

# Réflexions

Rhumatologiques

119

Tome 13  
mai  
2009

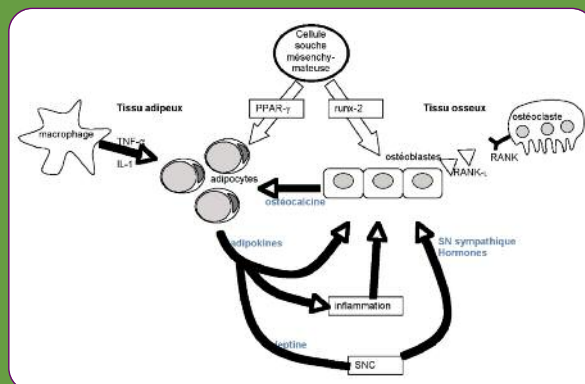
- ◆ **Méthodologie**  
Les biais de sélection
- ◆ **Podologie**  
Une métatarsalgie de l'adolescent :  
la maladie de Freiberg-Köhler
- ◆ **Kiosque**  
Pathologie rachidienne

## Congrès FRIF

Fédération de Rhumatologie  
d'Ile de France  
Président : Dr P.H. Benamou  
5 et 6 février 2010  
Automobile Club de France

## Dossier

# Os et Tissu gras



Coordination scientifique :  
Isabelle Legroux-Gérot

## 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
JD. LAREDO, Paris	D. WENDLING, Besançon

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Marc MARTY, Créteil
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Othmane MEJJAD, Rouen
Christine BONNET, Limoges	Edouard PERTUISET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	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 : 2<sup>ème</sup> 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

- 216** Avant-propos ————— Jacques Halimi  
**216** Eponyme et ère nazie :  
Friedrich Wegener (1907-1990) méritait-il tant d'honneurs ? — Bernard Gilquin

## DOSSIER

### OS ET TISSU GRAISSEUX

- 217** Dialogue entre adipocytes et  
ostéoblastes — Odile Broux, Christophe Chauveau, David Magne, Pierre Hardouin  
**223** Retentissement osseux de l'anorexie mentale - aspects épidémiologiques  
et physiopathologiques ————— Isabelle Legroux-Gerot, Bernard Cortet  
**227** Retentissement osseux de l'anorexie mentale  
aspects thérapeutiques ————— Isabelle Legroux-Gerot, Bernard Cortet

### PODOLOGIE

- 233** Une métatarsalgie de l'adolescent :  
la maladie de Freiberg-Köhler ————— Eric Thomas

### MÉTHODOLOGIE

- 235** Les biais de sélection ————— Jean-Marie Berthelot

### KIOSQUE

- 240** Pathologie rachidienne ————— Marc Marty

### THÉRAPEUTIQUE

- 243** Tolérance de l'adalimumab ————— Pascal Hilliquin

### CONGRÈS / ECCEO 2009

- 244** Protelos® : une efficacité qualitative et quantitative

### MÉDECINE INTERNE

- 245** L'expression de CD64 à la surface des polynucléaires neutrophiles.  
Un nouveau test pour différencier une infection d'une poussée  
de maladie auto-immune ————— Jean-Marie Berthelot, Marie Audrain

### RÉFLEXIONS D'ARTISTES

- 250** Tibet ne souffre pas de la crampe de l'écrivain ! ————— Patrick Sichère

### ENQUÊTE

- 251** Réflexions Rhumatologiques à la pointe du CESSIM ! ————— J. Halimi

### 234,242,249 RENCONTRES...

### 230 ABONNEMENT

## Note de la Rédaction

JACQUES HALIMI

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

L'article « Maladies systémiques » publié en p125 et suivantes de *Réflexions Rhumatologiques* n°117 Tome 13 (avril 2009) a suscité de nombreuses lettres à la rédaction, dont celle du Dr Bernard Gilquin, interniste et rhumatologue, et par ailleurs historien de la médecine. Elles nous interpellaient sur Friedrich Wegener, cité dans le cadre des granulomatoses.

Notre nécessaire devoir de mémoire nous fait soumettre à votre sagacité cette lettre du Dr Gilquin, qui nous autorise « à diffuser sans restriction ce document : la mémoire n'a pas de copyright ».

« C'est arrivé et tout cela peut arriver à nouveau ; c'est le noyau de ce que nous avons à dire » Primo Levi.

Friedrich Wegener débute en 1989 son discours de réception d'un «ACCP Master Clinician Award» devant l'American College of Chest Physicians à Boston par ces mots : « *Es ist mich eine Ehre... (C'est pour moi un honneur...)* ». Cette distinction, qui salue l'identification de la granulomatose nécrosante qui porte son nom, lui a été retirée ultérieurement<sup>(1)</sup>. Quel motif a justifié cette mesure exceptionnelle ?

## La version « classique » de la carrière de Wegener<sup>(2)</sup>

Au début des années 30, Wegener, qui est anatomopathologiste à l'Université de Kiel, s'intéresse à la périartérite noueuse et aux maladies associées. En 1936 il publie sa première observation de rhinite nécrosante avec atteinte pulmonaire, chez une femme de 36 ans<sup>(3)</sup>, à la suite des travaux de Heinz Karl Klingler<sup>(6)</sup> dont il reprend deux cas. En rapprochant ce cas d'observations antérieures (1931), il établit en 1939 le lien qui existe entre les lésions nécrosantes de l'appareil respiratoire, les lésions rénales et l'artérite inflammatoire généralisée. En 1948 les journaux scandinaves utilisent le terme de « *granulomatose de Wegener* »,

## Eponyme et ère nazie : Friedrich Wegener (1907-1990) méritait-il tant d'honneurs ?

PAR BERNARD GILQUIN

et sont suivis en 1954 par l'« *American Journal of Pathology* ». Wegener a bénéficié de l'éponyme sur la proposition de Churg<sup>(7)</sup> qui avec Lotte Strauss avait établi le concept d'« angéite de Churg et Strauss ». Churg ignorait tout du passé de Wegener ; né en 1910 dans le shtetl de Dolhinow, diplômé médecin à Wilno, il avait en effet fui en 1936 les persécutions nazies en s'exilant aux USA.

## « L'enquête »

Des recherches<sup>(3)</sup> ont établi que Wegener fut un nazi de la première heure. Disciple de l'eugéniste Pr Stammier, adhérent des Sections d'Assaut (SA) dès 1931 avec le grade d'Obersturmbannführer, Wegener contracta un engagement volontaire, avant même la prise du pouvoir par Hitler, dans une organisation paramilitaire terroriste qui s'est rendu coupable de crimes atroces (notamment lors de la « Nuit de Cristal » en 1938 : 30000 juifs arrêtés et déportés). La devise de la SA était : « *La terre doit être brisée par la terreur, toute opposition doit être écrasée* ». La liquidation des SA par Hitler a épargné Wegener : son frère, général SS, l'a protégé. Durant la Seconde Guerre Mondiale, Wegener est enrôlé comme « *Wehrmachtspathologe* » (anatomopathologiste de l'armée). Dès l'invasion de la Pologne, Wegener est nommé à la tête du district sanitaire de Lodz (deuxième plus grand ghetto de juifs et d'expatriés), véritable laboratoire d'expérimentation de la solution finale. Wegener accomplit sa tâche avec zèle : en témoignent un rapport d'autopsie (25/01/41) d'un enfant mort au cours d'un transfert, la formation d'étudiants à l'autopsie sur les morts du ghetto, des récits accablants de survivants<sup>(4)</sup> rapportant une épidémie de typhus (1942) et la liquidation ordonnée de tous les malades de l'hôpital par un transfert en camions à gaz vers Chelmino, ses bûchers et ses fosses communes. Wegener s'intéresse aux expériences létales (effet des basses pressions de haute altitude sur le tractus respiratoire). Devant l'avance soviétique, se sachant inscrit sur la liste des criminels de guerre, Wegener se réfugie en zone britannique et reste brièvement

prisonnier de guerre. Il revient à Kiel en 1945, rejoint sa famille, se fait oublier, s'engageant chez un fermier et y nourrissant les sept enfants issus de son mariage en 1934, reprend en 1948 une activité professionnelle, puis la voie universitaire en ouvrant un laboratoire à Lübeck. Il mène ensuite une carrière internationale brillante, sans jamais exprimer le moindre regret quant à son passé.

Ainsi, c'est à un Juif Est Européen que Wegener doit la gloire de l'éponyme. Si Churg n'avait pas fui en 1936... sans doute aurait-il été confiné dans un ghetto, peut-être à Lodz où justement Wegener disséqua ses victimes trois ans plus tard, en 1939, époque où il publia son article décisif<sup>(8)</sup>.

## Le message

Combien de fois le terme de *granulomatose de Wegener* a-t-il été cité depuis 1954 ?

Faut-il qu'aujourd'hui encore cet éponyme soit évoqué ?

Non... Avec Alexander Woywodt, de Preston, et Eric Matteson, de la Mayo Clinic aux Etats-Unis, oublions l'éponyme honteux et parlons désormais de « **vascularite granulomateuse idiopathique** » (« ANCA-associated granulomatous vasculitis » des anglo-saxons), que tant de travaux scientifiques ont parfaitement décrite au fil des temps<sup>(9)</sup>. ■

## RÉFÉRENCES

- 1) Rosen M.J. Dr Friedrich Wegener, the ACCP and history Chest 2007; 132:739-41.
- 2) Müller Frommeyer M. Grosser Namen auf der Spur. Ein Klassiker der Pathologie. Zeitung für die Mitarbeiter und Freunde des Universitätsklinikums Schleswig Holstein n°1 février 2006.
- 3) Woywodt A. et al Wegener Granulomatosis Lancet 2006; 367:1362-6.
- 4) Gilquin B. La controverse relative à Friedrich Wegener Presse Méd. 2008; 37:799-801.
- 5) Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft, Stuttgart, 1936; 29:202
- 6) Klingler H.K. Grenzformen der Periarteritis Nodosa Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Wiesbaden, 1931; 42:455-80.
- 7) Godman G., Churg J. Wegener's granulomatosis Arch. Pathol. 1954; 56:533-53.
- 8) Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren Beitr. Pathol. 1939; 102 32-68.
- 9) Woywodt A, Matteson E, BMJ, vol. 335, no 7617, 2007, p. 424

## Dialogue entre adipocytes et ostéoblastes

Longtemps considéré comme une simple charpente, le squelette intervient en réalité dans plusieurs régulations sophistiquées. Il a notamment des liens étroits avec le tissu adipeux, et ces 2 organes participent conjointement à la régulation du métabolisme énergétique et de la masse osseuse. Dans ce cadre, les 2 principaux acteurs sont l'ostéoblaste et l'adipocyte, et le dialogue entre ces 2 cellules joue vraisemblablement un rôle majeur tant en physiologie que dans plusieurs pathologies, notamment l'ostéoporose ou l'obésité.



### Il existe une relation étroite entre masse osseuse et masse grasse

Un pic de masse osseuse s'établit entre 12 et 18 ans, suivi d'un plateau à l'âge adulte. A partir de la cinquantaine, une décroissance progressive survient, accélérée par la carence estrogénique consécutive à la ménopause, ou en cas de corticothérapie.

La masse grasse atteint quant à elle un pic à un âge moyen (entre 40 et 70 ans) puis décroît nettement à un âge avancé (après 70 ans). Cette diminution ne correspond pas à une réduction du pourcentage de masse grasse dans l'organisme, qui reste stable, car la masse musculaire diminue également au cours du vieillissement (*Tableau 1*). On constate surtout une redistribution de la graisse, qui s'accumule dans les viscères et dans la moelle osseuse, au détriment de la localisation périphérique sous-cutanée<sup>(1)</sup>, et cette augmentation du rapport entre graisse centrale et périphérique est un facteur de risque métabolique.

### mots-clés

D

ODILE BROUX, CHRISTOPHE CHAUVEAU,  
DAVID MAGNE, PIERRE HARDOUIN

EA 2603 Boulogne sur Mer,  
Université du Littoral Côte d'Opale, IFR 114,  
PRES « Université Lille Nord de France »,  
Boulogne sur Mer

Quantitativement, la masse grasse résulte du nombre et de la taille des adipocytes, mais le nombre d'adipocytes (qui s'établit dans l'enfance et l'adolescence) change peu chez l'adulte, même en cas de variations pondérales<sup>(2)</sup>. Il existe classiquement une corrélation entre le poids corporel et la masse osseuse<sup>(3)</sup>, et on considère habituellement que l'obésité et l'ostéoporose

	Vieillessement	Ostéoporose	Obésité	Anorexie
Masse osseuse	↓	↓↓	↑	↓↓
Masse grasse	↓	↓	↑↑	↓↓
Graisse périphérique	↓	*	↑	↓↓
Graisse viscérale	↑	*	↑↑	↓↓
Graisse médullaire	↑	↑↑	€	↑

*Tableau 1 : Variations des quantités de graisse et d'os par rapport à l'adulte jeune sain. Données schématiques : certaines d'entre-elles peuvent varier selon l'étiologie (\*) ou restent encore mal documentées (y).*

sont 2 pathologies qui s'excluent, une faible masse corporelle étant un facteur de risque ostéoporotique. Cependant, le rôle protecteur de la graisse vis-à-vis des fractures est actuellement remis en question <sup>(4-6)</sup>.



## L'ostéoblaste n'est pas qu'une cellule ostéoformatrice

On sait depuis longtemps que le remodelage osseux est sous influence mécanique (les classiques lois de Wolff), et qu'il résulte d'un équilibre entre la résorption osseuse par l'ostéoclaste, et la formation d'os nouveau par l'ostéoblaste.

Mais l'ostéoblaste n'a pas seulement pour fonction d'élaborer la substance ostéoïde : il contribue également au contrôle de la différenciation ostéoclastique, par la sécrétion de RANK-L, et il est maintenant bien établi que le « système RANK, RANK-L, ostéoprotégérine » joue un rôle essentiel dans l'évolution de la masse osseuse.

Enfin, il a été mis en évidence en 2007 que les ostéoblastes agissent sur le tissu adipeux et sur la sécrétion d'insuline par le pancréas <sup>(7)</sup>.



## L'adipocyte n'est pas qu'une cellule de stockage

L'adipocyte stocke des triglycérides, mais il sécrète également de nombreuses substances à visée locale ou systémique, et il doit donc être considéré comme une véritable cellule endocrine <sup>(8,9)</sup>.

On appelle « adipokines » les substances sécrétées par les adipocytes du tissu adipeux blanc. Mais certaines de ces substances peuvent aussi être sécrétées dans d'autres sites, et il faut tenir compte des capacités de sécrétion des macrophages du tissu adipeux, qui sécrètent des cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6). Nous regrouperons donc sous le terme « adipokines » les diverses substances sécrétées par les cellules du tissu adipeux. Enfin, par son équipement enzymatique, l'adipocyte a la capacité de transformer des molécules qui seront ensuite libérées par le tissu adipeux. Parmi la longue liste des adipokines (résistine, adiposine, lipotéine lipase, acylation stimulating protein, fasting-induced adipose factor, visfatine et vaspine, cartonectine, omentine...) <sup>(8)</sup>, nous n'évoquerons ci-dessous que quelques-unes d'entre elles, en raison de leurs liens plus étroits avec le fonctionnement osseux.

- La leptine <sup>(10,11)</sup> est sécrétée de manière prédominante, mais non exclusive, par les adipocytes, principalement du tissu adipeux sous-cutané, et son taux sérique est corrélé à la masse grasse. Elle inhibe l'appétit (leptos = mince), mais régule

également la reproduction et la masse osseuse. Son action osseuse est complexe, à la fois centrale (principalement inhibitrice) par l'intermédiaire de l'hypothalamus, et périphérique anabolique, par le biais des récepteurs à la leptine présents sur les ostéoblastes. De plus cette action est modulée par le taux sérique, l'âge et l'index de masse corporelle.

- L'adiponectine est l'adipokine dont les taux circulants sont les plus élevés <sup>(9)</sup>. Elle s'oppose à certains effets de la leptine, notamment sur l'appétit, et son taux sérique est diminué chez les obèses.

- S'y ajoutent différentes substances à action pro- ou anti-inflammatoire. Le tissu adipeux sécrète des cytokines inflammatoires telles que IL-1 et TNF $\alpha$ , qui proviennent des macrophages et dont la sécrétion est augmentée chez l'obèse. D'autres adipokines peuvent avoir des effets inflammatoires, comme la leptine, l'IL-6 ou la résistine, tandis que l'adiponectine et l'IL-1 Ra (récepteur antagoniste de l'IL-1) possèdent une action anti-inflammatoire <sup>(5)</sup>. Mais certaines d'entre elles ont un effet ambivalent sur l'inflammation, notamment en pathologie <sup>(12)</sup>.

- Les adipocytes possèdent une enzyme (l'aromatase) qui synthétise des estrogènes à partir de l'androstène et de la testostérone, ce qui permet de conserver une source d'estrogènes après la ménopause <sup>(5)</sup>. La carence en estrogènes après la ménopause entraîne une perte osseuse liée à une augmentation de la production de cytokines inflammatoires <sup>(13)</sup>.



## Adipogenèse ou ostéoblastogenèse : l'alternative

Les adipocytes et les ostéoblastes dérivent d'une même cellule souche mésenchymateuse pluripotente <sup>(12)</sup>. A partir de cette cellule souche, la différenciation s'oriente donc soit vers la lignée ostéoblastique au détriment de la lignée adipocytaire, soit inversement.

Cette différenciation fait intervenir l'activation de plusieurs facteurs de transcription, principalement Runx2 qui conduit vers la différenciation ostéoblastique, et PPAR- $\gamma$ 2 vers la voie adipocytaire. Un modulateur de transcription (TAZ) coactive la transcription sous la dépendance de Runx2 et réprime celle sous la dépendance de PPAR- $\gamma$ 2. Il semble bien que PPAR- $\gamma$ 2, dont l'expression est augmentée avec l'âge, joue ainsi un rôle essentiel dans le contrôle de la masse osseuse et de la masse grasse, car il promeut l'adipogénèse et inhibe l'ostéoblastogénèse.

Par ce mécanisme, la parathormone en administration intermittente, la vitamine D, les bisphosphonates ou les estrogènes font pencher vers l'ostéogénèse, tandis que la mise en décharge augmente au contraire l'expression de PPAR- $\gamma$ 2, ce qui oriente vers l'adipogénèse <sup>(14)</sup>. Enfin, l'ocytocine semble agir également sur cette alternative, en favorisant l'ostéoblastogénèse <sup>(15)</sup>.



## Dialogue systémique entre adipocyte et ostéoblaste

Les adipocytes, le système nerveux central et le tissu osseux forment une boucle de régulation de la masse osseuse et du métabolisme énergétique (7, 10).

Les adipocytes sécrètent la leptine dont les effets osseux sont complexes car elle agit à la fois de manière directe sur l'os, et de manière indirecte par l'intermédiaire de l'hypothalamus. L'action hypothalamique est double : d'une part via le noyau arqué, ce qui va réguler l'expression ostéoblastique de RANK-L et inhiber ainsi la résorption ostéoclastique, d'autre part via le noyau ventro-médian, ce qui va stimuler l'activité sympathique de récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques ostéoblastiques et entraîner inhibition ostéoblastique et stimulation ostéoclastique.

Pour compléter cette boucle de régulation (Figure 1), les ostéoblastes agissent en retour sur les cellules intervenant dans le métabolisme énergétique : l'ostéocalcine non carboxylée agit comme une hormone sur les adipocytes (augmentation de la sécrétion d'adiponectine) et sur le pancréas (prolifération des cellules B, sécrétion d'insuline), ce qui réduit la masse grasse.



## La moelle osseuse est un lieu de dialogue privilégié

La moelle est riche en graisse, et une augmentation de la graisse médullaire est constatée avec l'âge, parallèlement à la raréfaction osseuse (6, 16, 17). Ces adipocytes de la moelle semblent posséder des propriétés particulières. En effet, il existe à ce niveau une proximité anatomique entre les cellules osseuses et les adipocytes, ce qui permet un dialogue étroit entre ces 2 types cellulaires.

On constate d'ailleurs qu'en co-culture les adipocytes inhibent la prolifération ostéoblastique, par l'intermédiaire de la libération d'acides gras poly-insaturés (18), et qu'il existe des effets directs des adipocytokines sur les ostéoblastes. La leptine, l'adiponectine et l'IL-6 favorisent la différenciation ostéoblastique, tandis que les cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1) l'inhibent.

Il est possible que les adipocytes médullaires soient différents des autres adipocytes, comme le suggère leur morphologie spécifique (17). Les adipocytes de la moelle osseuse établissent au sein de l'os un micro-environnement spécifique pour réguler la formation et le métabolisme osseux (12).

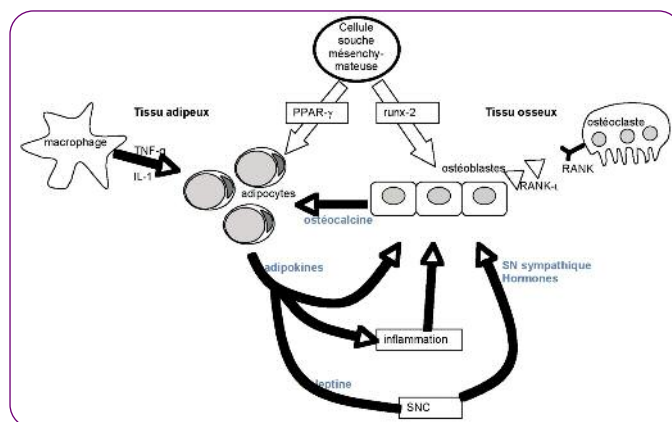


Figure 1 : Schéma du dialogue entre ostéoblastes et adipocytes.

Ces 2 cellules dérivent du même précurseur, l'orientation vers une voie (adipogenèse par exemple) se réalisant aux dépens de l'autre (ostéogenèse). Le tissu adipeux sécrète de nombreuses substances qui peuvent agir sur les ostéoblastes, soit directement, soit en modulant l'inflammation (qui inhibe la différenciation ostéoblastique), soit enfin par l'intermédiaire du système nerveux central (SNC). Certaines de ces substances agissent également sur les ostéoclastes (action non figurée sur le schéma).



## Conséquences physiopathologiques

Bien que l'ostéoporose soit une pathologie plurifactorielle, les 2 points communs retrouvés chez le sujet âgé (ostéoporose sénile) comme lors de la carence estrogénique (ostéoporose ménopausique) sont d'une part l'existence d'une inflammation chronique à bas bruit (avec augmentation des taux sériques de plusieurs cytokines) qui joue un rôle essentiel dans la perte osseuse (16), et d'autre part une augmentation de l'adiposité médullaire, avec une corrélation inverse entre proportion adipocytaire et osseuse (Tableau 1).

Or, comme nous l'avons vu, le tissu adipeux sécrète des substances pro- ou anti-inflammatoires, et l'inflammation module la différenciation ostéoblastique. Ceci conduit à évoquer la responsabilité de l'adiposité médullaire (cause ou conséquence ?) dans la genèse de la perte osseuse (6).

L'ostéoporose de l'hypercorticisme représente un cas particulier : la corticothérapie augmente l'adiposité médullaire et expose aux risques de diabète et d'ostéoporose, ce qui pourrait être expliqué par l'inhibition ostéoblastique (avec diminution d'expression d'ostéocalcine) induite par l'hypercorticisme (7). Notons par ailleurs la présence dans les adipocytes d'hydroxyl-stéroïde-déshydrogénases qui contrôlent les effets périphériques des corticoïdes (5). Enfin la corticothérapie expose également au risque d'ostéonécrose, et des perturbations des adipocytes de la moelle osseuse sont retrouvées dans cette pathologie.

Dans l'obésité, les classiques effets bénéfiques sur l'os de la surcharge graisseuse sont remis en cause par certains auteurs<sup>(5)</sup>, et une corrélation négative entre masse grasse et masse osseuse a été retrouvée dans certaines études aussi bien chez l'adulte que l'enfant<sup>(4-6)</sup>. Ces divergences pourraient en partie s'expliquer par le traitement statistique des données et par les difficultés d'analyse densitométrique en cas d'obésité. De plus, le dialogue entre ces 2 tissus ne résulte pas simplement de leur quantité respective, mais fait intervenir d'autres paramètres tels que la répartition graisseuse, l'âge ou le contexte pathologique (**Tableau 1**).

Lors de l'obésité, l'inflammation chronique d'origine adipeuse est également responsable de manifestations métaboliques (résistance à l'insuline conduisant au diabète de type 2, hypertension et dyslipémie). A l'inverse, lors de l'anorexie mentale (**Tableau 1**), pathologie au cours de laquelle existe une réduction importante de la graisse, on constate une diminution de la masse osseuse, une baisse du taux de leptine avec perte des variations circadiennes, et une augmentation du taux d'adiponectine.



## Nouveaux concepts et nouvelles questions

Adipocytes et ostéoblastes dialoguent (**Figure 1**) : les adipocytes sécrètent des substances qui participent au contrôle de la masse osseuse ; en retour les ostéoblastes sécrètent de l'ostéocalcine qui agit sur les adipocytes et le pancréas. Le squelette

étant le support des muscles, et recevant les contraintes mécaniques de l'environnement, il peut sembler logique qu'il participe au métabolisme énergétique de l'organisme.

Quant à la relation entre inflammation et surcharge graisseuse, l'hypothèse actuellement avancée est que l'excès de graisse au cours de l'obésité rende la vascularisation insuffisante pour assurer une oxygénation normale des tissus. L'hypoxie tissulaire ainsi engendrée entraînerait une réponse inflammatoire dans le but de stimuler l'angiogenèse, et de combattre ainsi l'hypoxie<sup>(19)</sup>.

Pour évoquer le lien étroit entre inflammation chronique et surcharge graisseuse, ainsi que les multiples conséquences de ce tandem, certains utilisent le néologisme globalisant « diabésité ». De la même manière, le terme « inflammaging » a été créé pour évoquer l'inflammation chronique liée au vieillissement. Sur cette lancée, les modifications adipeuses (notamment dans la moelle osseuse) associées à l'ostéoporose feront peut-être parler « d'adiporose »...

Ces données posent également des questions d'ordre thérapeutique : les cellules d'origine adipocytaire seront-elles utiles pour former de l'os par thérapie cellulaire ? Quelles sont les conséquences d'une réduction de l'ostéocalcine lors d'un traitement par bisphosphonates, ou d'une inhibition de sa  $\gamma$ -carboxylation par la warfarine ? Réduire l'adiposité médullaire pourrait-elle représenter une possibilité de traitement de l'ostéoporose<sup>(20)</sup> ? ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Cartwright MJ, Tchonia T, Kirkland JL. Aging in adipocytes : potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol* 2007 ; 42 (6) : 463-71.
2. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008 ; 453 (7196) : 783-7.
3. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008 ; 19 (5) : 595-606.
4. Travison TG, Araujo AB, Esche GR, et al. Lean mass and not fat mass is associated with male proximal femur strength. *J Bone Miner Res* 2008 ; 23 (2) : 189-98.
5. Zhao LJ, Jiang H, Papiasian CJ, et al. Correlation of obesity and osteoporosis : effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008 ; 23 (1) : 17-29.
6. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease : is osteoporosis the obesity of bone ? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 ; 2 (1) : 35-43.
7. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007 ; 130 (3) : 456-69.
8. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ : from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol* 2006 ; 329 (8) : 570-7; discussion 653-5.
9. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 (5) : 911-9; quiz 920.
10. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases : leptin regulation of bone mass. *Cell Metab* 2006 ; 4 (5) : 341-8.
11. Cirmanova V, Bayer M, Starka L, et al. The effect of leptin on bone. An evolving concept of action. *Physiol Res* 2008 ; 57(Suppl 1) : 143-51.
12. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, et al. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006 ; 27 (5) : 449-67.
13. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss : an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006 ; 116 (5) : 1186-94.
14. Marie PJ. Transcription factors controlling osteoblastogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2008 ; 473 (2) : 98-105.
15. Elabd C, Basillais A, Beaupied H, et al. Oxytocin Controls Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells and Reverses Osteoporosis. *Stem Cells* 2008.
16. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun Ageing* 2005 ; 2 : 14.
17. Gimble JM, Robinson CE, Wu X, et al. The function of adipocytes in the bone marrow stroma : an update. *Bone* 1996 ; 19 (5) : 421-8.
18. Maurin AC, Chavassieux PM, Vericel E, et al. Role of polyunsaturated fatty acids in the inhibitory effect of human adipocytes on osteoblastic proliferation. *Bone* 2002 ; 31 (1) : 260-6.
19. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines : inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004 ; 92 (3) : 347-55.
20. Nuttall ME, Gimble JM. Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications. *Curr Opin Pharmacol* 2004 ; 4 (3) : 290-4.

# Retentissement osseux de l'anorexie mentale

## aspects épidémiologiques et physiopathologiques

L'anorexie mentale (AM) est devenue ces dernières années un problème de santé publique majeur dans les pays industrialisés. Sa prévalence est de 0.5% contre 2% pour la boulimie. L'anorexie mentale se définit comme un syndrome comprenant la crainte exagérée d'un poids excessif, une perturbation de l'image corporelle, une perte significative de poids, un refus de maintenir un poids normal minimum et une aménorrhée.

L'évolution de cette pathologie se traduit par une morbidité importante, en particulier pour le tissu osseux, avec une réduction de plus de 2.5 déviations standard (DS) de la masse osseuse au rachis ou au col fémoral dans 38% des cas et une diminution de plus de 1 DS chez 92% des patientes<sup>(1)</sup>. Les mécanismes de la perte osseuse s'avèrent multiples, hormonaux, endocriniens et nutritionnels. Cette affection est d'autant plus grave lorsqu'elle apparaît à l'adolescence, période critique d'acquisition du pic de masse osseuse. En effet la masse osseuse augmente progressivement pendant l'enfance puis s'accélère lors de l'adolescence pour atteindre un maximum lors du stade 4 et 5 de Tanner. La majeure partie du déterminisme du pic de masse osseuse semble d'origine génétique (60% à 80%), les 20% à 40% restants étant influencés par des facteurs nutritionnels et hormonaux<sup>(2)</sup>. A âge égal, la perte osseuse est plus importante chez les femmes anorexiques que chez des femmes présentant un indice de masse corporelle (IMC) normal et une aménorrhée d'origine hypothalamique. En effet, le pourcentage d'ostéoporotiques atteint 40% dans le groupe des femmes anorexiques mais ne dépasse pas 16% dans le second groupe<sup>(3)</sup>. La densité minérale osseuse (DMO) est significativement plus basse lorsque l'anorexie débute avant 18 ans que lorsqu'elle apparaît plus tardivement, ce qui témoigne de l'impact de la maladie sur la formation osseuse<sup>(4)</sup>.

ISABELLE LEGROUX-GEROT, BERNARD CORTET

Service de Rhumatologie, CHRU Lille, Hôpital Roger Salengro, Lille

Le but de la 1<sup>ère</sup> partie de cette mise au point est d'apprécier l'importance du retentissement osseux de l'anorexie mentale en termes épidémiologiques, diagnostiques et physiopathologiques (*Figure 1*). La seconde partie, à paraître dans un prochain volume, tente d'en évaluer les conséquences thérapeutiques.

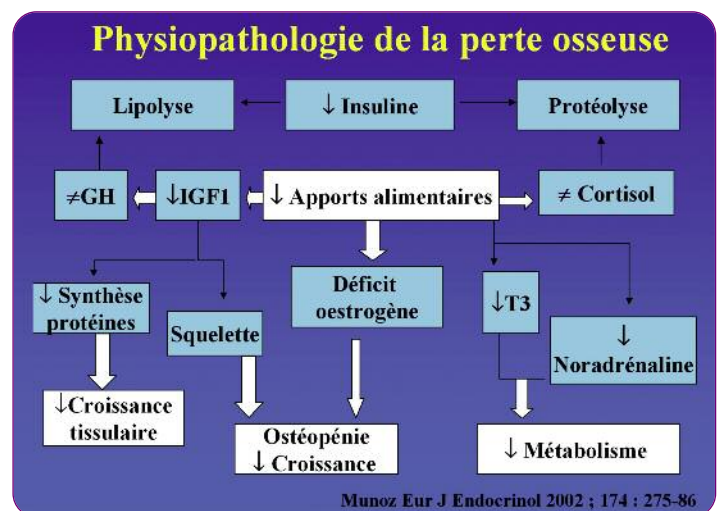


Figure 1 : Physiopathologie de la perte osseuse chez les patientes anorexiques.

### mots-clés

D



## Appréciation du retentissement osseux de l'anorexie mentale

### ■ La densité minérale osseuse

La mesure de la masse osseuse peut être appréciée grâce à la densitométrie osseuse. La mesure est effectuée au rachis et au col fémoral avec une faible irradiation. Selon l'OMS, l'ostéoporose est définie par une DMO située au moins 2.5 DS en dessous de la moyenne des femmes jeunes (T-score < - 2.5 DS). Mais il faut noter que cette définition ne s'applique qu'au rachis, au col fémoral et au radius et pour des femmes ménopausées. Il est donc parfois difficile de l'utiliser chez des adolescentes dont le pic de masse osseuse n'est pas toujours atteint.

La comparaison de la DMO à différents sites chez des patientes anorexiques et des sujets sains, réalisée par différents auteurs, objective toujours une diminution de la DMO chez les malades, dont environ 30% présentent une ostéoporose<sup>(1, 5-7)</sup>.

### ■ Les marqueurs du remodelage osseux

Certains marqueurs utilisés pour apprécier le remodelage osseux constituent un complément d'examen à la mesure de la DMO mais ne peuvent servir d'élément diagnostique. Il s'agit le plus souvent de l'ostéocalcine et des phosphatases alcalines osseuses (PAO) pour la formation osseuse, et des déoxyypyridinoline (DPD), des peptides d'extension C-terminaux (cross-laps ou CTX) ou N-terminaux (NTX) et des téloptides (carboxyl terminal téloptide du collagène I ou ICTP) pour la résorption osseuse<sup>(5, 6)</sup>.

L'interprétation de ces marqueurs surtout utilisés chez des femmes ménopausées est plus difficile chez des femmes jeunes et des adolescentes.

Dans la littérature les résultats s'avèrent très variables, les effectifs souvent réduits et il faut distinguer les études réalisées chez des adolescentes et chez des anorexiques adultes. Les patientes anorexiques présentent, comme les femmes ménopausées, une augmentation de la résorption osseuse mais également, comme le montrent différents travaux, une forte diminution de la formation osseuse<sup>(8)</sup>.

Ces constatations indiquent que la perte osseuse des malades anorexiques est également liée à d'autres mécanismes que le déficit en estrogènes et impliquent des facteurs nutritionnels ou dépendant de la nutrition. Le confirment les données de la littérature montrant une plus importante perte osseuse chez les anorexiques que chez les femmes de même âge souffrant d'hypogonadisme.

Peu de travaux visent à apprécier le risque de fracture dans une population d'anorexiques. L'étude rétrospective de Lucas et al<sup>(9)</sup> inclut 208 anorexiques suivies pendant 13 ans et recense 58 fractures, ce qui correspond à un multiplication du risque fracturaire par 3 après comparaison au nombre de fractures attendues. Ces fractures surviennent plus souvent chez des malades suivies en milieu hospitalier qu'en ambulatoire et, tout comme les fractures ostéoporotiques, intéressent par ordre de fréquence décroissant les vertèbres, le radius et l'extrémité supérieure du fémur.

A noter encore dans cette population la fréquence des fissures par insuffisance osseuse. Une patiente présentant une anorexie évoluant depuis 5.8 ans en moyenne voit son risque de fracture multiplié par 7 par rapport à une femme saine du même âge<sup>(10)</sup>.



## Mécanismes de la perte osseuse

### ■ Facteurs hormonaux

Quelques travaux étudient l'évolution de la DMO chez les patientes anorexiques<sup>(1, 5, 6, 10, 11)</sup>. La DMO est significativement plus basse quand l'anorexie se manifeste avant 18 ans que lorsqu'elle apparaît plus tardivement, ce qui témoigne de l'impact de la maladie sur l'acquisition du pic de masse osseuse. L'aménorrhée constitue un critère diagnostique de l'anorexie mentale et le déficit en estrogènes un facteur étiologique important de perte osseuse dans cette population. Probablement multifactoriels, les mécanismes présidant au déficit en estrogènes de l'anorexie mentale restent mal élucidés. Peuvent être retenus le dysfonctionnement hypothalamique, la réduction pondérale et une dysrégulation des neurotransmetteurs comme la GnRH. Les données issues de la littérature retrouvent une corrélation entre la DMO et la durée et l'âge de début de l'aménorrhée<sup>(1, 5, 10-12)</sup>.

Le déficit en estrogènes ne peut à lui seul expliquer la perte osseuse. En effet, le gain de masse osseuse précède la récupération des cycles chez des patientes anorexiques guéries et les traitements estrogéniques ne permettent pas de prévenir la perte osseuse des adolescentes<sup>(8)</sup>. D'autres facteurs interviennent dans cette perte osseuse. Les niveaux de remodelage osseux des patientes anorexiques et des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique différent. Dans ce dernier cas, la résorption est plus majorée que ne l'est la formation osseuse et la balance penche en faveur de la résorption. Dans l'anorexie, la résorption osseuse est discrètement augmentée, mais les troubles de la formation semblent au 1<sup>er</sup> plan.

Si la formation reste normale pour certains auteurs<sup>(1)</sup>, diminuée pour d'autres<sup>(3, 5)</sup>, elle n'est en tout cas jamais augmentée. Cette altération du remodelage osseux prédominant sur la fonction ostéoblastique explique l'échec relatif des traitements antirésorptifs et tout particulièrement des estrogènes<sup>(8)</sup>.

Cette revue des facteurs hormonaux suggère le rôle essentiel de la dénutrition et des facteurs dépendant de la nutrition dans la perte osseuse de l'anorexie mentale.

### ■ Facteurs nutritionnels et endocriniens

Le rôle des facteurs nutritionnels et endocriniens est conforté par certains auteurs qui trouvent une bonne corrélation entre la DMO de ces patientes et les index nutritionnels comme l'IMC, la masse maigre, la masse grasse, l'IGF-I et la leptine<sup>(3, 5)</sup>.

Dans une précédente étude, nous avons également objectivé chez 113 patientes atteintes d'une AM une corrélation entre la DMO à la hanche et l'IGF-I.<sup>(12)</sup> Hotta et al<sup>(13)</sup> démontrent que le risque d'ostéoporose est élevé lorsque l'IMC est inférieur à 15 kg/m<sup>2</sup>. Certaines publications<sup>(5, 13)</sup> font également état d'une corrélation entre les marqueurs de formation osseuse (ostéocalcine et PAO) et des marqueurs de nutrition tels que l'IMC, le pourcentage de masse grasse, l'IGF-1 et d'une corrélation négative entre l'estradiol et les marqueurs de la résorption osseuse.

D'autres études<sup>(14, 15)</sup> mentionnent chez ces patientes une altération de l'axe GH-IGF-1. Ces hormones augmentent pendant la puberté et stimulent la prolifération des précurseurs ostéoblastiques et leur différenciation. L'IGF-1 est une hormone à tropisme osseux stimulant la formation et la croissance osseuses en agissant sur les ostéoblastes et la synthèse du collagène. Les patientes anorexiques présentent une résistance à la GH, des taux élevés de GH mais diminués d'IGF-1.

Etudiant la sécrétion de GH sur 24 heures chez 8 patientes anorexiques, Stoving et al<sup>(14)</sup> constatent une augmentation du nombre, de la durée et de l'intensité des pics ; ils observent également une multiplication par 20 de la sécrétion basale, alors que ce facteur multiplicatif est chiffré à 4 pour la sécrétion pulsatile. L'augmentation de l'intensité des pics de GH serait en rapport avec la perte de poids et du nombre de pics avec l'hypoestrogénie. La demi-vie de la GH chez les patientes et les sujets sains contrôles reste comparable. Sacchi et al<sup>(15)</sup> aboutissent à des résultats similaires.

Plusieurs auteurs<sup>(16-17)</sup> rapportent chez ces anorexiques une diminution du taux d'IGF-1 et de ses protéines porteuses, notamment l'IGFBP3 et 2, et parfois une augmentation de l'IGFBP1. Cette diminution du taux circulant des protéines porteuses pourrait en partie expliquer la résistance à la GH,

empêchant ainsi le transfert de l'IGF-1 vers les organes cibles. Par ailleurs, l'IGFBP3 serait un bon facteur de prédiction de la perte osseuse chez les patientes anorexiques, et ce indépendamment de l'IMC et de l'IGF-1.

Le rôle de l'hypercorticisme, de la carence en calcium et vitamine D et de l'excès d'exercice chez certains malades reste encore à préciser.

Certaines données impliquent un hypercorticisme : taux élevés de cortisol<sup>(4, 12)</sup> sans toutefois d'altération du rythme circadien, fréquente augmentation du cortisol libre urinaire avec test à la dexaméthasone freinant l'hypercorticisme. Cet hypercorticisme pourrait provenir d'une altération des fonctions hypothalamiques ou être favorisé par une hypersécrétion de CRH. Cependant, selon Grinspoon et al<sup>(1)</sup>, un tel hypercorticisme n'est observé que chez seulement 22% des anorexiques présentant une perte osseuse sévère, ce qui corrobore les résultats de notre étude<sup>(12)</sup>.

Pour Audi et al.<sup>(18)</sup>, il n'existe pas de différence significative en terme de taux de cortisol libre urinaire entre les patientes anorexiques et les témoins. Ainsi, si ce mécanisme est une cause possible de perte osseuse, il n'est pas le seul à incriminer.

Le rôle de la carence vitamino-calcique dans la perte osseuse reste imprécis. Audi et al<sup>(18)</sup> chiffrent à 24.6% le pourcentage de carence en vitamine D (25OH-D3) chez les patientes anorexiques ; la calciurie est plutôt augmentée dans le groupe des anorexiques en phase active et diminuée chez les malades ayant retrouvé leur poids mais toujours en aménorrhée ou guéries. Dans une autre étude<sup>(6)</sup>, un déficit alimentaire en calcium (moins de 1300 mg par jour) est présent dans 42% des cas d'anorexie mais également chez 50% des témoins ; en terme de carence en vitamine D, les mêmes pourcentages s'élèvent à respectivement 42% et 44%.

### ■ Evolution de la perte osseuse après récupération pondérale

Quelques travaux évaluent l'évolution de la DMO dans un groupe de patients anorexiques guéris<sup>(6, 10, 19)</sup>.

Certains notent une ostéopénie persistante dans une proportion importante de cas malgré l'amélioration de la masse osseuse avec une normalisation du poids. Ainsi, après mesure à 21 ans de la masse osseuse de 19 patientes ayant un antécédent d'AM, Hartman et al<sup>(19)</sup> retrouvent une masse osseuse du col fémoral plus faible que dans le groupe contrôle malgré la récupération pondérale. Dans l'étude de Zipfel et al<sup>(10)</sup>, le suivi densitométrique au rachis permet certes de constater un gain osseux après récupération pondérale et une diminution du pourcentage des patientes ostéopéniques et ostéoporotiques (respectivement 35% à 13% et 54% à 21%) ; pour autant, une large proportion de malades garde des valeurs de

DMO basse. Cependant, un travail récent Wentz et al. (20) ne confirme pas ces résultats en l'absence de différence significative entre les DMO de patientes ayant des antécédents d'anorexie datant en moyenne de 11 ans et des témoins.

## Conclusion

La perte osseuse chez les patientes présentant une anorexie mentale est rapide et sévère avec un risque non négligeable de fracture. Son mécanisme reste mal connu et probablement multifactoriel. Un dépistage précoce par ostéodensitométrie s'impose dès le diagnostic posé. ■

Conflits d'intérêts : aucun



### A retenir

Dans les pays industrialisés, l'anorexie mentale est devenue ces dernières années un problème majeur. Sa prévalence ne cesse de croître. Ses complications sont multiples et l'atteinte osseuse est fréquente.

La perte osseuse de l'anorexie mentale est d'autant plus importante que la

maladie apparaît précocement dans l'adolescence et que la durée de l'aménorrhée est longue. Elle est responsable d'une ostéoporose dans 38% à 50% des cas.

L'évaluation du retentissement osseux de l'anorexie mentale peut être réalisée grâce à la mesure de la densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X. Les taux des marqueurs osseux permettent

également d'apprécier le niveau de remodelage osseux.

Le mécanisme de cette perte osseuse semble complexe. Longtemps incriminé comme facteur principal, le déficit en estrogènes ne peut l'expliquer à lui seul, et divers travaux récents soulignent le rôle essentiel de la dénutrition et des facteurs qui lui sont liés, en particulier l'axe hormone de croissance-somatoméline C (GH-IGF-1).

## RÉFÉRENCES

- 1- Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, et al. Prevalence and predictive factors for regional osteoporosis in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 790-94.
- 2- Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 985-1009.
- 3- Grinspoon S, Miller K, Coyle C, et al. Severity of osteopenia in oestrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 2049-55.
- 4- Biller BMK, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescents women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 68 : 548-54.
- 5- Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4489-96.
- 6- Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller K, Grinspoon S, Schoenfeld DA, Klibanski A. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4177-85.
- 7- Zipfel S, Beumont PJ, Russel J, Herzog W. Osteoporosis in eating disorders. *Eur Eat Disorders Rev* 2000 ; 8 : 108-16.
- 8- Bolton JGF, Patel S. Osteoporosis in anorexia nervosa. *J Psychosom Res* 2001 ; 50 : 177-8.
- 9- Lucas AR, Melton LJ, Crowson CS, O'Fallon WM. Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 1999 ; 74 : 972-7.
- 10- Zipfel S, Seibel MJ, Lowe B, Beumont PJ, Kasperk C, Herzog W. Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 5227-33.
- 11- Seeman E, Kerlsson MK, Duan Y. On exposure to anorexia nervosa, the temporal variation in axial and appendicular skeletal development predisposes to site-specific deficits in bone size and density: a cross-sectional study. *J Bone Mineral Res* 2000 ; 15 : 2259-65.
- 12- Legroux-Gérot I, Vigneau J, D'Herbomez M, Collier F, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B. Evaluation of bone loss and mechanisms in anorexia nervosa. *Calcif Tissue Int* 2007 ; 81 : 174-82.
- 13- Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. *Eur J Endoc* 1998 ; 139 : 276-83.
- 14- Stoving RK, Veldhuis JD, Flyvbjerg AJ, et al. Jointly amplified basal and pulsatile Growth Hormone (GH) secretion and increased process irregularity in women with anorexia nervosa: indirect evidence for disruption of feedback regulation within the GH-Insulin-Like Growth Factor I axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 2056-62.
- 15- Scacchi M, Pincelli AI, Caumo A, et al. Spontaneous nocturnal growth hormone secretion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3225-9.
- 16- Counts DR, Gwirtsman H, Carlsson LMS, Lessem M, Cutler Jr GB. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factor (IGFs), and the IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 : 762-7.
- 17- Hotta M, Fukuda I, Sato K, Hizuka N, Shibasaki T, Takano K. The relationship between bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF)I, and serum IGF-binding protein levels in patient with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 200-6.
- 18- Audi L, Vargas DM, Gussinyé M, Yeste D, Marti G, Carrascosa A. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Pediatric Res* 2002 ; 51 : 497-504.
- 19- Hartman D, Crisp A, Rooney B, Rackow C, Atkinson R, Patel S. Bone density of women who have recovered from anorexia nervosa. *Int J Eating Disorders* 2000 ; 28 : 107-12.
- 20- Wentz E, Mellström D, Gillberg C, Sundh V, Gillberg IC, Rastam M. Bone density 11 years after anorexia nervosa onset in a controlled study of 39 cases. *J Eat Disord* 2003 ; 34 : 314-8.

# Retentissement osseux de l'anorexie mentale

## aspects thérapeutiques



### Traitements non médicamenteux

#### ■ La récupération pondérale et le retour des menstruations

La récupération pondérale semble cruciale pour l'augmentation de la masse osseuse mais ne serait pas toujours suffisante pour une restauration *ad integrum* <sup>(1-4)</sup>.

Au terme d'un programme de renutrition réalisé pendant 3 mois chez 55 patientes souffrant d'AM et dont l'index de masse corporelle (IMC) dépasse 17.5 kg/m<sup>2</sup>, les auteurs rapportent une augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) à la hanche et au rachis chiffrée respectivement à + 2.6% ± 3.5% et + 1.1% ± 3.6%. Vingt cinq bénéficient d'un suivi d'1 an supplémentaire : la masse osseuse diminue significativement à la hanche lorsque l'IMC devient inférieur à 17.5 kg/m<sup>2</sup>, alors qu'elle augmente (rachis : + 4.8% ± 6.2% ; hanche : + 7.1% ± 12.1%) sur les 15 mois quand l'IMC se maintient au-dessus de cette même valeur <sup>(5)</sup>.

#### ■ L'activité physique

Les résultats des études portant sur les effets de l'activité physique s'avèrent contradictoires <sup>(6)</sup>. Si l'activité physique est nécessaire pour l'acquisition du pic de masse osseuse et son maintien chez l'adulte, son rôle protecteur vis-à-vis de l'ostéoporose chez les patientes anorexiques reste discuté. Pour certains <sup>(7)</sup>, elle permettrait d'augmenter la DMO corticale, pour d'autres <sup>(8)</sup>, elle n'exerce pas d'effet quel que soit le niveau d'activité physique.

Enfin quelques études <sup>(9,10)</sup> montrent chez les sportifs de haut niveau l'effet délétère de l'activité physique intense sur le tissu osseux lorsque cet exercice occasionne perte de poids et aménorrhée.

ISABELLE LEGROUX-GEROT,  
BERNARD CORTET

Service de Rhumatologie, CHRU Lille, Hôpital Roger  
Salengro, Lille



### Traitements médicamenteux

#### ■ Le calcium et la vitamine D

La supplémentation vitamino-calcique semble indispensable, surtout chez les patientes carencées. Cependant son efficacité n'est pas toujours prouvée dans la littérature, même si Abrams et al <sup>(11)</sup> concluent à une diminution de l'absorption intestinale et à une augmentation de l'excrétion du calcium chez ces patientes.

#### ■ Les estrogènes

Malgré l'association entre anorexie et déficit en estrogènes et la forte corrélation entre perte osseuse et durée de l'aménorrhée, les études d'efficacité du traitement estro-progestatif (EP) s'avèrent en général négatives au plan osseux (**Tableau 1**).

Il faut souligner que dans la plupart de ces essais l'apport en estrogènes se résume à un traitement contraceptif EP. Seeman et al <sup>(12)</sup> rapportent une amélioration de la DMO lombaire après 30 mois de traitement par pilule EP, mais les valeurs restent nettement inférieures aux données recueillies dans le groupe contrôle. Par ailleurs, la DMO du col fémoral des 2 groupes demeure comparable.

Le travail randomisé de Klibanski et al <sup>(13)</sup> compare l'efficacité d'un traitement associant EP oraux et supplémentation calcique chez 48 patientes anorexiques et un groupe témoin. Dans le

### mots-clés

D

Auteurs	Patients	Traitements	Durée suivi	Evolution DMO
Seeman (ref 12)	16 traités vs 49	Pilules OP	31.8 mois	≠ DMO rachis ( $1.4 \pm 0.005$ vs $1.02 \pm 0.002$ ; $p < 0.02$ ) Pas d'effet au CF
Klibanski (ref 13)	22 traités vs 26	16 sous ECE 6 pilules OP	1.5 an	Pas de différence sous traitement
Golden (ref 14)	22 traités vs 28	Pilules OP	23 mois	Pas de différence sous traitement
Patel (ref 15)	1 cas	Estradiol 2mg	1 an	≠ DMO rachis (38%) Pas d'effet au CF

**Tableau 1 :** Efficacité des traitements hormonaux chez les anorexiques dans la littérature (ECE : estrogènes conjugués équinés ; OP : estro-progestatifs ; CF : col fémoral).

groupe traité (n = 22), 16 patientes bénéficient d'un traitement hormonal substitutif par estrogènes conjugués équinés (Premarin® et Provera®) et 6 d'une pilule contraceptive orale (35 µg d'éthinyl oestradiol). L'analyse effectuée après 1.5 an de suivi ne montre pas de différence significative entre les masses osseuses des groupes témoin et traité. Cependant, l'efficacité du traitement sur la DMO est très dépendante du poids initial, le gain de masse osseuse étant d'autant meilleur que le rapport poids initial/poids idéal est bas. La DMO diminue de  $20.1\% \pm 16.2\%$  chez les 10 patientes du groupe contrôle dont le poids initial est inférieur à 70% du poids idéal, mais diminue de  $4\% \pm 8.8\%$  chez les 6 malades traitées de même poids initial.

En revanche, toujours en terme de DMO, il n'apparaît aucune différence significative ni entre les patientes des 2 groupes quand le poids initial dépasse 70% du poids idéal, ni entre les malades traitées par Premarin®-Provera® et contraceptif oral. Il faut enfin souligner que dans cette étude la mesure de la DMO repose sur la tomодensitométrie quantitative et non pas l'absorptiométrie biphotonique.

Etudiant l'évolution de la masse osseuse chez 50 adolescentes âgées de 16.8 ans après 23 mois de traitement par pilule EP, Golden et al<sup>(14)</sup> ne retrouvent pas d'augmentation significative de la masse osseuse au rachis et au col à 1 an malgré le gain de poids.

Seuls Patel et al<sup>(15)</sup> rapportent une élévation modérée de la masse osseuse après traitement par estrogènes chez des anorexiques présentant une ostéoporose sévère.

Ainsi le déficit en estrogènes n'explique pas à lui seul la perte osseuse de ces patientes. Il existe, comme indiqué précédemment, un découplage du remodelage osseux marqué par une augmentation de la perte sans majoration de la formation osseuse. Cette donnée pourrait expliquer l'échec du traitement par les estrogènes qui préviennent la perte osseuse d'une part en réduisant la sécrétion de certaines cytokines, telles que

l'IL1, l'IL6, le TNFα et la PGE2 qui activent les ostéoclastes et en augmentant la production du TGFβ et de l'ostéoprotégérine qui inhibent la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Cependant leur rôle dans la formation osseuse est faible en regard du découplage du remodelage osseux qui caractérise cette affection.

De nombreuses explications peuvent rendre compte de l'échec des traitements par estrogènes dans l'anorexie mentale. Le régime pauvre en hydrates de carbone semble altérer le métabolisme des estrogènes. Par ailleurs, le faible apport énergétique entraîne un switch du métabolisme des estrogènes en des métabolites dotés d'une faible activité estrogénique. Il faut enfin souligner la difficulté d'observance et de tolérance de ces traitements chez ces patientes, difficulté qui conduit à des prises très aléatoires.



## L'IGF-1

Le déficit en IGF-1, hormone impliquée dans la croissance osseuse en stimulant les ostéoblastes, objectivé par plusieurs auteurs, pose la question du retentissement sur la masse osseuse de ces patientes d'un traitement par IGF-1.

La récente étude randomisée versus placebo rapportée par Grinspoon et al<sup>(16)</sup> compare chez 60 patientes, bénéficiant toutes d'une supplémentation vitamino-calcique, l'efficacité sur la masse osseuse d'un traitement par IGF-1 seul (30 µg/kg par voie sous-cutanée 2 fois par jour), IGF-1 et traitement EP et EP seul. Au terme des 9 mois d'évaluation et par rapport au placebo, est mise en évidence une augmentation significative de la masse osseuse totale dans les groupes traités par IGF-1 ( $1.1\% \pm 0.5\%$  vs  $-0.6\% \pm 0.8\%$  ;  $p = 0.05$ ). Seul le groupe recevant l'association IGF-1-EP bénéficie d'une élévation significative de la DMO rachidienne par rapport au groupe contrôle ( $1.8\% \pm 0.8\%$  vs  $-1\% \pm 1.3\%$  ;  $p = 0.05$ ) (Figure 1). Cependant, aux autres sites et après comparaison au placebo, la DMO n'est pas significativement augmentée en réponse à un traitement par IGF-1 seul ou combiné. A la hanche, les variations de la DMO (g/cm<sup>2</sup>) dans les 4 groupes s'élèvent à  $0.008 \pm 0.007$  pour le traitement combiné,  $0.007 \pm 0.010$  pour l'IGF-1 seul,  $0.003 \pm 0.008$  pour le traitement EP et  $0.004 \pm 0.005$  pour le placebo.

## ■ Les bisphosphonates

Le traitement par bisphosphonates n'apparaît pas recommandé chez les adolescentes. Nous disposons d'études réalisées chez des jeunes femmes présentant une déminéralisation osseuse liée à un rhumatisme inflammatoire ou à une transplantation ou recevant une corticothérapie au long cours, mais le nombre d'essais dans l'AM reste restreint.

## Essai GH résultats 4 groupes

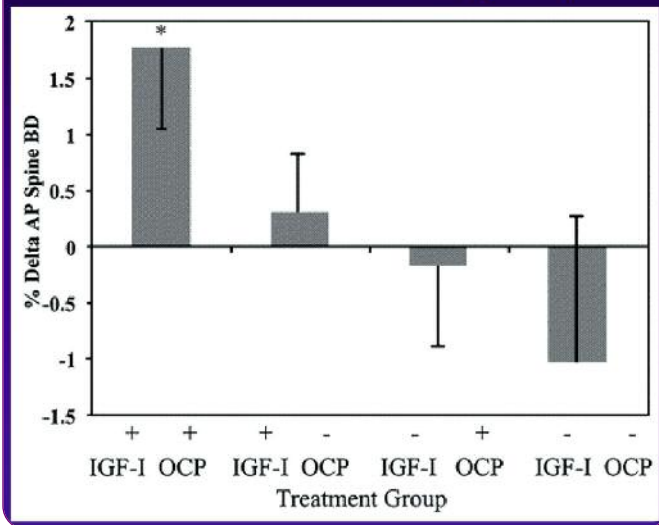


Figure 1 : Essai évaluant l'efficacité de l'IGF-1 (ref 16). Evolution en pourcentage de la DMO lombaire dans les 4 groupes (\* :  $p < 0.05$  vs contrôle).

L'alendronate (10 mg/jour) associé à une supplémentation vitamino-calcique permet d'obtenir chez 32 femmes anorexiques une augmentation significative de la masse osseuse (rachis :  $+3.5\% \pm 4.6\%$  vs  $+2.2\% \pm 6.1\%$  ; col fémoral :  $+4.4\% \pm 6.4\%$  vs  $+2.3\% \pm 6.9\%$ ). Cependant ce traitement n'apporte aucun bénéfice supplémentaire chez les patientes ayant récupéré leur poids et leurs menstruations<sup>(17)</sup>.

Une évaluation du risédronate (5 mg/jour) d'une durée de 9 mois inclut 10 patientes anorexiques et ostéopéniques et 14 contrôles. En l'absence de variation significative de la DMO fémorale, les malades présent sous traitement une augmentation significative de la masse osseuse rachidienne ( $+4.9\% \pm 1\%$  vs  $-1\% \pm 1.3\%$ ).

Les données plus récentes concernant l'étidronate (200 mg/j pendant 3 mois ;  $n = 41$ ) objectivent une augmentation de la DMO tibiale mesurée par ultrasons (SOS).

Cependant, l'utilisation des bisphosphonates chez des jeunes femmes reste limitée aux patientes bénéficiant d'une corticothérapie prolongée pour une maladie chronique, ce d'autant plus que l'effet tératogène de ces traitements sur des femmes en âge de procréer reste inconnu et invite à la prudence.

Certains résultats pointent une forte affinité des bisphosphonates pour l'hydroxyapatite, notamment l'alendronate, importante affinité susceptible de persister pendant 5 voire 10 ans. Le rapport bénéfice/risque doit donc être considéré et l'obtention de données complémentaires demeure nécessaire avant d'envisager cette thérapeutique en routine dans cette pathologie.

Le mécanisme d'action des bisphosphonates, surtout antirésorptif, n'en fait pas une thérapeutique de choix. Leur association avec un agent anabolisant osseux pourrait cependant être intéressante.

### La PTH

Nous ne disposons d'aucune étude de la parathormone (PTH) dans cette indication. Son mécanisme d'action sur la formation osseuse pourrait en faire un traitement intéressant de la perte osseuse chez les anorexiques, mais le risque d'ostéosarcome risquerait d'en limiter son utilisation chez ces patientes jeunes, voire en pleine croissance pour certaines d'entre elles. Les études en cours devraient fournir de premières informations.

## Conclusion

La prise en charge thérapeutique de la perte osseuse dans l'AM reste discutée. Les traitements par pilules EP semblent peu efficaces. Le traitement hormonal substitutif ne fait l'objet d'aucune étude de grande ampleur. Les meilleurs résultats semblent être obtenus avec des traitements ostéoformateurs comme l'IGF-1, surtout en association aux estrogènes, ce qui laisse envisager que le traitement de l'ostéoporose des anorexiques pourrait faire appel à des associations thérapeutiques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### À retenir

La prise en charge thérapeutique de l'atteinte osseuse de l'anorexie mentale reste discutée. Si le retour des règles et la récupération pondérale semblent indispensables, ils ne permettent pas toujours de corriger la perte osseuse. Les différentes études ne montrent pas d'efficacité du traitement par estrogènes, le plus souvent cependant administré sous forme de pilules estroprogestatives. Le traitement hormonal substitutif ne fait l'objet d'aucune étude de grande ampleur. Les meilleurs résultats semblent être obtenus avec des traitements ostéoformateurs comme l'IGF-1, surtout en association aux estrogènes. Ces données laissent présager l'apparition de stratégies thérapeutiques complexes faisant appel dans cette indication à des traitements ostéoformateurs et antirésorptifs.



# Une métatarsalgie de l'adolescent : la maladie de Freiberg-Köhler

Cette affection a été décrite d'abord au Royaume-Uni, au début de la 1<sup>ère</sup> guerre mondiale, par Freiberg (1), puis en Allemagne par Köhler en 1920. Il s'agit d'une ostéochondrite ou d'une ostéonécrose aseptique intéressant les têtes métatarsiennes. L'origine est vraisemblablement traumatique, liée à une fissure osseuse sous-chondrale, elle-même favorisée par un 2<sup>ème</sup> métatarsien long. Dans près de trois-quarts des cas, l'affection concerne la 2<sup>ème</sup> tête métatarsienne, la 3<sup>ème</sup> tête étant atteinte dans la majeure partie des cas restants. Les autres topographies restent exceptionnelles : 1<sup>ère</sup> (chez le sportif), et 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> têtes (Erlacher, 1921). La majeure partie des cas concerne des jeunes filles, âgées de 12 à 18 ans, mais le début à l'âge adulte est possible. Pour certains, les formes de l'adulte débute- raient dans l'adolescence, passeraient inaperçues puis se révéleraient tardivement par des métatarsalgies.

## Clinique

L'apparition progressive de douleurs métatarsiennes mécaniques, irradiant vers le dos du pied, constitue le mode de début le plus fréquent. Elles font bientôt place à des arthralgies permanentes ou intermittentes. A ce stade, l'examen montre une limitation de l'articulation métatarso-phalangienne et l'absence d'instabilité articulaire à la mobilisation, plus rarement un œdème ou une tuméfaction articulaire dorsale modérés. Le début peut aussi être plus aigu, associant gonflement important,

ERIC THOMAS

Service de Rhumatologie (Pr F. Blotman), Hôpital Lapeyronie, Montpellier



Figure 1 : Maladie de Freiberg du 2<sup>ème</sup> rayon. Aspect typique d'encoche sur la tête métatarsienne.



Figure 2 : Maladie de Freiberg. Stade tardif d'arthrose métatarso-phalangienne.

signes inflammatoires et contracture de l'orteil.

La phase d'état est marquée par une gêne, plus que par une véritable douleur, plutôt ressentie à la partie dorsale de l'avant-pied, parfois plus nette à la course.

A un stade tardif, la présentation est celle d'une métatarsalgie statique. L'enraidissement articulaire, par arthrose métatarso-phalangienne, est manifeste. La gêne au chaussage peut être importante.

## Signes radiologiques

A la phase précoce, la radiographie est normale. Certains proposent de réaliser une scintigraphie osseuse qui montre une hyperfixation précoce de la tête métatarsienne. Cette dernière va ensuite

se densifier, puis devenir inhomogène, voire d'aspect pseudo-algodystrophique.

Le stade suivant est caractéristique de l'affection. La tête métatarsienne s'aplatit et l'interligne articulaire s'élargit (Figure 1). Des corps étrangers intra-articulaires sont parfois visibles.

Au stade tardif d'arthrose métatarso-phalangienne, l'interligne se pince, une ostéophytose apparaît (Figure 2). L'évolution se fait vers l'hypertrophie et l'ankylose articulaires.

## Diagnostic différentiel

A la phase aiguë peut se discuter un syndrome du 2<sup>ème</sup> rayon, mais l'absence d'instabilité articulaire dans la maladie de Freiberg permet aisément de faire la différence. Peuvent également être

évoquées une arthrite, une fracture de fatigue ou une algodystrophie, notamment parcellaire. Au stade chronique, c'est le diagnostic d'une métatarsalgie statique.

## Traitement

A la phase initiale, la mise en décharge complète, pendant 3 à 4 semaines, associée à la prescription **d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens**, permet une restauration complète de l'articulation. La reprise de l'appui se fait sous couvert d'une orthèse déchargeant les articulations métatarso-phalangiennes douloureuses. En réalité, les patients étant souvent vus plus tardivement, les lésions anatomiques justifient un traitement chirurgical. Si le cartilage est encore de

bonne qualité, il est possible de réaliser, après arthrotomie métatarso-phalangiennne, un remodelage et une régularisation des pourtours de la tête et de la base métatarsiennes et, dans le même temps, de procéder à l'élimination des corps étrangers, de l'exostose et de la synovite. Le plus souvent, une ostéotomie cunéiforme à base dorsale est nécessaire. Après élimination du séquestre, elle permet de mettre en rapport la phalange et une zone de cartilage sain. La rééducation post-opératoire doit être intensive pour éviter une raideur de la dorsi-flexion métatarso-phalangiennne (2).

Au stade de destruction complète, il est possible de réaliser une greffe osseuse, soutenue par une cupule, en remplacement du tissu nécrosé. Cette intervention peut entraîner l'enraidissement articulaire par allongement du rayon opéré.

## Conclusion

La maladie de Freiberg-Köhler doit être systématiquement évoquée devant toute métatarsalgie du sujet jeune. La scintigraphie peut aider au diagnostic au stade précoce. En cas de mise en décharge immédiate et précoce, une restitution articulaire ad-integrum est fréquente. Dans les formes plus tardives, seules les techniques d'ostéotomie permettent d'espérer un résultat fonctionnel acceptable. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Freiberg AH. The so-called infraction of the second metatarsal bone. *J Bone Joint Surg* 1926; 8 : 257-61.
2. Regnaud B. *Le pied : pathologie courante, étiopathogénie, sémiologie clinique et thérapeutique*. Springer Ed., 1986 : 389-98.

## R E N C O U T R E S . . .

### Aclasta® (acide zolédronique 5 mg) supérieur au risédronate dans la prévention et le traitement de la perte osseuse chez les patients atteints d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

Cette étude publiée dans *The Lancet* et qui porte sur 833 patients souffrant d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes montre qu'Aclasta® augmente la densité minérale osseuse de façon plus marquée que le risédronate, l'un des traitements de référence actuels.

Cette étude d'un an s'est intéressée tant à la prévention qu'au traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes (OIG), comparant l'efficacité d'Aclasta® au risédronate oral administré une fois par jour, traitement de référence de l'OIG.

L'efficacité supérieure d'Aclasta® sur la masse osseuse a été démontrée à six mois\*. Ce résultat est important dans le cadre de la prévention de cette forme d'ostéoporose car la réduction de la masse osseuse et l'élévation du risque de fracture qui lui est associée peuvent survenir dès les trois premiers mois d'un traitement par les glucocorticoïdes.

Parmi les avantages de cette étude par rapport aux essais antérieurs, citons la grande taille de l'échantillon, le caractère généralisable des résultats grâce à l'inclusion des deux sous-groupes prévention et traitement, et son faible taux d'échappement. Bien que la portée de l'essai soit quelque peu limitée par sa durée (12 mois), on constate que de nombreuses maladies nécessitant un traitement par les glucocorticoïdes n'impliquent que des thérapies à moyen terme (12 à 18 mois).

Les résultats de l'étude montrent qu'Aclasta® est généralement sûr et bien toléré. Dans cet essai, on n'a relevé aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire, de retard de consolidation de fracture ou de cancer de l'œsophage, ni noté aucun signe d'un risque accru de fibrillation auriculaire.

Cette étude confirme l'efficacité et l'innocuité du traitement annuel Aclasta®, déjà administré à plus de 425 000 patients dans le monde depuis son lancement.

\* Reid DM., Devogelaer JP., Saag K, Roux C. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON) : a multicentre, double-blind, double-dummy randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 1253-63.

D'après un communiqué de presse de Novartis

# Les biais de sélection

JEAN-MARIE BERTHELOT

Service de Rhumatologie, Hôtel-Dieu, CHU Nantes

On parle de biais de sélection quand les patients inclus dans une étude, ou vus par un praticien, **ne sont pas représentatifs de l'ensemble des patients** à traiter. Ces biais de sélection étant pratiquement inévitables, les médecins peuvent finir par les scotomiser, et oublier à quel point ils peuvent induire en erreur quant à l'efficacité ou la tolérance des traitements.

Par exemple, les patients consultant un chirurgien de la main pour se faire opérer d'un syndrome du canal carpien après échec de plusieurs infiltrations renforceront la conviction de ce chirurgien que les infiltrations du canal carpien ne servent à rien, et que tous les patients doivent être opérés. La vérité est pourtant que les infiltrations du canal carpien ont largement démontré leur efficacité, et qu'elles font aussi bien à 5 ans que la chirurgie dans au moins la moitié des cas, permettant à au moins la moitié des patients de ne pas être opérés<sup>(1)</sup>. Ce jugement péjoratif du chirurgien de la main sur le traitement médical du syndrome du canal carpien vient du fait qu'il a un **recrutement très biaisé**, et ne voit que les échecs du traitement médical, et peut aussi ne lire dans ses revues de chirurgie que des méta-analyses biaisées en faveur de celle-ci, car ne retenant que les résultats positifs des actes opératoires, et passant sous silence les résultats positifs des procédés non chirurgicaux. Le terme « biais de sélection » ne devrait *stricto-sensu* s'appliquer que pour ces 2 types de déséquilibres. Il est toutefois souvent utilisé aussi dans 2 autres contextes (différences entre la population de patients traitée dans les études et celle du monde réel, et sélection des centres pouvant participer à une étude) qui méritent aussi d'être développés.

La « force » de ces biais tient au fait qu'ils ne peuvent être repérés facilement par des méthodes statistiques, même si leur existence peut être partiellement déduite par des corrélations avec d'autres indicateurs.



## Biais de sélection *stricto sensu* :

déséquilibre entre les groupes étudiés

Dans ce cas, les groupes étudiés ne sont pas comparables au début ou à la fin de l'étude (par exemple lors de l'essai d'un nouveau traitement). Les raisons de ces déséquilibres sont nombreuses. Une des plus fréquentes en rhumatologie est le biais d'allocation, ou « **channeling bias** », qui correspond au fait que dans les études ouvertes et non randomisées, un traitement peut être donné préférentiellement à un certain type de patients, du fait de certaines caractéristiques de leur pathologie, comme sa plus grande sévérité. Par exemple, les anti-TNF ne sont proposés qu'aux formes les plus sévères des polyarthrites rhumatoïdes (Figure 1). De ce fait, certaines « complications » (comme par exemple la survenue d'un lymphome) pourront être attribuées de manière inappropriée au traitement, alors qu'elles pourraient être surtout en rapport avec la sévérité de la pathologie qui a induit la prescription préférentielle de la molécule la plus efficace. Certaines techniques statistiques comme le calcul des « **propensity scores** » peuvent permettre de minorer les déséquilibres

entre les groupes (facteurs de risque différents) induits par ce biais d'allocation<sup>(2)</sup>, mais ne remplacent pas le recours à la randomisation et à la pratique d'études en insu *versus* placebo<sup>(3)</sup>.

Une autre variété de biais de sélection peut tenir à un plus grand nombre de **sorties d'essai** dans un groupe par rapport à un autre (du fait par exemple de l'absence d'efficacité ou des excès d'effets indésirables d'un traitement) (Figure 2). Les analyses en « **intention**

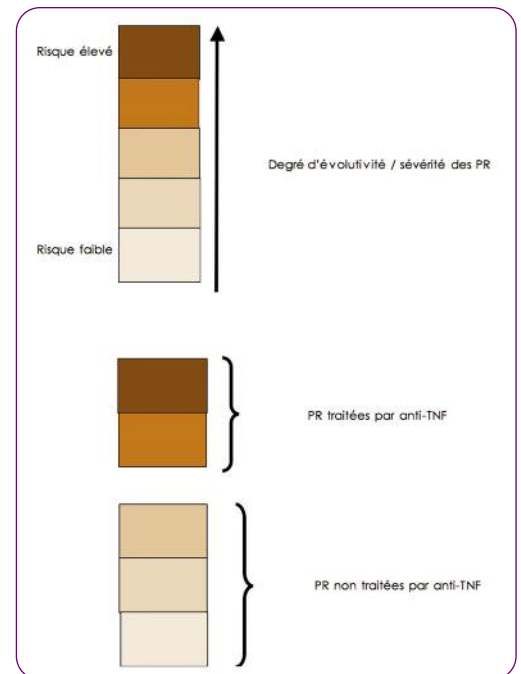


Figure 1 : Exemple d'« allocation bias » (biais d'attribution de traitement). Le risque de lymphome est nettement plus élevé dans les PR très évolutives.

Comme les PR les plus évolutives sont plus volontiers traitées par anti-TNF, ces PR sous anti-TNF (cubes du haut) ont un risque de lymphome plus élevé, du seul fait du biais d'allocation (traitement des formes les plus sévères) que la moyenne des autres PR.

de traiter » sont une tentative pour s'affranchir de ce biais, mais sont souvent limitées par le fait qu'une fois sortis d'étude les patients bénéficient ensuite d'autres traitements.

## Biais de sélection dans les méta-analyses

Dans le cadre des méta-analyses, on parle aussi de biais de sélection en cas de déséquilibre entre les études en faveur des études aux résultats positifs, sur-représentées car plus publiées ou plus faciles à retrouver dans les bases de données.

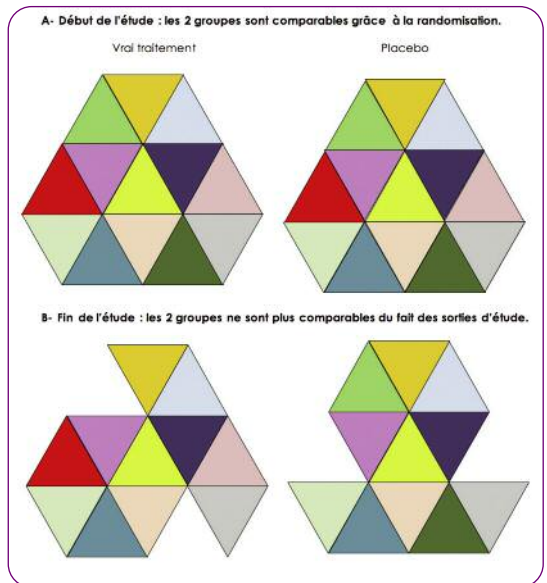
## Résultats non extrapolables à l'ensemble des patients

Le terme de « biais de sélection » est également souvent utilisé, par extension, pour évoquer le fait que les résultats d'une étude avec une forte validité interne (dont les conclusions sont justes pour le groupe étudié) ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des patients consultant au quotidien, si ceux ayant participé à l'étude ont été, consciemment ou inconsciemment, sélectionnés sur certains critères, tant d'inclusion que d'exclusion, non partagés par le reste de la population (Figure 3).

### ■ Biais dans le recrutement des patients ou « sampling bias »

Si tous les patients n'ont pas accès au processus de sélection (exemple : patients ne consultant pas à l'hôpital), on parle de **sampling bias**. Pour hâter les recrutements, une publicité peut être faite, de diverses manières : affiches au sein d'un hôpital, courrier ou

**Figure 2 :** Exemple de biais d'attrition (sorties de protocoles). Même si les groupes de patients traités étaient initialement comparables pour tous les items (en général du fait d'une randomisation dans une étude versus placebo), la sortie d'étude de certains patients peut induire des différences significatives entre les groupes comparés à la fin de l'étude.

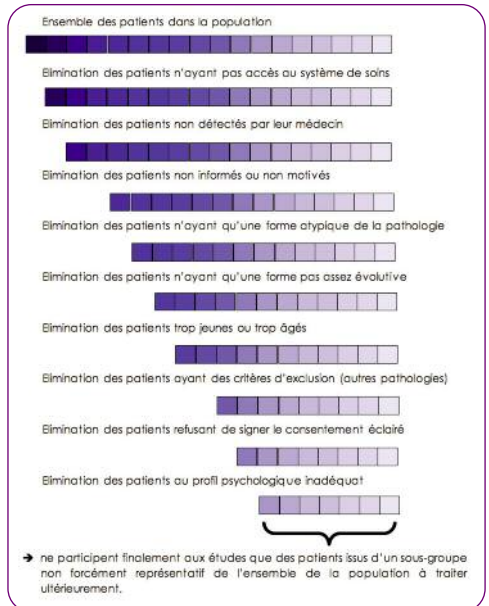


communication orale au sein d'une communauté médicale ou d'une association de patients, annonce dans la presse ou sur internet. Ceci peut conduire à la sélection de patients mieux informés, plus désireux de tester la molécule, plus disponibles, plus mobiles et plus compliant.

Cette sélection des patients les plus motivés ou optimistes peut suffire à induire des biais : dans une étude en double-insu versus placebo sur la prévention de l'ostéoporose pour laquelle 9268 femmes âgées de 60 à 80 ans avaient été contactées-sollicitées, seules 35% avaient accepté de participer à l'étude. Or les femmes de ce sous-groupe différaient des autres, car elles avaient moins de fractures de hanches antérieures (0.83% versus 1.41%) et étaient déjà mieux traitées, et meilleures observantes, pour leur ostéoporose que les femmes ayant décliné la proposition (4).

Le biais peut être particulièrement marqué si les patients sont **rémunérés** pour participer à l'étude, ou si cette participation est la condition *sine qua non* pour avoir accès à un traitement (cas des **maladies orphelines**) et/ou pour continuer à en bénéficier (ce qui peut aussi induire une sur-estimation du bénéfice induit par la prise du traitement, et une sous-estimation, voire une sous-notification, des effets indésirables).

Le **biais de détection** désigne le fait que certaines maladies rares seront plus facilement repérées par des « experts »



**Figure 3 :** Exemple de biais de sélection et de 'design bias'. Sélection progressive pour les études (consciente ou inconsciente) des patients les plus à même de répondre au traitement et de bien le tolérer.

du sujet, dont la clientèle n'est souvent pas représentative de celle des autres médecins.

### ■ Biais dans l'acceptation par le patient des contraintes et des risques liés à l'étude

Jusqu'à 25% des patients lisant un **consentement éclairé** refusent ensuite de participer au travail, soit du fait de

leur emploi du temps trop chargé, incompatible avec la disponibilité requise pour l'étude, soit du fait de la crainte des effets indésirables. Ces patients n'auraient pas forcément répondu de la même manière que les autres au traitement, et/ou toléré celui-ci.

### ■ Biais dans la sélection par les médecins des patients

pouvant participer aux travaux, en fonction de leur profil psychologique

Même s'ils auraient pu valider les critères de sélection, et étaient désireux de participer au travail, certains patients avec une **personnalité « difficile »** peuvent être consciemment ou inconsciemment exclus de l'étude (car risquant de prendre beaucoup plus de temps ou de poser des problèmes relationnels). Ces patients pourraient avoir une moins bonne réponse et une moins bonne tolérance à la molécule.

### ■ Biais liés aux critères d'exclusion

Les critères d'exclusion ont d'abord pour but de s'assurer que l'évaluation de l'objectif principal ne sera pas parasitée par la co-existence d'une autre pathologie pouvant interférer avec l'évolution de celui-ci (par exemple la conjonction d'une polyarthrite rhumatoïde, quand l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement contre la goutte).

D'autres critères d'exclusion visent à minimiser le risque de survenue d'effets indésirables lors de l'étude, afin de ne pas pénaliser l'image du traitement. De ce fait, la plupart des patients **poly-pathologiques** sont exclus des protocoles, ainsi que les patients « **âgés** »<sup>(5)</sup>. De surcroît, la **lourdeur des visites de monitoring**, qui confinent parfois à un comportement obsessionnel de la part des « data managers », incitent les cliniciens à biaiser (consciemment ou inconsciemment) leur recrutement au détriment des

patients risquant le plus de développer de nombreux effets indésirables. Ceci pourrait induire une sous-estimation nette des risques réels liés à l'usage de la même molécule, une fois celle-ci commercialisée et utilisée sur l'ensemble de la population, y compris les personnes âgées et/ou poly-pathologiques.

Enfin, certains critères d'exclusion (troubles psychiatriques, couverture sociale imparfaite, instabilité géographique...) visent à s'assurer d'une participation optimale du patient à l'étude et à son traitement, et à minimiser « **l'attrition bias** », ou biais d'analyse lié aux sorties d'étude prématurées.

Les pourcentages de patients exclus lors des consultations de « screening » ne sont pas toujours mentionnés dans les publications, mais **dépassent souvent 25%**. Ces chiffres ne prennent de surcroît pas en compte les patients n'ayant même pas été retenus pour la consultation de screening, qui pourraient être aussi voire plus nombreux que ceux ne passant pas l'étape de la consultation de screening. Les médecins « rabatteurs » sont en effet souvent informés, par des plaquettes ou d'autres résumés de l'étude, du profil de patient recherché, et font un « pré-tri » avant même la visite de « screening ».

### ■ Biais lié aux critères d'inclusion, parfois trop sélectifs

▶▶▶▶

#### Sélection des formes les plus typiques de la pathologie à traiter

Les critères d'inclusion d'une étude imposent le plus souvent que le patient ait une pathologie déjà assez bien définie, satisfaisant à des jeux de critères. La plupart des « critères » ont d'ailleurs été construits dans l'esprit d'homogénéiser les groupes de patients à inclure dans des études, plus que pour

aider le clinicien à faire un diagnostic. Ceci explique pourquoi ces critères ne sont souvent que des outils de classification et non de diagnostic.

Toutefois, tous les patients à traiter ensuite ne valident pas forcément ces critères. Par exemple, les travaux testant l'efficacité des anti-TNF dans les spondylarthrites ont requis jusqu'à présent que les patients satisfassent les critères de New-York pour le diagnostic de spondylarthrite ankylosante, et aient déjà des signes radiologiques francs de sacro-iliite, alors que les rhumatologues sont de plus en plus souvent confrontés à des patients présentant des tableaux cliniquement et biologiquement typiques de spondylarthrite évolutive, mais n'ayant pas encore de signes d'inflammation caractéristiques sur leur imagerie, et pas assez de critères pour affirmer le diagnostic de spondylarthrite « ankylosante ». Le biais de sélection généré par la sélection des formes les plus typiques de spondylarthrite dans les études ne garantit pas que les résultats des anti-TNF seront aussi bons dans les nombreuses formes moins typiques. De fait, en étudiant le devenir dans la « vraie vie » du BASDAI et du BASFI de 175 spondylarthrites satisfaisant les critères d'Amor et ayant débuté un anti-TNF 6 mois plus tôt, Gérard et al ont constaté que les résultats des anti-TNF étaient significativement moins bons lorsque les critères de New-York ou de la SFR n'étaient pas validés, même si au moins 50% des patients tiraient tout de même un bénéfice significatif des traitements<sup>(6)</sup>.

▶▶▶▶

#### Sélection des formes seulement les plus évolutives

La plupart des études exigent également que l'activité de la maladie soit importante avant de débuter le traitement. Ceci paraît de bon sens, car il ne serait pas éthique de faire courir le risque thérapeutique d'un nouveau médicament à des patients dont

l'affection est quiescente. Toutefois, l'inclusion des patients les plus évolutifs reste un biais qui peut induire une sous-estimation, mais aussi une surestimation de l'effet de la molécule.

En effet, si les patients ne répondent que moyennement bien, on invoquera le fait que l'activité de la maladie était au début du traitement (à la « baseline ») très élevée, et que la molécule aurait été plus efficace avec des patients moins évolutifs, ce qui n'est pas certain. En effet, du fait du retour à la moyenne, les patients avec l'activité de la maladie la plus élevée sont aussi ceux qui ont le plus de chance de s'améliorer beaucoup en valeur absolue (par exemple de voir augmenter leur score du DAS-28 ou du BASDAI ou de leur CRP). La démonstration dans des études en double-insu de l'efficacité des traitements chez des patients dont la pathologie est peu active est en fait souvent plus difficile, et nécessite en tout cas souvent l'inclusion d'un nombre plus élevé de patients. En pratique, si les traitements les plus efficaces peuvent bien sûr s'avérer aussi efficaces dans des formes moins évolutives de la pathologie, leur niveau d'efficacité dans l'ensemble de la population (appréciée par exemple sous forme du nombre de patients à traiter pour induire une nette amélioration) ne peut être extrapolée à partir des données recueillies dans des études où les formes les plus évolutives ont été traitées.

Dans certaines pathologies comme l'ostéoporose, les études ont été menées surtout chez **les femmes**, du fait du plus grand risque de celles-ci de développer une fracture, et du coût plus élevé pour les firmes que représentent les études chez les hommes, du fait du plus grand nombre de patients à inclure (du fait de la plus grande rareté de l'évènement fracturaire). Cette restriction des critères d'inclusion au détriment des hommes fait que l'AMM pour certaines molécules chez l'homme est accordée bien plus tard, même pour les formes les plus sévères d'ostéoporose masculine.



## Participation sélective de certains centres

Un « **biais de sélection** » pourrait aussi être évoqué quand **certains centres seulement** sont conviés à participer à une étude.

Le fait que le traitement ne puisse, dans certains pays, être disponible que dans le contexte de protocoles, et dans certains centres, induit divers biais, dont un biais de sélection lié à la proximité du centre par rapport au lieu de résidence des patients. Les institutions où se déroulent les études (hôpitaux), les personnes qui y participent (investigateurs) touchent par ailleurs une rémunération (un « dédommagement »), laquelle pourrait induire des biais dans la sélection des patients, surtout si cette rémunération est largement supérieure au manque à gagner induit par le temps consacré à la prise en charge de ces patients dans le cadre de l'étude. La sélection des **centres les plus motivés** (pouvant induire un plus fort effet placebo, surestimer l'effet du traitement, ou minorer ses effets indésirables) ou ayant l'opinion la plus favorable quant aux nouveaux traitements, pourrait aussi induire des biais tant d'évaluation que de sélection des patients. La participation à certaines études est d'ailleurs parfois précédée de questionnaires ou d'autres « approches » visant à sonder l'opinion et/ou l'enthousiasme des investigateurs, et leur capacité à recruter un nombre suffisant de « bons » patients.

Ces « effets centres » ne sont pas toujours analysés rétrospectivement dans les études multicentriques pour vérifier que les données obtenues valent déjà bien pour l'ensemble des centres investigateurs : si des différences sont déjà notées entre plusieurs centres dans le cadre des études de phase II ou III, il est probable que les conclusions de celles-ci ne pourront pas non plus être extrapolées sans réserves à l'ensemble de la population et des autres centres.



## Les « design bias » : aussi trompeurs que les « publication bias »

Les « **design bias** » pourraient être aussi trompeurs que les « publication bias ». En fait, la rédaction des critères d'inclusion et d'exclusion est mûrement réfléchie et optimisée, grâce notamment à l'analyse des études exploratoires de phase I et II, pour faire en sorte que, grâce également aux choix des méthodes statistiques les plus appropriées et d'un nombre optimal de patients à inclure, un résultat positif soit quasiment garanti à l'étude, dût-elle pour cela ne porter que sur un faible pourcentage de patients souffrant de la pathologie motivant l'essai <sup>(7)</sup> (*Figure 3*).

En analysant les résultats des études randomisées contre placebo présentées à l'ACR 2001, Fries et Krishnan ont ainsi constaté que **100% des travaux** (45/45) avaient des conclusions positives (soit bien plus que n'aurait voulu la statistique !)<sup>(7)</sup>. Ce résultat record ne s'explique sans doute pas seulement par le fait que les études positives ont été bien plus rapportées (même si ce biais de publication est nécessaire pour atteindre le seuil de 100%), mais aussi sans doute par la sélection la plus optimale possible des patients, voire des centres, et des autres paramètres (dont les doses et la durée des traitements administrés) dès la rédaction de ces protocoles. Le coût des études de recherche clinique est en effet énorme, et les conséquences d'une étude négative sont sérieuses.



## Les analyses « post-hoc » majorent encore le risque du biais de sélection

Si un traitement ayant démontré dans une étude sa capacité à diminuer la fréquence d'un symptôme est ensuite

crédité d'autres vertus thérapeutiques (comme la prévention d'une autre pathologie), l'analyse *post-hoc* de l'incidence de ce 2<sup>ème</sup> phénomène dans la cohorte de patients randomisés expose à un biais de sélection.

En effet, les patient(e)s inclu(e)s avaient un risque de développer ce 2<sup>ème</sup> phénomène peut-être différent (et plus faible) que le reste de la population (critère d'exclusion, ou craintes implicites des patientes ou des médecins), et le calcul du nombre optimal de patientes à randomiser n'avait pas été fait pour ce 2<sup>ème</sup> phénomène.

## Conséquences médico-économiques

Les résultats des études ne peuvent donc que rarement être extrapolés à l'ensemble de la population, *a fortiori* quand on se fonde sur ces études pour estimer le **rapport coût/efficacité** d'un traitement en pratique quotidienne. Le **nombre de patients à traiter** pour obtenir l'effet recherché ne vaut en effet que dans le contexte où l'étude a été menée, et est par exemple radicalement différent dans le contexte des ostéoporoses si l'âge moyen des personnes traitées était dans les études de 60 ou de 80 ans.

Ce mode d'expression de l'efficacité des traitements est de ce fait souvent source d'erreurs, car il se prête mal à

la comparaison des traitements entre eux, et est souvent mal compris tant des médecins<sup>(8)</sup>, qu'encore plus des patients.

En ce qui concerne les traitements les plus onéreux, comme les biothérapies, l'analyse des données de certains registres de patients traités dans la « vraie vie » a conduit à la conclusion que le taux de maintien des anti-TNF pouvait être nettement moins bon que dans les études, et que le taux de patients en rémission était également moindre. Ainsi, dans une étude italienne sur 1257 patients venant d'initier un traitement par anti-TNF pour une polyarthrite rhumatoïde, seulement 46% ont eu une amélioration du HAQ d'au moins 0.25 point à 6 mois (ce qui n'est qu'une petite amélioration du score fonctionnel), le pourcentage de patients en rémission restant inférieur à 25%<sup>(9)</sup>, soit des résultats près de 2 fois moins bons que dans les études pivots. Ce type de résultat tient sans doute au fait que la plupart de ces patients n'auraient pas satisfait aux critères des études de phase III, lesquelles disent « vrai », mais uniquement pour les patients étudiés, et non pour l'ensemble de la population, pour toutes les raisons exposées ci-dessus. De fait, dans le registre allemand (RABBIT) des polyarthrites sous anti-TNF, seulement 21% à 33% des patients auraient satisfait aux critères des études pivots, les patients ne satisfaisant pas à ces critères ayant effectivement eu une moins bonne réponse aux anti-TNF<sup>(10)</sup>.

## Conclusion

Les biais de sélection sont nombreux et inévitables. S'il est utopique d'espérer s'en affranchir complètement, trop s'y accoutumer, au point de les oublier, peut induire une **surestimation de l'efficacité des traitements** et/ou une **sous-estimation de leur toxicité** dans la « vie réelle », (c'est-à-dire pour l'ensemble des patients). Ces biais de sélection contribuent à expliquer le retrait parfois précipité de certains traitements des années après leur commercialisation, ou les relatives déceptions quant à l'incidence sociétale des nouvelles thérapeutiques (réduction du nombre de fractures dans l'ensemble de la population, taux de reprise du travail chez les patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques) malgré les espoirs initialement générés par les études de phase III.

Il est donc bienvenu de s'en souvenir, et de **respecter autant que possible les critères d'introduction des traitements**, tels que libellés dans les documents officiels. En effet, ce respect offre les meilleures garanties d'obtenir le type de résultats rapportés dans les études. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Ly-Pen D, Andréu JL, de Blas G, et al. Surgical decompression versus local steroid injection in carpal tunnel syndrome : a one-year, prospective, randomized, open, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52(2) : 612-9.
- 2- Lu Y, Jin H, Chen MH, Glüer CC. Reduction of sampling bias of odds ratio for vertebral fractures using propensity scores. *Osteoporosis Int* 2006 ; 17 : 507-20.
- 3- Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 18 : MR000012.
- 4- Buist DS, Lacroix AZ, Brenneman SK, et al. A population-based osteoporosis screening program : who does not participate, and what are the consequences? *J Am Geriatr Soc* 2004 ; 52 : 1130-7.
- 5- Fraenkel L, Rabidou N, Dhar R. Are rheumatologists' treatment decisions influenced by patients' age? *Rheumatology (Oxford)* 2006 ; 45 : 1555-7.
- 6- Gérard S, Le Goff B, Berthelot JM, et al. Réponse à 6 mois aux anti-TNF dans les formes axiales de spondylarthropathies selon la satisfaction ou non des critères de New-York et des recommandations de la Société Française de Rhumatologie. Etude rétrospective de 175 patients. *Joint Bone Spine* 2008. *Accepté pour publication.*
- 7- Fries JF, Krishnan E. Equipoise, design bias, and randomized controlled trials : the elusive ethics of new drug development. *Arthritis Res Ther* 2004 ; 6 : R250-5.
- 8- Halvorsen PA, Kristiansen IS, Aasland OG, et al. Medical doctors' perception of the "number needed to treat" (NNT) : A survey of doctors' recommendations for two therapies with different NNT. *Scand J Prim Health Care* 2003 ; 21 : 162-6.
- 9- Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, et al. Good clinical responses, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers : the GISEA study. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 1670-3.
- 10- Zink A, Strangfeld A, Schneider M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study : Comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3399-407.

# Pathologie rachidienne



## La kyphoplastie plus efficace que le traitement usuel pour soulager rapidement les patients souffrant de fractures vertébrales récentes

La kyphoplastie par ballonnets est une technique mini-invasive de traitement des fractures vertébrales douloureuses qui a pour but de diminuer les douleurs rachidiennes et d'améliorer la qualité de vie des patients. Elle consiste à introduire par voie transcutanée et transpédiculaire des trocarts qui permettent l'introduction de ballonnets dans le corps vertébral fracturé et tassé. Le gonflement des ballonnets à haute pression permet de rehausser (en partie) la hauteur de la vertèbre, correction maintenue ensuite par l'injection de ciment (polyméthylmethacrylate) dans le corps vertébral.

Une étude randomisée <sup>(1)</sup> a comparé l'efficacité et la tolérance de cette technique (n = 149) et du traitement usuel (n = 151) chez des patients souffrant de douleurs rachidiennes (intensité supérieure à 40 mm sur une EVA cotée de 0 à 100 mm) en rapport avec 1 à 3 fractures vertébrales (dorsales ou lombaires) récentes (œdème à l'IRM sur au moins 1 vertèbre).

Les malades des 2 groupes pouvaient recevoir des antalgiques, observer un repos ou bénéficier du port d'un corset, d'une rééducation et d'aides pour la marche. Si nécessaire, un traitement anti-ostéoporotique était initié ou poursuivi.

MARC MARTY

Service de Rhumatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Le critère principal de jugement était la variation entre l'inclusion et 1 mois du score normalisé de la composante physique du SF36 (score de 0 à 100). Les critères secondaires étaient les autres composantes du SF36, la qualité de vie évaluée par l'EuroQol, l'EVA douleur, la fonction par l'échelle de Roland Morris (RMS). Le protocole prévoyait l'évaluation des critères d'efficacité à 3, 6 et 12 mois, et la réalisation de radiographies à l'inclusion puis à 3 et 12 mois.

Les nombres de patients (77% de femmes) évalués à 1 mois s'élevaient respectivement à 138 dans le groupe kyphoplastie et 128 dans le groupe traitement standard. La fracture vertébrale résultait d'une ostéoporose dans 96% des cas. L'ancienneté des fractures était en moyenne de  $5.6 \pm 4.4$  semaines dans le groupe kyphoplastie et de  $6.4 \pm 5.2$  semaines dans le groupe traitement usuel. Un modèle mixte en mesures répétées a été utilisé pour tenir compte des données manquantes.

A 1 mois, la composante physique du SF36 s'est améliorée de 7.2 points (IC95% = 5.7-8.8) dans le groupe kyphoplastie et de 2 points (IC95% = 0.4-7.4 ;  $p < 0.0001$ ). La différence sur le critère principal restait statistiquement significative à 3 et 6 mois mais pas à 12 mois. Des différences apparaissaient sur des critères secondaires : qualité de vie en

faveur de la kyphoplastie, fonction (RMS) à 1 mois et à 12 mois, douleur à 8 jours et à 1 an. A 12 mois, les pourcentages de cas d'aggravation ou d'apparition d'une nouvelle fracture vertébrale atteignaient respectivement 33% et 25% dans les groupes kyphoplastie et traitement standard.

Les fréquences des événements indésirables dans les 2 populations demeuraient comparables. Toutes les fuites de ciment (la plupart vers le disque ou les plateaux vertébraux) observées sur 51 (27%) des 188 vertèbres traitées et ce chez 48 patients, étaient asymptomatiques.

Cette étude a permis de montrer une différence cliniquement et statistiquement significative en faveur de la kyphoplastie par rapport au traitement usuel chez des patients présentant des douleurs rachidiennes liées à une ou plusieurs fractures vertébrales récentes. L'effet antalgique et sur la qualité de vie s'atténue avec le temps en raison de la régression naturelle des douleurs chez ces patients.

L'effet biomécanique de la kyphoplastie (récupération de quelques degrés de cyphose) sur l'incidence des fractures vertébrales est encore mal connu. L'alternative à la vertébroplastie par kyphoplastie est la vertébroplastie simple qui n'a fait pas l'objet d'une étude comparative de même nature. Les données de cette étude FREE devraient

permettre de mieux définir la place de la kyphoplastie dans la stratégie de prise en charge des douleurs intenses et invalidantes en rapport avec une fracture vertébrale récente.



## La prévalence de la lombalgie chronique a plus que doublé de 1992 à 2006

Plusieurs études antérieures suggèrent une augmentation de la prévalence de la lombalgie, et en particulier de la lombalgie chronique.

Cette étude transversale<sup>(2)</sup> évaluant la prévalence de la lombalgie chronique a été conduite en 2006 selon la même méthodologie qu'une autre étude datant de 1992 : interrogation téléphonique des sujets de plus de 21 ans de la Caroline du Nord (USA) sur l'existence ou non d'une lombalgie chronique définie comme une douleur siégeant au niveau de la taille avec ou sans irradiation dans les fesses ou les membres inférieurs et évoluant depuis plus de 3 mois.

Le nombre de foyers contactés s'élevait à 4437 (n = 8067 sujets) en 1992 et à 5357 (n = 9924 sujets) en 2006. La prévalence de la lombalgie chronique est passée de 3.9% (IC95% = 3.4-4.4) en 1992 à 10.2% (IC95% = 9.3-11.0), soit une progression de 162% ou une augmentation du risque relatif de 2.62 (IC97.5% = 2.21-3.13). Cette augmentation de prévalence s'observe dans toutes les classes d'âge, chez les hommes comme chez les femmes, et dans toutes les races. La prévalence de la lombalgie est un peu plus importante chez les femmes. Chez les lombalgiques chroniques, la proportion de patients qui cherchent une prise en charge est passée de 73.1% (IC95% = 65.2-79.8%) à 84% (IC95% = 80.8-86.8), tandis que le nombre de consultations chez des soignants reste stable.

Cette étude conduite en 2006 selon la même méthode qu'en 1992 et dans la même région a donc mis en évidence une nette augmentation de la prévalence de la lombalgie chronique. Les raisons de cette augmentation ne sont pas claires. Le vieillissement de la population n'est pas en cause, puisque l'augmentation de la prévalence s'observe dans toutes les classes d'âge.

La diminution de la consommation de tabac ne peut pas constituer une explication, le tabac étant considéré plutôt comme un facteur de risque de lombalgie. L'augmentation de l'obésité pourrait fournir une explication. En effet, la proportion de sujets dont l'IMC dépasse 30 est passée de 14.5% en 1992 à 26.6% en 2006. Cependant, le fait que le surpoids soit un facteur de risque de survenue de lombalgie reste encore débattu. Les modifications des conditions de travail et l'augmentation de l'incidence de la dépression représentent d'autres facteurs potentiels. Les auteurs évoquent encore la méditation et la sensibilisation des populations au problème de lombalgie. Cette nouvelle étude incite à poursuivre l'éducation des sujets, mais aussi des soignants sur la prise en charge de la lombalgie aiguë et subaiguë, pour prévenir le passage à la chronicité.



## Discectomie agressive ou limitée : à chaque technique ses avantages et inconvénients

Deux principales techniques chirurgicales de discectomie sont utilisées aussi bien pour la chirurgie ouverte que pour la microdiscectomie. La discectomie agressive (DA) comprend une exérèse de la hernie discale et un curetage important du disque, la discectomie limitée (DL) consiste en une simple exérèse du fragment discal et un geste

très limité sur le disque. La DA entraînerait moins de récurrences de hernie discale que la DL mais plus de lombalgies résiduelles.

Une revue de la littérature<sup>(3)</sup> réalisée par McGirt et coll. sur la période 1980-2007 compare les résultats cliniques à 2 ans et à plus long terme et les taux de récurrences de hernie discale au même étage avec les 2 techniques.

Les données ont été extraites de 54 études incluant au total 13 359 patients opérés de HD. Au cours des 2 premières années, l'incidence moyenne calculée de lombalgie ou de radiculalgie persistante s'élevait à 14.5% (7% à 16%) après DL et à 14.1% (6% à 43%) après DA. Après 2 ans, l'incidence moyenne calculée de récurrence de lombalgie ou de radiculalgie était 2.5 fois plus basse (p < 0.0001) dans le groupe DL (m = 11.6% ; 7% à 16%) que dans le groupe DA (m = 27.8% ; 19% à 37%). L'incidence rapportée de récurrence de hernie discale était plus importante (p < 0.0001) dans le groupe DL (m = 7% ; 2% à 18%) que dans le groupe DA (m = 3.5% ; 0% à 9.5%).

Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 techniques au cours des 2 premières années. Au-delà de 2 ans, elle confirme les avantages et inconvénients de chacune des 2 techniques. Après DL les incidences de lombalgies et de radiculalgies sont moindres à long terme, mais les récurrences de HD sont plus fréquentes. Ce fait est un peu étonnant et non discuté dans l'article. Les effets sur les lombalgies et les radiculalgies persistantes peuvent être expliqués. En effet, des études biomécaniques indiquent qu'une rupture importante du disque accélère sa dégradation dégénérative et induit un transfert des forces de pression sur l'annulus fibrosus et sur les facettes articulaires postérieures. De plus, la diminution importante de la hauteur de l'espace inter-vertébral secondaire à une DA peut entraîner des souffrances

radiculaires par réduction de la taille du foramen.

La principale limite de cette analyse est que, sur l'ensemble des données, très peu de résultats sont issus d'essais randomisés. L'hétérogénéité des patients inclus et la durée variable du suivi entre les études en constituent 2 autres. Les auteurs rappellent néanmoins que seule une étude comparative randomisée pourrait formellement confirmer ces données et bien caractériser les avantages et inconvénients des 2 techniques.



### En l'absence de signes d'alerte, la réalisation d'une imagerie précoce n'améliore pas l'évolution de la lombalgie aiguë

En présence d'une lombalgie aiguë, de nombreux praticiens font pratiquer une imagerie précoce, même en l'absence de signes d'alerte (fièvre, amaigris-

sement, douleurs nocturnes...) dans le but de se rassurer eux-mêmes, de rassurer les malades et de pouvoir fournir à ces derniers des explications. Cependant l'intérêt réel de ces pratiques reste controversé (impact sur l'évolution, coûts, irradiations ionisantes, cristallisation des diagnostics, risques majorés de chirurgie précoce...).

Chou et coll. <sup>(4)</sup> ont conduit une revue systématique de la littérature pour évaluer l'impact sur l'évolution clinique d'une imagerie précoce (versus l'absence d'une imagerie précoce) chez les patients souffrant de lombalgie aiguë ou subaiguë. Ils n'ont sélectionné que les études comparatives et randomisées évaluant l'impact des 2 stratégies et dont ils ont évalué la qualité. Pour être retenus, les articles devaient avoir au moins 1 des critères d'évaluation suivants : douleur, fonction, santé mentale, qualité de vie, satisfaction-patient, amélioration globale par le malade. Le critère principal de méta-analyse était la douleur et la fonction. Sur ces bases, cette méta-analyse porte sur 6 études (1804 patients). La durée

de suivi se situe entre 3 semaines et 2 ans. Une seule étude a exclu les patients atteints d'une sciatique. Les patients inclus souffraient tous d'une lombalgie aiguë ou subaiguë. Le critère principal n'était pas recueilli en aveugle dans 5 des 6 publications. Aucune différence statistiquement significative n'a pas pu être mise en évidence entre les stratégies de réalisation d'imagerie à court terme (< 3 mois) et à long terme (6 à 12 mois), aussi bien sur la douleur que sur la fonction, bien que certains résultats s'inscrivaient plutôt en faveur de l'imagerie tardive. La qualité des études, les différentes méthodes d'imagerie utilisées, la durée de la lombalgie n'afectaient pas la nature de ces résultats.

Cette méta-analyse plaide en faveur des recommandations qui prônent de ne pas réaliser d'imagerie précoce en cas de lombalgie aiguë, sauf en cas de présence de signes d'alerte en faveur d'une affection spécifique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et coll. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 1016-24.
- 2- Fredburger JK, Holmes GM, Agans RP, et coll. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 251-8.
- 3- McGirt MJ, Ambrossi GL, Dato G, et coll. Recurrent disc herniation and long term back pain after primary lumbar discectomy : review of outcomes reported for limited versus aggressive disc removal. *Neurosurgery* 2009 ; 64 : 338-45.
- 4- Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low back pain : systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009 ; 373 : 463-72.

## RENCONTRES . . .

### Lombogib® Underwear

Un nouveau concept de ceinture a été développé afin de répondre aux attentes des consommateurs : se porter sous le vêtement, être fine et légère, douce, confortable et ergonomique, et esthétique.

La Ceinture de Soutien Lombaire **LOMBOGIB® UNDERWEAR** de Gibaud est prescrite pour soulager les lombagos, sciatiques et lombalgies en phase aiguë et en prévention pour un port intermittent lors d'activités professionnelles ou lors d'activités de loisirs algiques.

Son tissu breveté **AERALIS®** lui confère des propriétés exclusives :

- finesse et légèreté,
- douceur et respirabilité,
- confort et ergonomie
- esthétique avec efficacité par son Système breveté en V (baleinage dorsal en V) qui fait converger l'action vers la charnière lombo-sacrée en renforçant mécaniquement la zone à risque.

La ceinture **LOMBOGIB® UNDERWEAR** existe en 2 versions pour l'homme et la femme et en 5 tailles.  
Tarif de remboursement LPPR : 55,86€



D'après un communiqué de presse de Gibaud

# Tolérance de l'adalimumab

PASCAL HILLIQUIN

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

L'objectif de cet article est d'analyser la tolérance de l'adalimumab (ADA) à partir des données issues de 36 essais cliniques, randomisés ou en ouvert, réalisés jusqu'au 15 avril 2007 dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique (RP), la spondylarthrite ankylosante (SPA), la maladie de Crohn (MC), le psoriasis et l'arthrite juvénile idiopathique (AJI). L'analyse a pris en compte la survenue d'effets indésirables graves (EIG) au cours du traitement par adalimumab ou dans les 70 jours qui ont suivi, ainsi que l'incidence des néoplasies et la mortalité, comparées à celles de registres provenant de la population générale. Le nombre total de patients traités par ADA est de 19041, 1472 ayant reçu le traitement plus de 5 ans. Les effectifs de patients par pathologie sont les suivants : PR : 12345 ; RP : 837 ; SPA : 1641 ; AJI : 171 ; psoriasis : 1819 ; MC : 2228. L'exposition au traitement, exprimée en patients années (PA), est de 18284 pour la PR, 997 pour le RP, 1255 pour la SPA, 398 pour l'AJI, 2424 pour la MC et 2373 pour le psoriasis.



## Données de tolérance

Dans la PR, le taux d'EIG est identique à ceux précédemment rapportés entre 2002 et 2006 : 4,6- 5,1/100 PA versus (vs) 4,7/100 PA pour les infections sévères ; 0,22 - 0,28/100 PA vs 0,29/100 PA pour la tuberculose ; 0,10 - 0,21/100 PA vs 0,12/100 PA pour les lymphomes ; 0,05 - 0,08/100 PA vs 0,05/100 PA pour

les affections démyélinisantes ; 0,05 - 0,10/100 PA vs 0,07/100 PA pour les syndromes lupiques.

**Les infections sévères** ont été principalement observées dans la PR et la MC, correspondant respectivement pour la plupart d'entre eux à des pneumopathies et des abcès abdominaux. L'incidence des infections sévères était plus rare dans la PR de moins de 3 ans d'évolution ; 2,76/100 PA vs 4,91/100 PA. A noter que le taux d'infections sévères dans la PR est semblable à celui précédemment rapporté dans la PR avant l'avènement des anti-TNF (3,1 - 9,6/100 PA) ou dans les essais cliniques utilisant l'éтанercept (4,2/100 PA).

**Cinquante trois cas de tuberculose** ont été rapportés dans la PR, dont 33 avec une atteinte extrapulmonaire. Une infection opportuniste considérée comme étant un effet indésirable grave est survenue 17 fois dans la PR et 2 fois dans la MC. Une affection démyélinisante est survenue 13 fois dans la PR (dont 6 cas de sclérose en plaque [SEP]), 4 fois dans MC (1 SEP et 3 névrites optiques) et 1 fois dans la SPA (névrite optique). Aucun cas n'a été observé chez les patients traités par ADA pour un psoriasis, un RP ou une AJI. Trente cinq cas de syndrome lupique, considérés 12 fois comme un EIG, ont été rapportés chez des patients traités pour une PR ; 6 cas ont été observés dans la MC, un seul étant considéré comme grave. Il s'agissait de lupus avec

atteinte cutanée ou des séreuses, aucun cas n'ayant une atteinte d'organe, en particulier rénale.

**Le risque relatif (RR) de néoplasie** s'établit globalement à 0,83 (intervalle de confiance [IC] 95% : 0,72 - 0,96). Le nombre de lymphomes est de 23 chez les patients traités pour une PR (19 non hodgkiniens et 4 maladies de Hodgkin), 2 dans le RP, 2 dans la MC et 1 dans la SPA.

**Le nombre observé de lymphomes** s'est avéré significativement supérieur à celui attendu uniquement dans la PR : RR = 2,98 (IC 95% : 1,89 - 4,47) ; le taux était de 0,09/100 PA dans la PR précoce vs 0,12/100 PA dans la PR de plus de 3 ans d'évolution. En ce qui concerne les tumeurs cutanées hors mélanomes, le risque est apparu significativement accru par comparaison avec la base de données du NCI (*National Cancer Institute*), dans la PR pour les carcinomes basocellulaires (CBC) (RR = 1,24 ; IC : 1,01 - 1,51) et spinocellulaires (CSC) (RR = 1,97 ; IC : 1,34 - 2,80), pour les CSC dans la MC (RR = 6,27 ; IC : 2,02 - 14,6) et le psoriasis (RR = 3,84 ; IC : 1,54 - 7,92). En prenant comme comparateurs les données issues des registres de l'Arizona et du Minnesota, le risque de CBC ou de CSC n'était pas accru, en dehors des CSC dans la MC (RR = 3,97 ; IC : 1,28 - 9,26).

**Le taux de mortalité** est apparu inférieur à celui de la population générale, aucun décès n'ayant été

recensé chez les patients traités pour une SPA ou une AJI. Le taux de mortalité était également inférieur à celui rapporté préalablement dans la PR non traitée par anti-TNF.

## RÉFÉRENCES

Burmester GR., Mease P., Dijkmans BAC. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009.

▶▶▶▶

### A retenir

L'analyse de la tolérance de l'adalimumab au cours des essais cliniques réalisés dans la PR, 10 ans après sa première utilisation, ne révèle pas, pas rapport aux résultats d'études antérieures, d'augmentation des réactions indésirables ou la survenue d'événements inattendus. Parmi les effets indésirables graves, les infections

restent les plus fréquentes. La tolérance de l'ADA dans le psoriasis, le RP, la SPA ou l'AJI est comparable à celle observée chez des patients traités pour une PR ou une MC. L'incidence des néoplasies et la mortalité ne sont pas accrues par rapport à la population générale. Des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir extrapoler ces résultats issus des essais thérapeutiques à la pratique courante. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Protelos® : une efficacité qualitative et quantitative

L'ostéoporose est un véritable problème de santé publique. Une étude récente réalisée par l'équipe du Pr JY. Reginster sur une cohorte belge conduit à un constat accablant : seuls 6 % des femmes ostéoporotiques ayant fait une fracture du col fémoral sont traités. On sait par ailleurs que près de 20 % des patientes atteintes de cette fracture décèdent dans l'année qui suit.

### Au delà de la quantité, la qualité osseuse

Comme l'indique la définition de l'ostéoporose proposée par la conférence de consensus du NIH (2001), l'ostéoporose est affaire de qualité autant que de quantité d'os. En effet, les variations de DMO ne reflètent que très imparfaitement l'efficacité antifracturaire des traitements.

### Protelos® : une efficacité démontrée sur la microstructure et la géométrie osseuse

« De nombreux travaux ont démontré le caractère ostéoformateur du ranélate de strontium » a rappelé le Pr J. Cabral Da Fonseca (Portugal) lors de sa communication au congrès de l'ECCEO à Athènes. Le Pr R. Rizzoli (Suisse) a, quant à lui, présenté ses travaux récents comparant, pour la 1<sup>ère</sup> fois, les effets sur la microstructure trabéculaire et corticale du ranélate de strontium par rapport à l'alendronate chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. Cette étude a été réalisée à l'aide d'un scanner haute résolution (HR-pQCT), une technique très innovante, chez 88 femmes de 64 ans en moyenne, traitées pendant 2 ans par ranélate de strontium 2g/jour ou alendronate 70 mg/semaine. L'analyse de la microstructure osseuse par HR-pQCT, à 1 an, révèle que le traitement par ranélate de strontium augmente significativement l'épaisseur de l'os cortical ainsi que la masse osseuse trabéculaire, et ce dès le 3<sup>ème</sup> mois, alors que l'alendronate n'induit aucun changement significatif de ces paramètres. En utilisant la technique DXA couplé aux algorithmes de Beck, K. Briot et coll. corroborent pleinement ces résultats en montrant que, sur 5 ans, le ranélate de strontium augmente très significativement l'épaisseur corticale au niveau intertrochantérique alors que ces paramètres diminuent dans le groupe placebo. Ces effets bénéfiques sur l'os cortical se traduisent par une amélioration très nette de la résistance osseuse (appréciée par les paramètres « *section modulus* » et « *buckling ratio* »). Donnée importante, tous ces résultats restaient très significatifs après ajustement par la densité minérale osseuse.

### Protelos® : une efficacité antifracturaire confirmée au long cours

Ces résultats sont à mettre en perspective avec l'efficacité du ranélate de strontium largement démontrée dans les études pivots SOTI et TROPOS conduites sur près de 7000 patientes. Cette efficacité est retrouvée tant sur les listes à prédominance trabéculaire (vertèbres) que ceux à prédominance corticale (périphériques, en particulier la hanche) et cela précocement et à long terme. Comme l'ont rappelé les Prs R. Rizzoli et JY. Reginster (Belgique), c'est la première fois qu'un traitement démontre son efficacité sur les fractures de hanche sur 5 ans (-43 %) dans une étude randomisée et planifiée. Les résultats issus de l'extension des études SOTI et TROPOS sont en faveur d'un maintien de cette efficacité vertébrale et non vertébrale jusqu'à 8 ans alors même que les patientes vieillissent.

D'après les communications de

J. Cabral Da Fonseca, R. Rizzoli, JY. Reginster, K. Briot

lors du 9<sup>ème</sup> Congrès sur les aspects cliniques et économiques de l'ostéoporose et l'arthrose (ECCEO) ; Athènes 18-21 mars 2009.

# L'expression de CD64 à la surface des polynucléaires neutrophiles.

Un nouveau test pour différencier une infection d'une poussée de maladie auto-immune

JEAN-MARIE BERTHELOT, MARIE AUDRAIN

Service de Rhumatologie, Laboratoire d'immunologie, CHU Nantes.

Se pose souvent en milieu hospitalier le problème de diagnostic différentiel entre une infection et une poussée de rhumatisme inflammatoire (RI) ou de maladie de système (MS). Il est encore plus important de ne pas se tromper chez les patients traités par des molécules induisant un risque accru d'infections, comme les anti-TNF $\alpha$  ou d'autres biothérapies. La vitesse de sédimentation (VS), la C-réactive protéine (CRP) et le taux de polynucléaires neutrophiles (PNs) étant souvent élevés dans les poussées de RI, d'autres marqueurs biologiques permettant de distinguer de manière fiable infections et poussées de MS seraient très bienvenus.

Il était espéré que le dosage de la procalcitonine puisse répondre à cette attente. Ce dosage a certes un intérêt pour aider au diagnostic d'arthrite septique : sensibilité de 93 % et spécificité de 75 % au seuil de 0.25 ng/ml<sup>(1)</sup>, et sensibilité de 55 % et spécificité de 94 % au seuil de 0.5 ng/ml<sup>(2)</sup>. Toutefois, pour différencier fièvre d'origine infectieuse et poussée de MS, la sensibilité n'est que de 75 % pour une spécificité de 75 %<sup>(3)</sup>, valeurs trop faibles pour que le dosage sérique de procalcitonine puisse orienter très fortement le clinicien. Le dosage de la procalcitonine dans le liquide synovial ne présente d'ailleurs pas d'intérêt<sup>(2)</sup>.

## Un nouveau test biologique

En regard, un nouveau test biologique à la portée de tous les laboratoires d'immunologie ou d'hématologie disposant d'un cytomètre de flux (encore dénommé FACS : *Fluorescent Activated Cell Sorter*) semble plus à la hauteur des attentes, car il offre des chiffres de sensibilité et de spécificité de l'ordre de 90% au moins pour faire la différence entre une poussée de RI et une infection (soit 15% de mieux en termes de sensibilité et de spécificité que le dosage de la procalcitonine).

Ce test consiste à quantifier l'expression à la surface des PNs de la molécule CD64, laquelle n'est autre que le récepteur dit Fc $\gamma$ RI aux fragments Fc des IgG. Il consiste à calculer le nombre moyen de sites CD64 à la surface des PNs à partir d'un prélèvement de sang total. Le marquage des PNs par un anticorps anti-CD45 (pan-leucocyte) et par un anticorps anti-CD64, conjugués chacun à un fluorochrome différent, permet d'abord de les repérer en cytométrie de flux grâce à une fenêtre morphologie/CD45 (*Figure 1*). La courbe de calibration établie avec des billes conjuguées au même fluorochrome que le CD64, et ce pour 4 concentrations différentes et connues, permet ensuite de déduire le taux moyen ou médian de

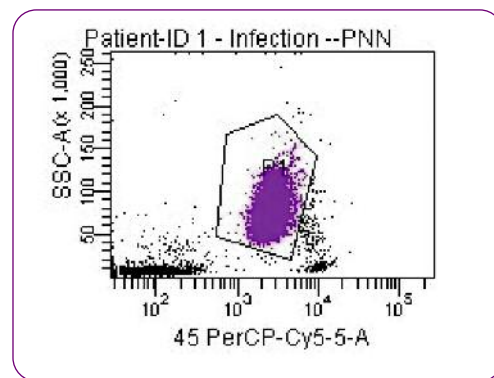


Figure 1 : Repérage par cytométrie de flux des polynucléaires marqués par les anticorps anti-CD45 et anti-CD64.

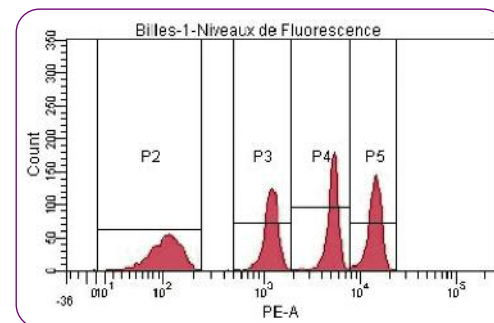


Figure 2 : Courbe de calibration établie avec des billes conjuguées au même fluorochrome que l'anticorps anti-CD64 pour 4 concentrations différentes et connues.

molécules fluorochromes à la surface des PNs du patient (*Figure 2*). Les résultats sont alors restitués en nombre moyen de molécules de CD64 par PN

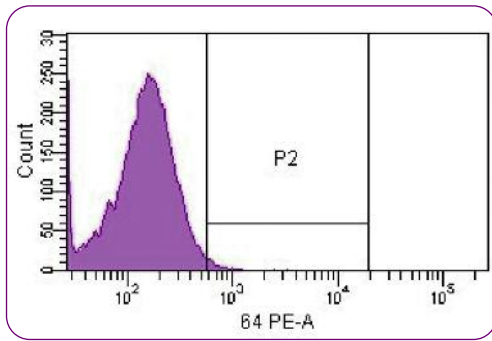


Figure 3 : Nombre moyen de molécules de CD64 par polynucléaire. Patient avec faible expression.

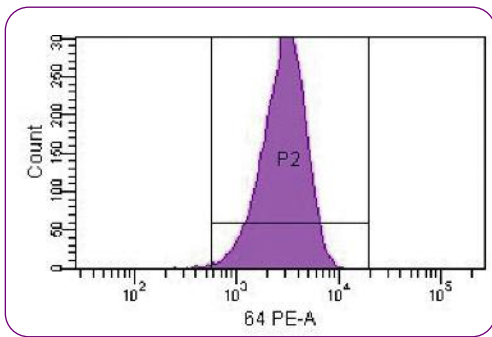


Figure 4 : Nombre moyen de molécules de CD64 par polynucléaire. Patient avec forte expression.

(Figure 3 : patient avec faible expression ; Figure 4 : patient avec forte expression). Dans certains travaux, c'est le pourcentage de PN avec sur-expression de CD64 qui permet de différencier les situations de sepsis des autres états d'inflammation<sup>(4, 5)</sup>, ce pourcentage étant inférieur à 50% car seuls les 'jeunes' PN sur-expriment CD64 (cf infra).

Le seuil moyen permettant de mieux séparer les cas d'infection et de 'simple' poussée de MS est de l'ordre de 2000 molécules de CD64 par PN<sup>(6-8)</sup> ou, si les résultats sont rendus en pourcentage de PN marqués, de l'ordre de 30% de PN avec marquage intense de CD64<sup>(4)</sup>. Toutefois, comme les calibrations peuvent varier sensiblement selon les laboratoires ou les kits utilisés, la valeur optimale reste à confirmer par le

laboratoire sollicité pour la pratique du test.

La réalisation de ce test prend environ 2 heures et demie, les résultats pouvant être rendus au clinicien dans les 3 heures. Il doit être effectué sur cellules fraîches, mais ne requiert qu'une très petite quantité de sang (50 µl). Il n'est pas encore côté à la nomenclature, son coût en terme de réactifs étant d'environ 25 euros, auquel il faut ajouter le coût en temps de technicien.

Il est à distinguer d'autres tests comme le pourcentage de leucocytes 'jeunes' par rapport au nombre de leucocytes totaux (calculé automatiquement par certains appareils de comptage de cellules), lequel est également un marqueur d'infection, mais moins spécifique que le taux de CD64 à la surface des PN. En effet, l'étude de 160 prélèvements arrivant dans un laboratoire d'hématologie montre que l'expression de CD64 sur les PN est bien plus fiable pour détecter un sepsis (sensibilité de 94.1% et spécificité de 85%) que la détection d'un ratio anormal de formes jeunes sur les appareils automatisés (94% et 41%)<sup>(9)</sup>.

## Rappels sur la molécule CD64

Le PN fait partie de l'immunité innée et peut défendre l'organisme sans l'aide de l'immunité spécifique (lymphocytes T et B). La molécule CD64 est avant tout un capteur d'immunoglobulines circulantes, notamment des IgG2 agrégées qui, après s'être fixées sur CD64, induisent suivant le contexte une activation ou une différenciation de la cellule qui l'exprime. L'autre nom de CD64 est de ce fait FcγRI. Il a surtout pour fonctions de faciliter la captation puis l'élimination rapide des germes opsonisés (recouverts d'anticorps) par les monocytes-macrophages. En effet, seuls les monocytes et les macrophages

expriment en permanence et naturellement CD64. L'expression par les PN à l'état de base est négligeable. Toutefois, CD64 apparaît à la surface de certains PN sous l'influence de divers stimuli, dont surtout l'interféron-γ et le G-CSF.

La simple exposition de PN à un lipopolysaccharide bactérien peut ainsi suffire à induire une sur-expression de CD64 à leur surface, maximale à 22 heures et corrélée aux taux d'interféron-γ, de TNF-α et d'IL-6<sup>(10)</sup>.

Il n'est donc pas étonnant que l'expression de CD64 soit régulée à la hausse lors des infections<sup>(7)</sup>. Elle l'est toutefois surtout, voire essentiellement, sur les 'jeunes' PN, fraîchement sortis de la moelle osseuse<sup>(11)</sup>. En effet, l'expression de CD64 s'estompe peu à peu de la surface des PN lors de leur maturation<sup>(11)</sup> et cette perte de CD64 est associée à l'acquisition d'une plus grande capacité de phagocytose et d'une plus grande synthèse de radicaux oxygénés<sup>(12)</sup>. Ainsi s'explique que, lorsque les résultats sont (rarement) exprimés sous forme de pourcentage de PN surexprimant CD64, les taux demeurent souvent inférieurs à 30%<sup>(4)</sup>.

## Intérêt clinique

### ■ Réanimation

Les premières publications sur l'intérêt du test pour diagnostiquer une infection datent du début des années 2000<sup>(13)</sup> et proviennent de services d'urgence ou de réanimation ou d'unités de néonatalogie

Une 1<sup>ère</sup> étude<sup>(14)</sup> menée chez 112 patients admis en réanimation et 50 contrôles (sepsis : n = 52) montre que, au seuil de 2398 molécules CD64 par cellule (établi par une courbe ROC), la sensibilité du test pour le dépistage d'une infection est de 96% (50/52) et sa spécificité de 92%, spécificité bien meilleure que pour la pro-calcitonine.

Une autre étude<sup>(16)</sup> incluant 47 malades souffrant d'infections plus ou moins sévères (jusqu'au choc septique) conclut que la sévérité du sepsis est fortement corrélée au taux d'IL-8 et à l'expression de CD64 - donnée confortée par d'autres travaux<sup>(15)</sup> -, mais pas aux concentrations d'IL-1, d'IL-6, d'IL-10, d'IL-12, de TNF $\alpha$ , de CRP et de pro-calcitonine. Egalement corrélée à la sévérité des atteintes tissulaires induites par ce sepsis, l'expression de CD64 prédit de façon satisfaisante la mortalité à 28 jours<sup>(16)</sup>. Le prélèvement doit toutefois être réalisé dès que possible, car les taux baissent après quelques jours, tant en cas de résolution du sepsis qu'au contraire en situation pré-mortem<sup>(15)</sup>.

L'étude prospective<sup>(9)</sup> de 100 prélèvements de patients se présentant dans un service d'urgences aboutit à des conclusions similaires : l'expression de CD64 apparaît plus fiable que la CRP pour détecter une infection (sensibilité de 88% pour les 2 tests, mais spécificité de 72% pour l'expression de CD64 versus 59% pour la CRP), et bien plus discriminante que le taux de PN (sensibilité de 60% et spécificité de 51%) ou la VS (sensibilité de 50% et spécificité de 65%).

### ■ Néonatalogie

En terme d'infections néo-natales, la sensibilité de la surexpression du CD64 atteint 95% à 97% et la spécificité 88% dans une 1ère étude (127 prélèvements dont 37 correspondant au final à des cas d'infection)<sup>(17)</sup>. Un second travail des mêmes auteurs confirme la valeur du test chez 338 nouveaux-nés suspects d'infection (confirmée ensuite dans 115 cas) : CRP et taux de CD64 plus élevés à 0 et 24 heures chez les enfants infectés et, au seuil optimisé de 6136 molécules CD64 par PN, sensibilité de 96% et valeur prédictive négative de 97% du test à lui seul, chiffres non améliorés par la prise en compte de la CRP<sup>(18)</sup>.

L'expression de CD64 s'avère de même très accrue après résolution de 89 cas de suspicion de septicémie néonatale (dont 39 vraies septicémies) et comparaison avec 19 contrôles : sur 75.6%  $\pm$  8.9% des PN dans les septicémies, 29.1%  $\pm$  6.2% des PN dans les infections sans septicémie et 5.1%  $\pm$  1.1% des PN des enfants du groupe contrôle ( $p < 0.05$ ), sans différence entre septicémies à Gram + et Gram -. Au seuil de 30% de PN avec sur-expression de CD64, le test offre une sensibilité de 97%, une spécificité de 84%, une valeur prédictive positive de 83% et une valeur prédictive négative de 98% soit, pour le diagnostic d'une septicémie, une valeur supérieure à tous les autres paramètres évalués (CRP, VS, taux de plaquettes et de leucocytes, ratio leucocytes immatures / leucocytes totaux)<sup>(4)</sup>.

### ■ Infections bactériennes et virales

Le taux est plus élevé en cas d'infections bactériennes, mais il existe un chevauchement entre infections bactériennes et infections virales à virus ADN à double-brin.

Au terme d'une étude<sup>(19)</sup> de l'expression de CD64 à la surface des PN et des monocytes chez 60 contrôles et 289 malades fébriles (diagnostic final d'infection bactérienne :  $n = 89$  ; d'infection virale :  $n = 46$ ), le test permet de séparer patients infectés et témoins avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 98%. Il s'avère en revanche inefficace pour dissocier de manière fiable infections bactériennes et virales, malgré des taux en général plus élevés dans les premières : la spécificité pour différencier les 2 situations ne dépasse pas 52%.

Le test pourrait encore apporter au diagnostic des infections virales. Dans une publication récente<sup>(20)</sup>, les taux de CD64 à la surface des PN se révèlent 5 fois plus élevés dans 21 infections à virus à ADN double brin que dans 25

infections à virus à ARN simple brin, ce qui correspond à une sensibilité de 95% et une spécificité de 100%. Ces données corroborent l'absence de différence quant à l'expression de CD64 à la surface des PN et des monocytes des sujets sains et des porteurs chroniques du virus de l'hépatite C à laquelle conclut une comparaison de 12 patients (dont 6 avec cryoglobuline) et de 12 contrôles<sup>(21)</sup>.

La confrontation de 22 cas de grippe, 29 d'infections bactériennes et de 29 sujets sains aboutit à des résultats semblables : augmentation du taux de CD64 à la surface des PN dans les 2 premiers groupes, taux significativement plus élevés en cas d'infections bactériennes mais large chevauchement des valeurs ; ainsi, dans un contexte 'grippal', seules des valeurs élevées de CD64 devraient être un argument pour une surinfection bactérienne<sup>(22)</sup>.

### ■ Sepsis et poussées de maladies de système ou de polyarthrite rhumatoïde

La comparaison effectuée en 2001 par Allen et coll.<sup>(7)</sup> porte sur 28 malades présentant un sepsis certain, 49 souffrant de pathologies auto-immunes inflammatoires, 5 de vascularite et 20 contrôles. La valeur médiane (nombre de molécule de CD64 par PN) des patients infectés s'élève à 3647 (2380-6642) mais ne dépasse pas 907 (586-1550) pour les maladies inflammatoires ( $p < 0.0001$ ) et 505 (359-599) chez les témoins. Au seuil de 2000 molécules par PN, la sensibilité est de 85% et la spécificité de 91% pour différencier infections et maladies inflammatoires.

L'étude plus spécifique de Matsui et coll.<sup>(8)</sup> vise à estimer la valeur de l'expression de CD64 sur les PN pour aider au diagnostic différentiel entre poussée de polyarthrite rhumatoïde (PR) et survenue d'une infection au cours du même RI chronique. Elle inclut 237 malades atteints de PR et 36 contrôles

(infectés ou non). L'expression de CD64 sur les PN s'avère nettement plus élevée au cours des infections émaillant l'évolution (4156 molécules par cellule : 2583 à 8587) qu'au cours des poussées évolutives (884 molécules par cellule : 670 à 1262 ;  $p < 0.001$ ). En utilisant la même valeur seuil de 2000 molécules par cellule, la sensibilité du test pour dépister une infection atteint 93% et sa spécificité 97%, en faisant le test le plus fiable à ce jour pour orienter fortement ou non vers une infection, avant même les résultats des examens microbiologiques. Les auteurs soulignent que l'activité de la PR, la corticothérapie, les traitements 'de fond' et même les biothérapies n'affectent pas le taux de CD64 à la surface des PN. Par ailleurs, l'élévation de CD64 est indépendante de la nature de l'infection sous-jacente (bactéries, mycobactéries, virus ou levures).

### ■ Autres maladies systémiques

Trois autres études concernent les MS en général, la maladie de Behcet (MB) et le lupus dont les poussées peuvent parfois simuler des infections. La population étudiée par Ureten et coll. <sup>(6)</sup> comprend 37 MB actives, 35 MB inactives, 27 patients souffrant d'infections variées, 42 d'autres maladies inflammatoires et 31 contrôles sains. L'analyse des données montre que les pourcentages de PN avec (sur)expression de CD64 atteignent des valeurs nettement plus importantes en cas d'infection ( $77.1\% \pm 18.4\%$ ) que de MB active ( $48.9\% \pm 22.5\%$ ), d'autres maladies inflammatoires ( $37.1\% \pm 27.5\%$ ), de MB inactive ( $12.9\% \pm 9.5\%$ ) ou chez les témoins ( $9.5\% \pm 7.8\%$ ).

Qureshi et coll. <sup>(23)</sup> observent une élévation marquée du taux de CD64 à la surface des PN dans les poussées de MS, surtout en cas d'infection sous-jacente (médiane : 1331 molécules/cellule *versus* 678 molécules/cellule chez les sujets sains ;  $p < 0.01$ ).

Parmi 65 lupiques suspects d'infection, le taux d'expression de CD64 est plus élevé chez les malades finalement considérés comme infectés ( $n = 19$ ) qu'en l'absence d'infection, situation dans laquelle les taux ne diffèrent pas des chiffres observés chez les témoins. L'absence de corrélation avec la VS et la CRP confirme que le test n'est pas redondant avec les paramètres plus usuels de jugement <sup>(24)</sup>.

### ■ Autres situations

Les autres causes d'élévation de l'expression de CD64 semblent rares et ne prêtent en principe pas à confusion avec les situations rencontrées en rhumatologie.

L'expression de CD64 sur les PN apparaît très significativement accrue dans les coagulations intra-vasculaires disséminées (CIVD), à la sévérité desquelles elle est corrélée. Fortement liée à la probabilité de survie à 28 jours, cette augmentation est toutefois surtout le fait des CIVD sous-tendues par une infection <sup>(25)</sup>. Une autre cause hémato-logique de 'faux positif' est l'usage de G-CSF <sup>(26)</sup>.

Ce test pourrait encore rester performant en post-opératoire. Ainsi, comme le montre la comparaison de 8 enfants et de 19 adultes atteints d'infections bactériennes et de 12 adultes opérés (mise en place d'une prothèse de hanche pour coxarthrose), l'expression de CD64 sur les PN est

nettement plus élevée en cas d'infection qu'après simple agression chirurgicale, alors que l'analyse des résultats ne révèle aucune différence pour la CRP, l'IL-6 et l'IL-8, augmentées mais de façon comparable <sup>(27)</sup>.

## Conclusion

D'autres travaux doivent encore être menés pour confirmer la valeur diagnostique et pronostique de l'expression de CD64 à la surface des PN, qui ne peut bien sûr pas remplacer l'identification précise d'un germe, d'un virus, d'une levure ou d'un parasite. Ce test n'est par ailleurs pas pathognomonique, et certaines infections torpides mais graves (maladie de Whipple...) pourraient être une source de 'faux négatifs'.

Néanmoins les valeurs de sensibilité et de spécificité (de l'ordre de 90% ou plus dans la plupart des études) rapportées à ce jour pourraient inciter à solliciter parfois ce test, simple à réaliser par un laboratoire entraîné. Les situations dans lesquelles soit l'urgence, soit la complexité du cas clinique (infection, pathologie inflammatoire grave en poussée), obligent au cumul des meilleurs arguments pour traiter le patient en constituent sans doute les meilleures indications. Les conséquences thérapeutiques peuvent en effet être alors radicalement différentes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Hügler T, Schuetz P, Mueller B, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 453-6.
- 2- Martinot M, Sordet C, Soubrier M, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005 ; 23 : 303-10.
- 3- Sciré CA, Cavagna L, Perotti C, Bruschi E, Caporali R, Montecucco C. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006 ; 24 : 123-8.
- 4- Shao J, Huang XW, Sun MY, Du LZ, Tang YM, Le YL. Expression of peripheral blood neutrophil CD64 in neonatal septicemia. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005 ; 43 : 510-3.
- 5- Ureten K, Ertenli I, Oztürk MA, et al. Neutrophil CD64 expression in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 849-52.
- 6- Davis BH, Bigelow NC. Comparison of neutrophil CD64 expression, manual myeloid immaturity counts, and automated hematology analyser flags as indicators of infection or sepsis. *Lab Hematol* 2005 ; 11 : 137-47.
- 7- Allen E, Bakke AC, Purtzer MZ, Deodhar A. Neutrophil CD64 expression : distinguishing acute inflammatory autoimmune disease from systemic infections. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 522-5.
- 8- Matsui T, Ohsumi K, Ozawa N, et al. CD64 on neutrophils is a sensitive and specific marker for detection of infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 2416-24.
- 9- Davis BH, Olsen SH, Ahmad E, Bigelow NC. Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients. *Arch Pathol Lab Med* 2006 ; 130 : 654-61.
- 10- Van der Meer W, Pickers P, Scott CS, van der Hoeven JG, Gunnewiek JK. Hematological indices, inflammatory markers and neutrophil CD64 expression : comparative trends during experimental human endotoxemia. *J Endotoxin Res* 2007 ; 13 : 94-100.
- 11- Elghetany MT. Surface antigen changes during normal neutrophilic development : a critical review. *Blood Cells Mol Dis* 2002 ; 28 : 260-74.
- 12- Hirsh M, Mahamid E, Bashenko Y, Hirsh I, Krausz MM. Overexpression of the high-affinity Fcγ receptor (CD64) is associated with leukocyte dysfunction in sepsis. *Shock* 2001 ; 16 : 102-8.
- 13- Layseca-Espinosa E, Perez-Gonzales LF, Torres-Montes A, et al. Expression of CD64 as a potential marker of neonatal sepsis. *Pediatr Allergy Immunol* 2002 ; 13 : 319-27.
- 14- Cardelli P, Ferraironi M, Amodeo R, et al. Evaluation of neutrophil CD64 expression and procalcitonin as useful markers in early diagnosis of sepsis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008 ; 21 : 43-9.
- 15- Fischer G, Schneider EM, Moldawer LL, et al. CD64 surface expression on neutrophils is transiently upregulated in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 1848-52.
- 16- Livaditi O, Kotanidou A, Psarra A, et al. Neutrophil CD64 expression and serum IL-8 : sensitive early markers of severity and outcome in sepsis. *Cytokine* 2006 ; 36 : 283-90.
- 17- Ng PC, Li K, Wong RP, Chui KM, Wong E, Fok TF. Neutrophil CD64 expression : a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002 ; 51 : 296-303.
- 18- Ng PC, Li G, Chui KM, Chu WC, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res* 2004 ; 56 : 796-803.
- 19- Nuutila J, Hohenthal U, Laitinen I, et al. Simultaneous quantitative analysis of Fcγ receptor I (CD64) expression on neutrophils and monocytes : a new, improved way to detect infections. *J Immunol Methods* 2007 ; 328 : 189-200.
- 20- Nuutila J, Hohenthal U, Laitinen I, et al. A novel method for distinguishing between dsDNA and ssRNA virus infections. *J Clin Virol* 2008 ; 43 : 49-55.
- 21- Peinado M, Conesa A, Davila L, De Sanctis JB, Deibis L, Toro F. Expression of Fc receptors for IgG in peripheral blood leucocytes from hepatitis C virus infected individuals. *Invest Clin* 2007 ; 48 : 175-85.
- 22- Fjaerfort G, Paulsen K, Hakansson L, Xu S, Venge P. Cell surface expression of Fcγ receptor I (CD64) on neutrophils and monocytes in patients with influenza A, with and without complications. *Scand J Infect Dis* 2005 ; 37 : 882-9.
- 23- Qureshi SS, Lewis SM, Gant VA, Treacher D, Davis BH, Brown KA. Increased distribution and expression of CD64 on blood polymorphonuclear cells from patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Clin Exp Immunol* 2001 ; 125 : 258-65.
- 24- Yang XY, Lin J, Li YM. The expression of peripheral blood neutrophil CD64 in systemic lupus erythematosus with infection or disease activation. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003 ; 42 : 854-6.
- 25- Song SH, Kim HK, Park MH, Cho HI. Neutrophil CD64 expression is associated with severity and prognosis of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2008 ; 121 : 499-507.
- 26- Kakinoki Y, Kubota H, Yamamoto Y. CD64 surface expression on neutrophils and monocytes is significantly up-regulated after stimulation with granulocyte colony-stimulating factor during CHOP chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol* 2004 ; 79 (1) : 55-62.
- 27- Fjaerfort G, Hakansson LD, Pauksens K, Sisask G, Venge P. Neutrophil CD64 (Fcγ receptor I) expression is a specific marker of bacterial infection : a study on the kinetics and the impact of major surgery. *Scand J Infect Dis* 2007 ; 39 : 525-35.

## RENCONTRES . . .

## FORSTEO® aussi bien au féminin qu'au masculin

Forsteo® (Lilly) pour les patients avec 2 fractures vertébrales au moins, est désormais remboursé :

- Chez l'homme dans l'ostéoporose masculine.
- Chez l'homme et la femme dans l'ostéoporose cortisonique.

Une étude prospective randomisée versus placebo a été menée chez 437 hommes ostéoporotiques, avec un T score  $\leq -2,5$ , pour évaluer les effets du téraparatide (20 µg/jour) sur la DMO<sup>1</sup>. Les résultats à 12 mois ont montré que 55 % des patients sous téraparatide ont eu un gain de DMO au rachis lombaire supérieur ou égal à 5 % versus 9,8 % des patients sous placebo. Les effets indésirables observés ont été conformes au profil de tolérance déjà connu de cette spécialité.

Une étude randomisée contrôlée en double insu a été menée pour comparer les effets sur la DMO de l'alendronate 10 mg et du téraparatide (20 µg/jour) chez des patients ostéoporotiques à risque de fracture traités par corticoïdes<sup>2</sup>. L'étude a inclus pendant 18 mois 428 patients hommes et femmes ostéoporotiques, âgés de 22 à 89 ans, recevant des corticoïdes depuis au moins 3 mois. Le gain additionnel de DMO au rachis lombaire, critère principal de l'étude, a été de +3,8 % dans le groupe Forsteo® par rapport au groupe alendronate ( $p < 0,001$ ). Le gain additionnel de DMO à la hanche totale a été de +1,4 % dans le groupe Forsteo® ( $p = 0,005$ ). L'incidence des fractures vertébrales a été réduite dans le groupe Forsteo® (0,6 % versus 6,1 %,  $p = 0,004$ ). Ce résultat doit néanmoins être pris avec précaution (chez 22 % des patients, les données anti-fracturaires ne sont pas disponibles). Le profil de tolérance a été similaire à celui des autres indications.

1. ORWOLL E.S. et al. The effect of teriparatide (human parathyroid hormone (1-34-)) therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18(1) : 9-17.
2. SAAG K.G. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2028-39.

D'après un communiqué de presse de Lilly

# Tibet ne souffre pas de la crampe de l'écrivain !

PATRICK SICHÈRE

Rhumatologue, Paris

Et heureusement car une telle souffrance nous aurait privé des 75 albums d'aventures de *Ric Hochet*, des 70 de *Chick Bill*, et de sa toute dernière création : *Aldo Rémy*, déjà édités en 3 volumes.

> **Patrick Sichère :** *Cet automne vous avez exposé, pour la première fois à Paris, une centaine d'œuvres résumant 60 ans de bandes dessinées. Ric Hochet, reporter à La Rafale, vous demande vos impressions à propos d'un tel événement ?*

**Tibet :** Cela ne m'est jamais arrivé d'exposer à Paris. Je ressens donc à la fois une reconnaissance pour le travail accompli mais aussi un certain embarras. Cette exposition à la galerie Daniel Maghen, située en face du quai des Orfèvres où s'active le commissaire Bourdon, résume en effet 60 ans de bonheur car faire de la BD est pour moi une véritable joie de vivre. Je ne cherche pas à laisser une œuvre avec un grand O mais le témoignage d'un grand plaisir. Animer des personnages est tout simplement du bonheur.

> **PS :** *Quand il s'agit d'animer un héros comme Ric Hochet dont vous n'êtes pas le scénariste, quel est votre degré de liberté ?*

**T :** Depuis toujours *Ric Hochet* est une source inépuisable d'inspiration pour le scénariste et ami qu'est *André-Paul Duchâteau*. Pour les 75 albums que nous avons faits ensemble, il est l'inventeur de l'histoire certes mais il me laisse

toute liberté pour la mise en scène, le découpage. Cette collaboration est aussi un véritable plaisir.

> **PS :** *Pour Chick Bill ou Aldo Rémy dont vous assumez toute la création, quelle est la source de votre inspiration ?*



**T :** Prenons l'exemple de *Chick Bill*. Tout démarre à partir d'un titre inspiré d'un jeu de mot. Par exemple le dernier album s'intitule « *Qui veut gagner des filons ?* ». J'imagine alors un filon d'or caché sous la maison de *Chick Bill*. A partir de cette idée j'écris le synopsis et avant donc de dessiner la mise en scène des personnages est déjà prévue, le découpage précisé. A cela s'ajoute le tempo qui rythme l'action. Car l'objectif

est surtout d'empêcher que le lecteur ne s'ennuie un seul instant.

> **PS :** *Restons avec Chick Bill. N'avez-vous pas eu quelques difficultés à l'imposer à Hergé pour le journal Tintin ?*

**T :** Quand j'ai proposé les aventures de *Chick Bill*, les héros avaient des têtes d'animaux. Pour *Hergé* ils n'étaient donc pas crédibles et bien qu'il ne m'ait pas découragé, il n'en voulait pas pour son journal *Tintin*. C'est *Raymond Leblanc*, le directeur du magazine, qui a imposé ce qui est devenu par la suite heureusement un succès auprès des lecteurs.

> **PS :** *Quelles étaient vos relations avec Hergé ?*

**T :** Excellentes. Il était drôle, affable, courtois et souriant. J'allais même chez lui sans vergogne pour lui emprunter des documents qui me manquaient. Son père, qui s'occupait de toute la documentation, était toujours disponible et accueillant. J'ai été embauché comme assistant coloriste à l'âge de 20 ans chez *Hergé* et je garde le souvenir de grandes parties de rigolades avec ses collaborateurs de l'époque, *Bob De Moor*, *Gy Dessicy* et *Marcel Dehaie*. De temps en temps *Hergé* quittait son bureau de solitaire pour venir partager ces instants. Quels bons souvenirs !

> **PS** : Aurait-il accepté que Nadine, la nièce du commissaire Bourdon, et Ric Hochet habitent ensemble comme aujourd'hui ?

**T** : Du fait de son éducation Hergé nous imposait quelques ukases. Et il n'était évidemment pas question d'introduire des sujets féminins en premier plan. *Nadine et Ric Hochet* vivant en concubinage n'eut pas été possible à cette époque. Cela dit, permettez-moi de préciser aux amateurs de nouvelles croustillantes qu'il n'est pas question qu'ils aient un enfant !

> **PS** : Plus de 60 ans plus tard, vous arrivez encore à sortir régulièrement de nouveaux albums de *Chick Bill*. D'où vous vient cette énergie ?

**T** : *Chick Bill* est ma récréation humoristique. J'aime faire rire et, trouver un gag est pour moi un plaisir ineffable, une joie de vivre comme je vous l'ai dit. Je suis d'origine marseillaise et *Dog Bull* et *Kid Ordinn* sont les *César* et *Panisse* de ma BD. Je les imagine s'engueulant avec l'accent de Marseille.

> **PS** : Cette bonne humeur paraît bien éloignée de votre nouveau héros Aldo Rémy ?

**T** : *Chick Bill* est ma face comique, *Aldo Rémy* ma face désespérée. En *Aldo Rémy* je place mes révoltes contre l'injustice. Il règle des comptes pour moi. Pourtant ma vie est belle et heureuse. Mais c'est plus fort que moi, derrière le clown il y a une souffrance qui s'apparente à de la dépression. Il est le type même de personnage qui aurait déplu à *Hergé*. Libéré, tragique, révolté voire grossier dans ses expressions.

> **PS** : Est-ce la même ambiance que l'on retrouve dans le roman que vous venez d'achever ?

**T** : « *Le bout de mon pouce* » est en effet un roman dans lequel j'ai placé des souvenirs sombres. Il raconte une histoire d'amour dramatique alors que je suis si heureux avec ma femme ! Encore mon paradoxe !

> **PS** : Parlons à présent plutôt de souffrance physique. Vous avez illustré des centaines de planches et noirci

autant de feuilles de dessin, avez-vous subi, comme d'autres dessinateurs, la crampe de l'écrivain ?

**T** : Je n'en ai jamais souffert probablement parce que je n'utilise que la plume alors que mes collègues qui se plaignent de la crampe de l'écrivain travaillent avec un pinceau, beaucoup plus contraignant pour la main. En ce moment j'ai plutôt des douleurs cervicales. Peut-être me faudra-t-il consulter un rhumatologue. Je vais en parler à *Kid Ordinn* qui est toujours de bon conseil.

> **PS** : Parlez-nous de la dédicace ci-jointe...

**T** : C'est une exclusivité car je n'ai pas fait de mise en couleur depuis des années ! J'ai appris depuis qu'elle avait même un aspect scientifique à propos d'une douleur qui en inhibe une autre !

Repères bibliographiques :

Les Aventures de Ric Hochet, avec AP Duchâteau comme scénariste : 75 albums aux éditions du Lombard.

Les Aventures de Chick Bill, 70 albums aux éditions du Lombard.

Aldo Rémy : 3 albums parus aux éditions Glénat

## Réflexions Rhumatologiques à la pointe du CESSIM !

Pour la 8<sup>ème</sup> année consécutive, les analyses d'audience et de lecture de la presse médicale rhumatologique (11 titres de presse spécialisée analysés) ont placé votre revue, *Réflexions Rhumatologiques*, dans le duo (ou le trio) des revues les plus aimées !

Cette enquête, dite CESSIM, et conduite par Ipsos Media CT, confirme par cette cuvée 2009 et parfois amplifie nos excellents résultats, tant d'ailleurs auprès des libéraux que des hospitaliers (analyse globale et pondérée sur 2616 personnes).

Qu'on en juge :

- 3<sup>ème</sup> revue en audience de lecture au numéro
- 2<sup>ème</sup> revue en durée de lecture par édition
- 2<sup>ème</sup> revue en nombre de prises en mains différentes à chaque sortie
- 3<sup>ème</sup> en conservation de la publication (2<sup>ème</sup> auprès des hospitaliers)
- 2<sup>ème</sup> revue en attachement/fidélité au titre de presse

Publication de pointe, validée et référencée parmi les plus lues en France depuis plus de 12 ans, *Réflexions Rhumatologiques* se veut votre revue, toujours à votre écoute.

« Faire toujours mieux » restera évidemment notre leitmotiv, pour vous offrir une FMC de grande qualité.

Aidez-nous par votre indispensable abonnement, gage nécessaire d'indépendance ! (cf. page 230)

Dr J. Halimi - Directeur de la Publication