. Un ajustement a été réalisé pour l'âge, le sexe,

l'ancienneté de la PR, les comorbidités et les traitements de fond reçus. Le nombre de répondants âgés de 20 à 79 ans était de 931 en 1994, de 1025 en 1996, de 829 en 2001 et de 914 en 2004.

Une amélioration de l'état global de santé, de sa composante physique et de la douleur a été constatée au cours de cette période de 10 ans, l'année de début de la PR et l'année de l'évaluation par questionnaire ayant un impact sur les résultats. Ces données sont certainement à mettre sur le compte de la mise à disposition de thérapeutiques plus efficaces au cours de cette période d'observation.



Biothérapies et risque infectieux

La survenue d'une infection constitue l'une des principales préoccupations lors de la prescription d'une biothérapie. Une analyse de la littérature⁽³⁾ conduite jusqu'en octobre 2007 a permis d'identifier 12 essais contrôlés, randomisés, analysant la survenue d'infections sévères : 3 avec le rituximab, 5 avec l'abatacept et 4 avec l'anakinra.

Au cours des essais thérapeutiques, une infection est considérée comme sévère si elle menace le pronostic vital, si elle est fatale, si elle nécessite une hospitalisation ou l'administration intraveineuse d'antibiotiques, ou si elle est à l'origine d'un handicap persistant ou significatif.

Le nombre total de patients traités était de 745 pour le rituximab, 1960 pour l'abatacept, 2062 pour l'anakinra et 2112 pour le placebo.

Les résultats ne révèlent pas de risque significativement accru d'infection sévère sous rituximab ou abatacept. Le risque semble en revanche accru pour les fortes doses d'anakinra (≥ 100 mg/jour) comparativement à des doses plus faibles et au placebo.



Apparition d'un psoriasis au cours de la PR traitée par anti-TNF

La survenue d'un psoriasis de *novo*, chez des sujets qui en étaient jusque là indemnes, constitue l'un des effets paradoxaux observés sous anti-TNF. Les données de la BSR (*British Society of Rheumatology*) ont permis de comparer dans la PR, l'incidence du psoriasis chez 9826 patients traités par anti-TNF comparativement à 2880 patients ayant reçu des traitements de fond conventionnels⁽⁴⁾.

Entre janvier 2001 et juillet 2007, 25 cas de psoriasis de *novo* ont été recensés, uniquement chez des patients traités par anti-TNF, conférant dans ce groupe une incidence de 1.04/1000 personnes-années.

L'incidence la plus élevée a été observée sous adalimumab, comparativement à l'éta nercept (RR = 4.6 ; IC95% : 1.7-12.1) et à l'infliximab (RR = 3.5 ; IC95% : 1.3-9.3).

Pour certains auteurs, ces réactions ne correspondraient pas dans tous les cas à un psoriasis typique, mais devraient plutôt être considérées comme des réactions d'hypersensibilité ou liées à une infection.



Effet structural du rituximab

REFLEX est un essai de phase III ayant évalué l'efficacité du rituximab versus placebo, en association au méthotrexate (MTX), après l'échec d'au moins 1 anti-TNF ; 517 patients ont été inclus, dont 308 traités par rituximab et 209 par placebo. La durée moyenne d'évolution de la PR était de 12 ans.

Des radiographies des mains et des pieds ont été réalisées à l'inclusion, à 24 et 56 semaines, et analysées par le score total de Sharp modifié par Genant. A partir de la semaine 24, tous les patients pouvaient recevoir le rituximab en ouvert.

Les résultats à la semaine 56⁽⁵⁾ montrent une réduction significative de la progression radiologique sous rituximab, concernant à la fois le score total, celui des érosions et du pincement. Ces résultats démontrent l'effet structural du rituximab dans des formes relativement anciennes et réfractaires de PR, après l'échec d'au moins 1 anti-TNF.



Les nouvelles biothérapies

■ Certolizumab pegol

Certolizumab pegol est l'un des nouveaux anti-TNF les plus avancés dans leur développement. Il est constitué d'un fragment Fab' humanisé fusionné avec une molécule de polyéthylène glycol (PEG). Cette structure permet d'éviter en théorie certains effets liés au fragment Fc, tels que les phénomènes de cytotoxicité ou d'apoptose. Le couplage au PEG augmente la demi-vie de la molécule, qui est alors de l'ordre de 14 jours.

Cet essai randomisé⁽⁶⁾, multicentrique de phase III (RAPID 1) et d'une durée de 52 semaines a inclus 982 patients atteints d'une PR active malgré un traitement par MTX, randomisés en 3 groupes : certolizumab pegol, 400 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 2, 4, puis 1 injection toutes les 2 semaines de 200 ou 400 mg + MTX, ou placebo + MTX. La durée moyenne d'évolution de la PR était de 6 ans.

A 24 semaines, la proportion de répondeurs ACR20 était de 58.8% et de 60.8% sous certolizumab pegol 200 et 400 mg, et de 13.6% dans le groupe placebo. La différence par rapport au placebo s'est manifestée dès la fin de la 1ère semaine de traitement et a persisté jusqu'au terme de l'étude. Une amélioration rapide du score HAQ a également été observée chez les patients traités par certolizumab pegol.

Cette réponse clinique s'est accompagnée chez les patients recevant le traitement actif d'une réduction de la progression du score total de Sharp modifié.

■ Inhibition de la syk kinase

L'inhibition de voies de signalisation intracellulaire est une piste de recherche pour le développement de nouvelles biothérapies. Les résultats concernant l'inhibition de Syk kinase semblent prometteurs.

Syk (*spleen tyrosine kinase*) est une tyrosine kinase cytoplasmique liée à l'activation des récepteurs Fc. Elle intervient dans de nombreux types cellulaires dont les mastocytes, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes B. Des taux élevés de Syk phosphorylée sont présents dans la membrane synoviale rhumatoïde. L'activation de Syk est suivie de celle de différentes MAP kinases dont ERK, JNK et p38. Syk intervient dans la production de cytokines et de métalloprotéases induite par le TNF α .

R788 (*fostamatinib disodium*), prodrogue rapidement convertie en R406 après administration orale, est un puissant inhibiteur sélectif de Syk.

Les spondylarthropathies

ÉRIC TOUSSIROT

Service de Rhumatologie et Pôle PACTE

(Pathologies Aigues et Chroniques, Transplantation, Éducation),

CIC-Biothérapies, CHU de Besançon & Équipe d'Accueil 3186

« Agents Pathogènes et Inflammation » Université de Franche-Comté

De nombreuses publications portant sur les spondylarthropathies (SpA) et la spondylarthrite ankylosante (SA) sont parues en 2008, apportant des éléments nouveaux dans différents domaines, mais obligeant à une sélection et un choix arbitraire pour être discutées dans ce numéro de l'année rhumatologique 2008.

Seront abordées ici les nouveautés au plan de la génétique, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), de l'évaluation de la maladie et de la thérapeutique.

Génétique

La génétique de la SA a fait un grand bond en avant... Les principales étapes dans la génétique de la SA et des SpA sont la mise en évidence de l'association HLA-B27 et SA (en 1973), la preuve d'un rôle direct de la molécule B27 elle-même dans la pathogénie des SpA avec les animaux transgéniques pour B27 (1990) et la découverte des propriétés biologiques particulières de HLA-B27 qui est capable de former des homodimères de chaînes lourdes (1999). Ces 10 dernières années ont été marquées au plan génétique par la découverte de nouveaux locus de susceptibilité en dehors de la région HLA par l'intermédiaire de grandes études génétiques internationales ou des études familiales.

Ainsi, en 2008, une méta-analyse⁽¹⁾ a confirmé l'association dans différentes populations du globe entre la SA et le

polymorphisme du complexe génique de l'IL-1 : une forte association est observée entre 3 polymorphismes du gène de l'IL1 α et la SA.

A côté du gène de l'IL-1, le récepteur de l'IL-23 a fait l'objet de plusieurs études génétiques : il existe en effet une relation entre le polymorphisme du récepteur de l'IL-23 et certaines maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn et le psoriasis. L'IL-23 est une cytokine favorisant la différenciation des lymphocytes Th17 impliquée dans les réactions inflammatoires. Le ciblage thérapeutique de l'IL-23 est d'ailleurs efficace dans le psoriasis. Plusieurs études ont donc analysé la relation entre polymorphisme du récepteur de l'IL-23 et SA.

L'étude de Rahman⁽²⁾ a porté sur 3 populations différentes de malades du Canada (soit un total de 796 SA et 742 témoins) et a mis en évidence une association avec différents polymorphismes (ou *single nucleotide polymorphism* -SNP-) du récepteur de l'IL-23. Fait intéressant, il s'agit des mêmes polymorphismes que ceux associés à la maladie de Crohn et au psoriasis.

Un autre locus a été identifié⁽³⁾ : il s'agit de ARTS1 (*aminopeptidase regulator of TNF receptor shedding*), aminopeptidase impliquée dans l'orientation des peptides dans le reticulum endoplasmique et dans le clivage des récepteurs aux cytokines TNF α , IL-1 et IL-6.

Que retenir

La génétique de la spondylarthrite ankylosante progresse... De nouveaux gènes en dehors de la région HLA ont été identifiés : gène du récepteur de l'IL-23, gène codant pour ARTS1, complexe génique codant pour l'IL-1, et d'autres régions chromosomiques (portées en 16q et sur les chromosomes 3, 10 et 19q). Ces découvertes ont déjà des conséquences physiopathologiques et en auront sous peu au plan thérapeutique (ciblage de l'IL-23).

Il est encore prématuré d'envisager leur utilité dans le diagnostic de la SA, notamment s'ils sont pris en compte isolément, mais des données récentes suggèrent qu'ils permettraient de diagnostiquer des formes récentes de SA, notamment par l'analyse de la combinaison de ces différents polymorphismes.

Actualités en imagerie par résonance magnétique

L'IRM s'est imposée comme méthode d'imagerie pour le diagnostic précoce de sacro-iliite ou d'atteinte rachidienne inflammatoire, apportant ainsi des renseignements utiles face à un tableau de lombalgies inflammatoires récentes. L'année 2008 aura été marquée par des

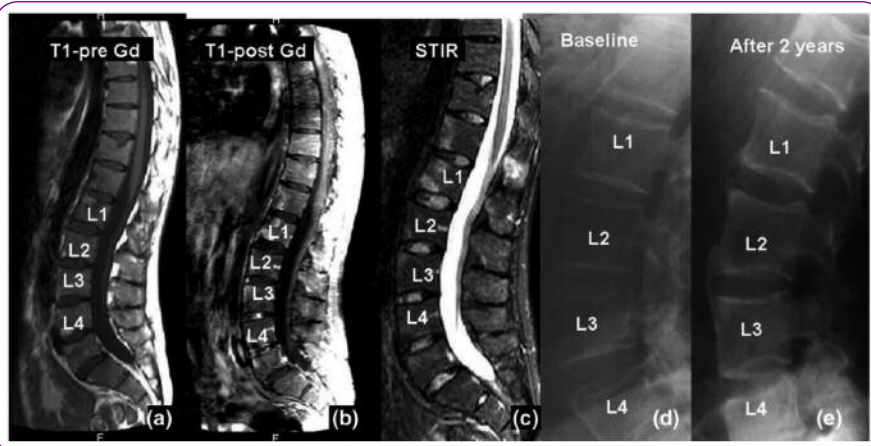


Figure 1 : Suivi à 2 ans des radiographies du rachis lombaire chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

A gauche (a, b, c), IRM à l'inclusion montrant des signaux inflammatoires en L1/L2 et L2/L3 sur les séquences T1 avec injection de gadolinium (b) et STIR (c).

A droite, radiographies du rachis lombaire à l'inclusion (d) et à 2 ans (e), montrant l'apparition de nouveaux syndesmophytes (d'après Baraliakos X et coll., ref 4).

informations apportant des éléments nouveaux au plan de l'évolution des lésions rachidiennes et d'autres plus surprenantes sur l'impact des anti-TNF α sur les ossifications ligamentaires au rachis.

■ **Les lésions inflammatoires rachidiennes sont elles prédictives de l'apparition d'ossifications ligamentaires ?**

Cette question a été posée par 2 équipes qui ont analysé le devenir radiologique de l'inflammation rachidienne constatée sur l'IRM. A cette fin, l'équipe de Berlin⁽⁴⁾ a suivi 39 patients atteints de SA traités par anti-TNF α , avec une analyse radiologique et IRM à l'inclusion et 2 ans plus tard. Des syndesmophytes sont apparus plus fréquemment au niveau des vertèbres présentant des signes inflammatoires IRM qu'au niveau des vertèbres n'en n'ayant pas (6.5% versus 2.1%) (Figure 1).

La seconde étude (Canadienne) trouve des résultats équivalents : apparition de nouveaux syndesmophytes sur les

vertèbres avec signal inflammatoire du coin vertébral plus souvent que sur les vertèbres sans signal inflammatoire (20% versus 5.1%)⁽⁵⁾. Ces résultats donnent des renseignements sur la relation entre inflammation et ossification. Il faut toutefois rappeler que ces anomalies de signal (notamment l'hyper-signal vertébral en coin) n'est pas spécifique des SpA et qu'ils peuvent être en défaut du fait d'une sensibilité moyenne.

■ **Les anti-TNF α sont ils susceptibles de ralentir la progression de l'ankylose rachidienne ?**

A l'instar de ce qui est observé dans la PR et le rhumatisme psoriasique pour lesquels les anti-TNF α ont fait la preuve de leur efficacité au plan du ralentissement des dégâts structuraux, on s'attendait à ce que ces agents biologiques aient le même effet dans la SA. C'est l'inverse qui a été observé avec l'infliximab et l'éta nercept. Les études de suivi en ouvert des patients inclus dans les essais randomisés^(6,7) ont permis une analyse radiologique à

l'inclusion et à 2 ans. La progression radiologique de ces patients a été comparée à celle d'une cohorte historique (OASIS) car il n'est en effet pas possible au plan éthique de conserver un groupe comparateur sous placebo pendant 2 ans. Que ce soit avec l'infliximab ou l'éta nercept, la progression radiologique était équivalente entre les groupes traités par anti-TNF α et ceux de la cohorte comparative OASIS (Figure 2). Ces données ont appelé certains commentaires : le score radiologique utilisé était le score mSASSS, score considéré comme étant la référence dans l'évaluation radiologique des SA, mais qui est peu sensible au changement (un délai de 2 ans au minimum est nécessaire ; le seuil de détection d'une variation est d'au moins 2 unités alors que la progression moyenne sur 2 ans est de 1.5 unités ; enfin, ce score évalue les atteintes rachidiennes cervicales et lombaires sans prendre en compte le rachis dorsal qui est justement le siège de prédilection des syndesmophytes).

Ces données sont donc critiquables sur certains aspects, mais suggèrent qu'il existe peut être une dissociation entre l'inflammation et le développement

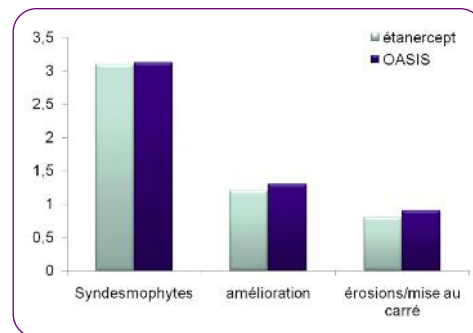


Figure 2 : Modifications radiologiques (pourcentage de changement par rapport à la mesure effectuée à l'inclusion) observées chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et traités par éta nercept comparativement à des patients issus de la cohorte OASIS. Les résultats sont représentés selon le type de modification rachidienne (développement de syndesmophytes, amélioration, érosions ou mise au carré) (d'après Van der Heijde D et coll., ref 6).

d'ossifications. Ceci amène à d'autres pistes physiopathologiques en cours d'exploration pour rendre compte de la progression structurale de la SA.

■ L'IRM est prédictive de la réponse thérapeutique aux anti-TNF

En revanche, lorsqu'elle montre des signaux inflammatoires au rachis et/ou aux sacro-iliaques, l'IRM est prédictive de la réponse thérapeutique aux anti-TNF α .

Rudwaleit⁽⁹⁾ et coll. ont montré, à partir de l'analyse des données des patients inclus dans les essais randomisés évaluant les anti-TNF α dans la SA, que les ratios de probabilité (*likelihood ratio* : LR) pour obtenir une réponse BASDAI 50 étaient importants chez les patients avec un score d'inflammation IRM élevé (LR : 6.7), une durée d'évolution de la maladie courte (LR : 4.2) et une CRP augmentée (LR : 3.4). Ces données s'ajoutent aux autres facteurs prédictifs de la réponse aux anti-TNF α qui ont été précédemment identifiés (BASFI bas, CRP élevée et durée d'évolution courte).

■ L'IRM des sacroiliaques est prédictive de l'évolution vers une SA

Finalement, l'IRM des sacro-iliaques, outre son intérêt dans le diagnostic précoce de SpA, est également prédictive de l'évolution vers une SA. Bennett et coll.⁽⁹⁾ ont suivi pendant 8 ans des patients présentant un tableau de lombalgies inflammatoires récentes. Ces patients ont été explorés par radiographie standard et IRM à l'inclusion puis à 8 ans. À l'inclusion, 83% des patients avaient une sacro-iliite en IRM et 12% répondaient aux critères de SA de New-York. Au terme du suivi, 33% avaient une SA. La combinaison de la sacro-iliite en IRM, notamment si elle était sévère, et l'expression du B27, était un excellent outil pour prédire l'évolution vers une SA. Ainsi, devant

une lombalgie inflammatoire, la constatation d'une sacro-iliite étendue et la présence du B27 sont en faveur d'une évolution vers une SA.

Que retenir

L'IRM occupe une place importante dans l'exploration des SpA : elle est utile pour un diagnostic précoce, elle prédit l'apparition des syndesmophytes et l'évolution de patients souffrant de lombalgies inflammatoires HLA-B27 vers une SA.

Elle est cependant non spécifique et d'une sensibilité moyenne. Les renseignements apportés par l'IRM rachidienne au cours des SpA sur le devenir des lésions inflammatoires (évolution vers des ossifications) et (l'absence d') l'effet des anti-TNF α sur ces ossifications, soulèvent des hypothèses physiopathologiques nouvelles sur l'histoire naturelle des ossifications ligamentaires : dissociation inflammation-ossification, efficacité des anti TNF α à un stade purement inflammatoire, phase de réparation tissulaire avec phénomène d'ossification mettant en jeu d'autres médiateurs comme des facteurs de croissance (BMP, TGF α) ou la voie Wnt/DKK.

partir des données provenant de 708 patients inclus dans les essais cliniques évaluant les anti-TNF α . Cinq variables sont finalement retenues par cette analyse : douleur rachidienne, évaluation globale selon le patient, durée de la raideur matinale, CRP et vitesse de sédimentation. Quatre scores ont été établis par combinaison de ces variables. Le score ASDAS est bien corrélé au BASDAI et à l'évaluation globale selon le patient ou le médecin. Il est plus performant que le BASDAI pour différencier les patients avec une forte activité de ceux avec une faible activité. Ce nouvel indice va donc s'imposer sous peu dans la pratique quotidienne et prendre la place du BASDAI.

Que retenir

Le score ASDAS est un nouveau score d'évaluation de la SA qui comporte des paramètres d'auto-questionnaire et des paramètres biologiques inflammatoires. Il s'apparente au score DAS28 de la PR et va sous peu remplacer le BASDAI.

● ● ● ● ● Actualités sur l'évaluation

L'évaluation de l'activité de la maladie des SpA repose actuellement sur le BASDAI, auto-questionnaire qui a le désavantage d'être purement subjectif et de ne pas prendre en compte des mesures biologiques comme les paramètres inflammatoires.

Le groupe de l'ASAS⁽¹⁰⁾ a développé un nouvel outil d'évaluation de l'activité de la SA, l'ASDAS, qui est discriminant, pratique et qui comporte les domaines pertinents d'évaluation de la maladie. Plusieurs variables couvrant 6 domaines de l'activité de la SA ont été testées à

● ● ● ● ● Actualités Thérapeutiques

Les nouveautés thérapeutiques dans la SA sont les résultats d'un nouvel anticorps anti-TNF α et l'efficacité de l'adalimumab dans les formes de SpA sans sacro-iliite radiologique.

Le golimumab est un nouvel anticorps monoclonal anti-TNF α qui s'administre par voie sous-cutanée une fois par mois. L'étude Go-RAISE⁽¹¹⁾ a évalué 2 doses de cet anticorps (50 et 100 mg) dans des formes actives de SA comparativement à un placebo. À la semaine 14, le pourcentage de patients répondant aux critères ASAS20 était plus important dans les groupes golimumab que dans le groupe placebo (60% versus 22%). Il en était de même pour les autres paramètres d'évaluation (ASAS40,

questionnaire de qualité de vie SF-36, scores BASDAI et BASFI). La tolérance était bonne. Le golimumab est donc un nouvel agent anti-TNF α qui est efficace dans la SA. Reste à définir son intérêt et sa place par rapport aux autres anti-TNF α actuellement sur le marché. L'adalimumab est efficace dans les SpA axiales pré-radiologiques. Les anti-TNF α sont indiqués dans les formes actives et réfractaires de SA selon l'AMM. Selon les recommandations nationales (SFR/CRI), les indications des anti-TNF α sont élargies aux formes de SpA (ne comportant pas de sacro-iliite radiologique) présentant des signes d'inflammation au rachis et/ou sacro-iliaques sur l'IRM. L'étude de Haibel et coll. ⁽¹²⁾ a justement évalué l'efficacité de l'adalimumab dans des formes pré-radiologiques de SpA, sans sacro-iliite radiologique. Quarante-six patients ont reçu l'adalimumab ou un placebo pendant 12 semaines, puis tous les patients ont reçu l'adalimumab. A la

semaine 12, le taux de réponders ASAS40 était plus important dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo. Après la semaine 12, les patients qui avaient reçu initialement le placebo avaient également une bonne réponse thérapeutique à l'adalimumab.

Que retenir

Le golimumab est un nouvel anticorps anti-TNF α efficace dans la SA ; son avantage réside en son rythme d'administration mensuel. Les patients présentant une SpA axiale mais pas de sacro-iliite radiologique sont susceptibles de répondre à un anti-TNF α (adalimumab).

Ces résultats valident la position des recommandations de la SFR/CRI qui permettent de traiter des patients ne répondant pas aux critères de SA mais qui présentent des signes d'inflammation (rachidiens ou sacro-iliaques) sur l'imagerie spécialisée (IRM).

Points forts

- La génétique de la spondylarthrite ankylosante progresse, avec la mise en évidence d'autres locus de susceptibilité en dehors de la région HLA : gène du récepteur de l'IL-23, complexe génique de l'IL-1, gène codant pour ARTS1.
- Les aspects d'hypersignaux rachidiens constatés en IRM sur les séquences en T2 ou STIR sont prédictifs de l'apparition de syndesmophytes. En revanche, les anti-TNF α ne préviennent pas le développement de nouveaux syndesmophytes.
- Une sacro-iliite en IRM, lorsqu'elle est associée à la présence de l'antigène HLA-B27, chez un patient présentant une lombalgie inflammatoire, est prédictive de l'évolution vers une spondylarthrite ankylosante définie.
- Le score ASDAS est un nouveau score d'évaluation de la spondylarthrite ankylosante.
- L'adalimumab est actif sur les manifestations cliniques chez des patients présentant une spondylarthropathie sans sacro-iliite radiologique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, et coll. Prospective meta-analysis of interleukin-1 gene complex polymorphisms confirms association with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1305-9.
- 2- Rahman P, Inman RD, Gladman DD, et coll. Association of IL-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1020-5.
- 3- Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008 ; 47 : 132-7.
- 4- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et coll. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2008 ; 10 : R104.
- 5- Maksymowych WP, Chiochanwisawakit P, Clare T, et coll. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis : evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 93-102.
- 6- Van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, et coll. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1324-31.
- 7- Van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, et coll. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3063-70.
- 8- Rudwaleit M, Schwarzkose S, Hilgert ES, et coll. MRI in predicting major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1276-81.
- 9- Bennet A, McGonagle D, O'Connor P, et coll. 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.
- 10- 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* 2009 ; 68 : 18-24.
- 11- Inman RD, Davis JC, Heijde D, et coll. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3402-12.
- 12- Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et coll. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthropathy without radiographically defined sacroiliitis : results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1981-91.

Maladies systémiques



Lupus

■ Association des taux sériques de BLys avec l'activité de la maladie lupique

BLys est exprimé par les monocytes et les macrophages et stimule les lymphocytes B. L'étude⁽¹⁾ repose sur une évaluation tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans de l'activité de la maladie, un dosage des anticorps (Ac) anti-ADN double brin et des taux sériques de BLys chez 245 patients lupiques, dont 92% de femmes, âgés en moyenne de 41.5 ans et atteints d'un lupus évoluant depuis 8 ans. L'analyse univariée conclut à une association entre les taux plasmatiques de BLys d'une part, les titres des Ac anti-ADN et les scores SLEDAI-SERENA d'autre part. En analyse multivariée, une élévation du score d'activité depuis la dernière visite est associée à un taux plus élevé de BLys lors de la précédente évaluation et aussi à une plus grande augmentation à la consultation suivante.

Cette association entre les taux circulants de BLys et l'activité de la maladie lupique fait de ce facteur un candidat pour de futures thérapies.

■ Athérome et maladie lupique

De nombreuses publications soulignent l'augmentation de fréquence de l'athérome dans la maladie lupique. Cette nouvelle étude longitudinale⁽²⁾ compare la progression de l'athérosclérose chez 217 patientes lupiques et 104 femmes contrôles en bonne santé, vivant dans la même région et appariées pour l'âge, et se propose de déterminer l'implication d'éventuels facteurs

spécifiques liés à la maladie lupique ou à son traitement et indépendants des facteurs de risque traditionnel. Elle présente l'intérêt de proposer une surveillance par échographie carotidienne pour mesurer l'épaisseur de la paroi de l'intima-média et le nombre de plaques (échographie carotidienne initiale et après en moyenne 4 ans, épaisseur de l'intima-média sur une moyenne de 8 mesures faites en aveugle, nombre de plaques des 2 cotés).

L'âge moyen était de 45 ans, 43% des lupiques et 34% des contrôles étaient ménopausées, 48% d'entre elles recevaient un traitement substitutif, respectivement 36% et 10% étaient hypertendues, la cholestérolémie et la triglycéridémie des 2 groupes étaient comparables. Quarante cinq pour cent avaient fumé, 16% fumaient toujours. L'index de masse corporelle s'élevait à 27.5 dans les 2 groupes. Le lupus évoluait depuis 10 ans ; il associait de façon diverse des manifestations articulaires (93%), une éruption cutanée (56%), une sérite (36%), une atteinte rénale (21%) ou neurologique centrale (7.5%) et, dans la moitié des cas, hématologique. La notion d'une prescription antérieure de corticoïdes, pendant en moyenne 5 ans, était retrouvée chez 94% des malades. Au moment de l'étude, 44% des patientes recevaient une corticothérapie, 35.5% des anti-inflammatoires non stéroïdiens, 44.7% de l'hydroxychloroquine et 13% des immunosuppresseurs.

Chez les femmes lupiques, la progression moyenne de l'épaisseur de l'intima-média atteignait 0.05 mm, la progression annuelle 0.011 mm. La prévalence des plaques était chiffrée à 31% au départ et à 40% après 4 ans. Une progression était constatée dans 27% des cas, une diminution dans 5%, données rendant compte de l'absence de modification du nombre ou de la taille des plaques dans la majorité des cas. Chez les femmes témoins, la progression annuelle de l'épaisseur de l'intima-média était de 0.008mm, comparable à celle des patientes. La prévalence des plaques était moindre que chez les lupiques : 17% seulement au départ et 20% après 4.9 ans de surveillance. Enfin la fréquence des cas de progression ne dépassait pas 10% des cas (*versus* 27% chez les patientes).

Les facteurs de risque traditionnels s'avèrent associés à une plus grande progression de l'épaisseur de l'intima-média. Il en est de même pour les facteurs spécifiques du lupus : TA diastolique basse, élévation de la créatininémie, nombre d'années de corticothérapie et absence de traitement immuno-suppresseur.

L'analyse multivariée ne laisse persister que l'élévation de la créatininémie. La même démarche multiparamétrique objective une liaison entre la progression des plaques d'une part, l'élévation du taux sérique de C3 et un traitement immunosuppresseur d'autre part.

VÉRA LEMAIRE

Service de Rhumatologie, Hôpital Saint Antoine, Paris

Ainsi, la population lupique est à risque de complications cardio-vasculaires et le nombre et la progression des plaques y sont plus importants que dans une population contrôle. Il est possible qu'une surveillance plus longue aurait permis d'objectiver une différence en terme d'épaisseur de l'intima-media. Les facteurs spécifiques lupiques jouent un rôle : élévation de la créatininémie, augmentation du C3 qui masque peut-être sa consommation, traitement immunosuppresseur marqueur des formes plus graves.

Il pourrait donc être intéressant d'ajouter aux examens de surveillance des patientes lupiques l'échographie carotidienne pour évaluer l'efficacité des mesures de prévention cardio-vasculaire.

■ Changement dans la mortalité et le pronostic du lupus au cours des décennies

L'évaluation du changement dans la mortalité et le pronostic du lupus effectuée par l'équipe de l'université de Toronto⁽³⁾ repose sur la division en 4 périodes (1970-78, 1979-87, 1988-96 et 1997-2005) du suivi prospectif de 1241 patients lupiques, 1083 femmes et 1580 hommes et l'étude des causes des 211 décès survenus durant ces 36 années.

Le SMR de la 1^{ère} décennie était de 12.6 et celui de la dernière décennie de 3.46. L'activité de la maladie a décliné au cours des décennies mais l'index de lésions cliniques, l'atteinte coronaire et la fréquence des ostéonécroses ont augmenté. L'utilisation des immunosuppresseurs, probable marqueur de la gravité de la maladie, constituait un élément péjoratif, la prescription d'antipaludéens avait un effet protecteur. Toutes les études concordent sur la diminution de la mortalité au cours du lupus depuis la fin des années 50. Mais cet allongement de la vie s'accompagne

de nouvelles morbidités, notamment les ostéonécroses et la maladie coronaire⁽⁴⁾.

■ Manifestations neuro-psychiatriques au moment du diagnostic de lupus et auto-anticorps

Fréquentes et très diverses, les manifestations neuro-psychiatriques spécifiques du lupus relèvent de plusieurs mécanismes : vasculopathie, production systémique de médiateurs de l'inflammation, auto-Ac spécifiques. Il peut s'agir d'Ac anti-phospholipides, anti-ribosome P ou anti-neurones comme l'anti-NR2 dirigé contre le récepteur glutamate.

L'étude de l'association entre ces auto-anticorps et les différentes manifestations neuro-psychiatriques menée par Hanly JG et coll.⁽⁵⁾ inclut 412 malades atteints de lupus, dont 87.4% de femmes, âgés en moyenne de 35 ans. Les manifestations neuro-psychiatriques étaient retenues sur une période de 21 mois entourant le diagnostic dont 6 mois avant, ventilés en 19 syndromes selon la classification de l'ACR et rattachés ou non à la maladie lupique. Les manifestations mineures incluaient tous les signes observés avec une fréquence élevée dans la population contrôle : céphalée, anxiété, troubles modérés de l'humeur, troubles cognitifs peu importants. La maladie durait depuis en moyenne 5 mois et répondait à 5 critères de l'ACR, le SLEDAI moyen s'élevait à 6. Le tableau associait des arthrites (75.5%), une éruption cutanée (45%), une photosensibilité (40%), des sérites (37.7%), une atteinte rénale (27.2%), neurologique (6.3%) ou hématologique (62%) et des anomalies immunologiques (77.7%), dont la mise en évidence d'Ac anti-nucléaires chez 99% des malades. Au plan thérapeutique, 65% des patients recevaient une corticothérapie, 62% des antipaludéens de synthèse, 36.4% des immunosuppresseurs.

Globalement 32.3% des malades présentaient au moins 1 manifestation neuro-psychiatrique et 11.4% au moins 2. La proportion d'événements neuro-psychiatriques attribués au lupus variait de 15% à 36% suivant le modèle utilisé. Parmi les 214 événements neuro-psychiatriques analysés, 91.6% affectaient le système nerveux central et 8.4% le système nerveux périphérique. Dans 79% des cas, ils étaient classés comme diffus et dans 21% focaux.

La prévalence des auto-Ac variait de 8% pour les Ac anti-ribosome P à 45% pour les Ac anti-ADN natifs. La présence d'événements neuro-psychiatriques n'est pas significativement associée à la fréquence des auto-anticorps de façon globale, mais presque significativement liée à la mise en évidence d'Ac anti-ribosome P : 16.7% des cas contre 8.6% et même 20% contre 8.6% pour les manifestations neuro-psychiatriques centrales ; les anticorps anti-ribosome P étaient présents dans 3 des 11 cas de manifestations diffuses. Quatorze patients présentaient des manifestations vasculaires cérébrales : 9 un accident ischémique isolé, 2 une ischémie transitoire, 2 une maladie multifocale et le dernier une thrombose d'un sinus ; la recherche d'un anticoagulant de type lupique était positive chez 43% d'entre eux, ce qui n'était le cas que de 19% des malades indemnes de complications neuro-psychiatriques. Il n'existait pas d'association entre les Ac anti-NR2 et les troubles cognitifs, présents chez 19% des patients sans troubles neuro-psychiatriques ; en revanche, la fréquence de ces Ac était augmentée en cas de psychose.

Cette étude objective donc une association entre d'une part anticoagulants lupiques et événements vasculaires cérébraux, d'autre part entre Ac anti-ribosome P et peut-être anti-NR2 et manifestations diffuses (psychose, troubles cognitifs). Cependant la sensibilité des Ac anti-ribosome P reste faible et il est possible

que leur recherche dans le LCR soit plus intéressante.

■ Lupus induit par les anti-TNF

La littérature anglaise recense 53 cas de lupus induit par les anti-TNF auxquels s'ajoutent 3 observations (dus à chacun des anti-TNF utilisés en thérapeutique) des auteurs de cette publication⁽⁶⁾. Dans la majorité des cas, la maladie traitée était une polyarthrite rhumatoïde, plus rarement une arthrite juvénile, une maladie de Crohn ou un rhumatisme psoriasique. Dix-sept malades ne présentaient que des manifestations cutanées et 3 autres un syndrome de chevauchement. Sur les 33 cas restants, 21 étaient associés à l'infliximab, 10 à l'etanercept et 2 à l'adalimumab. Par comparaison aux lupus induits par d'autres médicaments, la prévalence des anti-ADN double brin, d'une éruption cutanée et d'une hypocomplémentémie était plus élevée. Dans les 2 cas, la fièvre est fréquente. Une atteinte rénale, en principe rare dans les lupus induits, peut s'observer. L'existence de lupus induit par les anti-TNF, plus fréquent avec les anticorps monoclonaux, doit faire rechercher systématiquement l'existence d'anticorps antinucléaires et éventuellement anti-ADN avant l'initiation du traitement.

● ● ● ● ● Vascularites

■ Critères diagnostiques de la périartérite noueuse à partir d'une série de 949 vascularites

Les vascularites systémiques constituent un groupe hétérogène de maladies dont l'ACR a établi en 1990 des critères de diagnostic en distinguant plusieurs entités dont la périartérite noueuse (PAN), critères qui se sont révélés peu satisfaisants du fait d'une

faible valeur prédictive positive et de nombreux faux positifs. Le groupe français d'étude des vascularites a proposé des critères positifs et négatifs de diagnostic de PAN à partir d'une série de 949 patients atteints d'une vascularite en essayant de différencier la PAN de la vascularite microscopique⁽⁷⁾.

Dans tous les cas, le diagnostic défini de vascularite systémique reposait sur les manifestations cliniques compatibles, les éléments biologiques incluant les ANCA, les examens histologiques et les angiographies éventuellement effectuées. Ces critères permettaient de ventiler 262 (27.6%) observations de PAN dont 41.2% étaient associées au virus de l'hépatite B (HBV), 256 (27%) de maladie de Wegener, 207 (21.8%) de vascularite microscopique, 150 (15.8%) de syndrome de Churg et Strauss, 18 de vascularite associée à une cryoglobulinémie et 56 d'autres vascularites primitives.

Une analyse univariée et multivariée de 100 items a été effectuée en prenant comme contrôles d'abord toutes les vascularites non PAN, puis les vascularites microscopiques. Rappelons que la distinction PAN-vascularite microscopique n'était pas faite par les critères ACR 1990 car elle n'existait pas à cette époque.

Huit items étaient prédictifs de PAN : 3 positifs (marqueurs de l'infection par HBV, anomalies artériographiques et mono ou polyneuropathie) et 5 négatifs (positivité des ANCA, asthme, signes ORL, cryoglobulinémie, glomérulopathie). L'analyse restreinte au sous-groupe de PAN HBV négatif isolait 1 critère positif et 5 négatifs. La sensibilité de ces critères était de 70.6% pour les cas de PAN, 76.6% pour les PAN HBV négatives, leur spécificité respective de 92.3% et 88.9%. En prenant pour contrôles les vascularites microscopiques, la valeur prédictive de 4 critères persistait : 2 positifs associés au diagnostic de PAN (marqueurs de l'infection HBV et anomalies angiographiques) et 2 plus fréquents dans la

vascularite microscopique (ANCA et glomérulopathie) ; pour la PAN HBV négative, se dégageaient 1 critère positif (anomalies angiographiques) et 2 négatifs (ANCA et glomérulopathie).

L'analyse a confirmé les capacités de 7 critères ACR 1990 pour identifier la PAN mais l'insuffisance rénale qui figure dans les critères ACR 1990 est plus fréquente dans les vascularites non PAN. La sensibilité de ces 7 critères est de 48.9% et leur spécificité de 95.6% quand les autres vascularites sont prises comme témoins. Pour les PAN HBV négatives, leur sensibilité ne dépasse pas 8.4% pour une spécificité de 98%. Les critères ACR 1990 sont moins discriminants que les critères proposés par le groupe français d'étude des vascularites et notamment l'insuffisance rénale, qui est un de ces critères, est moins fréquente dans la PAN. L'explication en est donnée par l'absence de distinction en 1990 entre PAN et vascularite microscopique. Les critères de l'ACR sont des critères positifs alors qu'ici sont proposés des critères négatifs. La simulation de cas a confirmé cette supériorité. La combinaison de ces critères positifs et négatifs pourrait aider au diagnostic des vascularites et aider à éviter des examens complémentaires inutiles. Leur validation par des études multicentriques internationales est nécessaire pour le confirmer.

■ Facteurs prédictifs de résistance au traitement et de rechute des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA

Une étude américaine qui portait sur 350 patients a identifié des facteurs de résistance au traitement et de rechute des vascularites associées aux ANCA. Le groupe d'étude français des vascularites a voulu voir si ces facteurs étaient applicables à sa propre cohorte qui comprend 434 patients⁽⁸⁾.

Il s'agit de patients dont la vascularite, caractérisée par la constante présence d'ANCA, a été diagnostiquée entre 1970

et 2006 dans plus de 100 hôpitaux français. Étaient exclus les cas de syndrome de Churg et Strauss très peu nombreux dans la cohorte américaine, ce qui rendait impossible la comparaison. Globalement 96% de ces malades ont reçu un traitement, 86% étaient en rémission, 14% (n = 58) résistaient au traitement, 46% n'ont pas rechuté et sont restés en rémission, ce qui chiffre à 54% (n = 193) la fréquence des rechutes ; 325 patients ont été inclus dans des essais thérapeutiques, les autres ont été traités suivant la pratique standard associant corticothérapie à forte dose et cyclophosphamide en bolus.

Les français étaient un peu plus jeunes que les américains (56 *versus* 58 ans), le pourcentage d'hommes (55% *versus* 53%) était le même. Les ANCA étaient plus souvent (58% *versus* 40%) de spécificité PR3 dans la cohorte française. La surveillance s'est étalée sur 45 mois dans les 2 populations. Il s'agissait dans 66% des cas de maladie de Wegener (17% chez les américains), dans 33% de vascularite microscopique (57% chez les américains) et presque jamais de maladie limitée aux reins (1% *versus* 26%). De ce fait, l'atteinte respiratoire était plus fréquente chez les français et l'atteinte rénale chez les américains. Le degré d'altération de la fonction rénale (créatininémie : 422 *versus* 193 micromillimoles) constituait une autre différence. La thérapeutique était comparable dans les 2 groupes.

Le pourcentage de patients résistants (23% *versus* 14%) était plus élevé et de rechutes (42% *versus* 54%) moindre dans la cohorte américaine. La rechute survenait plus précocément (16 *versus* 30 mois) outre-Atlantique.

Les américains avaient isolé comme facteurs de résistance le sexe féminin, un âge plus élevé et une élévation de la créatininémie. Dans la cohorte française, l'âge était un facteur de résistance mais pas le sexe ni la créatininémie.

Dans la cohorte américaine, les ANCA de type PR3 représentaient un facteur

de rechute qu'attestait une augmentation du risque relatif à 1.77 par rapport aux ANCA de type MPO. Il en était de même de l'atteinte pulmonaire et des voies respiratoires supérieures. Dans la cohorte française, les ANCA de type PR3 et l'atteinte pulmonaire, mais pas l'atteinte des voies respiratoires supérieures, exposaient au même risque de rechute. L'atteinte pulmonaire et les ANCA étaient synergiques chez les américains mais pas chez les français. Un traitement prolongé par les immunosuppresseurs visant à prévenir les rechutes n'étant pas sans danger, il est intéressant de cibler les patients à traiter. Comme la cohorte américaine était essentiellement constituée de patients vus par les néphrologues, il n'est pas surprenant que les résultats de l'étude française en diffèrent. L'âge est dans les 2 cas un facteur de résistance au traitement et une étude est en cours pour déterminer le traitement optimal chez ces patients dont le fonctionnement rénal est altéré et rend le traitement par le cyclophosphamide plus aléatoire.

Dans les 2 cohortes, l'atteinte pulmonaire et la présence d'ANCA de spécificité PR3 sont des facteurs de risque de rechute. Cette association, plus fréquente dans la cohorte française, explique peut-être l'augmentation de la fréquence des rechutes dans la population hexagonale.

■ Vascularite à ANCA chez le sujet âgé

Soixante dix huit patients atteints d'une vascularite à ANCA (59 maladies de Wegener et 19 vascularites microscopiques) ont fait l'objet de cette étude⁽⁹⁾. Par rapport aux patients plus jeunes, la population des 22 malades âgés de plus de 75 ans était caractérisée par un plus fort pourcentage (65% *versus* 36%) de femmes, une moindre fréquence (41% *versus* 73%) de symptômes ORL et une mortalité (40% *versus* 11%) plus élevée malgré l'absence de retard diagnostique. La moitié des patients âgés est

décédée au cours des 6 premiers mois. L'élévation de la créatininémie était un facteur de risque de mortalité.

■ Devenir des vascularites associées aux ANCA

Une récente revue de la littérature⁽¹⁰⁾ recense et analyse 44 études, 25 rétrospectives et 19 prospectives (6 contrôlées) concernant l'évolution des vascularites associées aux ANCA (maladie de Wegener, syndrome de Churg et Strauss et polyangéite microscopique). Elles incluent toutes plus de 20 patients.

Au cours de la maladie de Wegener, l'hétérogénéité de la définition retenue (de l'amélioration clinique jusqu'à absence de manifestation de la maladie depuis au moins 6 mois) rend compte de la variation (30% à 93%) observée en terme de fréquence de rémission. En général, cette dernière est atteinte en moins de 6 mois. Différents facteurs l'influencent : d'une part la sévérité de la maladie, associée à une plus grande fréquence de rémission, et son activité liée à une moins longue survie, d'autre part l'importance de l'atteinte viscérale qui augmente la résistance au traitement. La rechute est fréquente (18% à 40% des cas).

Une posologie de cyclophosphamide inférieure à 10g en majeure le risque. Il en est de même quand la corticothérapie à forte dose n'est pas maintenue pendant plus de 2.75 mois.

L'utilisation du triméthoprim/sulfaméthoxazole maintient la rémission plus longtemps mais, dans 20% des cas, il doit être arrêté ; par ailleurs, une rechute survient plus souvent quand ce médicament est le seul utilisé.

S'associent encore à une plus grande fréquence de rechutes la présence d'ANCA au moment du diagnostic, notamment une augmentation multipliée par 4 du titre de la protéinase 3, l'atteinte cardiaque et une clairance de la créatinine supérieure à 60ml/mn, témoignant peut-être d'une atteinte granulomateuse extra-rénale qui rechute

plus souvent. Le portage nasal de staphylocoques constitue aussi un facteur indépendant de risque de rechute. L'atteinte rénale terminale progresse avec le temps ; les facteurs de risque en sont la nécessité de dialyse au début de l'évolution, l'augmentation de la créatininémie et de la protéinurie. La survie, qui peut atteindre 21 ans, est très améliorée par le traitement immunosuppresseur. Elle est modulée par l'âge, l'atteinte viscérale par vascularite (le rein) et non pas par granulomatose (ORL).

Les études traitant de la seule microvascularite restent rares : la fréquence de rémission fluctue de 75% à 89%, le taux de rechute de 8% à 41%. La survie à 1 an varie de 82% à 92% et à 5 ans de 45% à 76%. La présence d'une insuffisance rénale est de mauvais pronostic. Il n'existe pas non plus beaucoup d'études concernant le seul syndrome de Churg et Strauss. Le taux de rémission varie de 81% à 91%. Le taux de rechute augmente avec le temps jusqu'à 35% à 2 ans ; l'atteinte gastro-intestinale en est un facteur de risque. La survie à 5 ans est de 60% à 97%. L'absence des 5 facteurs pronostiques défavorables (protéinurie, créatininémie élevée, atteinte gastro-intestinale, atteinte neurologique, cardiomyopathie) revêt un bon pronostic.

La grande hétérogénéité des études permet difficilement une appréciation des facteurs pronostiques des vascularites associées aux ANCA, sauf pour la maladie de Wegener. Les grands progrès apportés par les immunosuppresseurs sont confirmés, l'âge et l'atteinte viscérale constituent des facteurs de mauvais pronostic.

■ Vascularite paranéoplasique

Les rares vascularites paranéoplasiques ne représentent que 5% des cas de toutes les vascularites. Elles peuvent survenir avant la découverte de l'affection maligne, en même temps ou après, et annoncer la récurrence. Il peut

s'agir d'une vascularite des petits, moyens ou gros vaisseaux, mais il s'agit en règle d'une vascularite leucocytoclasique touchant les petits vaisseaux. Le plus souvent l'affection maligne est une hémopathie. La rareté de l'association à des tumeurs solides fait l'intérêt d'une récente publication⁽¹¹⁾ qui en regroupe 15 cas, dans lesquels la vascularite était prouvée histologiquement.

Parmi 596 malades atteints d'une vascularite vus en 15 ans, 56 présentaient une maladie maligne associée, hémopathie (n = 17), tumeur solide (n = 43 ; 9.6%) ou association des 2 (n = 4). La maladie maligne avait été diagnostiquée avant l'apparition de la vascularite dans 21 cas, en même temps dans 10 autres et après dans les 29 derniers. Chez les 15 patients retenus, 9 hommes et 6 femmes âgés en moyenne de 72.5 ans, la vascularite était associée à une tumeur solide dans un délai de 12 mois. Il s'agissait d'une vascularite leucocytoclasique (n = 9 soit 3.2% des 276 vascularites leucocytoclasiques), d'un purpura de Schonlein-Henoch (2/21), d'une périartérite noueuse ou vascularite à ANCA (1/86) ou d'une artérite à cellules géantes (3/204).

La vascularite précédait la tumeur solide en moyenne de 4 mois, dans 6 cas les 2 diagnostics avaient été portés simultanément, dans 2 cas la vascularite est apparue 2 mois après le diagnostic de cancer. La vascularite présentaient les mêmes caractères cliniques et biologiques, en présence ou en l'absence d'affection maligne associée. Au plan néoplasique, la localisation de la tumeur était assez hétérogène : voies urinaires (n = 6), poumon (n = 4), tube digestif (n = 4) et rein (n = 1). La vascularite s'est amendée chez 7 des 9 patients opérés. Dans 5 cas, une poussée de vascularite a annoncé la récurrence.

La revue de la littérature permet de dénombrer 144 observations d'association vascularite-tumeur solide, les plus nombreuses étant rapportées

isolément. Elle corrobore les données précédentes. Il s'agissait aussi le plus souvent de vascularite leucocytoclasique. Dans 77% des cas, la vascularite apparaissait avant ou en même temps que la tumeur. Dans les cas documentés, le traitement du cancer était suivi d'une disparition de la vascularite et une poussée de vascularite annonçait la récurrence.

En résumé, une vascularite associée à une tumeur solide, le plus souvent vascularite leucocytoclasique, est rare. Elle régresse avec le traitement spécifique du cancer et récurrence avec sa récurrence, ce qui en fait un vrai syndrome paranéoplasique. La corticothérapie est peu efficace. Une vascularite survenant chez un sujet âgé et répondant mal aux corticoïdes doit donc faire rechercher un cancer solide.

●●●●● Sclérodémie

Auto-anticorps et lésions microvasculaires, facteurs prédictifs indépendants de la progression d'un phénomène de Raynaud vers la sclérodémie.

Le phénomène de Raynaud, présent chez 90% des patients atteints d'une sclérodémie, en précède souvent l'atteinte cutanée et viscérale. La fréquence du phénomène de Raynaud primitif rend donc utile d'identifier les facteurs prédictifs éventuels de l'évolution vers cette connectivite, objectif de l'étude analysée⁽¹²⁾.

Cette dernière inclut 784 patients souffrant d'un phénomène de Raynaud initialement considéré comme primitif (38%), traduisant un état de pré-connectivite (40.4%) ou secondaire à une sclérodémie à un stade précoce (21.4%).

La capillaroscopie initiale était anormale chez 11% des malades : élargissement des capillaires (94%), perte des capillaires (18%) et télangiectasies (1%).

La recherche d'auto-Ac était positive chez 11.5% des 696 patients dont cette capillaroscopie était normale, de type anti-centromères (presque la moitié des cas), anti-Th/To (15%) ou anti-topoisomérase (17.5%), ou mixte (présence de plus d'un auto-anticorps chez 6% de ces malades).

Des anomalies capillaroscopiques ou des auto-anticorps étaient présents chez 21% des sujets atteints de sclérodémie précoce. Chez les autres patients, la recherche d'Ac anti-nucléaires était positive dans 29% des cas ; en l'absence de ces auto-Ac, le bilan biologique montrait soit une lymphopénie, soit une augmentation de la vitesse de sédimentation dans 30% des cas. La mise en évidence d'Ac anti-nucléaires ou d'anomalies biologiques, plus rarement (2.6% des cas) la présence de signes cliniques isolés, amenaient à classer le cas considéré comme pré-connectivité.

Les caractéristiques initiales de la population globale associaient : 4.8 femmes pour 1 homme, âge moyen lors de la survenue du phénomène de Raynaud de 34 ans et à l'évaluation de

39 ans. Les patients atteints d'une sclérodémie précoce étaient plus âgés. Au total, 586 malades ont été suivis pendant 4 ans en moyenne ; les perdus de vue étaient plus fréquents parmi les sujets souffrant de phénomène de Raynaud primitif, sans doute moins motivés en l'absence d'anomalie.

Au final, 12.6% de ces 586 patients ont évolué vers une sclérodémie définie : environ 50% des cas de sclérodémie précoce, 3.4% des cas de pré-connectivité et aucun des cas de phénomène de Raynaud considéré comme primitif. La durée d'évolution avant le diagnostic de sclérodémie était de 4.56 années.

Le diagnostic de sclérodémie définie reposait sur l'apparition de modifications cutanées, essentiellement une sclérodactylie. La plupart des patients présentait une sclérodémie localisée, le nombre de cas de sclérodémie diffuse ne dépassant pas 5. Les pourcentages de progression vers une sclérodémie atteignaient 58% en cas d'anomalie initiale des capillaires et 78% en présence d'auto-Ac en début d'évolution.

La capillaroscopie montrait une séquence caractéristique des lésions : capillaires élargis, puis perte des capillaires et enfin télangiectasies. La présence d'auto-Ac était prédictive de l'évolution vers la sclérodémie, indépendamment des anomalies capillaroscopiques. Les capillaires élargis survenaient plus tôt en présence d'Ac anti-ARN polymérase III et plus tard en présence d'Ac anti-centromères. A la mise en évidence concomitante d'anomalies capillaires et d'auto-Ac correspondait un risque relatif d'évolution vers une sclérodémie évalué à 60.

Ces données permettent de valider les critères proposés pour le diagnostic de sclérodémie vue à un stade précoce devant un phénomène de Raynaud apparemment primitif (altérations des capillaires à la capillaroscopie et auto-anticorps). ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Petri M, Stohl W, Chatham W, et coll. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2453-9.
- 2- Thompson T, Sutton-Tyrelle K, Wildman RP, et coll. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 835-42.
- 3- Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, et coll. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 2152-8.
- 4- Nived O, Sturfelt G, Bengtsson A. Improved lupus outcome. We are doing a good job, but could we do better? *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 2088-9.
- 5- Hanly JG, Urowitz MB, Sainnis F, et coll. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 843-53.
- 6- Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum* 2008 ; 37 : 381-7.
- 7- Henegar C, Pagnoux C, Puéchal X, et coll. A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1528-38.
- 8- Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et coll. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2908-18.
- 9- Hoganson DD, From AM, Michet CJ. ANCA vasculitis in the elderly. *JCR* 2008 ; 14 : 78-81.
- 10- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et coll. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis : a systematic review by the European league against rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1004-10.
- 11- Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Perez-Bocanegra C, et coll. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors : report of 15 cases. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 294-304.
- 12- Keonig M, Joyal F, Fritzler MJ, et coll. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3902-12.

Ostéoporose

CÉCILE WIBAUX, ISABELLE LEGROUX-GÉROT,
BERNARD CORTET

Département Universitaire de Rhumatologie, Université Lille II

L'année 2008 s'avère très riche dans le domaine de l'ostéoporose, que ce soit en terme d'épidémiologie, de pathogénie, de thérapeutique et également d'outil d'évaluation, grâce à la parution, tant attendue, de l'outil FRAX qui permet d'apprécier le risque fracturaire à 10 ans.



La mise à disposition du FRAX

Développé par J. Kanis J et coll. ⁽¹⁾ à partir des données de plus de 60000 sujets de différentes cohortes internationales, le score FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) a été proposé en février 2008 par l'Organisation Mondiale de la Santé, afin d'évaluer, chez les femmes ménopausées, le risque de fracture à 10 ans.

A partir de 11 facteurs de risque d'ostéoporose (âge, sexe, poids, taille, antécédents personnels de fracture, antécédents familiaux de fracture de hanche chez un parent du 1er degré, consommation de tabac, existence d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une ostéoporose secondaire, prise de corticoïdes et consommation d'alcool) et des valeurs de la densité minérale osseuse (DMO) au col fémoral, il permet un calcul de la probabilité individuelle du risque de fracture à la hanche d'une part et tous sites confondus d'autre part. Cet outil, simple et rapide d'utilisation, apparaît donc novateur puisqu'il permet de donner un risque absolu, et non pas

relatif, de fracture pour chaque patiente. Son accès est libre sur internet à partir du site www.shef.ac.uk/FRAX/.

Cependant, si le FRAX constitue un bon outil éducatif en médecine générale, plusieurs limites sont rapidement apparues. Tout d'abord, il ne permet pas de calculer précisément le risque de fractures vertébrales. De plus, lors du recueil des données, ce score ne distingue pas les différents types ou le nombre de fractures, et ne tient donc pas compte de la gravité des antécédents fracturaires. Les données densitométriques recueillies peuvent également être critiquées puisqu'elles ne concernent que le col fémoral et la difficulté des mesures densitométriques sur ce site peut constituer une source d'erreur. Enfin, les seuils d'intervention thérapeutique restent à définir et seront probablement différents d'un pays à l'autre en fonction de considérations non seulement cliniques mais également économiques.

Ainsi, il sera nécessaire de définir, en France, les conditions d'utilisation du FRAX en pratique clinique. Une 1ère étude de l'application du FRAX chez des femmes ménopausées françaises a été présentée au congrès de la SFR de décembre 2008 ⁽²⁾ : l'indice FRAX a été étudié dans une population de plus de 5000 femmes ménopausées ostéopo-

rotiques tirées au sort dans une cohorte de 12588 femmes recrutées dans une étude observationnelle des facteurs de risque de l'ostéoporose (étude SCOR'OS). Les investigateurs devaient faire une évaluation semi-quantitative du risque fracturaire en 5 classes et indiquer s'ils prescrivaient un traitement anti-ostéoporotique. L'indice FRAX était calculé chez ces mêmes patientes a posteriori. Le gradient de risque de fracture calculé par le FRAX apparaissait comparable à celui estimé par l'évaluation semi-quantitative du médecin. Cependant, dans la population ayant une DMO basse et une forte prévalence fracturaire, les médecins avaient prescrit des traitements anti-ostéoporotiques à des femmes considérées par le FRAX à faible risque de fracture, posant le problème de la pertinence de ce score dans une telle population.

A retenir

Promu par l'OMS en 2008, l'indice FRAX est un outil simple d'utilisation, disponible sur internet, permettant de calculer le risque de fracture ostéoporotique à 10 ans. Cependant, certaines insuffisances en limitent l'utilisation en pratique quotidienne, il ne peut être utilisé à lui seul comme outil de décision thérapeutique et les seuils d'intervention thérapeutique restent à définir.



La voie WNT/LRP5

L'année 2008 aura confirmé l'intérêt de cette voie et dans l'avenir son implication dans le développement de nouvelles thérapeutiques.

Rappelons que la fixation de Wnt à la portion extramembranaire de LRP5 d'une part et d'autre part à des protéines co-réceptrices appelées frizzled entraînent la translocation nucléaire de la β caténine cytoplasmique qui se lie dans le noyau à des gènes cibles induisant des signaux de formation osseuse. Ce système a plusieurs inhibiteurs solubles comme les protéines solubles frizzled sécrétées (sFRPs) qui se lient aux ligands Wnt, et Dkk1 qui se lie à kremen à la surface de la cellule et qui est responsable de l'internalisation de LRP5, ce qui entraîne une inhibition de l'ostéof ormation.

Plusieurs études antérieures ont déjà montré l'implication de ce système dans les rhumatismes inflammatoires, la maladie de Paget, l'ostéoporose cortisonique et le myélome multiple (MM).

Dans un travail récent ⁽³⁾, les taux sériques de Dkk1 ont été mesurés par ELISA chez 33 patients ayant une gammopathie monoclonale dite de signification indéterminée (MGS1) et 101 malades atteints d'un MM avant et après traitement par adriamycine ou idarubicine + dexaméthasone (n = 26), chimiothérapie suivie d'autogreffe (n = 15), bortezomib (n = 29), lenalidomide (n = 13) ou thalidomide (n = 18), et bisphosphonates en présence de lésions lytiques.

La réponse à la chimiothérapie était définie comme une rémission partielle ou complète. Les taux sériques initiaux de Dkk1 étaient significativement plus élevés chez les patients souffrant de MM que dans les cas de MGS1 (3800 pg/ml vs 2000 pg/ml), comme déjà rapporté. Les taux de Dkk1 diminuaient après chimiothérapie, de 3800 pg/ml à 1800 pg/ml à 3 mois (p < 0.001).

L'analyse en sous-groupes thérapeutiques retrouvait une diminution significative des taux de Dkk1 après tous les traitements, sauf après thalidomide, pour lequel n'était observée qu'une tendance à la baisse.

La diminution des taux de Dkk1 était corrélée à la réponse au traitement et comparable chez les patients en 1^{ère} ligne ou en rechute. Les taux initiaux de Dkk1 n'étaient pas prédictifs de la réponse au traitement.

Ainsi, les taux sériques de Dkk1 diminuent chez les patients atteints d'un MM et répondeurs au traitement spécifique, quel qu'il soit. Ces résultats suggèrent que les cellules myélomateuses représentent la principale source de Dkk1, et ouvrent des perspectives sur l'utilisation potentielle d'anti-Dkk1 qui pourraient augmenter la formation osseuse profondément supprimée dans l'ostéopathie du MM.

A retenir

La voie Wnt/LRP5 est impliquée dans la formation osseuse et dans de nombreuses pathologies dont le myélome, ce qui laisse envisager de nouvelles voies thérapeutiques dans l'ostéoporose mais aussi dans d'autres pathologies dans lesquelles la formation osseuse est réprimée.



Apports calciques et risques cardio-vasculaires

Le rôle potentiel de la supplémentation calcique sur l'aggravation des calcifications coronariennes reste controversé. Après une publication de l'équipe australienne de Ian Reid ayant rapporté une augmentation des événements cardio-vasculaires dans une population de femmes ménopausées en bonne santé traitées

par supplémentation calcique, une autre étude présentée à l'ASBMR n'a pas confirmé ces résultats ⁽⁴⁾. Elle a inclus 690 femmes et 588 hommes de la cohorte Framingham répartis en 4 groupes selon l'importance de l'apport calcique. En moyenne, ce dernier s'élevait à 883 mg/jour chez l'homme et à 1184 mg/jour chez la femme, 64% des femmes et 26% des hommes recevaient une supplémentation. Après ajustement multivarié, la prise de calcium n'influçait pas le développement des calcifications coronariennes.

A retenir

Les données actuelles demeurent insuffisantes pour incriminer les apports calciques dans le développement de calcifications coronariennes chez les malades supplémentés, d'autant qu'elles ne recensent pas les caractéristiques cardio-vasculaires des populations étudiées, en particulier chez des patients à risque coronarien.



La parathormone

Le 5 janvier de cette année 2009, le Forstéo® a obtenu un élargissement de son remboursement dans l'ostéoporose cortisonique grâce à l'étude de Saag et coll. publiée dans le New Engl J Med et dont les résultats à 36 mois ont été présentés à l'ASBMR ⁽⁵⁾.

Cette étude multicentrique randomisée en double aveugle incluait des hommes et des femmes âgés de plus de 21 ans, présentant une DMO rachidienne basse (T-score ≤ -2 ou ≤ -1 avec d'autres facteurs de risque de fragilité osseuse) traités soit par alendronate (10 mg/j), soit par téraparotide (20 μ g/j). La durée (alendronate : 2 ans ; téraparotide : 2.3 ans) et la dose (équivalent prednisone : 7.5 mg/j) moyennes du traitement par glucocorticoïdes étaient comparable dans les 2 groupes.

Vingt pour cent des malades avaient bénéficié d'un traitement par bisphosphonates avant l'entrée dans l'étude. A 36 mois, l'augmentation significative de la DMO rachidienne était plus conséquente dans le groupe téraparatide (+ 8.9% vs 4.2%). Tel était également le cas pour le fémur (+ 5.1% vs + 2.6%) et la hanche totale (+ 4.4% vs + 2.2%). Le contrôle radiographique effectué chez certains malades chiffrait les pourcentages de survenue d'une nouvelle fracture vertébrale à 1.7% (3/173) dans le groupe téraparatide et 7.7% (13/169) dans le groupe alendronate ($p = 0.007$). Quoique moindre, la différence entre les 2 groupes en terme de nouvelles fractures vertébrales cliniques atteignait le seuil de la signification statistique ($p = 0.03$). En revanche, l'analyse ne faisait pas apparaître de différence significative concernant les fractures non vertébrales. L'augmentation significative du nombre d'hypercalcémies dans le groupe traité par téraparatide par rapport au groupe alendronate était prévisible et attendue.

A retenir

En ce début d'année, l'arsenal thérapeutique de l'ostéoporose cortisonique et de l'ostéoporose masculine s'est élargi grâce au remboursement du téraparatide dans ces 2 nouvelles indications. Les conditions de remboursement restent les mêmes que pour l'ostéoporose post-ménopausique (présence d'au moins 2 fractures vertébrales).



Les biothérapies de l'ostéoporose

■ Données nouvelles concernant le denosumab

Le denosumab est un anticorps anti-RANKL humanisé, qui diminue le turn-over osseux et la résorption

osseuse en inhibant RANK-Ligand, un médiateur essentiel de la formation, de la survie et de la fonction des ostéoclastes. L'année 2008 est marquée par la présentation de nouveaux résultats concernant cette molécule développée depuis quelques années dans diverses applications rhumatologiques.

Tout d'abord, dans le domaine de l'ostéoporose post-ménopausique, PD. Miller et coll.⁽⁶⁾ ont publié les résultats de l'étude de phase 2 randomisée contre placebo évaluant l'efficacité du denosumab sur la DMO et les marqueurs du remodelage osseux après 48 mois de traitement chez des femmes ménopausées ayant une DMO basse.

Chez ces patientes, le denosumab a été administré par voie sous-cutanée selon plusieurs schémas thérapeutiques (6 mg, 14 mg ou 30 mg tous les 3 mois ; 14 mg, 60 mg, 100 mg ou 210 mg tous les 6 mois). Un groupe supplémentaire recevait un bisphosphonate per os (alendronate : 70 mg/semaine).

Enfin, pour certaines malades, le denosumab était interrompu au profit du placebo, puis repris. Après 48 mois, la DMO a augmenté chez l'ensemble des patientes recevant le denosumab, à la fois au rachis lombaire (+ 9.4% à + 11.8% en fonction de la dose vs - 2.4% dans le groupe placebo ; $p < 0.001$) et à la hanche totale (+ 4% à + 6% en fonction de la dose vs - 3.5% dans le groupe placebo ; $p < 0.001$). Le traitement testé a de plus entraîné une diminution des marqueurs du remodelage osseux (- 60% pour les CTX, - 40% pour les BSAP à 48 mois de traitement) qui s'est avérée réversible, régressant à l'arrêt du denosumab et reprenant à sa réintroduction.

Enfin, le profil de tolérance du denosumab a été considéré comme satisfaisant, notamment en terme d'infections sévères ou de néoplasies.

Lors du congrès de l'ASBMR de septembre 2008 ont été présentés les résultats d'une nouvelle étude,

FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months)⁽⁷⁾. Il s'agit d'un essai de phase III randomisé contre placebo dont l'objectif principal était l'évaluation des effets du denosumab sur l'incidence des fractures vertébrales. Les objectifs secondaires étaient l'étude des fractures non vertébrales et des fractures de l'extrémité supérieure du fémur.

Ont été incluses 7 868 femmes ménopausées, âgées de 60 à 90 ans, atteintes d'une ostéoporose, traitées soit par denosumab (60 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois), soit placebo, en association à une supplémentation vitamino-calcique.

Après 3 ans, le denosumab a permis de réduire significativement l'incidence des fractures vertébrales par rapport au placebo de 68%, des fractures non vertébrales de 20%, des fractures de hanche de 40%. Par ailleurs, l'augmentation de la DMO (+ 9% au niveau vertébral et + 6% à la hanche) était significativement plus importante dans le groupe denosumab que dans le groupe placebo.

■ Données nouvelles concernant l'odanacatib

L'odanacatib est un inhibiteur sélectif de la cathepsine K. Cette molécule permet de réduire rapidement la résorption osseuse.

Un essai randomisé en double aveugle présenté lors du congrès de l'ASBMR de 2008⁽⁸⁾ a évalué versus placebo l'efficacité et la tolérance de l'odanacatib (50mg/semaine) chez 280 femmes ménopausées ayant une DMO basse et recevant par ailleurs une supplémentation vitamino-calcique.

Après 24 mois, le groupe traité par odanacatib bénéficiait d'une augmentation significative de la DMO au rachis lombaire (+ 5.5% vs - 0.2%) et à la hanche totale (+ 3.2% vs - 0.9%).

En terme de marqueurs du remodelage osseux, le N-télopeptide urinaire et les phosphatases alcalines osseuses

Avancées Fondamentales

L'arthrose fait actuellement l'objet de plusieurs grands thèmes de recherche fondamentale qui se démarquent et constituent autant de voies attractives pour de nouvelles cibles thérapeutiques. De nouveaux acteurs ont fait récemment leur « apparition » dans la pathogénie de l'arthrose : les adipokines (ou adipocytokines), le stress mécanique et la lubricine. Par ailleurs, l'arthrose n'est plus considérée comme une simple maladie du cartilage, mais plutôt comme une maladie de l'articulation dans son ensemble, impliquant également l'os sous-chondral et la membrane synoviale. Le chondrocyte, unique cellule du cartilage, reste cependant à l'honneur dans cette maladie avec des anomalies intrinsèques de la différenciation cellulaire et de ses mitochondries. Enfin, des modifications épigénétiques pourraient aussi avoir un rôle dans la physiopathologie de l'arthrose.

Les « nouveaux » médiateurs

La notion d'un déséquilibre entre synthèse et dégradation de la matrice cartilagineuse au cours de l'arthrose est un phénomène décrit depuis de nombreuses années. Ce déséquilibre est lié à un excès de production d'enzymes dégradant la matrice cartilagineuse (les métalloprotéases et agrécannases ADAMTS 4 et 5) et à la libération de médiateurs tels que le monoxyde d'azote (NO) ou la prostaglandine E2 (PGE2) par le chondrocyte

qui acquiert un phénotype dit « pro-dégradatif ».

Il a été récemment montré que 2 stimuli originaux sont capables d'induire ce phénotype : l'un physique, le stress mécanique, et l'autre protéique, appartenant à la famille des adipokines. Ces travaux ont de surcroît permis de préciser les liens étroits existant entre obésité et arthrose (Figure 1).

■ Le stress mécanique

Etant donné la prédominance de l'arthrose sur les articulations portantes, on considère depuis longtemps qu'une surcharge répétée sur une articulation normale est nocive pour le chondrocyte et pour la matrice cartilagineuse : il s'agit du stress mécanique. La compression du cartilage *in vitro* entraîne la production de PGE2 et de métallopro-

JÉRÉMIE SELLAM, FRANCIS BERENBAUM

Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris

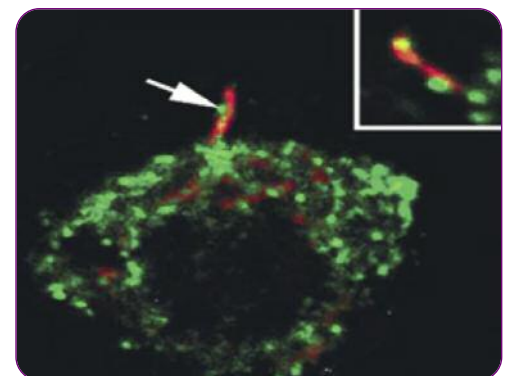
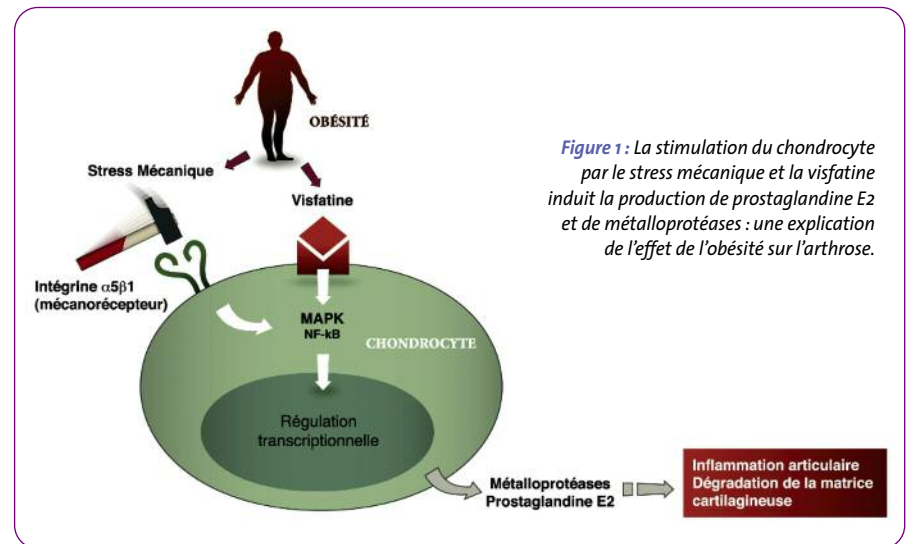


Figure 2 : Identification d'un cil sur un chondrocyte par un marquage de l'alpha-tubuline. Ces cils contiennent des mécanorécepteurs tels que les intégrines (d'après McGlashan SR, Jensen CG, Poole GA. *Histochem Cytochem* 2006 ; 54 :1005-14).

téases (MMP-2, MMP-9, MMP-13) par les chondrocytes⁽¹⁾. Mais comment passe-t-on d'un stimulus physique à la libération d'enzymes dégradant la matrice ?

La membrane chondrocytaire est particulièrement riche en récepteurs sensibles à la compression comme l'intégrine $\alpha 5\beta 1$ (mécanorécepteurs). Cette compression entraîne une cascade d'événements intra-cellulaires délétères pour la physiologie du chondrocyte (activation des voies MAP kinase et NF κ B). De plus, la présence de mécanorécepteurs à la surface des cils mis en évidence sur les chondrocytes est connue depuis peu ⁽²⁾

(Figure 2).

Les auteurs ayant décrit les structures ciliaires ont montré récemment par immuno-histochimie que la taille et le nombre des cils sont augmentés dans les chondrocytes arthrosiques comparativement aux chondrocytes sains, notamment au niveau des surfaces cartilagineuses lésées ⁽³⁾. Les chondrocytes arthrosiques deviennent ainsi encore plus réceptifs aux stimuli mécaniques, ce qui favorise certainement la production des métalloprotéases et de PGE2.

Ainsi, il est communément admis en 2009 que le stress mécanique est un véritable « médiateur physique » ayant sur le chondrocyte des effets comparables aux médiateurs cytokiniques classiques tel que l'interleukine-1 (IL-1). L'effet de la surcharge mécanique liée à l'obésité a ainsi une explication biologique (Figure 1).

■ Les adipokines

L'obésité est non seulement un facteur de risque pour les articulations portantes mais de façon inattendue également pour l'arthrose digitale. Dans ce dernier cas, le stress mécanique lié au surpoids ne permet pas d'expliquer mécaniquement la dégradation cartilagineuse.

Il faut donc considérer l'existence d'un effet systémique du tissu adipeux agissant à distance sur le cartilage. Les adipokines initialement décrites comme des facteurs issus uniquement des adipocytes, mais en réalité sécrétés par

une grande variété de cellules, dont les chondrocytes et les synoviocytes, pourraient assurer un tel rôle.

Parmi les adipocytokines, la visfatine paraît jouer un rôle clé dans la dégradation du cartilage ⁽⁴⁾.

Cette adipocytokine potentialise l'effet de l'IL-1 dans la production de PGE2 par le chondrocyte et peut même induire directement la synthèse de PGE2, de métalloprotéases (MMP3, MMP13) et d'agrécannases (ADAMTS-4, ADAMTS-5).

La résistine est sécrétée par les macrophages synoviaux dans l'arthrose et sa concentration augmente très précocement après un traumatisme articulaire tant dans le sérum que dans le liquide synovial ⁽⁵⁾. Cette adipokine est capable d'inhiber le renouvellement des constituants de la matrice cartilagineuse tels que les protéoglycanes et de favoriser l'inflammation articulaire via la PGE2. La résistine pourrait donc jouer un rôle dans les phénomènes inflammatoires précoces au cours des arthroses post-traumatismes. Son blocage spécifique précoce pourrait ainsi avoir une action préventive.

Une étude plus clinique a montré que les taux sériques d'adiponectine (mais pas de résistine) pourraient être associés à des formes plus sévères d'arthrose, car plus élevés chez les patientes présentant une forme érosive d'arthrose digitale que chez celles atteintes d'une forme non érosive ou que chez les témoins sains ⁽⁶⁾.

Les adipocytokines se placent donc au cœur de la dégradation cartilagineuse et constituent un nouveau stimulus inducteur de l'activation chondrocytaire et de la dégradation cartilagineuse. Un essai d'inhibiteur spécifique de la visfatine dans l'arthrite au collagène vient d'être présenté au congrès de l'ACR en octobre 2008 avec des résultats préliminaires témoignant d'une efficacité ⁽⁷⁾.



Un acteur méconnu : la lubricine

La lubricine est une glycoprotéine sécrétée par les synoviocytes fibroblastiques et les chondrocytes. Elle joue un rôle important de lubrifiant au niveau des couches superficielles du cartilage articulaire en diminuant les phénomènes de friction entre les surfaces cartilagineuses et fait office de « film protecteur » absorbant l'énergie mécanique à laquelle est soumise l'articulation. Dans un modèle d'arthrose mécanique par section ligamentaire, il a été montré que la concentration de lubricine diminuait juste après le « traumatisme » par rapport au genou controlatéral, ceci étant favorisé par les cytokines pro-inflammatoires (TNF α) libérées suite au traumatisme ⁽⁸⁾. Dans le même temps, le coefficient de friction s'aggrave.

Le rôle lubrifiant de la lubricine semble également s'observer au niveau des tendons d'après des expériences in vitro de mesure de résistance au glissement. La diminution de la lubricine suite à un traumatisme pourrait donc majorer le risque de dommages cartilagineux liés à une augmentation des phénomènes de friction et à la perte du « film protecteur ». Supplémenter l'articulation arthrosique ou traumatisée en lubricine constitue une suite logique.

Les premières données thérapeutiques sont très encourageantes puisque l'injection intra-articulaire de lubricine recombinante dans un modèle murin d'arthrose du genou par lésion méniscale permet, comparativement au placebo, de limiter la progression de l'arthrose en réduisant la perte et les altérations cartilagineuses d'après les analyses histologiques ⁽⁹⁾.



L'arthrose : une maladie de l'os sous-chondral

L'existence d'anomalies osseuses sous-chondrales dans les arthroses débutantes avant même l'apparition de perte cartilagineuse prouve que considérer l'atteinte osseuse dans l'arthrose comme secondaire aux anomalies du cartilage est désormais erroné car réducteur. L'os sous-chondral n'est pas une victime passive mais peut aussi sous l'effet du stress mécanique anormalement réagir.

La compression d'ostéoblastes est responsable de l'activation de certaines voies de signalisation (ERK, c-fos) et de la synthèse de différents constituant de l'os (collagène COL1A1, ostéopontine, ...). La compression d'ostéoblastes sous-chondraux induit la synthèse de métalloprotéases (MMP-2, MMP-3, MMP-13) et de médiateurs pro-inflammatoires ou ostéoclastiques tels que l'interleukine-6 ou la PGE2 ou la baisse de l'ostéoprotégérine⁽¹⁰⁾. Ainsi, le stress mécanique favoriserait le remodelage osseux sous-chondral expliquant ainsi les anomalies sous-chondrales radiographiques observées dans l'arthrose. Ces travaux illustrent les relations passionnantes entre cartilage et os sous-chondral. On peut imaginer que les métalloprotéases libérées par les ostéoblastes pourraient même diffuser jusqu'au cartilage adjacent et initier la dégradation de la matrice.



Les altérations de la matrice cartilagi- neuse : la faute à la différenciation du chondrocyte ?

Dans l'arthrose, il existe des altérations qualitatives de la composition de la matrice extra-cellulaire cartilagineuse

qui relèvent en partie d'anomalies de la différenciation chondrocytaire qui sont de 2 ordres : soit dédifférenciation cellulaire aboutissant à la synthèse prédominant de collagène de type I (au lieu de collagène de type II), soit accélération de la différenciation aboutissant à un phénotype dit hypertrophique caractérisé par une synthèse de collagène de type X et de phosphatase alcaline et une minéralisation de la matrice expliquant l'ostéosclérose et les ostéophytes. Ces troubles de la différenciation sont actuellement attribués au « réveil » anormal dans le chondrocyte de certains gènes embryonnaires normalement réprimés.

■ La dédifférenciation chondrocytaire : la faute à Notch ?

Le gène Notch codant pour un récepteur transmembranaire et ses ligands (delta, jagged) constituent la voie Notch. Cette dernière est impliquée dans l'inhibition de la différenciation cellulaire et participe au développement embryonnaire et au renouvellement cellulaire en général. La dédifférenciation chondrocytaire observée dans l'arthrose obtenue *in vitro* par culture prolongée de chondrocytes se caractérise par une baisse des constituants normaux de la matrice cartilagineuse (collagène de type II et agrécane) et par une augmentation de synthèse du collagène de type I⁽¹¹⁾.

La diminution du collagène de type II est expliquée par une augmentation concomitante des constituants de la voie Notch qui favorise la synthèse de MMP13, enzyme dégradant ce type de collagène. Ceci suggère que les altérations de la matrice cartilagineuse sont en lien direct avec la dédifférenciation chondrocytaire via Notch.

■ Du nouveau dans l'hypertrophie chondrocytaire

Parmi les gènes embryonnaires re-exprimés dans le chondrocyte et

responsables de la différenciation hypertrophique, la voie Wnt, qui participe aux processus fondamentaux d'embryogenèse et de morphogenèse, occupe une place de choix. Les travaux de Blom et coll.⁽¹²⁾ ont montré une augmentation de l'expression de plusieurs gènes de la « voie Wnt » (Dkk, LRP, Fzd, Wnt) dans différents modèles d'arthrose (modèle chimique par injection de collagénase et modèle spontané de souris arthrosique STR/Ort).

De manière intéressante, un gène codant pour un facteur de croissance de cette voie, *Wnt-induced signaling protein 1* (WISP-1), est particulièrement surexprimé dans le cartilage et dans la synoviale, tant chez les souris que chez l'homme. L'hyperexpression de WISP-1 a des conséquences directes sur la dégradation du cartilage puisqu'elle induit l'augmentation des métalloprotéases et des agrécannases.

La thérapie cellulaire à partir de cellules souches étant désormais considérée comme une voie thérapeutique prometteuse, ces connaissances nouvelles des voies Notch et Wnt devraient aider à leur manipulation.



La mitochondrie

La mitochondrie est une structure de la machinerie cellulaire essentielle à la vie métabolique de la cellule car impliquée dans la synthèse d'ATP : c'est la chaîne respiratoire mitochondriale.

Le dysfonctionnement mitochondrial est une donnée déjà intégrée dans la physiopathologie de l'arthrose puisque il a été montré que l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale est abaissée dans les chondrocytes arthrosiques sous l'action de différentes cytokines (TNF α , IL1 β) ou du monoxyde d'azote (NO)^(13, 14). L'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale a pour conséquence une diminution de synthèse des constituants protéiques principaux de la matrice cartilagineuse (collagène et protéoglycanes), ce qui

nous permet d'intégrer cette structure intra-cellulaire dans la physiopathologie de l'arthrose.

Cet hypofonctionnement mitochondrial observé dans l'arthrose pourrait avoir une conséquence plus inattendue : un rôle pro-inflammatoire. En effet, l'inhibition de la mitochondrie par certains agents chimiques induit la production par le chondrocyte de PGE2 et de médiateurs du stress oxydant⁽¹⁵⁾.

L'épigénétique

L'épigénétique définit les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes ne s'accompagnant pas de changements de la séquence nucléotidique. Il s'agit par exemple de modification de l'ADN comme la méthylation ou de modifica-

tions des histones liés à l'ADN qui peuvent subir une acétylation. Ces modifications changent la structure de l'ADN en la rendant plus ou moins compacte, ce qui facilite ou non l'accessibilité à la molécule d'ADN et à sa transcription : la quantité d'ARN messager peut donc être modulée par les mécanismes épigénétiques.

L'expression de certains gènes impliqués dans la physiopathologie de l'arthrose pourrait-elle ainsi être régulée par des mécanismes épigénétiques ? La méthylation de l'ADN a déjà fait l'objet de plusieurs publications. L'absence de différence dans le niveau global de méthylation entre chondrocyte normal et chondrocyte arthrosique a initialement constitué un premier résultat décevant⁽¹⁶⁾. Cependant, la méthylation pourrait jouer uniquement sur certains gènes qu'il faudrait alors étudier un par un. A titre d'exemple, le promoteur du gène de l'agrécannase

ADAMTS-4 soumis à l'action de l'ADN-méthyltransférase, l'enzyme de la méthylation, se caractérise dans l'arthrose par une hypométhylation responsable d'une augmentation de l'ARN d'ADAMTS-4⁽¹⁷⁾. La méthylation de la leptine, une adipokine, pourrait même réguler la quantité de MMP13 produite par le chondrocyte⁽¹⁸⁾.

Concernant l'acétylation des histones, l'histone déacétylase qui permet le déroulement de l'ADN contrôle l'expression de la *Microsomal Prostaglandin E Synthase-1* (mPGES1), une des enzymes permettant la synthèse de PGE2. En effet, les inhibiteurs de l'histone déacétylase diminuent l'expression de la mPGES1 dans les chondrocytes, ce qui peut ensuite diminuer la quantité de PGE2 libérée et donc diminuer l'inflammation articulaire⁽¹⁹⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Gosset M, Berenbaum F, Levy A, et coll. Mechanical stress and prostaglandin E2 synthesis in cartilage. *Biorheology* 2008 ; 45 (3-4) : 301-20.
- McGlashan SR, Jensen CG, Poole CA. Localization of extracellular matrix receptors on the chondrocyte primary cilium. *J Histochem Cytochem* 2006 ; 54 (9) : 1005-14.
- McGlashan SR, Cluett EC, Jensen CG, Poole CA. Primary cilia in osteoarthritic chondrocytes : from chondrons to clusters. *Dev Dyn* 2008 ; 237 (8) : 2013-20.
- Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, et coll. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes : possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (5) : 1399-409.
- Lee JH, Ort T, Ma K, et coll. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008 Nov 1.
- Filkova M, Liskova M, Hulejova H, et coll. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 (2) : 295-6.
- Busso N, Karababa M, Chobaz V, et coll. *Arthritis Rheum* 2008 ; 5 (Supplement) : S260.
- Elsaid KA, Fleming BC, Oksendahl HL, et coll. Decreased lubricin concentrations and markers of joint inflammation in the synovial fluid of patients with anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (6) : 1707-15.
- Flannery CR, Zollner R, Corcoran C, et al. Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (3) : 840-7.
- Sanchez C, Gabay O, Salvat C, Henrotin YE, Berenbaum F. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008 Oct 28.
- Blaise R, Mahjoub M, Salvat C, et coll. Involvement of the notch pathway in the regulation of matrix metalloproteinase 13 and the dedifferentiation of articular chondrocytes in murine cartilage. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (2) : 428-39.
- Blom AB, Brockbank SM, van Lent PL, et coll. Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis : Prominent role of Wnt-induced signaling protein 1. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (2) : 501-12.
- Maneiro E, Martin MA, de Andres MC, et coll. Mitochondrial respiratory activity is altered in osteoarthritic human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (3) : 700-8.
- Maneiro E, Lopez-Armada MJ, de Andres MC, et al. Effect of nitric oxide on mitochondrial respiratory activity of human articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 (3) : 388-95.
- Cillero-Pastor B, Carames B, Lires-Dean M, Vaamonde-Garcia C, Blanco FJ, Lopez-Armada MJ. Mitochondrial dysfunction activates cyclooxygenase 2 expression in cultured normal human chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (8) : 2409-19.
- Sesselmann S, Soder S, Voigt R, Haag J, Grogan SP, Aigner T. DNA methylation is not responsible for p21WAF1/CIP1 down-regulation in osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008 Oct 25.
- Cheung KS, Hashimoto K, Yamada N, Roach HI. Expression of ADAMTS-4 by chondrocytes in the surface zone of human osteoarthritic cartilage is regulated by epigenetic DNA de-methylation. *Rheumatol Int* 2009 ; 29 (5) : 525-34.
- Iliopoulos D, Malizos KN, Tsezou A. Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes : possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 (12) : 1616-21.
- Chabane N, Afif H, Zayed N, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P, Fahmi H. Histone deacetylase inhibitors suppress interleukin-1beta-induced mPGES1 expression in human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008 ; 16 (Supplement 4) : S90.

Imagerie et épidémiologie

CHRISTIAN ROUX

Service de Rhumatologie, CHU l'Archet, Nice

L'année 2008 a été un bon millésime pour l'arthrose. Le nombre important de publications parues démontre la vitalité de la recherche clinique dans ce domaine longtemps délaissé. Compte tenu de cette richesse, nous nous sommes limités à 2 aspects particuliers : l'imagerie, qui a connu de notables avancées, en particulier liées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et à l'échographie, et l'épidémiologie dont l'actualité est marquée en France par les 1^{ères} publications de la cohorte KHOALA.

Nous ne développerons pas ici la thérapeutique qui d'ailleurs n'a pas connu d'avancée marquante, mais il faut noter tout de même que les traitements intra-articulaires tiennent leurs promesses, comme l'a souligné Xavier Chevalier⁽¹⁾. Il faut encore garder à l'esprit que, compte tenu du profil de tolérance, le paracétamol et l'acétaminophène devraient, plus que les AINS, être les médicaments à utiliser en 1^{ère} intention, même si leur efficacité paraît moindre⁽²⁾. L'apparition de nouvelles recommandations paraît tout aussi digne d'intérêt. En particulier celles de l'OARSI (Osteoarthritis Research Society International) mises en place au vu des données de méta-analyses et essais thérapeutiques récents, qui comportent 25 items et prennent en compte les modalités de prise en charge non pharmacologiques, pharmacologiques et chirurgicales⁽¹³⁾. Il en est de même de celles du groupe anglais NICE qui se veulent plus pratiques et disponibles en ligne (www.nice.org.uk).

Imagerie

■ Résonance magnétique nucléaire

Au terme d'une étude portant sur 1039 sujets parue dans le *New England Journal of Medicine* à propos des pathologies méniscales et de leur fréquence dans une population d'âge moyen et avancé⁽⁴⁾, il apparaît que la prévalence des lésions méniscales dépistées par l'IRM est significativement supérieure chez les sujets présentant une arthrose radiologique de stade 2 ou plus (Kellgren-Laurence), de l'ordre de 82% *versus* 25% ($p < 0.001$). Ces données confirment en population des données déjà publiées, notamment chez les vétérans américains. Elles montrent que les lésions méniscales dépistées par IRM sont en fait très communes dans une population de cet âge, et ce même chez des sujets asymptomatiques.

Une autre étude⁽⁵⁾ s'est également intéressée aux ménisques. Elle conclut que, parmi les lésions retrouvées initialement à l'IRM (œdème osseux, géodes, perte de cartilage, ostéophytes, fissure méniscale, subluxation méniscale, épanchement), seule la présence de fissures méniscales est prédictive de l'évolution radiologique à 2 ans.

A côté des ménisques, les ligaments et notamment le ligament croisé antérieur (LCA), paraissent jouer un rôle dans le développement de la gonarthrose, surtout après rupture. Hernandez-Molina et coll.⁽⁶⁾ ont ainsi récemment montré

chez 258 sujets que l'œdème osseux au contact du LCA est très fréquent et fortement lié aux lésions du LCA chez les sujets présentant une arthrose du genou.

La présence d'un œdème osseux chez des sujets asymptomatiques est associée à l'atteinte cartilagineuse, notamment au niveau du compartiment fémoro-tibial latéral, avec un taux de perte du volume cartilagineux mesuré à l'IRM significativement plus élevé en présence qu'en l'absence d'œdème à l'inclusion⁽⁷⁾. Cette étude suggère que l'existence d'un œdème osseux chez un sujet sain constitue un facteur prédictif du développement d'une gonarthrose. Cette même équipe a aussi montré que cet œdème osseux est retrouvé dans 14% des cas à 2 ans, et que son apparition est corrélée au Body Mass Index (BMI) et à l'apparition de douleurs. De plus, cet œdème est réversible chez les sujets asymptomatiques et peut ipso facto représenter une cible pour les prises en charge préventives : à 2 ans, la moitié des sujets ne présente plus l'œdème osseux objectivé par l'IRM initiale⁽⁸⁾. Cette réversibilité est confirmée par les données de l'étude MOST puisque, pour la majorité des genoux étudiés, l'œdème osseux initial régresse à 30 mois, bien que sa progression ou son apparition soient associées à un risque plus élevé de perte cartilagineuse à 30 mois⁽⁹⁾.

La synovite est fréquente dans l'arthrose et il a été montré qu'elle est corrélée à la progression des lésions cartilagineuses. Il a été suggéré que la synovite

fait partie intégrante du mécanisme pathogénique responsable de la destruction cartilagineuse dans l'arthrose. Jusqu'à présent, l'évaluation de la sévérité de cette synovite faisait appel à l'anatomo-pathologie ou à l'IRM avec injection de gadolinium. Avant d'être utilisé dans nos études thérapeutiques, le score semi-quantitatif visant à quantifier la synovite proposé par certains auteurs devra bénéficier d'études complémentaires^(10, 11).

■ Echographie

L'exploration d'une synovite peut aussi bénéficier de l'échographie et notamment du mode power doppler pour sa détection dans le genou arthrosique. Les performances dans la détection d'un processus inflammatoire au niveau du récessus supérieur de l'échographie couplée à un produit de contraste (SonoVue) semblent excellentes⁽¹²⁾, fournissant des résultats bien corrélés aux données IRM⁽¹³⁾.

La comparaison de l'échographie et de la radiographie conventionnelle dans l'arthrose digitale confère à la 1^{ère} un intérêt certain pour la détection d'ostéophytes et la mise en évidence de pincements articulaires. Cette technique pourrait être un outil intéressant dans cette indication. A noter dans cette étude aboutissant à cette conclusion, le nombre important d'atteintes métacarpo-phalangiennes⁽¹⁴⁾.

Par ailleurs, un groupe international d'experts a proposé un score échographique préliminaire pour l'arthrose de la main prenant en compte synovites et ostéophytes avec une gradation de 1 à 3. Ce score pourra bénéficier de développements ultérieurs et sera certainement d'une grande aide dans les futures études portant sur l'arthrose de la main⁽¹⁵⁾.

■ Radiographies conventionnelles

Et la radiographie conventionnelle me direz-vous ? Dans *Annals of Rheumatic Diseases*, une étude⁽¹⁶⁾ met en avant l'intérêt du "Lyon Schuss". Il s'agit d'une comparaison de ce dernier avec les "Fixed Flexion Views". "Lyon Schuss" et "Fixed Flexion Views" sont les 2 techniques de radiographies conventionnelles les plus performantes pour l'évaluation du pincement articulaire au genou. Cette étude compare les 2 techniques, à baseline et à 12 mois, chez 69 sujets arthrosiques et 99 contrôles. La reproductibilité est la même pour les 2 méthodes, cependant la sensibilité au changement est meilleure pour le "Lyon Schuss". Les auteurs expliquent ce résultat par la plus grande capacité de cette dernière technique à aligner le plateau tibial médian. Alignement du plateau tibial qui semble être un élément déterminant, surtout dans les études prospectives s'intéressant au pincement articulaire dans l'arthrose du genou⁽¹⁷⁾.

● ● ● ● ● Epidémiologie

L'arthrose reste la plus fréquente des pathologies articulaires. Compte tenu du vieillissement attendu de la population occidentale et du fait que sa fréquence augmente avec l'âge de la population, cette pathologie représente un enjeu de santé publique, ne serait ce notamment qu'en raison du coût économique. Il semblait donc urgent de disposer de données de prévalence en population générale, d'autant plus qu'en France de telles données n'existaient pas. Deux difficultés majeures apparaissent pour la réalisation d'une étude de prévalence dans l'arthrose.

En premier lieu la définition. Les études Anglo-Saxonnes se sont, pour la plupart, principalement intéressées aux arthroses radiologiques et seulement depuis peu, aux arthroses symptomatiques. Une autre difficulté tient à la détection des cas, compte tenu de diagnostics différentiels possibles et souvent difficiles.

La section épidémiologique de la SFR s'est ainsi attelée à la tâche et a construit un questionnaire de détection de l'arthrose symptomatique de hanche et du genou⁽¹⁸⁾. Ce questionnaire a été testé dans une étude pilote réalisée en population générale dans 2 départements français (Alpes Maritimes et Bretagne). Cette étude a permis ainsi de montrer la validité du questionnaire de détection avec une très bonne sensibilité de 93% pour la hanche et 87% pour le genou, et une spécificité de respectivement 93% et 92%. Un des points importants de cette étude est bien entendu l'établissement d'estimations préliminaires en population générale en France pour l'arthrose symptomatique de hanche (7.6% ; CI95% : 6.4%-8.8%) et du genou (5.0% ; CI95% : 3.9%-6.1%).

Cette étude a aussi permis de montrer que la méthodologie déjà appliquée pour les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies), qui fait appel à une procédure en 2 étapes (phase de détection et phase de confirmation par un médecin), pouvait être transposée à l'arthrose⁽¹⁹⁾.

Le groupe a ainsi pu démarrer l'étude nationale (KHOALA) dont la partie prévalence est en cours, et aussi constituer une cohorte de sujets présentant une arthrose symptomatique de hanche et du genou dont les premiers résultats ont été présentés au Congrès Annuel de la SFR 2008. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références en page 149

Infections

EDOUARD PERTUISET,

Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise



Augmentation de la fréquence des arthrites septiques iatrogènes en Islande

La fréquence exacte des arthrites septiques iatrogènes (ASI) est mal évaluée. Une étude épidémiologique⁽¹⁾ a chiffré la fréquence des arthrites septiques (AS) en Islande pendant la période 1990-2002. Leur incidence chez l'adulte a augmenté de 4.2 (IC95% = 3.2-5.5) pour 100.000 pendant la période 1990-1994 à 9.4 (IC95% = 7.9-11.1) pendant la période 1998-2002. Globalement 42% des AS étaient iatrogènes. L'augmentation de fréquence des ASI (passant de 2.8/an à 9/an) était la principale cause de l'accroissement de l'incidence globale des AS. Elle pourrait être en relation avec la majoration du nombre des gestes d'infiltration intra-articulaire réalisés par des médecins non spécialistes, peut-être pour la viscosupplémentation.



Identification de l'ARNr 16s dans le diagnostic des infections ostéo-articulaires

En dehors des cultures bactériologiques, l'identification d'une bactérie peut être obtenue par la détermination de la séquence de l'ARN ribosomal 16s amplifié par PCR. Le diagnostic bactériologique des infections ostéo-articulaires est fondamental. La bactérie n'est pas identifiée (sang et prélèvement local) selon les techniques classiques

dans 10% à 20% des AS et 20% à 30% des spondylodiscites infectieuses (SPDI). Un des facteurs favorisant cette négativité est une antibiothérapie préalable. La question de l'utilité de la recherche de l'ARNr 16s dans les infections ostéo-articulaires est d'actualité. Des résultats plutôt décevants ont été présentés par l'équipe du CHU de Rennes au dernier congrès national de la SFR avec une mauvaise rentabilité de cette technique dans les AS à staphylocoque, ce qui pourrait être en rapport avec une difficulté technique pour lyser la paroi bactérienne.

Dans les SPDI, une équipe danoise⁽²⁾ a mené une étude prospective sur les prélèvements effectués pendant 12 mois chez 18 patients ayant une SPDI et chez 20 sujets contrôles opérés du rachis pour une étiologie non infectieuse. Pour la culture usuelle, la sensibilité était de 50% et la spécificité de 95%. Pour la PCR de l'ARNr 16s, la sensibilité était de 61% et la spécificité de 100%. En associant culture et PCR de l'ARNr 16s, la bactérie était identifiée dans 72% des cas et les auteurs concluent à l'utilité d'associer ces 2 techniques, surtout en présence d'une antibiothérapie préalable.

Des infectiologues marseillais⁽³⁾ ont effectué une mise au point sur le sujet. Dans le domaine des infections ostéo-articulaires, il a été montré que la technique de la PCR de l'ARNr 16s augmentait la mise en évidence de *Kingella kingae* (germe responsable chez l'enfant), des streptocoques et des anaérobies. Les auteurs insistent néanmoins sur les problèmes

techniques et le risque de faux positif. Ils la recommandent pour les infections à culture négative et soulignent son utilité en cas d'antibiothérapie préalable et de bactéries à croissance lente. Il faut espérer de meilleurs résultats avec des améliorations techniques et l'utilisation de PCR spécifiques de certaines bactéries.



Augmentation de l'incidence de la maladie de Lyme aux Etats-Unis

Les données du CDC concernant l'épidémiologie de la maladie de Lyme aux USA au cours de la période 1992-2006 viennent d'être rapportées⁽⁴⁾. Rappelons que la maladie de Lyme est endémique dans plusieurs Etats du Nord-Est des USA. Globalement, pendant cette période de 15 ans, le nombre de cas de maladie de Lyme a doublé, passant de 9.908 en 1992 à 19.931 en 2006. Cette augmentation reste limitée aux Etats où l'infection est endémique mais touche particulièrement les enfants. Des manifestations articulaires sont rapportées dans 30% des cas, sans variation significative dans le temps. Ces données soulignent l'importance des mesures prophylactiques et du traitement précoce de l'érythème chronique migrateur dans les zones d'endémie, particulièrement chez l'enfant âgé de 5 à 14 ans.



Détection de la tuberculose avant mise sous anti-TNF α

Les biothérapies anti-TNF α augmentent le risque de survenue d'une tuberculose et tout particulièrement de réactivation d'une tuberculose latente. Les données des registres français RATIO et du registre britannique BSRBR, présentées au congrès de l'EULAR 2008, montrent que le risque de tuberculose est 3 à 9 fois plus élevé chez les patients traités par un anticorps monoclonal anti-TNF α que chez les malades recevant le récepteur soluble du TNF α . Néanmoins, la détection d'une tuberculose est indispensable avant toute mise en route d'un anti-TNF α .

Si la détection d'une tuberculose maladie est facile, celle d'une tuberculose latente l'est beaucoup moins. Hormis la clinique et la radiographie thoracique, l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR-t) reste le test de référence de toutes les recommandations actuelles. Mais ce test est imparfait car sa négativité n'exclut pas une tuberculose latente et de très nombreux patients ayant une IDR-t supérieure à 5 mm n'ont pas de tuberculose latente. De grands espoirs ont donc été fondés sur les tests mesurant *in vitro* la sécrétion d'interféron- γ par les lymphocytes T et les monocytes stimulés par des antigènes dits spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (et absents du BCG) : le test Quantiféron et le test Elispot. Malgré un intérêt majeur pour ce sujet depuis au moins 2 ans, les publications restent peu nombreuses et l'intérêt pratique de ces tests n'est pas défini.

Des spécialistes londoniens ont récemment fait une mise au point sur le sujet⁽⁵⁾. Les études montrent une faible corrélation entre l'IDR-t et les tests *in vitro*. Cette disparité est difficile à analyser dans la mesure où il n'existe pas de *Gold Standard* de la tuberculose latente. Deux études semblent en faveur d'une corrélation plus forte entre les facteurs de risque de tuberculose et les tests *in vitro* en comparaison avec l'IDR-t. La positivité de l'IDR-t est influencée par la vaccination par le BCG et sa négativité par la corticothérapie. Il faut espérer que les tests de nouvelle génération, effectués avec des antigènes plus spécifiques de *M. tuberculosis*, permettent de meilleures performances. De plus, seules des études prospectives longitudinales pourraient établir l'utilité réelle des tests *in vitro*. Dans la pratique actuelle, un test *in vitro* ne peut pas remplacer l'IDR-t mais peut s'y ajouter dans certains cas, comme celui d'une IDR-t négative chez un sujet ayant un facteur de risque. Reste qu'un test *in vitro* négatif n'élimine pas une tuberculose latente.



Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), maladies auto-immunes et biothérapies

La LEMP est une maladie démyélinisante très rare (1 cas pour 200.000 sujets) du système nerveux central, survenant préférentiellement chez les sujets immunodéprimés et le plus

souvent mortelle. Elle est due à un polyomavirus appelé virus JC, qui est présent à l'état latent chez 80% des sujets adultes sains et dont la réactivation peut entraîner la destruction des oligodendrocytes producteurs de myéline. A la suite de la déclaration à la FDA, en décembre 2006, de 2 cas de LEMP survenus chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) traités par rituximab (RXT), un grand intérêt s'est porté sur cette infection et ses rapports avec les maladies et traitements en rhumatologie.

Calabrese et Molloy ont récemment fait une mise au point synthétique sur le sujet⁽⁶⁾, mise au point n'incluant pas le cas déclaré le 11 septembre 2008 par la FDA et la firme Genentech chez un patient traité par RTX pour une polyarthrite rhumatoïde. Plusieurs cas de LEMP ont été rapportés avec le natalizumab (Tysabri[®], anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4$, utilisé actuellement dans la sclérose en plaque), l'association étant établie avec certitude. Au moins 46 cas de LEMP ont été rapportés dans des maladies auto-immunes, les 2/3 survenant au cours du LES qui pourrait favoriser cette infection indépendamment des traitements immunosuppresseurs. Il faut noter qu'aucun cas certain de LEMP n'a été rapporté sous anti-TNF α . La surveillance post-marketing des nouvelles biothérapies sera essentielle et une certaine prudence s'impose dans l'utilisation du RTX au cours du LES. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Geirsson AJ, Statkevicius S, Vikingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 638-43.
2. Fursted K, Arpi M, Lindblad BE, et al. Broad-range PCR as a supplement to culture for detection of bacterial pathogens in patients with a clinically diagnosed spinal infection. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 772-7.
3. Fenollar F, Lévy PY, Raoult D. Usefulness of broad-range PCR for the diagnosis of osteoarticular infections. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 463-70.
4. Bacon RM, Kugeler KJ, Meads PS, CDC. Surveillance for Lyme disease - United States, 1992-2006. *MMWR Surveill Summ* 2008 (Oct 3); 57: 1-9.
5. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 147-52.
6. Calabrese LH, Molloy ES. Progressive multifocal leucoencephalopathy in the rheumatic diseases: assessing the risks of biological immunosuppressive therapies. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl III): iii64-65.

Pathologie dégénérative du rachis

MARC MARTY

Service de Rhumatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

L'année 2008 a apporté son lot de nouvelles connaissances sur la pathologie dégénérative du rachis. Notre choix s'est porté sur les travaux qui nous sont apparus les plus informatifs pour la pratique.

Lombalgie aiguë

Toujours définie par une durée de moins de 4 à 6 semaines, elle peut évoluer vers la chronicité. Il existe toujours un manque de consensus sur les facteurs prédictifs de passage de la lombalgie à la chronicité qui résulte d'une faible qualité méthodologique générale des études. Il est classiquement admis que 90% des épisodes de lombalgie aiguë guérissent en moins de 6 semaines. Henschke et coll.⁽¹⁾ ont montré dans une étude très bien conduite méthodologiquement que ce taux de guérison était bien inférieur à 90%. Dans une cohorte incidente de 973 patients souffrant de lombalgie aiguë depuis plus de 24 heures et moins de 2 semaines (sans radiculalgie ni lombalgie dans le mois précédent), les données de « guérison » sur une période de 12 mois ont été analysées par un modèle de survie et les facteurs pronostiques par un modèle de Cox. Le temps médian pour un retour aux activités de travail identiques à celles avant l'épisode douloureux (291 patients) était de 14 jours (IC95% : 11-17), le temps médian de « guérison » en terme d'incapacité fonctionnelle de 31 jours (IC95% : 25-37) et le temps médian de « guérison » en terme de douleur de 58 jours (IC95% : 53-63). Le temps médian de « guérison » totale s'élevait

à 59 jours (IC95% : 53-65). Six semaines après le début de l'épisode, la probabilité pour un malade d'être guéri était seulement de 39%. A un an, 72% des patients pouvaient être considérés comme guéris. Le modèle de Cox a mis en évidence 7 variables indépendantes associées à un mauvais pronostic sur le temps de guérison : âge élevé, intensité importante de la douleur, sensation de dépression ressentie par le patient, existence d'une compensation financière, espoir faible de guérir, nombre élevé de jour avec une activité réduite, durée longue de l'épisode actuel avant la consultation.

Hancock et coll.⁽²⁾ ont aussi étudié les facteurs de pronostic de guérison de patients souffrant de lombalgie aiguë. Trois facteurs étaient de mauvais pronostic à 3 mois : douleur initiale d'intensité supérieure à 7/10, épisode douloureux évoluant depuis 5 jours et antécédent de lombalgie. Les patients ne remplissant pas les 3 conditions avaient 3.5 fois plus de chance de guérir (HR : 3.5 ; IC95% : 1.8-7.0). Un score FABQ travail supérieur à 14 (témoignant d'importantes craintes de douleur déclenchée par les mouvements) et un score élevé explorant la tendance au catastrophisme étaient identifiés dans les analyses univariées comme facteurs de mauvais pronostic mais pas dans le modèle multivarié.

Myers et coll.⁽³⁾ ont confirmé dans une population de 444 patients présentant une lombalgie aiguë évoluant depuis moins de 21 jours que plus l'attente

d'une guérison est grande, plus grande est la probabilité de guérir.

Godges et coll.⁽⁴⁾ ont montré l'intérêt d'un traitement à visée cognitive sur l'évolution de la lombalgie chez 24 patients ayant des craintes importantes aux mouvements (évaluées par le questionnaire FABQ) et incapables de retourner au travail. La moitié des patients ont reçu un traitement standard (essentiellement de la rééducation à visée physique) et l'autre moitié le même traitement plus une éducation et des conseils spécifiques sur la gestion de la douleur et les intérêts des activités physiques. Le nombre de jours pour le retour au travail était significativement plus bas dans le groupe « éducation ».

Imagerie et pathologie rachidienne

Ash et coll.⁽⁵⁾ ont confirmé dans une étude randomisée le non intérêt sur l'évolution à 6 semaines d'une imagerie précoce par IRM chez 250 patients présentant une lombalgie aiguë (150 sans radiculalgie et 96 avec radiculalgie). De plus, les malades non informés des résultats de leur IRM avaient même à 6 semaines une meilleure fonction et surtout une meilleure perception de leur état de santé en général que les patients informés des résultats de l'exploration. Dans le cadre de l'évaluation des lombalgies chroniques invalidantes,

l'IRM permet d'évaluer les discopathies dégénératives. Les anomalies de signal des plateaux vertébraux visibles en IRM ont été réparties en trois types par Modic :

- **Modic I** : œdème osseux - hypersignal T1 et hypersignal T2,
- **Modic II** : conversion grasseuse - hypersignal T1 et T2,
- **Modic III** : involution fibreuse - hypოსignal T1 et T2.

Dans une revue systématique⁽⁶⁾ incluant 82 études, les auteurs confirment que les anomalies de signal des plateaux vertébraux sont plus fréquentes en cas de lombalgie ou de sciatique (médiane des incidences : 43%) que chez les sujets asymptomatiques (médiane des incidences : 6 %). Les mécanismes pathogéniques pouvant sous-tendre la survenue du signal Modic I ne sont pas formellement prouvés et sont nombreux : hypermobilité vertébrale, phénomène intrinsèque de dégradation discale et enfin hypothèse bactérienne. En effet, des travaux récents avaient suggéré une association entre la présence d'une hernie discale et la présence de *Propionibacterium acnes*. Des biopsies discales en conditions d'asepsie stricte ont été faites chez 24 patients présentant des images de types Modic I sur l'IRM. Toutes les cultures (en milieu aérobie et anaérobie) se sont révélées négatives⁽⁷⁾.

● ● ● ● ● Croyances des médecins et leur prescription d'arrêt de travail pour lombalgie

Les attitudes et croyances des soignants influencent très probablement leurs recommandations sur l'activité des patients lombalgiques. Les soignants ayant une croyance plus marquée pour le modèle biomédical conseilleraient plus souvent des restrictions d'activité et prescriraient plus d'arrêts de travail (AT). Tous AT de plus de 2 jours prescrits en 2005 par 83

médecins généralistes (MG) (74 % d'hommes, 39.5 heures de travail par semaine en moyenne, 17.8 ans de durée d'installation en moyenne) de l'île de Jersey ont été analysés⁽⁸⁾. Une analyse en régression multiple a étudié les relations entre les différentes caractéristiques des MG et la prescription. En 2005, ces 83 MG ont prescrit 4280 AT pour une lombalgie non spécifique, 7025 pour une maladie mentale commune et 7891 pour une maladie pulmonaire mineure. Les nombres d'AT prescrits pour les 3 affections sont corrélés entre eux chez les médecins, ce qui suggère que la prescription d'AT serait plutôt liée à des facteurs intrinsèques au médecin plutôt qu'à des croyances liées sur telle ou telle affection.

● ● ● ● ● Sciatique

La discectomie lombaire a montré son efficacité pour améliorer la douleur radiculaire pour la majorité des patients opérés de lombosciatique. Les résultats de l'étude menée sur 2 ans par Peul et coll.⁽⁹⁾ ont confirmé que la chirurgie précoce de la sciatique pour hernie discale n'apporte pas de bénéfice clinique supplémentaire par rapport au traitement médical prolongé avant chirurgie.

Cependant les données disponibles sur l'évolution des lombalgies après discectomie lombaire sont contradictoires. Parmi les 1244 patients présentant une lombo-radiculalgie persistante depuis plus de 6 semaines associée à une imagerie (IRM ou scanner) de hernie discale concordante et ayant accepté de participer à l'essai SPORT (partie sciatique), 501 ont participé à l'essai randomisé (245 assignés au traitement chirurgical et 256 au traitement médical) et 743 à la cohorte (521 ont choisi la chirurgie et 222 le traitement médical)⁽¹⁰⁾. Dans l'analyse considérée, 775 patients ont été opérés dans les 2 ans et 416 ont reçu un traitement médical. Des amélio-

rations plus importantes de la douleur radiculaire et lombaire ont été observées dans le groupe « chirurgie » par rapport au groupe « traitement médical » et le résultat se maintenait à 2 ans. Cette étude complémentaire des données de l'essai SPORT montre que la discectomie améliore plus la lombalgie que le traitement non chirurgical et que cette différence se maintient à 2 ans, et ce quelles que soient la localisation (latérale ou centrale) et la morphologie (protrusion, extrusion, exclusion) des hernies discales.

Les résultats à 4 ans de cette étude accordent toujours un léger bénéfice aux patients opérés par rapport à ceux non opérés⁽¹¹⁾.

● ● ● ● ● Canal lombaire étroit

L'année 2008 a été également marquée par la publication des résultats de l'essai SPORT dans le *New England Journal of Medicine*⁽¹²⁾. Parmi les 1091 patients ayant une symptomatologie de canal lombaire étroit, 289 ont participé à l'essai randomisé (138 assignés au traitement chirurgical et 151 au traitement médical) et 365 à la cohorte (219 ont choisi la chirurgie et 146 le traitement médical). Parmi les patients opérés, 89% ont eu une chirurgie de décompression simple et 11% une chirurgie de décompression associée à une arthrodèse non instrumentée (6%) ou instrumentée (5%). Dans l'essai randomisé, seulement 63% des patients assignés au traitement chirurgical ont été opérés dans les 12 mois suivant la randomisation et 42% des malades assignés au traitement médical ont été opérés sur la même période. Une amélioration cliniquement statistiquement significative de l'état clinique a été observée dans les 2 groupes. L'analyse en intention de traiter, conduite sur les patients dont le traitement a été assigné par randomisation, a mis en évidence une différence

statistiquement significative entre les 2 groupes de traitements sur la composante douleur du SF36 à 24 mois en faveur de la chirurgie. L'analyse prévue avant l'essai sur l'ensemble des patients, prenant en compte le

traitement effectivement reçu, ajustée sur les variables d'inclusion et le moment de la réalisation de la chirurgie, montrait également des résultats nettement en faveur de la chirurgie à tous les temps. Cette étude montre

l'intérêt du traitement chirurgical par rapport au traitement médical, malgré les nombreux biais qui peuvent lui être reprochés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care : inception cohort study. *BMJ* 2008 ; 337-a171-[doi](#) : 10.1136/bmj.a171.
- 2- Hancock MJ, Maher CG, Latimer J, Herbert RD, Mc Auley JH. Can rate of recovery be predicted in patients with acute low back pain ? Development of a clinical prediction rule. *Eur J Pain* 2008 ; [Doi](#) : 10.1016/j.ejpain.2008.03.007.
- 3- Myers SS, Phillips RS, Davis RB, et al. Patient expectations as predictors of outcome in patients with acute low back pain. *J Gen Intern Med* 2008 ; 23 : 148-53.
- 4- Godges JJ, Anger MA, Zimmerman G, Delitto A. Effects of education on return-to-work status for people with fear-avoidance beliefs and acute low back pain. *Phys Ther* 2008 ; 88 : 231-9.
- 5- Ash LM, Modic MT, Obuchowski NA, Brant-Zawadzki MN, Groof PN. Effects of diagnostic information, per se, on patient outcomes in acute radiculopathy and low back pain. *Am J Neuroradiol* 2008 ; 29 : 1098-103.
- 6- Janssen TS, Karppinen J, Sorensen JS, Niinimäki J, Leboeuf-Y de C. Vertebral endplate signal changes (Modic change) : a systematic literature review of prevalence and association with non specific low back pain. *Eur Spine J* 2008 ; 17 : 1407-22.
- 7- Wedderkopp N, Thomsen K, Manniche C, Kolmos HJ, Jensen TS, Leboeuf-Y de C. No evidence for presence of bacteria in Modic I changes. *Acta Radiol* 2008. *Epub Dec 3* : 1-6.
- 8- Watson PJ, Bowey J, Purcell-Jones, Gales T. General practitioner sickness absence certification for low back pain is not directly associated with beliefs about low back pain. *Eur J Pain* 2008 ; 12 : 314-20.
- 9- Peul WC. Prolonged conservative care versus early surgery in patients with sciatica caused by lumbar disc herniation : two year results of a randomised controlled trial. *BMJ* 2008 ; 336 : 1355-58.
- 10- Pearson AM, Blood EA, Frymoyer JW, et al. SPORT lumbar intervertebral disk herniation and back pain. Does treatment, location, or morphology matter ? *Spine* 2008 ; 33 : 428-35.
- 11- Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation. Four-year results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine* 2008 ; 33 : 2789-800.
- 12- Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical vs nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 794-810.

RÉFÉRENCES de l'article "Imagerie et épidémiologie" de la page 143

- 1- Chevalier X. Intra articular therapies for OA : targets of interest for intra-articular therapies and strategy to promote and increased efficacy. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 ; 16 (4) : S4.
- 2- Berenbaum F. New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis. *Review. Arthritis Res Ther* 2008 ; 10 Suppl 2 : S1. *Epub* 2008 Oct 17.
- 3- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, et coll. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II : OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Review. Osteoarthritis Cartilage* 2008 ; 16 : 137-62.
- 4- Englund M, Guermazi A, Gale D, Hunter DJ, Aliabadi P, Clancy M, Felson DT. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1108-15.
- 5- Madan-Sharma R, Kloppenburg M, Kornaat PR, Botha-Scheepers SA, Le Graverand MP, Bloem JL, Watt I. Do MRI features at baseline predict radiographic joint space narrowing in the medial compartment of the osteoarthritic knee 2 years later ? *Skeletal Radiol* 2008 ; 37 : 805-11.
- 6- Hernández-Molina G, Guermazi A, Niu J, Gale D, Goggins J, Amin S, Felson DT. Central bone marrow lesions in symptomatic knee osteoarthritis and their relationship to anterior cruciate ligament tears and cartilage loss. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 130-6.
- 7- Wluka AE, Hanna FS, Davies-Tuck M, et coll. Bone marrow lesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-aged women without knee pain over 2 years. *Ann Rheum Dis* : 2008 *Epub Jul* 14.
- 8- Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, English DR, Giles GG, Cicuttini FM. The natural history of bone marrow lesions in community based adults with no clinical knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* : *Epub* 2008 Aug 3.
- 9- Roemer FW, Guermazi A, Javadi MK, et coll. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss- the MOST study. A longitudinal multicenter study of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* : *Epub* 2008 Oct 1.
- 10- Pelletier JP. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 ; 16 (suppl 3) : S8-S13.
- 11- Roemer FW, Hunter DJ, Guermazi A. MRI-based semiquantitative assessment of subchondral bone marrow lesions in osteoarthritis research. *Osteoarthritis Cartilage* : *Epub* 2008 Oct 22.
- 12- Song IH, Althoff CE, Hermann KG, Scheel AK, et coll. Knee osteoarthritis efficacy of a new method of contrast-enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2007 May 14.
- 13- Song IH, Althoff CE, Hermann KG, Scheel AK, Knetsch T, Burmester GR, Backhaus M. Contrast-enhanced ultrasound in monitoring the efficacy of a bradykinin receptor 2 antagonist in painful knee osteoarthritis compared with MRI. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 75-83. *Epub* 2008 Mar 28.
- 14- Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ, Hensor EM, Emery P, Conaghan PG. Can ultrasonography improve on radiographic assessment in osteoarthritis of the hands ? A comparison between radiographic and ultrasonographic detected pathology. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1116-20. *Epub* 2007 Nov 23.
- 15- Keen HI, Lavie F, Wakefield RJ, D'Agostino MA, et coll. The development of a preliminary ultrasonographic scoring system for features of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 651-5. *Epub* 2007 Aug 17.
- 16- Heliö Le Graverand MP, Vignon EP, Brandt KD, et coll. Head-to-head comparison of the Lyon Schuss and fixed flexion radiographic techniques. Long-term reproducibility in normal knees and sensitivity to change in osteoarthritic knees. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1562-6.
- 17- Botha-Scheepers S, Dougados M, Ravaud P, Heliö Le Graverand MP, Watt I, Breedveld FC, Kloppenburg M. Effect of medial tibial plateau alignment on serial radiographs on the capacity to predict progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 ; 16 : 272-6.
- 18- Roux CH, Saraux A, Mazieres B, et coll. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population : predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. *KHOALA Osteoarthritis Group. Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1406-11.
- 19- Morvan J, Coste J, Roux CH, Euller-Ziegler L, Saraux A, Guillemin F. Prevalence in two-phase surveys : accuracy of screening procedure and corrected estimates. *Ann Epidemiol* 2008 ; 18 : 261-9.

Les acides hyaluroniques en 2008

DOMINIQUE BARON

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

Les acides hyaluroniques (AH) sont devenus un des traitements classiques en pratique rhumatologique. L'année 2008 a enrichi ce domaine de nombreuses études qui apportent leurs lots de surprises. L'abondante littérature existante concernait essentiellement la gonarthrose. Le sujet n'était pas épuisé puisque cette articulation a fait encore en 2008 l'objet de nouvelles publications. De plus, l'intérêt porté aux AH s'étend de plus en plus à d'autres sites arthrosiques tels que la hanche, l'épaule, la trapézo-métacarpienne, l'articulation talo-crurale et les articulaires inter-apophysaires postérieures.

Le genou

L'efficacité globale des AH dans la gonarthrose est maintenant reconnue. Mais certains AH sont-ils plus efficaces que les autres ? Les études comparatives restent exceptionnelles. Pourtant, les nombreux AH à notre disposition sur le marché possèdent des caractéristiques bien différentes. L'étude de Raman et coll., réalisée indépendamment de tout partenaire industriel, prospective (évaluation à 1.5, 3, 6 et 12 mois), contrôlée et randomisée en simple aveugle, a comparé chez 199 patients souffrant d'une gonarthrose symptomatique, 3 injections de Hylane GF-20 (Synvisc®) à 5 injections d'hyaluronate de sodium (Hyalgan®), les 2 AH d'origine aviaire à notre disposition⁽¹⁾. Dans le groupe Synvisc®, l'intensité moyenne de la douleur est passée de

6.7 à l'inclusion à 3.2 à la 6^{ème} semaine et à 3.7 au 12^{ème} mois. Dans le groupe Hyalgan®, les mêmes critères étaient de 6.6, 5.7 et 5.9. L'efficacité de Synvisc® apparaît statistiquement supérieure dès la 6^{ème} semaine et cette différence se maintient jusqu'à la fin de l'évaluation ($p = 0.01$).

Un étude prospective turque⁽²⁾ d'une durée de 6 mois a conclu à l'intérêt dans la gonarthrose de l'injection d'AH après débridement arthroscopique. Cette efficacité, plus importante sur la fonction que sur la douleur, n'est cependant significative qu'à court terme (6 semaines). Un autre travail de la même équipe⁽³⁾, mené de façon concomitante, n'a pas montré de différence entre AH de poids moléculaire élevé et AH de poids moléculaire plus faible.

Une investigation plus fondamentale⁽⁴⁾, reposant sur la réalisation d'une IRM avant, 6 et 12 mois après injections intra-articulaires d'AH, a permis d'objectiver à 1 an des modifications positives sur les zones de cartilage patellaire chondromalacique les plus atteintes. A noter toutefois l'absence de groupe contrôle.

La hanche

Comme le montrent les données recueillies ces dernières années, les résultats des injections d'AH dans la coxarthrose sont relativement

décevants. Les quelques travaux cependant consacrés à cette articulation ne permettent pas de conclure de façon définitive à l'intérêt ou non des injections d'AH dans cette localisation. De fait, les nouvelles études randomisées contrôlées fournissent des conclusions à nouveau plutôt négatives. Le Hylane GF-20 (Synvisc®), administré en 3 injections, s'est avéré modérément (40% de réponses positives) efficace, tout comme l'Osténil® auquel il était comparé⁽⁵⁾.

Le NASHA (Durolane®, 1 injection, 3 cc) a été comparé à 1 infiltration de dérivé cortisonique ou de placebo et au traitement médical classique⁽⁶⁾. Sur la douleur, l'amélioration la plus significative a été observée dans le groupe corticoïde pendant les 8 premières semaines. L'analyse des résultats ne montre pas de différence en terme d'efficacité entre les groupes NASHA, placebo et traitement médical. L'inclusion dans cet essai de coxarthroses radiologiquement évoluées pourrait expliquer ces conclusions négatives.

Dans une étude rétrospective menée par Rennesson-Rey et coll.⁽⁷⁾, la présence d'un épanchement articulaire de la hanche n'a pas modifié la réponse clinique à l'AH.

Conrozier⁽⁸⁾ et coll. ont évalué, dans la pratique clinique quotidienne, l'efficacité et la tolérance d'1 seule injection intra-articulaire de NASHA chez des patients souffrant d'une coxarthrose. La mesure de l'efficacité reposait, entre autres, sur

la réponse aux critères minimum pouvant être considérés comme traduisant une amélioration cliniquement suffisante (OMERACT-OARSI). Le traitement a été bien toléré. Cependant une augmentation transitoire de la douleur est survenue chez 15 des 28 patients évaluables au cours de la 1ère semaine après l'injection.

L'épaule

Bien que rare, l'omarthrose primitive ou, le plus souvent, secondaire à une rupture de la coiffe des rotateurs, pose parfois des problèmes thérapeutiques. Les nombreuses études déjà publiées de l'efficacité des AH dans cette indication fournissent des résultats disparates.

Un travail très intéressant de Blaine et coll.⁽⁹⁾, tant par le nombre de patients que par la maquette de l'étude, compare l'efficacité de 5 injections de hyaluronate de sodium (Hyalgan®) et d'un placebo chez 660 patients présentant une épaule douloureuse depuis plus de 6 mois malgré un traitement médical comprenant une infiltration cortisonique. Le protocole prévoyait chez tous les malades 5 injections intra-articulaires réalisées à une semaine d'intervalle sans contrôle scopique. La randomisation a permis la constitution de 3 groupes : 5 injections de Hyalgan®, 3 injections de Hyalgan® suivies de 2 injections de placebo ; 5 injections de placebo. En l'absence de problème de tolérance, l'analyse des données révèle une réduction significative de la douleur dans les 2 groupes AH (3 ou 5 injections) à 2, 3 et 6 mois, uniquement dans le sous-groupe des omarthroses, qu'elle soit primitive ou secondaire à une rupture de la coiffe. En revanche, il n'apparaît pas de différence significative entre l'AH et le placebo chez les sujets non arthrosiques. Cet essai montre donc l'intérêt des injections d'AH dans l'omar-

throse avec ou sans rupture de la coiffe des rotateurs.

Les résultats prometteurs d'une autre étude⁽¹⁰⁾ permettent d'envisager l'intérêt potentiel des injections d'AH dans l'arthrose acromio-claviculaire.

La trapezo-métacarpienne

Le nombre élevé de publications consacrées aux injections d'AH dans la rhizarthrose est légitime et compréhensible, puisqu'il s'agit de l'arthrose la plus fréquente du membre supérieur, qu'elle est souvent handicapante et que les traitements proposés restent peu convaincants.

La récente évaluation⁽¹¹⁾ chez 60 patients de l'efficacité de 2 injections non radioguidées d'Hylane GF-20 (Synvisc® 1 cc), versus 2 injections de corticoïdes ou de placebo, vient un peu ternir les résultats optimistes d'études antérieures. Les patients des 3 groupes ont été améliorés à 1 mois (les corticoïdes ayant la meilleure efficacité !). A 3 puis 6 mois, l'efficacité de l'AH était légèrement supérieure, mais non significativement différente de celle des 2 autres thérapeutiques, tant sur la douleur que sur la force musculaire. Aucun effet secondaire n'a été à déplorer.

La cheville

Les publications concernent essentiellement l'arthrose talo-crurale. Cette arthrose, apparaissant dans les suites de traumatismes, peut devenir d'autant plus invalidante que le traitement médical est frustrant et l'arthroplastie peu satisfaisante, d'où l'intérêt d'un traitement alternatif. Les études prévalentes sont plutôt prometteuses.

En 2008, en dehors d'une étude turque négative, les travaux ne dérogent pas à cette tendance.

Dans une étude hollandaise⁽¹²⁾, 53% des patients atteints d'une arthrose talo-crurale modérée ont répondu favorablement (diminution d'au moins 50% de la douleur sur EVA) à 1 ou 2 injections non radioguidées d'Hylane GF-20 (Synvisc®) à 3 et 6 mois. Le pourcentage de répondants après 1 seule injection atteignait 70% à 6 mois. Une réaction douloureuse modérée au point d'injection a été notée dans 31% des cas.

Un travail de Cohen et coll.⁽¹³⁾ apporte une nouvelle pierre à l'édifice en confirmant l'efficacité significative de l'AH après comparaison de 5 injections de hyaluronate de sodium (Hyalgan®) ou de placebo.

En revanche, une récente étude randomisée turque⁽¹⁴⁾ s'avère négative. Elle a comparé 2 groupes de patients traités soit par 3 injections d'AH, soit par rééducation. Au terme d'un suivi de 12 mois, une amélioration comparable des scores fonctionnels a été observée dans les 2 groupes. Le double aveugle n'était bien sûr pas respecté. La tolérance des injections d'hyaluronate de sodium a été considérée comme bonne, malgré l'absence de contrôle scopique.

Arthrose intérapophysaire postérieure

Les travaux testant l'efficacité sur la douleur des injections d'AH dans les articulations inter-apophysaires postérieures se montrent en règle négatifs. L'étude pilote (injection bilatérale sous contrôle radiographique) réalisée sur un faible échantillon (13 patients) par Cleary et coll.⁽¹⁵⁾ confirme cette inefficacité.

● ● ● ● ● Commentaires

Bien que les résultats en soient parfois décevants, la viscosupplémentation possède actuellement une place au titre d'Anti-Arthrosique Symptomatique d'Action Lente (AASAL) parmi les recommandations internationales du traitement non seulement de la gonarthrose, mais aussi de la coxarthrose, et plus récemment de l'arthrose digitale, malgré un niveau de preuve modéré.

Pourtant les résultats concernant la coxarthrose sont peu probants. Faut-il en conclure que l'AH ne doit pas être utilisé dans cette articulation ? Il est peut-être un peu tôt pour condamner définitivement les injections d'AH dans cette situation même si, contrairement à d'autres articulations, il existe une vraie réussite du remplacement prothétique.

En reprenant le concept de "visco-induction", l'AH sécrété par le tissu synovial, dans les conditions physiologiques, permet la lubrification de

l'articulation. Lors d'arthropathies dégénératives, le cartilage n'est plus tout à fait normal, l'AH perd ses qualités rhéologiques. La "viscosupplémentation" ou "visco-induction" permet de remplacer un AH de mauvaise qualité par un AH supposé de meilleure qualité. L'action thérapeutique de l'AH est telle que ces termes ne semblent pas convenir. En effet, les AH devraient alors :

- restaurer les constantes rhéologiques du liquide synovial ;
- promouvoir la synthèse d'AH de poids moléculaire plus important ;
- améliorer la mobilité et la fonction articulaire ;
- exercer une action antalgique.

Or, ils ne répondent pas à toutes ces qualités puisque, en quelques jours au maximum, ils disparaissent de l'articulation. Pour expliquer leur efficacité est évoquée, outre leur action antalgique sur les récepteurs de la douleur à la surface du tissu synovial, l'hypothèse d'une action de pansement.

Dans ces conditions, il pourrait être tentant d'utiliser une quantité plus importante d'AH au niveau de la hanche

dont la partie fonctionnelle se situe à la partie supérieure de l'articulation. En effet, un effet pansement ne peut opérer que si la quantité injectée d'AH est suffisante pour baigner le cartilage, ce qui n'est pas le cas de 2 ou 3 millilitres. Pour le genou, il semble que l'arthrose fémoro-patellaire soit moins sensible aux injections AH que l'arthrose fémoro-tibiale. Ces 2 points restent à vérifier dans les années à venir.

Pour l'arthrose talo-crurale, les injections d'AH paraissent prometteuses, malgré la faiblesse relative des effectifs inclus dans les essais réalisés. L'efficacité de 3 à 5 injections d'AH est de l'ordre de 55%.

Il semble en être de même pour la rhizarthrose et l'omarthrose, qu'elle soit primitive ou secondaire à une rupture de la coiffe.

Enfin, tous les travaux réalisés en 2008 confirment une meilleure efficacité dans les formes radiologiquement modérées. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. Efficacy of Hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee - A prospective randomized clinical trial. *Knee* 2008 ; 15 : 318-24.
- 2- Heybeli N, Doral MN, Atay OA, Leblebicioğlu G, Uzümçügil A. Intra-articular sodium hyaluronate injection after arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008 ; 42 (2) : 221-7.
- 3- Magarelli N, Palmieri D, Ottaviano L, et coll. Evaluation of magnetic resonance signal modification induced by hyaluronic acid therapy in chondromalacia patellae : a preliminary study. *J Biol Reg Homeost Agents* 2008 ; 22 (4) : 247-52.
- 4- Atay T, Aslan A, Baydar ML, Ceylan B, Baykal B, Kirdemir V. The efficacy of low and high molecular weight hyaluronic acid application after arthroscopic debridement in patients with osteoarthritis of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008 ; 42 (2) : 228-33.
- 5- Richette P, Conrozier T, Euller-Ziegler L, et coll. Effect of hyaluronic acid in symptomatic knee osteoarthritis : a multicentric, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (suppl II) : 393.
- 6- Atchia JJ, Reed M, Kane D, Isaacs JD, Birrell FN. Efficacy of a simple ultrasound guided injection in hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (suppl II) : Abst PO-0150.
- 7- Rennesson-Rey B, Rat AC, Chary-Valckenaere I, et al. Does joint effusion influence the clinical response to a single Hylan GF-20 injection for hip osteoarthritis ? *Joint Bone Spine* 2008 ; 75 : 182-8.
- 8- Conrozier T, Couris CM, Mathieu P, et coll. Safety, efficacy and predictive factors of efficacy of a single intra-articular injection of non-animal-stabilized-hyaluronic acid in the hip joint : results of standardized follow-up of patients treated for hip osteoarthritis in daily practice. *Arch Orthop Trauma Surg* : 2008 Epub Nov 15.
- 9- Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et coll. Treatment of persistent shoulder pain with sodium Hyaluronate : a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2008 ; 90 : 970-9.
- 10- Petrella RJ. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the shoulder. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (suppl II) : 392.
- 11- Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, Lipton CB, Strauch RJ, Rosenwasser MP. Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis : a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *JHS* 2008 ; 33A : 40-8.
- 12- Witteween AG, Giannini S, Guido G, et coll. Prospective study of the safety and efficacy of Hylan GF-20 (Synvisc®) in patients with symptomatic ankle osteoarthritis. *Foot Ankle Surg* 2008 ; 14 (3) : 145-52.
- 13- Cohen MM, Altman RD, Hollstrom R, Hollstrom C, Sun C, Gipson B. Safety and efficacy of intraarticular sodium hyaluronate (hyalgan) in a randomized, double-blinded study for osteoarthritis of the ankle. *Foot Ankle Int* 2008 ; 29 : 657-63.
- 14- Karatosun V, Unver B, Ozden A, Ozay Z, Gunal I. Intra-articular hyaluronic acid compared to exercise therapy in osteoarthritis of the ankle. A prospective randomized trial with long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 288-94.
- 15- Cleary M, Keating C, Poyton AR. Viscosupplementation in lumbar facet joint arthropathy : a pilot study. *J Spinal Disord Tech* 2008 ; 21 : 29-32.

Douleur

ERIC THOMAS

Service de Rhumatologie (Pr F Blotman) Montpellier



Plus de douleurs osteo-articulaires chez les diabetiques ?

L'association entre pathologie tendineuse et capsulaire de l'épaule et diabète sucré est bien connue. Est également évoquée une diminution du seuil de perception de la douleur chez le diabétique. Cependant, la relation entre douleurs musculo-squelettiques chroniques et diabète sucré n'a pas été spécifiquement étudiée.

L'étude HUNT⁽¹⁾, réalisée en Norvège entre 1995 et 1997 chez 64 785 femmes et hommes âgés de plus de 20 ans, dont 1940 atteints d'un diabète sucré connu, repose sur 2 questionnaires sur les symptômes musculo-squelettiques ressentis dans l'année précédente et un bilan biologique à jeûn.

L'analyse par régression logistique multiple estimant les odd ratios de prévalence pour chacun des items objective une association significative entre diabète sucré et douleurs musculo-squelettiques, notamment diffuses. L'analyse multivariée, ajustée pour la glycémie, l'index de masse corporelle, l'âge, le sexe et l'activité physique, révèle une fréquence plus élevée des douleurs diffuses chez les sujets diabétiques âgés de moins de 60 ans (OR = 1.6 ; IC95% = 1.2-2.2).

Cette étude confirme donc l'impression clinique des rhumatologues, à savoir que les diabétiques souffrent plus de douleurs musculo-squelettiques diffuses que les sujets non diabétiques. Le traitement de ces algies est particulièrement difficile dans un contexte de seuil douloureux diminué et de contre-indication relative aux infiltrations de corticoïdes et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.



Un bon sommeil favorise la résolution des douleurs chroniques diffuses

Il est bien connu qu'un mauvais sommeil favorise l'émergence de douleurs diffuses. Le contraire n'a pas été souvent rapporté dans la littérature. L'étude de population prospective présentée par Davies et coll.⁽²⁾ visait à montrer une relation entre un sommeil de bonne qualité et réparateur et la résolution des douleurs diffuses et l'indépendance de cette relation de facteurs psychologiques confondants.

Un questionnaire de douleur remis au début de l'étude a permis de répertorier les douloureux chroniques. Ce questionnaire contenait encore des questions sur le statut psychologique des personnes interrogées. Le sommeil a été évalué par l'ESPS (Estimation of Sleep Problems Scale), échelle qui mesure la vitesse d'endormissement, sa maintenance, les réveils précoces et sa fonction réparatrice. Les sujets ont été suivis pendant 15 mois, terme d'une nouvelle évaluation.

Au total, 679 (75%) des 1061 personnes ayant initialement rapporté des douleurs diffuses chroniques ont répondu au questionnaire au 15^{ème} mois. A ce stade du suivi, 44% des sujets ne satisfaisaient plus aux critères de douloureux chroniques. L'analyse univariée a révélé qu'un endormissement rapide, l'absence de réveil précoce et le caractère réparateur du sommeil étaient associés à la disparition du syndrome douloureux chronique. Après correction pour les facteurs psycho-sociaux associés, seul le sommeil réparateur paraissait jouer un rôle significatif dans la résolution des douleurs.

En conclusion, le rôle du sommeil dans la pérennisation des douleurs chroniques est maintenant établi. Cette notion était bien connue pour la fibromyalgie, mais paraît pouvoir être étendue à d'autres syndromes douloureux chroniques.



La douleur musculaire induite expérimentalement

diminue le contrôle nociceptif inhibiteur descendant

Il existe un système inhibiteur de la nociception qui fonctionne non seulement à l'étage segmentaire mais aussi au niveau central (cortex, thalamus, substance grise péri-aqueducule). L'application de stimuli nociceptifs conduit normalement à une activation de contrôles inhibiteurs nociceptifs diffus (DNIC). Au contraire, dans les douleurs chroniques musculo-squelettiques, l'équilibre entre la facilitation et l'inhibition supra-spinale de la douleur est en faveur d'une diminution des phénomènes inhibiteurs.

Dans leur étude expérimentale humaine, Arendt-Nielsen et coll.⁽³⁾ ont comparé d'une part les DNIC évoqués par des stimuli nociceptifs séparés (solution salée hypertonique ou application de froid) ou associés, d'autre part les différences de comportement neurophysiologique à ces stimuli en fonction du sexe. L'étude effectuée chez 10 hommes et 10 femmes appariés pour l'âge comprenait 2 sessions d'expérimentation : dans la 1ère, les stimuli nociceptifs ont été appliqués séparément alors que, dans la seconde, ils ont été associés. Dans les 2

cas, le niveau du seuil douloureux à la pression a été mesuré au niveau du genou, avant, pendant et après induction du DNIC par le stimulus nociceptif.

Le stimulus nociceptif froid induit, dans les 2 sexes, mais de façon plus importante chez les hommes, une augmentation du seuil douloureux à la pression du genou. Le stimulus de la solution salée hypertonique suscite une réponse du même type chez les hommes, mais pas chez les femmes. L'application concomitante des 2 stimuli entraîne une élévation moindre du seuil douloureux que chaque stimulus appliqué séparément. En conclusion, cette étude montre, pour la 1ère fois, que l'application concomitante de plusieurs stimuli nociceptifs induit une diminution du rétro-contrôle inhibiteur de la douleur. Ces résultats permettent de comprendre pourquoi les syndromes douloureux diffus, fréquemment rencontrés en Rhumatologie, ont tendance à évoluer de façon chronique. Les différences de réponse entre hommes et femmes expliquent probablement la nette prédominance du sexe féminin dans nos consultations de douloureux chroniques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1 Hoff OM, Midthjell K, Zwart JA, Hagen K. The association between diabetes mellitus, glucose, and chronic musculoskeletal complaints. Results from the Nord-Trøndelag Health Study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008 ; 9 : 160.
- 2 Davies KA, Mac Farlane GJ, Nicholl BJ, Dickens C, Morriss R, Ray D, Macbeth J. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain : results from the EPIFUND study. *Rheumatology* 2008 ; 47 : 1809-13.
- 3 Nielsen-Arendt L, Sluka KA, Nie HL. Experimental muscle pain impairs descending inhibition. *Pain* 2008 ; 140 : 465-71.

Quoi de neuf en l'an « neuf » 2009 ?

PIERRE KHALIFA

Paris



Du nouveau dans le traitement ?

■ La FDA approuve le milnacipran (savella®)

Le milnacipran, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, a été approuvé le 14 janvier 2009, par la FDA, dans le traitement de la fibromyalgie, une maladie qui affecterait 6 millions de personnes aux USA.

L'efficacité et la sécurité d'emploi du milnacipran ont été établies dans 2 études pivotales récemment publiées qui ont inclus plus de 2000 patients. Ces 2 études randomisées contre placebo, sur 6 mois pour la première, 3 mois pour la seconde, ont démontré l'efficacité du milnacipran (à des doses de 100 et de 200 mg/jour) tant sur la douleur (en EVA) que sur la perception du patient (« Patient Global Assessment ») ou les performances fonctionnelles (« Short Form-36 Physical Component Summary »).

Le milnacipran est contre-indiqué en cas de traitement concomitant par les IMAO ou d'autres traitements sérotoninergiques incluant les triptans et le tramadol, en cas de glaucome à angle fermé et d'obstacle à l'évacuation vésicale. Il doit être évité en cas d'hépatopathie liée à un alcoolisme ou à une hépatite (surveillance des transaminases).

Sa tolérance est bonne. Parmi ses effets secondaires les plus fréquents : nausées, vomissements ; constipation ; bouffées de chaleur ; hyperhydrose ; sensation de bouche sèche ; élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (à surveiller en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque).

Ce traitement commercialisé comme antidépresseur par les Laboratoires Pierre Fabre sous le nom d'Ixel® (comprimés à 25 et 50 mg) est en attente d'une AMM en Europe.

■ Efficacité et tolérance de la duloxétine : résultats à long terme

Cette étude⁽¹⁾ rapporte les résultats de la prise en charge à long terme de la fibromyalgie par la duloxétine, à partir de l'extension sur 6 mois de 2 études de 6 mois, randomisées en double aveugle contre placebo. Dans l'étude 1, les patients ont reçu de la duloxétine (120 mg/jour) après 28 semaines de placebo ou ont poursuivi la duloxétine (60 ou 120 mg/jour). Dans l'étude 2, les malades ont reçu de la duloxétine (60 mg/jour) après 27 semaines de placebo, ou ont poursuivi la duloxétine (60 ou 120 mg/jour).

La tolérance et la sécurité d'emploi ont été évaluées. Le critère principal d'efficacité était le score BPI (« Brief Pain Inventory average pain severity score »). Le pourcentage de patients inclus ayant complété la phase d'extension était de 56% (156/278) dans l'étude 1 et de 69% (140/204) dans l'étude 2. Le nombre d'arrêts de traitement pour effets secondaires a été plus important dans les groupes de patients « switchés » du placebo à la duloxétine : 25% dans l'étude 1 ; 19% dans l'étude 2. Il en est de même pour le taux d'effets secondaires : 82% dans l'étude 1 ; 77% dans l'étude 2. Nausées et bouche sèche ont été les effets secondaires le plus souvent signalés. Aucune variation significative de la pression artérielle n'a été rapportée dans les différents groupes, alors qu'une variation significative de la fréquence cardiaque a été notée dans le groupe placebo/duloxétine 120 mg de l'étude 1 (3.7 [SD = 11.2] ; $p < 0.01$) et le groupe placebo/duloxétine 60 mg de l'étude 2 (4.8 [SD = 10.2] ; $p < 0.001$).

Une (modeste) amélioration du score BPI a été observée dans les groupes traités.

■ L'amitriptyline dans la fibromyalgie : résultats décevants d'une méta-analyse

Cette méta-analyse⁽²⁾ inclut 10 essais randomisés contrôlés (RCTs) comparant l'amitriptyline au placebo dans la fibromyalgie.

L'amitriptyline à la dose de 25 mg/jour (dans 6 RCTs) s'est montrée supérieure au placebo, après 6-8 semaines de traitement, mais non à 12 semaines. L'amitriptyline à la dose de 50 mg/jour (dans 4 RCTs) n'a pas démontré d'effet significatif versus placebo.

Pour ses auteurs, cette méta-analyse n'apporte pas d'argument pour traiter la fibromyalgie par l'amitriptyline à dose supérieure à 25 mg/jour et pour une durée supérieure à 8 semaines.

■ Intérêt des antidépresseurs dans la fibromyalgie : résultats d'une méta-analyse

Cette autre méta-analyse⁽³⁾ regroupe 18 RCTs publiés avant août 2008 pour déterminer l'efficacité des antidépresseurs tricycliques (TCAs), des inhibiteurs sélectifs de la recapture

de la sérotonine (IRS), des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) dans le traitement de la fibromyalgie. Ces essais ont analysé 1427 patients, traités pendant une durée médiane de 8 semaines (de 4 à 28 semaines).

Une forte corrélation a été notée entre prise d'un antidépresseur et réduction de la douleur (- 0.43 ; IC95% = - 0.55 à - 0.30), de la fatigue (- 0.13 ; IC95% = - 0.26 à - 0.01), de l'humeur dépressive (- 0.26 ; IC95% = - 0.39 à - 0.12), des troubles du sommeil (- 0.32 ; IC95% = - 0.46 à - 0.18) et l'amélioration de la qualité de vie sur l'HRQOL (- 0.31 ; IC95% = - 0.42 à - 0.20). Les antidépresseurs améliorent significativement la douleur, la dépression, la fatigue, les troubles du sommeil et la qualité de vie des patients fibromyalgiques. L'effet-taille de la réduction de la douleur était important avec les TCAs (-1.64 ; IC95% = - 2.57 à - 0.71), moyen avec les IMAO (- 0.54 ; IC95% = - 1.02 à - 0.07) et faible avec les IRS (- 0.39 ; IC95% = - 0.77 à - 0.01) et les IRSN (- 0.36 ; IC95% = - 0.46 à - 0.25).

■ Intérêt des traitements combinés : résultats d'une méta-analyse

Ces mêmes auteurs⁽⁴⁾ ont réalisé une méta-analyse des 9 (sur 14) RCTs, revues et recommandations publiés jusqu'en décembre 2007 pour déterminer l'efficacité chez les patients fibromyalgiques des traitements combinés, comprenant au moins un traitement éducatif ou une psychothérapie et un traitement physique. Ces essais ont analysé 1119 patients, traités pendant une durée médiane de 24 mois.

A la fin immédiate du traitement, le traitement combiné était fortement corrélé à la réduction de la douleur (- 0.37 ; IC 95% = - 0.62 à - 0.13), de la fatigue (- 0.85 ; IC95% = -1.50 à - 0.20) et de l'humeur dépressive (- 0.67 ; IC95% = - 1.08 à - 0.26), à l'amélioration de la qualité de vie sur l'HRQOL (- 0.59 ; IC95% = - 0.90 à - 0.27), à l'auto-contrôle de la douleur (+ 0.54 ; IC95% = 0.26 à 0.82) et à la forme physique (+ 0.30 ; IC95% = 0.02 à 0.57).

A long terme, par contre, aucune efficacité significative n'a été constatée sur la douleur, la fatigue, les troubles du sommeil, l'humeur dépressive, la qualité de vie sur l'HRQOL ou l'auto-contrôle de la douleur. En revanche, il a été noté un fort effet positif sur la forme physique à long terme après un suivi médian de 7 mois (+ 0.30 ; IC95% = 0.09 à 0.51).

Les auteurs en concluent que si le traitement combiné a une efficacité indiscutable sur les principaux symptômes de la fibromyalgie à court terme, il reste à proposer des stratégies pour maintenir ces bénéfices à plus long terme.

■ L'oxybate de sodium : une nouvelle option thérapeutique ?

Dans une récente étude randomisée contre placebo⁽⁵⁾, 188 patients fibromyalgiques ont reçu 4.5 ou 6 g d'oxybate de

sodium ou un placebo pendant 8 semaines.

Une amélioration significative du score POV ("primary outcome variable"), score composite de 3 mesures – l'auto-évaluation de sa douleur par le patient en EVA, le FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire score) et le PGI-C (Patient Global Impression of Change (PGI-C) , une amélioration de la qualité du sommeil (sur le Jenkins Scale for Sleep) et de la qualité de vie ont été observées dans les 2 groupes traités par l'oxybate de sodium. L'oxybate de sodium était bien toléré même si des nausées (chez moins de 28% des patients) et des vertiges (chez moins de 18% des malades), le plus souvent transitoires, ont été observés.

● ● ● ● ● Quoi de neuf dans la pathogénie ?

■ Les perturbations des circuits fronto-limbiques ?

L'analyse des modifications structurales observées en IRM chez 14 femmes affectées d'un syndrome douloureux chronique et 25 femmes témoins appariées pour l'âge montre une réduction significative de la matière grise du cortex préfrontal, cingulaire et insulaire chez les malades comparées aux témoins, confirmant les résultats observés chez des patients fibromyalgiques ou lombalgiques chroniques⁽⁶⁾.

Ces régions seraient impliquées dans la modulation des expériences douloureuses subjectives. Les modifications structurales des circuits fronto-limbiques seraient un marqueur objectif de ces syndromes douloureux, susceptibles d'intervenir dans leur pathogénie.

■ Les fluctuations chronobiologiques des cytokines plasmatiques ?

Au cours d'une étude⁽⁷⁾ de l'évolution nyctémérale (sur 24 heures) des taux plasmatiques de cytokines chez des patients fibromyalgiques et des contrôles sains appariés pour l'âge, les auteurs ont constaté un taux uniformément bas des taux de cytokines avec quelques « bursts » de sécrétion, notamment lors des prélèvements. Les patients fibromyalgiques avaient une tendance à l'augmentation du taux nocturne d'IL-10, cytokine anti-inflammatoire, par rapport aux contrôles, et une baisse du rapport IL-10/IL-1 β , de l'IL-8 et du TNF- α (toutes ces cytokines étant pro-inflammatoires).

Togo et coll. interprètent ces résultats comme une perturbation de la balance normale, favorisant les cytokines pro-inflammatoires chez les sujets contrôles, la cytokine anti-inflammatoire dans la fibromyalgie. Fait intéressant, un taux élevé d'IL-10 est associé à un sommeil perturbé, un phénomène fréquent chez les patients fibromyalgiques.

■ Un déficit de la sécrétion endogène de cortisol ?

L'adynamie est un signe fonctionnel fréquent de la fibromyalgie. C'est sur cette base que repose la publication de Izquierdo Alvarez et coll. Ces auteurs⁽⁸⁾ ont dosé la cortisolurie des 24 heures chez 47 femmes fibromyalgiques âgées de 29 à 64 ans (53 ans en moyenne) et l'ont comparée à celle observée chez 58 volontaires saines appariées pour l'âge.

La cortisolurie moyenne était significativement plus basse chez les patientes fibromyalgiques que chez les sujets contrôles : $65.40 \pm 27.10 \mu\text{g/l}$ versus $90.83 \pm 38.17 \mu\text{g/l}$ ($p < 0.001$).

Cette étude confirme que les patients fibromyalgiques pourraient avoir une baisse de la sécrétion de cortisol endogène par déficit de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

■ Troubles de la personnalité et désordres psychiatriques dans la fibromyalgie

Cette publication d'une équipe lilloise⁽⁹⁾ a analysé les désordres psychiatriques (DSM-IV axe I) et les troubles de la personnalité (DSM-IV axe II) observés chez 30 patients fibromyalgiques à l'aide du Mini International Neuropsychiatric Interview et du Structured Clinical Interview pour le DSM-IV.

A été observée une forte prévalence de désordres du DSM-IV axe I (dont 63.3% pour le diagnostic de dépression et de

troubles anxieux) et DSM-IV axe II (46%) : personnalité obsessionnelle-compulsive (30%), « borderline » (16.7%) ou dépressive (16.7%).

Ces résultats confirment l'importance des comorbidités psychiatriques dans la fibromyalgie, qu'il est important de prendre en compte dans la relation médecin-malade et dans la prise en charge neuropsychique de ces patients.

■ Une fréquence accrue d'hystérectomies chez les patientes fibromyalgiques ?

Une ménopause précoce et une hystérectomie pourraient être des facteurs susceptibles de provoquer la survenue d'une fibromyalgie.

Telle est la conclusion d'un travail turc⁽¹⁰⁾ qui a comparé 115 femmes ménopausées fibromyalgiques (âge moyen = 54.6 ± 7.6 ans) et 67 femmes souffrant de polyarthrite rhumatoïde (âge moyen = 55.5 ± 9 ans). La survenue d'une ménopause précoce (avant 45 ans) et un antécédent d'hystérectomie étaient significativement plus fréquents chez les patientes fibromyalgiques que chez les malades affectées d'une arthrite rhumatoïde : respectivement 38.3% vs 13.4% ($p = 0.001$) et 16.5% vs 6% ($p = 0.039$). ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Mease PJ, Russell IJ, Kajdasz DK, et al. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Duloxetine in the Treatment of Fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* : 2009 Epub Jan 17.
- 2- Nishishinya B, Urrutia G, Walitt B, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia : a systematic review of its efficacy. *Rheumatol* 2008 ; 47 (12) : 1741-6.
- 3- Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants : a meta-analysis. *JAMA* 2009 ; 301 (2) : 198-209.
- 4- Häuser W, Bernardy K, Arnold B, et al. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome : A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 (2) : 216-24.
- 5- Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE, et al. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome : A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008 ; 60 (1) : 299-309.
- 6- Valet M, Gundel H, Sprenger T, et al. Patients With Pain Disorder Show Gray-Matter Loss in Pain-Processing Structures : A Voxel-Based Morphometric Study. *Psychosom Med* 2009 ; 71 (1) : 49-56. 2008 Epub Dec 10.
- 7- Togo F, Natelson BH, Adler GK, et al. Plasma Cytokine Fluctuations Over Time in Healthy Controls and Patients with Fibromyalgia. *Exp Biol Med* 2009 ; 234 (2) : 232-40. Epub 2008 Dec 8.
- 8- Izquierdo Alvarez S, Bocos Terraz JP, Bancalero Flores JL, et al. Is there an association between fibromyalgia and below-normal levels of urinary cortisol ? *BMC Res Notes* 2008 ; 1 (1) : 134.
- 9- Rose S, Cottencin O, Chouraki V, et al. Study on personality and psychiatric disorder in fibromyalgia. *Presse Med* : Epub 2009 Jan 22.
- 10- Pamuk ON, Dönmez S, Cakir N. Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients : a comparative study. *Clin Rheumatol* : Epub 2009 Jan 24.

Médecine du sport

PATRICK LE GOUX

Rhumatologue-Médecin du Sport, Hôpital Ambroise Paré,
Boulogne ; Consultant à l'INSEP

Les tendinopathies de type mécanique et leur prise en charge thérapeutique ont certainement marqué l'actualité en médecine du sport en 2008 et seront probablement encore en vedette dans les années à venir.

Actualités thérapeutiques

De nouveaux traitements, dont certains utilisés encore à titre totalement expérimental, sont venus enrichir la panoplie thérapeutique déjà connue. En dehors de l'épaule pour laquelle la pathologie abarticulaire regroupe plusieurs entités de différente nature conduisant à des traitements relativement ciblés, d'autres localisations comme le coude (épicondylalgie téno- périostée), le genou (tendinopathie rotulienne) ou encore l'arrière-pied (tendinopathie calcanéenne, aponévrosite plantaire) ont pu bénéficier de nouvelles approches thérapeutiques^(1, 2).

Les traitements médicaux classiques utilisés dans les tendinopathies sont déjà bien connus :

- repos, glaçage, AINS per os et/ou par voie locale ;
- massage transversal profond (MTP) associé à la physiothérapie (ultra-sons, ionisations...);
- infiltrations de dérivés corticoïdes ;
- thérapies physiques comprenant les techniques d'étirement (notamment excentrique) des tendons applicables sur un grand nombre de tendons ;
- orthèses (coudes, poignet), orthèses plantaires.

D'autres thérapeutiques peuvent maintenant être mises en jeu en alternative des traitements précédents, voire en complément, avec toutefois pour certaines une restriction concernant les possibilités d'accès :

- les ondes de choc (ODC) qui constituent certainement la révélation de ces dernières années et bénéficient de quelques publications à leur actif, dont certaines s'inscrivent notamment en faveur de leur usage dans les tendinopathies calcanéennes^(3, 4, 5) ;
- le laser CO2 dont l'efficacité est intéressante mais le niveau de preuve reste modeste ;
- les patches à la trinitrine (effet vaso-dilatateur) et les injections sclérosantes peu utilisés en France ;
- enfin les traitements par injection de cellules souches ou de

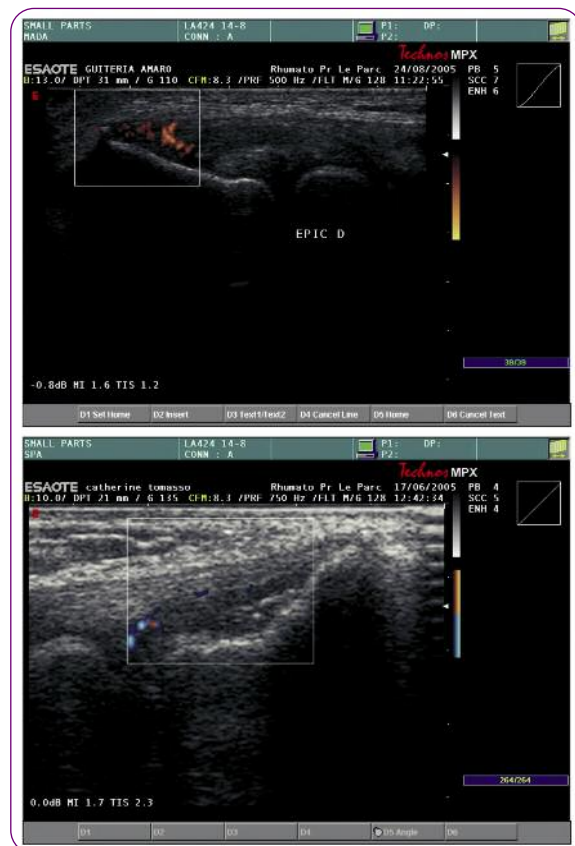


Figure 1 : Echographie avec Doppler. Epicondylalgie « active »?

facteurs de croissance (extraits plaquettaires par centrifugation du plasma), techniques très expérimentales mais qui toutefois commencent à être utilisées par les chirurgiens (notamment les facteurs de croissance injectés in situ pour aider la cicatrisation des tissus lésés en voie de réparation, par exemple après suture d'un tendon d'Achille ayant subi une rupture complète).

Les traitements chirurgicaux vivent des échecs du traitement médical et ont vu leur technique s'affiner au fil du temps (ténatomie percutanée des épicondyliens, peignage et débridement du tendon calcanéen...).



L'échographie

Dans le cadre de ces nouvelles approches, l'échographie permet indéniablement d'améliorer la prise en charge des tendinopathies mécaniques, même si cette technique reste très opérateur-dépendante et qu'à ce jour aucune étude clinique n'est en mesure d'en fournir la preuve de façon formelle.

L'échographie présente un intérêt vis-à-vis du diagnostic de la forme anatomique d'une tendinopathie (désinsertion tendineuse au coude, enthésopathie ou tendinopathie corporéale, voire bursite associée pour le tendon calcanéen). Il faudra bien sûr parfois compléter l'examen clinique et échographique par des radiographies (recherche de calcifications, d'enthésopathie) et par une IRM qui permettra une étude morphologique plus précise (œdème osseux témoignant du caractère péjoratif d'une épicondylalgie ou images spécifiques de désinsertion du tendon calcanéen à sa partie antérieure).

Elle oriente également le thérapeute sur le stade évolutif de la lésion grâce à l'hyper-vascularisation détectée en écho-doppler couleur qui est présente au stade inflammatoire ou lors de la phase de réparation active (*Figure 1*).

Qu'apporte l'échographie pour la prise en charge ? Il s'agit d'un examen non invasif, de coût modéré et possible à pratiquer en dynamique et de façon bilatérale et comparative. Précisons toutefois que la signification de l'hyper-vascularisation ou « néo-vascularisation » constatée au Doppler couleur ne peut être considérée comme un élément spécifique témoignant du caractère aigu de la tendinopathie, mais plutôt d'un indice d'« activité » au niveau de la lésion. Est-il pour autant licite d'établir un parallèle avec la pathologie tendineuse (téno-synovite)

observée au cours des rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde au cours desquels l'hyper-vascularisation est considérée comme un témoin d'hyperactivité de la maladie ? Pour l'instant, concernant les tendinopathies mécaniques, il semble que cette hyper-vascularisation témoigne d'un processus en cours de réparation qui va plutôt dans le bon sens mais ne préjuge pas du pronostic évolutif de la tendinopathie⁽⁶⁾. Enfin, sémiologiquement parlant, l'effet Doppler est maximal sur le tendon lui-même dans une tendinopathie mécanique, tandis qu'il est plus marqué sur l'enthèse et l'os cortical dans une pathologie tendineuse inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie).

Enfin l'échographie permet de suivre les effets des différents traitements utilisés sur les tendinopathies qui visent tous à stimuler la cicatrisation ou à générer de nouvelles lésions sur une lésion tendineuse chronique afin d'obtenir une néo-vascularisation initiatrice elle-même d'une guérison potentielle. A ce sujet, les traitements par ODC utilisés pour l'atteinte du tendon calcanéen consistent en ODC radiales émises au contact direct de la lésion tendineuse (appareil de type Swiss Dolor Cast, 3 à 6 séances, 2.5 bars, 2000 coups, 9 hertz). L'effet mécanique obtenu, dit « défibrosant », rappelle les constatations effectuées par Cyriax après MTP : effet retard sur la cicatrisation et délai d'action de 6 semaines. Une série ouverte de 358 patients colligée par de Labareyre et coll. montre un indice de satisfaction de 75% environ sur la douleur et les paramètres fonctionnels, les résultats s'avérant meilleurs sur la tendinopathie corporéale que sur la tendinopathie d'insertion. Une série contrôlée publiée par Furia et coll.⁽⁴⁾ portant sur 34 patients traités par ODC et 34 sujets contrôles évalués à 1, 3 et 12 mois montre une efficacité sur la douleur significativement plus importante dans le groupe traité que dans le groupe témoin. L'aponévrosite plantaire et l'épicondylalgie représentent d'autres indications intéressantes des ODC qui bénéficient de l'agrément de la FDA. Dans cette dernière indication, les ODC constituent une alternative aux infiltrations digne d'intérêt. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Andres BM, Murrell GA. Treatment of tendinopathy : what works, what does not, and what is on the horizon. *Clin Orthop Relat Res* 2008 ; 466 : 1539-54.
- 2- Alfredson H. Conservative management of Achilles tendinopathy : new ideas. *Foot Ankle Clinic* 2005 ; 10 : 321-9.
- 3- Rasmussen S, Christensen M, Mathiesen I, Simonson O. Shock wave therapy for chronic Achilles tendinopathy : a double-blind randomized clinical trial of efficacy. *Acta Orthop* 2008 ; 79 : 249-56.
- 4- Furia JP. High energy extracorporeal shock wave therapy as a treatment for chronic non insertional Achilles tendinopathy. *Am J Sports Med* 2007 ; 36 : 502-8.
- 5- Rompe JD, Furia J, Maffulli N. Eccentric loading compared with shock wave treatment for chronic insertional Achilles tendinopathy. A randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2008 ; 90 : 52-61.
- 6- De Vos RJ, Weir A, Cobben LP, Tol JL. The value of power Doppler ultrasonography in Achilles tendinopathy : a prospective study. *Am J Sports Med* 2007 ; 35 : 1696-701.

Rhumatologie et sujet âgé : des progrès thérapeutiques récents et ...à venir ?

BERNARD VERLHAC

Service du Pr Laurent Teillet, Hôpital Sainte Périne, Paris

Des études publiées en 2008 concernant la prise en charge de l'ostéoporose fracturaire du sujet âgé peuvent redonner un espoir de prise en charge enfin améliorée...



Le constat de gravité et ... de prise en charge médiocre !

Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) chez les personnes âgées sont associées à une augmentation de la morbidité, une baisse des capacités fonctionnelles, un risque de décès et ainsi globalement un recours accru aux services de soins. Le taux de mortalité augmente au cours de l'année suivant une fracture de la hanche, avec des taux d'au moins 25% et un excédant estimé à 9 décès pour 100 patients parmi les femmes de 70 ans ou plus^(1,6).

Une source d'excès de morbidité et de coûts encourus par les patients ayant présenté des fractures de la hanche est l'**apparition de nouvelles fractures ostéoporotiques**. Ces fractures se produisent à un taux de 10.4 pour 100 patients par an, ce qui est 2.5 fois plus élevé que le taux d'âge comparable sans antécédent de FESF^(1,6). Toutefois, les données indiquent que peu de patients - environ 20% - reçoivent effectivement un traitement de l'ostéoporose après fracture de la hanche⁽²⁾. Aussi la notion de fracture sentinelle⁽¹⁾ annonçant la cascade fracturaire doit absolument être prise en charge.

Enfin, il est à noter que dans une étude de population très âgée (moyenne d'âge : 84.8 ans) ayant présenté une FESF, les patientes avec fractures pertrochantériennes ont une DMO au col restant significativement plus basse que celles avec fractures cervicales, que ce soit au site cervical ou trochantérien ($p < 0.05$). Au niveau vertébral, leur DMO est également plus basse, sans que la différence soit significative⁽³⁾. La DMO semble être un facteur déterminant du type de fractures, ce qui est un facteur important à prendre en compte quand l'on sait le caractère péjoratif du siège trochantérien des FESF. Le traitement préventif serait donc « encore plus impératif » lors

de ce type de fracture, du fait du risque a priori encore plus important de fracture controlatérale.

Pour objectiver l'ampleur de cette carence de traitement, une étude transversale récemment publiée⁽⁴⁾ a été menée en Belgique à partir du fichier d'une importante mutuelle de santé. En excluant les patients déjà traités, ont été recherchés parmi les malades hospitalisés pour fracture du col entre 2001 et 2004, ceux qui ont ensuite reçu un traitement anti-ostéoporotique. Les résultats s'avèrent très médiocres ; en effet, pour un total de 23 146 fractures, seuls 6% des fracturés reçoivent un traitement, en règle un biphosphonate. En outre, la poursuite régulière du traitement à un an n'est que de 42%. Il s'agit des chiffres les plus bas publiés sur ce sujet.



Les actions récentes de prise en charge

■ Sensibilisation des malades et des soignants

Pour une meilleure prise en charge de l'ostéoporose, il semble qu'il faut sensibiliser non seulement le malade mais aussi son médecin traitant et ce, comme il est bien connu, dès la 1^{ère} fracture ostéoporotique qui se situe le plus souvent au poignet⁽¹⁾. Ainsi, des épidémiologistes canadiens ont tenté de mettre en place un programme d'amélioration de la prise en charge des femmes qui avaient été admises aux urgences dans l'un des hôpitaux de l'Ontario pour une fracture du poignet⁽⁵⁾. L'intervention de ces chercheurs a consisté à adresser à la moitié des 270 femmes concernées un fascicule d'éducation à la santé portant sur la prévention secondaire des fractures ainsi qu'un aide-mémoire résumant les recommandations de prise en charge des fractures ostéoporotiques destiné à leur médecin traitant. L'autre moitié des patientes, qui recevaient

leurs traitements habituels, a été utilisée comme groupe témoin. Toutes ces participantes étaient âgées en moyenne de 69 ± 11 ans.

Six mois plus tard, la proportion de femmes sous traitement anti-ostéoporotique était de 28% versus 10% chez les témoins et plus de la moitié du groupe « intervention » avait bénéficié d'une mesure de DMO, soit 2 fois plus que chez les témoins. Il est intéressant de noter que le fait d'avoir un médecin traitant de sexe féminin augmentait les chances de recevoir un traitement et des examens appropriés après une telle fracture. Pour une meilleure prise en charge de l'ostéoporose, il semble donc important de sensibiliser les patients mais aussi leurs médecins traitants.

■ L'étude de l'acide Zolédronique après FESF

L'acide zolédronique est un puissant biphosphonate qui peut être administré par voie intraveineuse une fois par an. Ce médicament a déjà été étudié et a été associé à une réduction significative du risque de fractures vertébrale, des hanches et des fractures non vertébrales chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique⁽⁶⁾.

Un essai randomisé publié fin 2007⁽⁷⁾ a testé l'efficacité et l'innocuité de ce traitement (à une dose de 5 mg) administré par voie intraveineuse (IV) 1 fois par an pour la prévention de nouvelles fractures cliniques chez les femmes et les hommes ayant récemment (moins de 90 jours) subi une intervention chirurgicale pour fracture de la hanche. Cette étude randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo a inclus 1065 patients ventilés en 2 groupes : acide zolédronique (5 mg IV ; n : 1065) et placebo (n : 1062). Tous les patients (âge moyen : 74.5 ans ; plus de 75 ans : 42% ; plus de 85 ans : 14%) ont reçu une supplémentation en vitamine D et en calcium. Le T-score à l'inclusion n'était égal ou inférieur à -2.5 DS que chez 42% des patients traités ou sous placebo. Cette notion avait été retrouvée dans l'étude de l'Association Gériatrie et Rhumatologie⁽³⁾ prouvant que la DMO n'est pas « automatiquement catastrophique et au-delà de toute ressource thérapeutique » chez les personnes très âgées, même en cas de FESF...

Au terme d'un suivi médian de 1.9 an, le taux de nouvelles fractures cliniques était de 8.6% dans le groupe « acide zolédronique » et 13.9% dans le groupe « placebo », soit une réduction de 35% du risque avec l'acide zolédronique (p : 0.001). Une même différence était observée pour les taux de nouvelles fractures vertébrales cliniques (1.7% versus 3.8% ; p : 0.02) et de nouvelles fractures non vertébrales (7.6% versus 10.7% ; p : 0.03). Fait capital, l'analyse de tolérance révélait une réduction significative de 28% (p : 0.01) des décès de toute cause dans le groupe « acide zolédronique » (acide zolédronique : 101 décès/1054 patients soit 9.6% ; placebo : 141 décès/1057 soit 13.3%). La fièvre et les douleurs musculo-squelettiques représentaient les événements indésirables les plus fréquents chez les patients recevant l'acide zolédronique. Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a été signalé. Aucun effet indésirable sur la consolidation des fractures n'a été relevé. Les taux d'insuffisance rénale et d'événements indésirables cardio-vasculaires, y compris la fibrillation auriculaire et les accidents vasculaires cérébraux, se sont avérés similaires dans les 2 groupes.

Au total, il a été prouvé dans ces 2 études sélectionnées que l'ostéoporose la plus grave, détectée après l'apparition de fractures, peut être prise en charge efficacement avec réduction de la morbi-mortalité.

Il faut donc que les filières de soins s'organisent pour que cette prise charge soit effectuée au moins dès l'arrivée dans les services de soins de suite et rééducation (gériatriques ou non) dans lesquels sont hospitalisés quasiment tous les sujets âgés victimes de fracture fémorale (et d'un certain nombre de fractures du poignet). Les chirurgiens orthopédistes ont été souvent montrés du doigt (« ils réparent mais ne signalent pas aux patients que la cause de la fracture est l'ostéoporose ») mais il ne sont pas seuls en cause, même si l'arrêt du traitement de prévention des accidents thrombo-emboliques pourrait peut être couplé à un bilan d'ostéoporose pré-thérapeutique...lui aussi systématique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Verlhac B. Fracture(s) sentinelle(s) : quelles implications thérapeutiques ? Communication aux 29èmes journées annuelles de la SFGG le 22 octobre 2008. Paris-Espace Grand Arche.
- 2- Roux C. Etat actuel de l'efficacité et de la permanence de l'efficacité et des traitements de l'ostéoporose. Communication orale au Congrès de la FRIF. Paris 06-02-2008.
- 3- Taillandier J, Alemanni M. Densité minérale osseuse chez les femmes âgées après fractures de l'extrémité supérieure du fémur. *Rev Rhum* 2006 ; 73 (11-12) : 1082.
- 4- Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, et coll. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008 ; 90 : 2142-8.
- 5- Cranney A, Lam M, Ruhland L, et coll. A multifaceted intervention to improve treatment of osteoporosis in postmenopausal women with wrist fractures : a cluster randomized trial. *Osteoporosis Int* 2008 ; 19 : 1733-40.
- 6- Black DM, Delmas PD, Eastell RN, et coll. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 (18) : 1809-22.
- 7- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et coll. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1799-809.

Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

Le 7^{ème} Congrès de la FRIF à l'Automobile Club de France : un nouveau cap franchi

Le Congrès de la Fédération de Rhumatologie d'Ile de France s'est tenu les 6 et 7 février 2009, à l'Automobile Club de France, place de la Concorde à Paris, sous le parrainage de la SFR et le haut patronage de Madame Roselyne Bachelot-Narquin, Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, avec cette année la participation de rhumatologues de la Région Aquitaine.

C'est notre **septième** Congrès dans ces lieux prestigieux. Il a bénéficié de l'agrément du Conseil National de Formation Médicale Continue pour la validation des points de FMC par délégation de l'Amicale des Rhumatologues des Hauts de Seine (N° 100003). Cette année, il a eu un éclat particulier. D'abord par la participation de **plus de 400 rhumatologues**, dont la présence de très nombreux confrères de province qui ont fait le déplacement à leurs propres frais (plus du quart des participants !).

L'amphithéâtre a été bondé en permanence. Le programme abordait tous les sujets qui font la rhumatologie actuelle : l'ostéoporose, les maladies inflammatoires, la goutte, l'arthrose. Nous avons profité de sujets d'actualité sur les génériques, la fibromyalgie, la diététique dans les rhumatismes, la camptodactylie, et de 4 Ateliers vivants et très attractifs sur les acides hyaluroniques, les biothérapies suivies en cabinet de ville, la podoscopie et la maladie périodique. Nos orthopédistes ont abordé les problèmes des traitements novateurs du canal lombaire étroit et des pertes de substance osseuse. La fin du Congrès a été comme chaque année très animée lors de la table ronde syndicale qui réunissait autour du Président du SNMR, les présidents des spécialistes des trois grandes centrales syndicales.

Il faut souligner que les orateurs étaient parmi les plus brillants de la scène rhumatologique hexagonale. Il n'est que de citer parmi eux, par ordre chronologique dans le déroulé du Congrès, les professeurs Christian Roux, Thomas Bardin, Bruno Fautrel, Bernard Mazières, Liana Euler Ziegler, Pascal Claudepierre, Loïc Guillevin, Thierry Schaefferbeke, Yannick Allanore, Daniel Wendling, Philippe Orcel, Gilles Gâteau, Pierre Guigui et Didier Mainard, et les docteurs Gilles Hayem, Françoise Laroche, Pascal Hilliquin, France Lecoq d'André, Dominique Baron et Pierre Khalifa.

Le dîner de clôture a eu lieu samedi soir dans les Salons Concorde de l'Automobile Club, dans une ambiance de détente et de convivialité, face à un Paris illuminé.

Je remercie le Dr Jacques Halimi et son équipe de JBH Santé pour l'organisation logistique parfaite de ces Journées, ainsi que nos 23 Sociétés pharmaceutiques et de matériel (dont 6 majors sponsors) qui permettent avec fidélité la tenue de cet événement d'envergure désormais nationale.

Au nom de la Fédération de Rhumatologie d'Ile de France, je vous dis merci et à l'année prochaine pour notre **huitième** Congrès.

Dr Paul Hubert BENAMOU
Président de la FRIF



P.H. Benamou,
Président de la FRIF
et
L. Euler Ziegler,
Présidente de la SFR



MC. De Fontaine, F. Laroche et L. Arabian
(Fibromyalgie)



T. Bardin, Y. Degueurce
(La goutte)



C. Roux



E. Maheu, B. Mazières, L. Euler Ziegler et P. Hilliquin (Arthrose)



L. Guillevin



P. Claudepierre



X. Grapton



Ph. Orcel



Un amphithéâtre toujours plein !



B. Fautrel, C. Chéron, G. Hayem et M. Cléménçon (thèmes d'actualité)



G. Grateau

P. Khalifa



D. Baron



D. Wendling



B. Verlhac



F. Lecoq d'André



Des ateliers très interactifs

Th. Schaeverbeke



Y. Allanore



D. Mainard



P. Guigui



La table ronde syndicale, animée par D. Dib, V. Dielbot, JH. Julié, JF. Rey et R. Rua

Serge Carrère : le héros, Léo Loden, se porte bien et pour longtemps, et l'auteur a bon dos

Léo Loden est un héros de polar en bandes dessinées apprécié par tous les publics, même ceux qui ne sont pas familiers du genre. Le fait que ce tonique détective, flanqué de son Oncle souvent ronchon (deux portraits illustrés ici par l'auteur) ait ses racines à Marseille crée aussi une atmosphère bien particulière à la fois dynamique et chaleureuse.

> Patrick Sichère : *Léo Loden a été publié pour la 1^{ère} fois en 1992 aux éditions du Soleil. Pouvez-vous nous décrire le personnage et ce qui, à vos yeux doit dominer dans la série ?*

Serge Carrère : Lorsque nous avons créé cette série, Arleston et moi, avons pris comme postulat de faire une série dans laquelle domine l'humour, mais qui doit conserver sa particularité de « série noire » et donc avoir une trame sociale, politique. Pour cela, Christophe maintient une double écriture, pour que les lecteurs de 9 à 99 ans puissent y trouver leur plaisir. Les plus jeunes auront un humour « tarte à la crème » grâce au personnage de Tonton Loco, et les plus grands, pourront trouver dans la trame, les rapports entre Leo et sa copine Marlène une lecture plus « adulte ».

> PS : *En quelques décennies, vous dites avoir noirci environ 2000 planches. Pouvons-nous supposer que d'autres projets sont en cours ?*

SC : Pour Léo Loden, le 18^{ème} volume est sorti en juin dernier. Il est intitulé Tapas ou ça casse, quant au prochain il se déroule... en Bretagne. Sinon je co-scénarise avec Weissengel *Les Elfées*, mis en images par Dollphane. Il s'agit d'une publication pour les filles de 8 à

PATRICK SICHÈRE

Rhumatologue, Paris

12 ans paraissant dans le magazine *Julie* et reprise en album chez Dargaud. Le premier titre est paru en Avril 2008. Pour une autre revue des Éd. Milan, *Manon*, je raconte les aventures de Violette, une toute petite gamine qui vit avec une famille de blaireaux. Je travaille toujours au scénario avec Weissengel et aux dessins avec une illustratrice Paku, mais, là, on s'adresse aux moins de 8 ans.

> PS : *Et pour les plus grands ?*

SC : Nous concoctons avec le scénariste Weissengel un après 11 septembre justement dans la collection *12 septembre* de chez Soleil, et mise en page avec talent par Serge Fino. Nous imaginons une histoire mettant en scène un garde du corps turc, une étudiante allemande et un ordre religieux aux idéaux bien étranges. La série s'intitule *Cerbères* et le 1^{er} volume sort en septembre... Et puis, toujours avec Weissengel, mais là on se partage le scénario et les dessins, une vraie collaboration à quatre mains, nous venons de terminer une saga de science fiction en trois tomes aux Éd. Vents d'Ouest : *l'héritier des étoiles...*

> PS : *Pour noircir autant de planches et asséoir autant de projets, combien de temps passez-vous devant votre plan de travail ?*

SC : Autrefois volontiers 10 à 12 heures. J'ai réduit à 8 heures environ.

> PS : *Et comment votre corps résiste-il à ce rythme ?*



SC : Pendant des années j'étais installé sur un bureau dit ergonomique. J'avais un siège incliné, sans dossier, et j'étais retenu par un boudin sur lequel s'appuyaient mes jambes. Au début j'ai bien senti mes cuisses puis au fur et à mesure du temps passé j'ai véritablement lustré mes jambes. Je suis désormais épilé des tibias. Mais j'ai abandonné ce système. Je travaille désormais sur une table classique. Je n'ai plus mal au dos parce que je fais de la gymnastique régulièrement. Grâce à la pratique de ces exercices, j'ai découvert que j'avais des muscles abdominaux et des dorsaux. Donc je n'ai plus mal au dos et en prime je me tiens plus droit. Je me suis plaint aussi de ce que vous appelez des paresthésies à l'avant-bras gauche. A force de tenir la feuille que je dessinais avec la main droite, la main gauche donc appuyée au bord de la table s'engourdissait. Depuis j'ai assoupli le bord de la table qui n'est plus tranchant. Donc tout va bien. ■

Quelques repères bibliographiques :

Léo Loden avec Arleston aux éditions du Soleil
L'héritier des étoiles avec Weissengel (scénario et dessin) aux éditions Vents d'Ouest
Private Ghost avec Crisse aux éditions du Soleil
Les Elfées avec Weissengel au scénario et Dollphane au dessin aux éditions Dargaud