

RéfleXions

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

146

février
2012
Tome 16

Dossier

Florilège de thèmes d'actualité en rhumatologie

- Ostéoporose de la femme ménopausée : actualisation des recommandations de prise en charge
- La vitamine D
- Les myopathies inflammatoires
- Les atteintes de l'avant pied
- Evolutions et nouvelles acquisitions
- Lombalgies : indications des manipulations vertébrales
- Acides Hyaluroniques en 2012

ISSN : 1279-5690



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Othmane MEJJAD, Rouen
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémie SELLAM, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Philippe DUPONT, Paris	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
Véra LEMAIRE, Paris	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
Thierry LEQUERRÉ, Rouen	
Marc MARTY, Créteil	

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, Rita BERRADA

Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS

ISSN : 1279-5690

Commission paritaire : 0112 T 81080

Dépôt légal : 1^{er} trim. 2012

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

S O M M A I R E

DOSSIER

FLORILÈGE DE THÈMES D'ACTUALITÉ EN RHUMATOLOGIE

- 6** Actualisation des recommandations de prise en charge de l'ostéoporose de la femme ménopausée ————— *P. Orcel*
- 9** Les différentes actions de la vitamine D ————— *C. Cormier*
- 14** Myopathies inflammatoires ————— *Y. Allanore*
- 16** Les atteintes de l'avant pied. Evolutions et nouvelles acquisitions ————— *G. Rougereau*
- 22** Indications des manipulations vertébrales dans les lombalgies — *J. Y. Maigne*
- 25** Actualités des Acides Hyaluroniques en 2012 ——— *V. Legré-Boyer et E. Maheu*

CONGRÈS

- 27** Les nouveaux traitements de fond oraux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ! ————— *Raphaële Seror*

L'IMAGE DU MOIS

- 30** IRM de la capsulite rétractile de l'épaule ————— *Paul Michelin*

12 ABONNEMENT

éléments joints : Numéro ACR

Actualisation des recommandations de prise en charge de l'ostéoporose de la femme ménopausée

PHILIPPE ORCEL

Hôpital Lariboisière et Université Paris Diderot

Les progrès de la prise en charge diagnostique et thérapeutique doivent être codifiés dans des recommandations à destination des praticiens. Les premières recommandations de bonne pratique pour le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée ont été publiées par l'AFSSAPS en janvier 2006⁽¹⁾. Elles avaient le mérite de définir pour la première fois les grands cadres d'utilisation des médicaments de l'ostéoporose, en fonction des principaux critères suivants : existence d'un antécédent de fracture, âge, statut densitométrique ostéoporotique ou ostéopénique, présence d'autres facteurs de risque. Ce document très complet était aussi très complexe et perçu comme peu pratique pour une utilisation au quotidien par les praticiens. De plus, ces recommandations vieillissantes devenaient obsolètes du fait de l'apparition de nouveaux médicaments, de la possibilité de quantifier le risque de fracture par l'outil FRAX et d'autres nouvelles connaissances.

Aussi, une nouvelle version des recommandations de prise en charge de l'ostéoporose de la femme ménopausée a été élaborée dans le courant de l'année 2011. Elle prend en compte une meilleure connaissance de l'épidémiologie des fractures (notion de fractures sévères augmentant la mortalité), les progrès de l'évaluation du risque de fracture (outil FRAX) et des nouveaux médicaments, commercialisés depuis 2006 ou émergents. Elles se veulent délibérément simples et pratiques afin de lutter plus efficacement contre cette maladie.

La réflexion a été conduite par un groupe de travail, réuni sous l'égide de plusieurs sociétés savantes, dont le GRIO et la SFR. Le chef de projet, Karine Briot, a réalisé une analyse systématique de la littérature depuis 2006 et rédigé les documents (argumentaire long et document de synthèse), qui ont été soumis à un comité de lecture indépendant du groupe de travail. Le groupe de travail a validé les documents finaux et une première présentation officielle des nouvelles recom-

mandations a été faite en décembre lors de la session recommandations du congrès français de rhumatologie⁽²⁾.

L'objectif essentiel était une volonté de simplification des messages pour une utilisation au quotidien par tous les praticiens. Les recommandations ont été déclinées selon 4 volets : évaluation du risque de fracture, recommandations thérapeutiques, suivi des traitements et durée des traitements.

Le concept de fracture ostéoporotique sévère a émergé depuis ces trois dernières années, notamment à la suite de travaux épidémiologiques reliant certaines fractures ostéoporotiques à une surmortalité. Ces fractures sont celles de l'extrémité supérieure du fémur, des vertèbres, de l'extrémité supérieure de l'humérus, du pelvis, des côtes (au moins 3 côtes simultanées), du fémur distal et du tibia proximal⁽³⁾. Leur impact sur la mortalité semble donc pouvoir justifier, plus que pour les autres fractures, une décision thérapeutique rapide, s'affranchissant d'autres critères tels que la mesure de la DMO ou le calcul du score de FRAX.

L'outil FRAX, s'il a constitué un progrès incontestable dans l'évaluation individuelle du risque de fracture, a des limites qui ont été soulignées plus haut. Des études de validation et de calibration nationale ont été faites depuis 3 ans^(4,5,6) et sont maintenant assorties de recommandations internationales de plusieurs grandes institutions (*National Osteoporosis Foundation, National Osteoporosis Society, National Osteoporosis Guideline Group*) pour son utilisation dans l'évaluation du risque de fracture.

Ainsi, il apparaît que le calcul du score de FRAX est inutile si une indication de traitement est imposée par le contexte clinique (fracture sévère) ou densitométrique (T-score inférieur à -3). Par contre, déterminer la probabilité de fractures par le FRAX est utile en cas d'antécédent de fractures mineures (avant bras) ou en présence d'autres facteurs de risque avec un T-score de DMO supérieur à -3. Dans ces situations, le

seuil d'intervention est la valeur de la probabilité de fracture ostéoporotique majeure qui correspond au risque calculé des sujets de même âge ayant déjà eu une fracture. Cette valeur dépend donc logiquement de l'âge et le seuil de décision est d'autant plus élevé que le sujet est plus âgé.

Les chutes doivent être prises en compte comme un facteur de risque à part entière. Elles sont fréquentes chez les sujets âgés et responsables de plus de 80 % des fractures non vertébrales. Des recommandations de la HAS donnent des indications précises sur les modalités de dépistage des chutes chez les sujets à risque⁽⁷⁾. La recherche d'antécédents de chutes et de

facteurs de risque de chutes est donc un élément important de la stratégie décisionnelle chez un patient ostéoporotique. Outre l'évaluation du risque de fracture et la décision thérapeutique, points clés de ces nouvelles recommandations, sont aussi abordés les aspects concernant le choix entre les traitements ayant une AMM en 2010, le suivi des traitements et leur durée : durée minimale recommandée, évaluation et conduite à tenir à la fin de cette période. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. <http://afssaps.sante.fr/hm/5/rbp/ostemrec.htm>
2. Briot K, au nom du groupe de travail section Os de la SFR (Société Française de Rhumatologie) et du GRIO (Groupe d'Information et de Recherche sur les Ostéoporoses). Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique : actualisation des recommandations sous l'égide de la SFR et du GRIO. *Rev Rhum* 2011;78S:A124.
3. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513-521.
4. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res* 2010;25:2101-2107
5. Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res* 2010;25:1002-1009.
6. Couris CM, Chapurlat RD, Kanis JA, Johansson H, Delmas PD, Schott AM. FRAX® probabilities and risk of major osteoporotic fracture in France. *Osteoporos Int*. 2011 Dec 17. DOI: 10.1007/s00198-011-1883-8 [Epub ahead of print].
7. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_des_chutes_-_argumentaire.pdf

Les différentes actions de la vitamine D

CATHERINE CORMIER

Service de rhumatologie Hôpital Cochin Paris

Le nombre de publications s'intéressant à la vitamine D a considérablement augmenté depuis 10 ans. Le rôle de la vitamine D dans la santé osseuse est en première place mais son rôle dans la prévention de nombreuses affections pourrait prendre une place importante.

Métabolisme et rôle de la vitamine D

La peau peut la synthétiser sous l'effet de certains rayonnements UVB et elle est également apportée par de rares sources alimentaires animales (poissons gras en particulier) pour la vitamine D3 ou végétales pour la vitamine D2. Qu'elle soit synthétisée par la peau ou apportée par l'alimentation ou la supplémentation, la vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la « vitamin D binding protein » (DBP), jusqu'au foie où elle est transformée en 25-hydroxy vitamine D (25OHD) puis jusqu'au rein où elle est à nouveau transformée en 1,25 di-hydroxy vitamine D [1,25(OH)2 D], le métabolite actif. On décrit deux modes d'action : endocrine d'une part via la 1,25(OH)2 D circulante synthétisée dans le rein, et autocrine d'autre part via la 1,25(OH)2D synthétisée localement dans de très nombreux tissus différents du rein.

Effets « classiques » de la vitamine D

Le rôle le mieux connu de la 1,25(OH)2 D est le maintien de l'homéostasie phospho-calcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Dans la cellule intestinale, la 1,25(OH)2 D induit (entre autres) la synthèse de protéines permettant l'absorption du calcium. Ce processus

actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies...) où la concentration plasmatique de 1,25(OH)2 D est élevée permettant d'augmenter la fraction de calcium et de phosphate absorbée par rapport à la quantité ingérée. Ceci va favoriser un environnement minéral optimal pour le tissu osseux et permettre la minéralisation osseuse. Un déficit profond en vitamine D peut ainsi avoir pour conséquence des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation, rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte. Ceci est particulièrement fréquent lorsque ce déficit est associé à une malabsorption. Lorsque le déficit en vitamine D est moins profond, il n'y a peu de troubles de la minéralisation, mais surtout la diminution de l'absorption intestinale du calcium et la tendance hypocalcémique qui s'ensuit induisent une élévation de la concentration de PTH qui stimule le remodelage osseux et qui, à long terme, contribue à l'ostéoporose du sujet âgé. Dans les ostéoblastes, la 1,25(OH)2 D stimule la production de RANKL, cytokine stimulant la résorption par les ostéoclastes. Enfin, la 1,25(OH)2 D exerce un retro-contrôle négatif de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes, limitant ainsi l'hyperplasie des parathyroïdes en cas d'hyperparathyroïdie. Plusieurs études d'intervention (randomisées, en double aveugle contre placebo) ont évalué l'effet d'une supplémentation en vitamine D associée ou non à du calcium sur la réduction de la PTH et sur la diminution du risque de fracture périphérique, fractures non vertébrale et fractures de hanche. Des meta-analyses récentes ont conclu à une réduction du risque relatif de fracture non vertébrale si la dose de vitamine D administrée était supérieure à 700-800 UI/J (aucun effet anti-fracturaire n'était noté dans les études qui ont utilisé des doses de 400 UI/J) avec un effet anti-fracturaire plus prononcé chez les sujets de plus de 70 ans que chez ceux de 50 à 70 ans, ainsi que chez les sujets qui avaient une concentration

basse de vitamine D au début de l'étude et si l'adhérence au traitement était bonne. De plus la réponse antifracturaire aux traitements anti ostéoporotiques est moindre quand la réplétion en vitamine D est insuffisante. Dans la majorité des études sur l'effet osseux de la vitamine D, un taux entre 30 et 40 ng/ml est nécessaire pour obtenir un effet positif. Ceci a conduit à définir la carence pour un taux < 20 ng/ml, l'insuffisance entre 21 et 29 ng/ml et un taux satisfaisant entre 30 et 100 ng/ml. Le taux à cibler reste pourtant débattu pour certains. L'IOM préconise 20 ng/ml et l' Endocrine Society ainsi que le GRIIO 30 ng/ml. Les arguments de l' IOM sont cependant critiquables que ce soit par exemple sur l' interprétation de la fréquence de troubles de la minéralisation sur des biopsies osseuses en fonction du taux de 25OHD ou dans le choix des études d' intervention intégrées dans leur méta-analyse.

Effets « non classiques » de la vitamine D

La répartition géographique traditionnelle de l'incidence du rachitisme/ostéomalacie est bien connue. En l'absence de supplémentation, ces pathologies sont plus fréquentes dans les pays recevant un faible ensoleillement. Une répartition géographique similaire a été identifiée pour un certain nombre de pathologies, le diabète de type I, la sclérose en plaques ou les cancers de la prostate, du colon et du sein. L'hypothèse que l'insuffisance en vitamine D pouvait avoir un rôle dans la genèse de ces maladies ou d'autres comme l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque a donc été émise. Alors que le déficit en vitamine D a traditionnellement été défini en termes d'effets osseux, de nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme de l'os ou du calcium, possèdent le VDR et répondent à la 1,25(OH)2D. Toutefois, alors que les concentrations de 25OHD sériques varient fortement avec la latitude ou la saison, les concentrations de 1,25(OH)2D sont relativement stables (grâce à une hyperparathyroïdie secondaire lorsque la 25OHD est trop basse) et l'effet endocrin de la vitamine D ne peut donc pas expliquer cette variabilité géographique dans l'incidence de ces maladies. En fait, ces cellules expriment la 1-alpha hydroxylase, qui permet la synthèse de 1,25(OH)2D à partir de la 25OHD, et utilisent la 25OHD circulante pour fabriquer leur propre 1,25(OH)2D qui agit ensuite de manière autocrine. Les déterminants de la 1-alpha hydroxylase extrarénale sont probablement différents de ceux de l'enzyme rénale et le niveau de vitamine D optimal pour ces organes est inconnu mais est probablement supérieur au niveau requis pour éviter les pathologies osseuses. On peut supposer que certaines pathologies puissent être influencées par une insuffisance en vitamine D, même en l'absence de signes osseux d'insuffisance en vitamine D.

Vitamine D et fonction musculaire

Il est bien connu que le rachitisme/ostéomalacie s'accompagne de douleurs et faiblesse musculaires. Plusieurs études d'observation ont retrouvé une association très significative entre des concentrations sériques basses de 25OHD et une sarcopénie, en particulier chez les sujets âgés. Ceci ne veut toutefois pas dire qu'il y a une relation de causalité et la 25OHD basse pourrait n'être qu'un marqueur d'un mauvais état général. Cependant, plusieurs études d'intervention ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorerait les performances musculaires des sujets âgés carencés (facilité à se lever d'une chaise sans l'aide des mains, amélioration de la vitesse de déplacement sur une courte distance) et réduisait le risque relatif de chutes (ce qui explique en partie la diminution du risque de fractures périphériques. Cet effet bénéfique de la vitamine D pourrait être lié d'une part à un effet direct sur la taille des fibres musculaires de type 2, et d'autre part à une activation de la protéine kinase C qui favorise l'augmentation du pool calcique intra-cellulaire nécessaire à la contraction musculaire.

Vitamine D et cancers

De très nombreuses études observationnelles ont montré une relation entre latitude et prévalence de nombreux cancers (plus on s'éloigne de l'équateur, plus certains cancers sont fréquents) et que les sujets qui avaient les plus forts apports en vitamine D et/ou les plus fortes concentrations de 25OHD, avaient un risque relatif de cancers (surtout colo-rectaux, mais aussi prostate, pancréas, poumon, ...) significativement plus faible (souvent environ de moitié) que les sujets qui, au contraire, avaient des faibles apports de vitamine D et/ou des concentrations de 25OHD basses. Une étude récente chez plus de 1100 femmes ménopausées ayant reçu soit un placebo, soit du calcium, soit du calcium + de la vitamine D à la dose de 1100 U/J, a montré une réduction de 60% environ du risque de cancers (différents cancers) dans le groupe calcium+vitamine D par rapport au groupe placebo. Cette étude cependant n'était pas initialement prévue pour étudier le risque de cancer, et le nombre de cas de cancers (20/288 soit 6.9% dans le groupe placebo et 13/446 soit 2.9% dans le groupe calcium+vitamine D) était faible. Ces résultats nécessitent donc d'être confirmés dans de nouvelles études qui utiliseront des doses « fortes » de vitamine D avec et sans calcium, pour des durées les plus longues possibles. En se basant sur de nombreuses études expérimentales, il apparaît que l'explication la plus probable de cet effet anti-tumoral est lié au fait que dans certains tissus, la 1,25(OH)2D régule un certain nombre de gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire, et stimule d'autres gènes qui, eux, inhibent l'angiogénèse et induisent l'apoptose des cellules tumorales..

■ Vitamine D et système immunitaire

Globalement, de nombreuses études expérimentales sont en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D. Le VDR et la 1 alpha-hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène. Les études montrent que la 1,25(OH)₂D réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines et peut atténuer ou même prévenir différentes maladies dans des modèles animaux, principalement murins d'encéphalomyélite (modèle de la sclérose en plaques), de lupus, de polyarthrite rhumatoïde, de diabète de type 1... Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGFβ₁ et d'IL4 et nécessite la présence de calcium. Ces résultats sont cohérents avec ceux de nombreuses études épidémiologiques montrant une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes, diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie et, soit de faibles apports de vitamine D, soit des concentrations basses de 25OHD. Concernant l'immunité innée, on sait maintenant que les macrophages ou les monocytes exposés à un agent infectieux comme le bacille de la tuberculose, surexpriment le « Toll-like receptor 2 », le VDR et la 1-alpha hydroxylase. A condition que la concentration de 25OHD dans le liquide extra-cellulaire de ces cellules soit suffisante, elles vont former de la 1,25(OH)₂D qui va induire la production de protéines, en particulier la cathélicidine, que l'on peut considérer comme des antibiotiques naturels, et qui vont détruire l'agent infectieux. Ce mécanisme explique la relation entre la fréquence de la tuberculose et des concentrations basses de 25OHD retrouvée dans des études épidémiologiques.

■ Vitamine D et système cardio-vasculaire

Plusieurs études d'observation rapportent une association entre risque cardiovasculaire et concentrations basses de 25OHD, mais la relation de causalité n'est pas définitivement établie. Certaines de ces études ont confirmé cette association après ajustement statistique pour des facteurs confondants comme l'obésité, l'inactivité physique, la consommation d'alcool ou de tabac. Ce point est important car ces facteurs sont tous des facteurs de risque cardiovasculaires et certains (l'obésité et la sédentarité) sont particulièrement associés à des concentrations basses de 25OHD. Parmi les mécanismes qui pourraient expliquer un effet de la vitamine D sur le risque cardio-vasculaire, on peut noter :

- **un effet de la vitamine D sur la pression artérielle.** En effet, la 1,25(OH)₂D contrôle l'expression du gène de la rénine et les souris dont le gène du VDR est invalidé ont une hypertension artérielle avec rénine élevée. Des études d'intervention ont montré qu'une exposition à des rayonnements UVB ou la

prise de vitamine D pouvait réduire significativement la pression artérielle chez des patients hypertendus.

- **un effet possible de l'insuffisance en vitamine D sur le risque de diabète de type 2** avec modification de la sensibilité à l'insuline et de l'intolérance au glucose.
- **un effet lié à la relation entre élévation de la parathormone et risque cardiovasculaire.**
- **un lien entre taux faible de vitamine D et risque augmenté de calcifications vasculaires.**
- **vitamine D et mortalité :** Une méta-analyse a colligé les essais vitamine D et montre une réduction de 7 % de la mortalité dans les groupes vitamine D par rapport aux groupes placebo.

■ Quand faire des dosages et corriger une insuffisance en vitamine D puis maintenir un statut vitaminique D optimal

La pratique de dosage paraît nécessaire en présence :

- de pathologies dans lesquelles la vitamine D est reconnue efficace dans des études d'intervention avec donc une cible définie de taux de 25OHD : ostéoporoses primitives et secondaires, ostéomalacie /rachitisme, insuffisance rénale chronique, sujets âgés avec chutes à répétition sans explication connue. (un taux normal écartera la responsabilité de la vitamine D)
- d'anomalies métaboliques phosphocalciques : hyperparathyroïdies primitives ou secondaires. -de maladies ou de prises de médicaments exposants à des besoins accrus en vitamine D : malabsorption (gastrectomie, intolérance au gluten, mucoviscidose, maladies inflammatoires du tube digestif, chirurgie bariatrique), insuffisance hépatique, maladie de Paget, prise d'anticonvulsivants, ketoconazol, cholestyramine.
- quand un diagnostic est en suspens : élévation de la parathormone, hypophosphorémie...
- de granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose, histioplasmose, lymphome) ou quand on suspecte une intoxication à la vitamine D (calcifications extra osseuses, nephrocalcinose, récurrence de lithiase rénale).

La correction et le maintien d'un statut vitaminique D sont deux actions différentes qui nécessiteront d'utiliser des doses différentes. Après avoir dosé la 25OHD, nous donnons des doses de vitamine D qui dépendent de la valeur mesurée. Nous nous basons en partie sur les propositions de Holick. Notre pratique est de donner 4 ampoules de 100 000 UI de vitamine D3 (une ampoule toutes les 2 semaines) si la 25OHD est inférieure ou égale à 20 ng/mL et deux ampoules à 15 jours

d'intervalle si la 25OHD est entre 21 et 30 ng/mL. Pour maintenir ensuite une concentration >30 ng/mL on peut donner soit des doses journalières (800 à 4000 UI/J de vitamine D2 ou de vitamine D3) ou bien une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 1, 2, ou 3 mois. L'adaptation de la posologie journalière ou « espacée » est fonction des concentrations de 25OHD mesurées sous traitement. Le choix du mode d'administration (doses journalières ou espacées) dépendra de la préférence des patients, le but étant de privilégier l'observance.

Dans les situations où les actions extra osseuses de la vitamine D sont fortement suggérées et en dehors des étiologies précédentes (par exemple : cancer, implication de l'immunité, pathologies cardiovasculaire), comme il n'y a pas encore

de cible, le dosage ne paraît pas justifié. Les posologies journalières préconisées par l'Endocrine Society doivent être encouragées (1500 à 2000 UI /J chez les adultes). Du fait de la variabilité du statut vitaminique D, la concentration de 25OHD obtenue avec de telle posologie pourra être au-dessous du taux de 25OHD recommandé quand la cible est connue en l'occurrence à 75 nmol/L (30 ng/mL) mais peu de sujets auront des taux inférieurs à 50 nmol/L (20ng/l). En attendant de connaître les différentes cibles, c'est un compromis tolérable. Par contre les doses de 400 à 600 UI /J préconisées par l'IOM seront notoirement insuffisantes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Bulletin d'abonnement

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

► Déductible de vos frais professionnels

- | | | |
|--|--------------------------------------|--|
| Médecin | <input type="checkbox"/> 1 an : 60 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 90 € |
| Institution | <input type="checkbox"/> 1 an : 90 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 160 € |
| Interne/ Etudiant (joindre un justificatif) | <input type="checkbox"/> 1 an : 40 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 60 € |
| Etranger (Dom-Tom inclus) | <input type="checkbox"/> 1 an : 70 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 130 € |

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

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

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

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

Signature :

Réflexions Rhumatologiques



Créditez votre FMC : Abonnez-vous

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

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

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

Myopathies inflammatoires

YANNICK ALLANORE

Université Paris Descartes, Hôpital Cochin, Rhumatologie A, INSERM U1016, Paris

Les myopathies inflammatoires primitives sont des maladies rares dont la prévalence est estimée à 6 à 7 cas pour 100 000 individus. Ce groupe de maladies est défini comme une **atteinte inflammatoire dysimmunitaire des muscles striés**.

L'expression clinique est basée sur une « syndrome musculaire » qui peut comporter des myalgies spontanées ou à la palpation, un déficit moteur (qui peut varier d'une simple fatigabilité à l'effort à un état grabataire) et une myolyse. S'y associent fréquemment des signes articulaires (15-30%), cutanés, généraux et parfois des complications systémiques qui conduisent fréquemment le malade à consulter en rhumatologie.

Les examens complémentaires sont essentiellement biologiques afin de mesurer la myolyse (dosages des enzymes musculaires créatine phosphokinases, aldolases et lactico-deshydrogénases), voire des tests immunologiques, l'électromyogramme tend à être moins employé, par contre l'imagerie par résonance magnétique est devenue l'examen clé à la recherche de signaux inflammatoires notamment en signal de saturation graisse. L'imagerie selon certaines spécificités, pourra orienter le diagnostic et guidera alors l'éventuelle biopsie qui portera sur un muscle non trop atteint et qui sera réalisée dans un laboratoire spécialisé. Trois grandes entités décrites dans le tableau ci-contre sont définies.

Il faut rappeler que les myopathies inflammatoires peuvent être des syndromes paranéoplasique, c'est le cas notamment pour les dermatomyosites (15 à 20% des cas) ; les cancers associés les plus fréquents touchent les ovaires, seins, bronches, prostate, ou sont des lymphomes non Hodgkiniens. La myosite peut précéder le cancer et il faut savoir répéter les examens de dépistage notamment une mammographie, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et les marqueurs tumoraux CA125 qui sont également utilisés dans ce contexte. Le pronostic global n'est pas mauvais avec des survies de 90%

	Dermatomyosite	Polymyosite	Myosite à inclusions
Epidémiologie	Sexe féminin Tout âge	Sexe féminin > 18 ans	Sexe masculin > 50 ans
Clinique	Déficit ceintures et cervical Signes cutanés	Myalgies puis déficit ceintures et cervical	Amyotrophie insidieuse, distale (mains) et proximale. Asymétrique, sélectif
Biologie	CK ++ VS (50%)	CK ++ VS (50%)	CK et VS normales
Biopsies	infiltrat inflammatoire; nécrose; régénération		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vacuoles bordées ▪ Pas de nécrose Peu d'inflammation
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Périnysium ▪ Atrophie Lymphocytes B et CD4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endomysium Lymphocytes T CD8 	

à 10 ans. Les atteintes viscérales cardiaques et pulmonaires conditionnent ce dernier. Sur le plan cardiaque on peut craindre des morts subites, d'autres troubles du rythme ou de conduction ou des nécroses myocarditiques. Les biomarqueurs sériques (troponine et NTproBNP) sont très utiles et au moindre doute Holter-ECG et IRM cardiaque sont indiqués. Sur le plan pulmonaire, on peut craindre une atteinte des muscles thoraciques, des pneumopathies d'inhalation et des atteintes interstitielles qui sont de pronostic péjoratif (40% de décès à 3 ans). L'atteinte parenchymateuse survient surtout au cours du syndrome des anti-synthétases caractérisé par différents auto-anticorps anti-aminoacyl-tRNA synthétases (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12) et la présence de polyarthrite, d'un syndrome de Raynaud et d'une hyperkératose fissuraire (mains mécaniques). Le traitement reste basé sur la corticothérapie souvent initiée à 1 mg/kg/jours voire après des assauts cortisoniques, associée à un immunosuppresseur en priorité le méthotrexate voire l'azathioprine ou le mycophénolate mofetil. En deuxième ligne, la ciclosporine, le cyclophosphamide ou les immunoglobulines polyvalentes peuvent être utilisés. Les résultats avec les biothérapies de type anti-TNF ou anti-CD20

restent limités et basés sur des expériences de cas isolés. Le traitement de la myosite à inclusion est mal codifié.

En conclusion, il faut connaître le syndrome musculaire des myopathies inflammatoires, réaliser une IRM en première intention puis discuter une biopsie guidée. Il faut évoquer systématiquement un éventuel syndrome para-néoplasique

et évaluer les atteintes cardio-pulmonaires qui font le pronostic. Le traitement est basé sur la corticothérapie et des immunosuppresseurs en première intention. ■

Conflits d'intérêts : aucun

POUR EN SAVOIR PLUS :

- *Arsura EL, Greenberg AS. Adverse impact of interstitial pulmonary fibrosis on prognosis in polymyositis and dermatomyositis. Semin Arthritis Rheum. 1988 Aug;18(1):29-37*
- *Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, et al. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? Chest. 2010 Dec;138(6):1464-74.*
- *Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. Nat Rev Rheumatol. 2010 Mar;6(3):129-3*
- *Hervier B, Wallaert B, Hachulla E, et al. Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. Rheumatology (Oxford). 2010 May;49(5):972-6.*
- *Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, et al. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. Curr Opin Rheumatol. 2010 Nov;22(6):627-32.*

Retrouvez tous les numéros de

RéfleXions
Rhumatologiques

sur le site

www.jbhsante.fr

Les atteintes de l'avant pied. Evolutions et nouvelles acquisitions

GUILLAUME ROUGEREAU

*Chirurgien Orthopédiste. Président de la Société de Médecine et de Chirurgie du Pied
Membre de l' Educational Committee de l' EFAS (European Foot and Ankle Society)*

Dans l'évolution des connaissances et surtout des pratiques en chirurgie orthopédique, la science a suivi l'anatomie au fil du corps, la hanche puis le genou et tardivement la cheville et le pied.

La chirurgie du pied et de la cheville est maintenant une spécialité à part entière de la chirurgie orthopédique. Elle a fait des progrès remarquables depuis environ 15 ans. L'évolution est encore en train de se poursuivre. Nous allons voir les points sur lesquels cette évolution a été la plus significative. Nous faisons toujours quotidiennement 40 000 pas par jour ce qui correspond à environ deux fois le tour de la Terre dans une vie...

Les critères qui président à la prise en charge des patients est la douleur et la gêne ; il n'y a pas de chirurgie purement esthétique du pied.

Compréhension des déformations

Prenons la déformation de l'avant pied la plus fréquente qui est l'hallux valgus. L'hallux valgus est la déformation angulaire entre le gros orteil (hallux du grec ou du latin) il est a différencier du bunion (du grec bunio qui signifie bosse). Mais il n'y a pas qu'un hallux valgus mais plusieurs formes d'hallux valgus, avec des stades de déformation et des évolutions différentes, ayant entraîné et entraînant des déformations sur les rayons adjacents.

Les critères définissant ces déformations liées les unes aux autres sont tellement nombreux, qu'une classification suffisamment simple pour être utilisable dans la pratique courante mais aussi suffisamment précise pour aider aux choix thérapeutiques, ne peut pas être établie.

Nous allons lister les éléments qui permettent de comprendre

la genèse de la déformation principale, les liens mécaniques qui relient les déformations en cascades de l'ensemble de l'avant pied, aux hallux valgus.

À l'heure actuelle, et ceci est un progrès très net, nous établissons pour chaque patient, une sorte de carte d'identité des deux avant-pieds, basée sur l'examen clinique, sur le bilan d'imagerie ainsi que sur les tests thérapeutiques.

■ Etiologie des hallux valgus

Les travaux de TANAKA ont montré que les sésamoïdes (liés à la base de P1) sont un point fixe quelque soit la déformation de l'hallux valgus. C'est donc la tête qui part en dedans et non pas les sésamoïdes qui se luxent. Tous les gestes qui tendaient à la retente de la sangle des sésamoïdes étaient non physiologiques, expliquant des résultats aléatoires. Les techniques actuelles font faire en chemin inverse le déplacement médial de la tête du premier métatarsien.

Une dernière chose qui es toujours abordée comme une évidence, et qu'il est de moins en moins chez le sex ratio, de & homme pour XXXX femmes. Les explications qui ont longtemps prévalues se résumaient au port de chaussures féminines, étroites et talons hauts. Il existe une différence fondamentale entre les femmes et les hommes ... c'est leur statut hormonal. Aucune étude n'existe encore mais plusieurs éléments viennent étayer cette hypothèse. Les suites post opératoires de la même chirurgie sont deux fois plus rapide chez l'homme que chez la femme avec moins de gonflement et les parties molles (capsules, ligaments) plus rapides à se cicatriser. Ensuite la démusclature en rapport avec les déformations sont moindres chez l'homme que chez la femme. On peut alors penser que les pieds sont plus déformables chez la femme que chez l'homme.

A développer Enfin, surtout dans la nouvelle génération féminine les déformations liées à la chaussure

■ Examen clinique

La longueur de l'hallux permet de dire si c'est un pied grec ou égyptien. Pour un hallux valgus, on va évaluer aussi la crosse de l'hallux, la déformation de l'axe P1/P2. En effet les muscles longs - long extenseur et long fléchisseur- vont exprimer une force valgusante sur la première articulation métatarsophalangienne (MTP1) en cas de crosse importante.

La mobilité de la MTP1 est fondamentale. C'est la raideur de cette articulation en particulier en flexion dorsale, qui définit l'hallux rigidus.

Sur l'appui du pied on définit le pied plat, normal ou creux. L'examen de l'arrière-pied en charge permet de classer les pieds en varus, valgus, ou normo axés. Un pied plat et/ou en valgus va augmenter les forces valgusantes sur la MTP1. L'examen de la cheville et en particulier l'habilité à obtenir une flexion dorsale passive de 20° de la cheville du genou en extension, déclare l'Achille court.

■ Imagerie de l'avant pied

Les radiographies du pied sont standardisées : cliché de face et de profil en charge, les deux trois-quarts, cliché axial des sésamoïdes.

Cliché de face. Les critères suivants seront précisés :

- angle entre M1 et P1 : hallux valgus si au-delà d'un angle de 10°.
- angle entre M1 et M2 : c'est le métatarsus varus si l'angle est supérieur à 10°
- longueur de M1 par rapport à M2 est évaluée.
- Angle d'orientation de la tête par rapport à la diaphyse. C'est le PASA, ou le DMMA des anglo-saxons. La tête regarde de quelques degrés vers le dehors. Supérieur à 10° il est pathologique.
- Congruence / Incongruence : existe-t-il une subluxation ? la tête de M1 est-elle encore en face de la base de P1 ? Si ce n'est pas le cas, les rétractions commissurales sont importantes et il faudra en tenir compte dans la prise en charge thérapeutique.
- Les autres imageries, Echographie, Scanner, .IRM ne sont utiles dans l'évaluation de l'hallux valgus simple, non compliqué

■ Tests thérapeutiques

- AINS
- Kinésithérapie (démusculation)
- Infiltrations
- Orthèses plantaires

Prenons l'exemple des métarelations, douleur de l'appui antérieur notamment au niveau des métatarsiens longs (M2M3 et M4).

Le plus important, est que le patient participe à la recherche de la cause de sa douleur.

A la fin des ses tests, nous savons, et surtout le patient pour lui-même, si la prise en charge restera médicale ou si elle deviendra chirurgicale.

Les Techniques chirurgicales

■ Histoire de la chirurgie de l'avant pied

Tout ce qui a été fait depuis plus de 50 ans nous a permis de comprendre la déformation, et de savoir ne plus faire de gestes voués à l'échec, ou la sous correction.

■ Techniques actuelles validées

Elles découlent donc de la carte d'identité de l'avant pied. L'angle M1M2, le métatarsus varus, doit être corrigé pour que la tête de M1 repose à nouveau sur le berceau sésamoïdien composé de la base de P1 et des 2 sésamoïdes. C'est une ostéotomie de M1 qui va remettre la tête à sa place. Le type d'ostéotomie sera choisi en fonction de l'angle (c'est-à-dire de son potentiel de translation) et de l'habitude du chirurgien à faire cette ostéotomie tridimensionnelle et de la stabiliser. La réduction de position de la tête se fera après une libération des parties molles rétractées, faite pas à pas pour ne pas déstabiliser la tête et aboutir à un hallux varus (hallux en position médiale par rapport à M1). A ce propos, l'exostosectomie simple est à bannir. L'exostose n'existe pas dans l'hallux valgus. Elle ne respecte pas la physiopathologie car elle recoupe la tête plutôt que de la corriger.

Dans les pieds grecs, il existe dans au moins 80% des cas un ménisque en position médiale dans le MTP1 qui explique la douleur et une partie des lésions cartilagineuses. Cette formation méniscale doit être réséquée lors de l'intervention.

Le PASA ou DMAA est comme nous l'avons vu précédemment, l'orientation de la tête de M1, qui supporte la base de P1. C'est dans l'ostéotomie de M1 que la correction est faite. S'il n'est pas corrigé, il existera toujours un hallux valgus, à cause de cette orientation en valgus de la tête de M1. C'est encore une cause de « récurrence », mais c'est en fait une non correction.

Nous tiendrons compte de la longueur de M1 par rapport à M2. En cas de M1 long on a tendance à la raccourcir. S'il est déjà court, un trop fort recul pourra entraîner un transfert de charge vers l'appui plantaire de M2 et une métatarsalgie plantaire à ce niveau. Dans tous les cas, il faudra redonner une mobilité la plus complète possible de la MTP1 pour ne pas évoluer d'un hallux valgus vers un hallux rigidus, arthrosique. Enfin, pour remettre un jeu mécanique non valgusant des muscles longs, une ostéotomie de P1 (de fermeture médiale avec ou non raccourcissement) termine de corriger l'axe du premier rayon.

■ Nouvelles techniques en cours d'évaluation

La chirurgie mini invasive. Toute chirurgie actuelle de l'avant pied est mini invasive. L'ouverture, les débridements, les gestes osseux sont limités au strict nécessaire. La chirurgie percutanée est une évolution partielle des techniques actualisées. L'ouverture cutanée est réduite au minimum, pour pouvoir introduire des instruments en vue de libérer les parties molles et de faire des ostéotomies à l'aide de fraises coupantes. La stabilisation des ostéotomies se fait soit par un pansement d'ostéostabilisation conservé le temps nécessaire à la consolidation osseuse, ou bien par du matériel d'ostéosynthèse introduit par des mini incisions. L'ensemble des gestes est fait sous amplificateur de brillance. Les indications sont plus limitées que dans le cadre de la chirurgie conventionnelle, à ciel ouvert. Toute la chirurgie de l'avant pied ne peut pas, au mieux, être réalisée en percutané.

■ Avenir

Qu'est ce qui a fait l'évolution des 15 dernières années ? La connaissance de la déformation les liens entre les différentes déformations. Nous ne connaissons que les conséquences pas nettement les causes. La prise en charge globale du pied reste un atout majeur sur lequel nous travaillons encore. L'anesthésie et la prise en charge de la douleur a permis à la chirurgie du pied de sortir de ce vécu collectif d'une intervention (qui ne marchait pas) et qui faisait horriblement souffrir. La prise en charge précoce est sûrement une avancée. L'âge moyen d'intervention est de plus en plus jeune. Enfin, je pense que les prochaines décennies verront de nouvelles hypothèses concernant les parties molles. Les corrections osseuses sont connues ce sont elles qui sont corrigées. Nous avons vu plus haut que les parties molles en particuliers chez la femme interviennent dans les déformations. D'une part elles sont mal connues, l'imagerie dynamique de ce squelette souple est encore incomplète, cette organisation enchevêtrée de tendon, ligaments et des muscles de la plante.

■ Prise en charge globale du pied

Ne perdons pas de vue que nous ne prenons pas en charge un gros orteil unique, mais un avant pied et qu'il reste quatre autres métatarsiens.

■ Insuffisance du premier métatarsien

L'appui des orteils doit être évalué avec soin. En effet un déficit d'appui revient à augmenter l'appui sur les têtes métatarsiennes et produire des douleurs d'appui : les métatarsalgies. Lors de la déviation de M1 vers le dedans, l'appui de la tête de M1 s'écarte mais aussi se relève. Le moindre appui de la tête de M1 aura deux conséquences directes, la recherche de l'appui sur les métatarsiens latéraux et adjacents (c'est le transfert de charge et l'insuffisance du premier métatarsien) et la recherche d'un appui sur P1 ou l'inter phalangienne (IP) ou P2 de l'hallux (avec une déformation en barquette par hyper extension de l'IP).

■ Métatarsalgies

■ Morton

■ Bunionette

La déformation du 5^{ème} métatarsien est appelé la bunionette ou Taylor's bunion (bunion des tailleurs). Elle est souvent laissée pour compte, c'est pourquoi elle me tien particulièrement à cœur.

Dans le cas des pieds grecs, la déformation est congénitale, le bunion (hallux valgus) s'associe très souvent à une bunionette (image en miroir du bunion sur le cinquième métatarsien). La bunionette est classiquement moins gênante que le bunion mais pas toujours. Par l'intermédiaire du muscle adducteur transverse, M1 et M5 sont liés. Une correction de M1 seul, pourra évoluer vers une augmentation de la bunionette. D'où sa prise en charge lors de la première intervention. Enfin, des métatarsalgies ou des griffes des orteils, pourront être opérées dans le même temps opératoire pour éviter une douleur persistante post opératoire.

■ Prise en charge globale du patient, c'est-à-dire de la douleur et du gonflement

Les techniques ont fait des progrès importants. Les lésions collatérales ont diminué.

L'information des patients a aussi permis une meilleure connaissance de ce que le chirurgien fait au niveau du pied. La collaboration est plus efficace.

L'anesthésie locorégionale (blocs nerveux sciatiques en poplité ou à la fesse) utilisant des anesthésiques locaux à longue durée d'action, ainsi que les pompes branchées sur des cathéters péri-neuraux, ont permis une prise en charge quasi complète de la douleur. Cette douleur post opératoire qui était pénalisante pour cette chirurgie, n'existe presque plus.

La remise en appui immédiate est le plus souvent la règle. C'est à mettre au crédit de l'autonomie de déplacement des patients, avec un meilleur drainage du membre inférieur. Des protocoles de prise en charge du gonflement, par le drainage physique, médicamenteux, par la physiothérapie par le froid, améliorent les suites post opératoires.

Conclusions

Les progrès sont devant nous. Qu'un esprit de nouveauté inspire nos travaux. Mais regardons en arrière pour nous appuyer sur des expériences rapportées et ne pas faire resurgir

d'anciennes méthodes remises au goût du moment. L'exemple du névrome dit de Morton est intéressante.. l'histoire a retenu le nom de Morton pour nommer la pathologie douloureuse de la compression du nerf interdigital entre les têtes métatarsiennes. Il ne l'a décrit qu'en 1876. Or c'est Civinini qui l'a décrit la première fois en 1835, puis Durlacher en 1845...

Que reste-t-il à faire ? Continuer à travailler sur la physiopathologie de certaines déformations, comme le coup de vent des orteils, les intrications entre déformations des parties molles et des structures osseuses de l'avant-pied.

La meilleure connaissance des déformations et leur physiopathologie a permis des progrès dans l'efficacité de la chirurgie de l'avant pied. Ce sont les indications opératoires qui ont le plus profité de ces améliorations. Les techniques étant plus précises, les complications sont plus rares. La chirurgie de pied est comme d'autres sous spécialités, devenue une spécialité à part entière. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Coughlin Mj, Mann Ra – *Hallux Vagus*, in *Surgery of the foot and Ankle*, vol 1, chap 8, Mosby Elsevier, 2007
- m. de prado, p.l ripoll, p. golano – *cirugna percutanea del pie. tecnicas quirurgicas. indicaciones- bases anatomicas*, Masson, 2004
- Frey C – *Hallux Proximal Phalanx Osteotomy : The Akin Procedure*, in *The Foot and Ankle*, chap 4, Raven Press 1994
- Furhmann Ra, Notni A - *Diaphyseal First Metarsal Osteotomies For Hallux Valgus*. in *Surgical techniques in Orthopedics and Traumatology*, vol 8, Elsevier 2002, 55-690-B-10
- Johnson Ka – *Chevron Osteotomy*, in *The Foot and Ankle*, chap 4, Raven Press 1994
- Myerson Ms – *Hallux Valgus. The forefoot*, in *Foot and Ankle disorders*, vol 1, Sanders, 2000
- Pisani G, Milano L - *Distal First Metarsal Osteotomies For Hallux Valgus in Surgical techniques in Orthopedics and Traumatology*, vol 8, Elsevier 2002, 55-690-A-10
- Rougereau G *Do we have to treat bunion and bunionette at the same time ?* Congrès de l'IFFAS. Naples 16 septembre 2005
- Rougereau G - *Traitement Du Bunion Et De La Bunionette. A Propos D'une Serie De 63 Cas. Communication Journée de printemps de la SFMCP Bordeaux 2001*
- Rougereau G, Ph Denis - *Meniscus Of The First Mtp Joint*, 5 ème congrès de l'European Foot and Ankle Society, Montpellier 26 avril 2004
- Rougereau G, Larque G, Cote Ch - *L'hallux Valgus En Question, le point sur la chirurgie de l'hallux valgus le rôle du podologue dans le suivi de l'hallux valgus opéré, rééducation de l'Hallux valgus opéré. Revue du podologue*, n° 10 – Juillet - Août 2006
- Tanaka Y, Takakura Y, Kumai T – *Radiographic Analysis Of Hallux Valgus J Bone Joint Surg Am* 77, 205-213, 1995
- Wulker N - *Distal Soft Tissue Procedure And Proximal Metatarsal Osteotomy For Hallux Valgus*, in *Surgical techniques in Orthopedics and Traumatology*, vol 8, Elsevier 2002, 55-680-D-10

Indications des manipulations dans la lombalgie

JEAN-YVES MAIGNE

Hôtel-Dieu de Paris, 75181 Paris

Qu'est-ce qu'une lombalgie manipulable ? Quels critères permettent d'espérer un bon résultat ? A cette question fondamentale, la littérature apporte quelques réponses, mais encore insuffisantes. En effet, les études concernant les manipulations se sont d'abord focalisées sur un objectif simple : celui de savoir si, globalement, ces techniques étaient plus efficaces qu'un placebo. La quasi-totalité des études réalisées ont répondu positivement à cette question pour ce qui concerne les lombalgies aiguës et d'une façon plus nuancée pour les lombalgies chroniques. Puis un deuxième objectif est apparu : sont-elles aussi efficaces, plus efficaces ou moins efficaces que d'autres traitements comme par exemple les anti-inflammatoires ou les exercices de renforcement musculaire ? Les réponses n'ont pas été aussi tranchées. On se doute bien qu'une douleur qui répond à un anti-inflammatoire risque de ne pas être influencée par une manipulation, pour ne citer que cet exemple. Enfin, un troisième type d'études apparaît actuellement, sur les signes et symptômes qui permettent d'espérer un bon résultat du traitement manipulatif. Le but de ce travail est de revoir, selon les auteurs et les données disponibles de la littérature, quels sont les critères d'une lombalgie manipulable.

Deux auteurs classiques : Cyriax et Maigne

La lombalgie manipulable selon Cyriax

Pour Cyriax, une majorité de douleurs lombaires étaient liées à un déplacement postérieur de matériel discal qui pouvait être un fragment cartilagineux ou une partie du nucleus. Dans le premier cas, les manipulations étaient indiquées, alors que dans le second, c'étaient les tractions. En effet, il considérait qu'un fragment cartilagineux est dur et que son déplacement est susceptible d'être réduit par manipulation. D'après lui, les lombalgies liées à un déplacement de fragment cartilagi-

neux survenaient de façon rapide, voire immédiate, en opposition avec les déplacements de nucleus qui survenaient de façon lente. Après 60 ans, tous les déplacements discaux étaient cartilagineux. Les signes cliniques ne permettent pas de les différencier. Les latéro-flexions droite et gauche sont asymétriques (élément essentiel permettant de différencier le schéma dit non capsulaire, donc discal, du schéma capsulaire, donc articulaire postérieur. En cas d'atteinte articulaire postérieure, la manipulation est contre-indiquée. Les infiltrations sont le meilleur traitement. La présence d'une sciatique dominant la lombalgie est en général un signe de protrusion de nucleus, donc contre-indique la manipulation. Enfin, la manipulation est faite pour ouvrir la facette du côté de la douleur. Le patient doit donc être allongé sur son côté non douloureux.

La lombalgie manipulable selon Robert Maigne

Pour cet auteur, le critère majeur d'indication des manipulations est le Déplacement Intervertebral Mineur (DIM), défini comme une souffrance du segment mobile de nature mécanique et réversible, indépendante de l'état radiologique de ce segment. Bien que la question de savoir ce qui, devant une souffrance segmentaire vertébrale, permet d'évoquer un DIM (donc de savoir quelles souffrances segmentaires doivent être manipulées) n'ait pas été abordée directement par cet auteur, on peut donner une réponse en citant les éléments suivants, provenant de ses publications. Puisqu'il s'agit d'une souffrance segmentaire, elle est par définition localisée sur un seul segment. Les douleurs plus diffuses doivent être explorées plus avant. L'exception possible est représentée par le syndrome des zones transitionnelles, associant un DIM sur plusieurs ou l'ensemble des zones charnières vertébrales (cranio-cervicale, cervico-thoracique, thoraco-lombaire et lombo-sacrée), mais d'un seul et même côté. Le DIM est unilatéral dans l'immense majorité des cas. Il est de nature mécanique, ce qui exclut les souffrances segmentaires unilatérales et

localisées évoluant dans un contexte de douleur inflammatoire. L'imagerie (en fait la radiologie classique) est de peu d'aide car le DIM est indépendant de l'état radiologique du segment. Seul compte l'examen clinique.

Enfin, à côté du DIM, un autre élément clinique majeur pour déterminer le caractère manipulable ou non d'une lombalgie est la règle de la non douleur. S'il y a moins de trois directions libres sur le schéma en étoile, il ne faut pas manipuler. Le caractère libre ou non d'une direction donnée (flexion / extension, latéro-flexion et rotation droites et gauches) est déterminé par l'examen de la mobilité rachidienne d'abord, par l'examen segmentaire ensuite et enfin lors de la mise en tension pré-manipulative, ce dernier paramètre étant le plus important. Ainsi apparaît le profil de la lombalgie manipulable selon R. Maigne : la douleur doit être mécanique. L'examen clinique doit mettre en évidence une souffrance d'un seul étage, unilatéral. La règle de la non douleur doit pouvoir s'appliquer. La présence d'une irradiation au membre inférieur, l'état radiologique, l'ancienneté des troubles n'interviennent pas. En revanche, la localisation du DIM à la charnière thoraco-lombaire est un élément prédictif important d'un bon résultat du traitement manipulatif pour cet auteur. Dernier point, même si toutes les conditions ci-dessus sont remplies, un échec de deux séances de manipulations ne doit pas conduire à persévérer, mais à proposer un autre traitement (infiltration, corset lombaire, anti-inflammatoires, etc.)

Qu'en dit la littérature récente ?

La plupart des études insistent sur les meilleurs résultats obtenus en cas de lombalgie dite aiguë, donc installée depuis moins de deux à trois mois par rapport aux lombalgies chroniques. Un autre critère qui apparaît dans les études comparatives est que les résultats sont meilleurs lorsque le patient espère être traité par des manipulations. Mais le travail le plus intéressant est à l'heure actuelle celui de Flynn et al qui ont développé une règle permettant, dans une population de patients lombalgiques, de sélectionner ceux chez qui on peut espérer un bon résultat après manipulation. Ils ont identifié cinq éléments de valeur. Le premier est une durée des symptômes inférieure à 16 jours. Le deuxième l'absence d'irradiation au-delà du genou. Le troisième au moins une hanche avec une rotation interne de plus de 35°. Le quatrième une hypomobilité à au moins un étage lombaire détectée au « spring test » et le dernier un score <19 au FABQ. Dans un autre travail, les mêmes auteurs ont ajouté un signe de Gaenslen négatif. Enfin, on peut ajouter le fait d'entendre, ou de ne pas entendre, un bruit de craquement en fin de manipulation serait indifférent quant au résultat de la manipulation.

Synthèse

A la lumière de notre expérience, on peut schématiser le processus de prise de décision d'un traitement manipulatif en trois étapes. La première étape est évidemment celle qui consiste à trier les patients présentant un ou plusieurs signes d'alerte (dits « red flags » dans la littérature internationale). Ces patients ont besoin d'investigations supplémentaires. La deuxième étape consiste à classer la douleur du patient dans l'un des trois cercles de la douleur, tels que nous les avons décrits. Le premier cercle des douleurs de dos est celui des douleurs d'origine vertébrale. Il groupe l'écrasante majorité des douleurs récentes. Les douleurs appartenant à cette catégorie se caractérisent par une « logique d'organe ». La douleur est bien d'origine vertébrale car sa localisation, les facteurs qui la provoquent ou l'exagère, ceux qui la calme sont en cohérence avec ce que l'on sait de la physiologie et de la biomécanique du rachis. C'est dans ce groupe que l'on va trouver les bonnes indications à la manipulation. Rappelons pour mémoire que le deuxième cercle regroupe les patients avec douleur sans logique d'organe, donc une douleur diffuse, permanente, probablement en rapport avec un dysfonctionnement des voies centrales de la douleur (comme la douleur de la fibromyalgie ou celle des dépressions) et le troisième cercle est celui des douleurs marquées par de forts facteurs psychosociaux et où l'incapacité est au premier plan. Dans ces deux derniers groupes, il n'y a en principe pas d'indication des manipulations. La troisième étape consiste à sélectionner, dans les patients du premier cercle, ceux qui peuvent bénéficier de manipulation. La douleur ne doit pas être de type inflammatoire marqué. Le rachis ne doit pas non plus être trop raide. A partir de là, notre expérience rejoint celle de Flynn et al. Deux points méritent commentaire : la perte de mobilité lombaire basse observée par ces auteurs est peut-être la résultante d'une contracture musculaire des spinaux et la nécessité d'une rotation interne de hanche de plus de 35°, va peut-être de pair avec une mobilité lombaire relativement conservée.

Conclusion

Il est maintenant possible de mieux sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une manipulation, ou, au moins, de tenter de prédire le résultat d'un traitement manuel. D'autres travaux sur ce thème sont indispensables. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Actualités des Acides Hyaluroniques en 2012

VIRGINIE LEGRÉ-BOYER - Clinique Monticelli, Marseille

EMMANUEL MAHEU - Hôpital Saint Antoine, Paris

Gonarthrose

Le débat se poursuit sur l'efficacité des acides hyaluroniques dans la gonarthrose. Plusieurs études récentes peuvent être versées au dossier.

- Un essai Danois randomisé, contrôlé, « double-aveugle » a comparé Hyalgan à une solution saline chez 337 patients ayant une gonarthrose symptomatique avec un score de Lequesne initial ≥ 10 . Le critère principal était le « time to recurrence », c'est-à-dire le délai entre le début de l'amélioration (réduction d'1 point du Lequesne par rapport à l'inclusion) et le moment où le score du Lequesne (ré)augmente d'1 point. L'essai s'est révélé négatif, à l'issue d'un suivi à un an, dans l'analyse en intention de traitement⁽¹⁾.
- Une étude randomisée, avec suivi à long terme (40 mois) menée chez 306 patients a comparé l'effet de 4 cycles de 5 injections d'Adant au placebo, avec pour critère principal le taux de répondeurs OMERACT-OARSI⁽²⁾. L'AH est supérieur au placebo à 7 mois, mais sans différence statistique. En revanche de 14 à 40 mois le taux de répondeurs est statistiquement supérieur dans le groupe traité par AH.
- La CEPP a demandé aux différents AH demandant leur remboursement par la Sécurité Sociale de fournir des preuves d'efficacité individuelle, en produisant les résultats d'au moins un essai randomisé contrôlé versus placebo ou produit comparateur de référence (Synvisc® ou Hyalgan®). Elle a admis que ces essais pouvaient être réalisés en non-infériorité versus comparateur validé du fait des difficultés éthiques et méthodologiques pour mener des essais en double insu versus placebo en France alors qu'une dizaine d'AH sont disponibles sur le marché⁽³⁾. Il y a, à notre connaissance, cinq essais de ce type réalisés et terminés. Deux d'entre eux ont fait l'objet de publications dans des revues à Comité de Lecture :

Structovial® versus Synvisc®⁽⁴⁾ et Sinovial® versus Synvisc®⁽⁵⁾, un est accepté pour publication : l'essai de GO-ON® versus Hyalgan®⁽⁶⁾. Un 4^{ème} essai qui a comparé Arthrum® et Hyalgan® n'a fait l'objet d'aucune publication ou communication dans un congrès de rhumatologie : le résumé se trouve sur le site de la HAS⁽⁷⁾. Le 5^{ème} essai a comparé Osténil® à Synvisc®, mais ses résultats ne sont pour le moment pas communiqués. Un essai ayant comparé Euflexa® à Synvisc®, a été publié il y a 5 ans⁽⁸⁾ mais n'a pas été réalisé à la demande de la CEPP ce qui explique que l'efficacité n'ait été jugée qu'à 3 mois sur le critère principal et non après 6 mois de suivi comme préconisé par la CEPP⁽³⁾. Tous ces essais ont en commun d'avoir été réalisés selon une méthodologie dite en « non-infériorité » où les deux produits comparés sont déclarés non-inférieurs quand la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes de traitement observée sur le critère principal (douleur ou fonction) n'excède pas la limite de non-infériorité choisie.

Tous ces essais ont respecté les indications fournies par la CEPP : randomisation, groupe contrôle (3 fois Synvisc®, 2 fois Hyalgan®), évaluateur en aveugle du produit injecté par un injecteur indépendant (patient en aveugle), patients avec gonarthrose symptomatique justifiant l'administration d'un traitement par AH, suivi de 6 mois, méthodologie statistique acceptable. Les 4 essais pour lesquels des résultats sont disponibles ont tous démontré la non-infériorité entre AH comparés. Un essai a montré une supériorité de l'un de ces AH (GO-ON®) par rapport au comparateur de référence choisi (Hyalgan®). Dans les 4 essais connus, la tolérance des préparations d'AH testées a été bonne. Aucune arthrite septique n'a été rapportée. Pas d'arthrite aiguë pseudo-septique non plus.

En conclusion, ces essais ne montrent pas de différence d'efficacité des AH selon le poids moléculaire.

Autres localisations

En dehors de la gonarthrose, l'enthousiasme généré par les résultats positifs des nombreuses études ouvertes de la dernière décennie, tant pour la hanche, que pour l'épaule, la main, mais aussi la cheville et le pied, est fortement retombé avec les résultats décevants des récentes études randomisées contrôlées.

C'est dans la **coxarthrose** que l'efficacité des injections d'AH est la plus controversée, depuis la publication de 3 essais contrôlés récents^(9,10,11) ne montrant pas de supériorité de l'AH par rapport au placebo. Or dans ces études, l'AH était plus souvent utilisé en mono-injection^(10, 11). Des schémas moins restrictifs (1 injection tous les 3 à 6 mois) commencent à être publiés.

Par ailleurs, Il semble que l'efficacité soit meilleure dans le sous-groupe des coxarthroses modérées⁽⁹⁾ sans synovite ou épanchement^(9,10), ce qui fait retenir cette indication en pratique clinique.

L'intérêt du guidage échographique se développe, sous réserve d'une stricte asepsie. Il permet en outre de dépister la présence d'un épanchement.

L'**omarthrose** semble une bonne indication des injections d'AH, mais par sa fréquence moindre, manque d'essais

contrôlés. Deux études prospectives ouvertes récentes^(12, 13), ont été très encourageantes dans l'omarthrose pure.

Pour l'instant, une seule étude contrôlée, mais de grande envergure, a montré l'efficacité de 3 ou 5 injections de hyaluronate de sodium versus placebo, uniquement dans le sous-groupe des arthroses, qu'il y ait ou non une rupture de la coiffe associée⁽¹⁴⁾.

Par contre, il n'y a pas d'efficacité des injections articulaires dans les ruptures de coiffe isolées. Quelques essais ouverts tentent de montrer une efficacité des injections échoguidées d'AH dans l'espace sous-acromial pour les ruptures de coiffe rebelles.

Concernant **la cheville et le pied**, après des études ouvertes positives, et quelques essais contrôlés discordants, deux études contrôlées récentes n'ont pas montré de supériorité des injections d'AH versus placebo dans l'arthrose talocrurale⁽¹⁵⁾ ni dans l'arthrose métatarsophalangienne de l'hallux⁽¹⁶⁾.

D'autres indications se développent, en **pathologie abarticulaire** telles que les tendinopathies (doigt à ressort), et même la pathologie ligamentaire (genou, cheville), mais ceci reste à valider. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Jorgensen A, Stengaard-Petersen K, Simonsen O, et al. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year. *Annals Rheum Dis* 2010;69:1097-1102.
- Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Annals Rheum Dis* 2011;70:1957-62.
- HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations (CEPP) - Solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injections intra-articulaires (gonarthrose) - Avis de la commission 25 octobre 2006 (annule et remplace celui du 06 avril 2005) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398624/solutions-viscoelastiques-d-acide-hyaluronique-pour-injections-intra-articulaires-gonarthrose
- Maheu E, Zaïm M, Appelboom T, et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. *Clin Exp Rheum* 2011;29:527-35.
- Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial) vs hylan G-F20 (Synvisc) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartilage* 2011, doi:10.1016/j.joca.2011.07.016.
- Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. Intermediate molecular weight hyaluronic acid (go-on) is superior to the low molecular weight standard preparation (hyalgan) in symptom control of knee osteoarthritis over 6 months. *Ann Rheum Dis* 2012; accepté pour publication.
- Avis et dossier de la CEPP-HAS, disponible à www.has-sante.fr/.../arthrum-h-2-cepp-du-07-juillet-2009-1957
- Kirchner M, Marshall D. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:154-62.
- Qvistgaard Qvistgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, Biddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:163-70.
- Atchia I, Kane D, Reed MR, et al. Efficacy of a single ultrasound guided injection for the treatment of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:110-6
- Richette P, Ravaud P, Conrozier T, et al. Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:824-30
- Noël E, Hardy P, Hagena FW, et al. Efficacy and safety of Hylan G-F 20 in shoulder osteoarthritis with an intact rotator cuff. Open-label prospective multicenter study. *Joint Bone Spine* 2009;76:670-3.
- Brander VA, Gomberwalla A, Chambers M, et al. Efficacy and safety of hylan G-F 20 for symptomatic glenohumeral osteoarthritis: a prospective, pilot study. *PMR* 2010;2:259-67
- Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium Hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2008,90:970-9
- Degroot H, Uzunishvili S, Weir R, et al. Intra-articular injection of hyaluronic Acid is not superior to saline solution injection for ankle arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:2-8.
- Munteanu SE, Zammit GV, Menz HB, et al. Effectiveness of intra-articular hyaluronan (Synvisc, hylan G-F20) for the treatment of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: a randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;10:1838-41.

Les nouveaux traitements de fond oraux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde !*

RAPHAËLE SEROR - Hôpital Bicêtre - Kremlin Bicêtre

En préambule le Pr Thierry Shaevebeke (Bordeaux - FRANCE) a souligné les incroyables avancées thérapeutiques de cette dernière décennie dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) avec l'avènement des thérapeutiques ciblées en particulier les biothérapies.

Pourquoi cibler la signalisation intracellulaire dans les maladies inflammatoires ?

Le professeur Xavier Mariette (Paris - FRANCE) a rappelé les spécificités des réponses immunitaires innée et adaptative, expliquant que toutes 2 intervenaient dans la physiopathologie de la PR. L'immunité innée mise en jeu dans les mécanismes initiaux conduisant à la PR (par exemple la citrullination), déclenche secondairement la réponse immunitaire adaptative conduisant à l'activation lymphocytaire, la production d'auto-anticorps et de cytokines pro-inflammatoires^[1].

Dans la PR, il existe une dysrégulation du réseau cytokinique qui au niveau de l'articulation est responsable de l'inflammation chronique de la synoviale

rhumatoïde ; avec un excès de production des cytokines pro-inflammatoires (telles que le TNF-alpha, l'interleukine (IL) 6, l'IL17, l'IL1), mais aussi une régulation négative de cytokines régulatrices ou anti-inflammatoire (telles que l'IL10).

Ces cytokines exercent leurs fonctions et le rôle par le biais des voies de signalisation intracellulaire. Elles transmettent des informations à la cellule suite à leur fixation à leurs récepteurs spécifiques. Le signal est ainsi transmis vers le noyau et est amplifié le long des voies de signalisation faisant intervenir différentes protéines. En résulte une activation de facteurs de transcription venant se lier à l'ADN et modifiant l'expression des gènes impliquée dans les réponses cellulaires^[2] (Figure 1).

Les cytokines peuvent transmettre le signal à travers différentes voies de signalisation. Les voies prépondérantes dans la PR sont les voies des MAP-kinases (« *mitogen-activated protein* »), Syk (« *spleen tyrosine kinase* »), NF-κB (« *nuclear factor kappa light-chain-enhancer of B cells* ») et JAK (« *Janus kinase* »)^[2, 3].

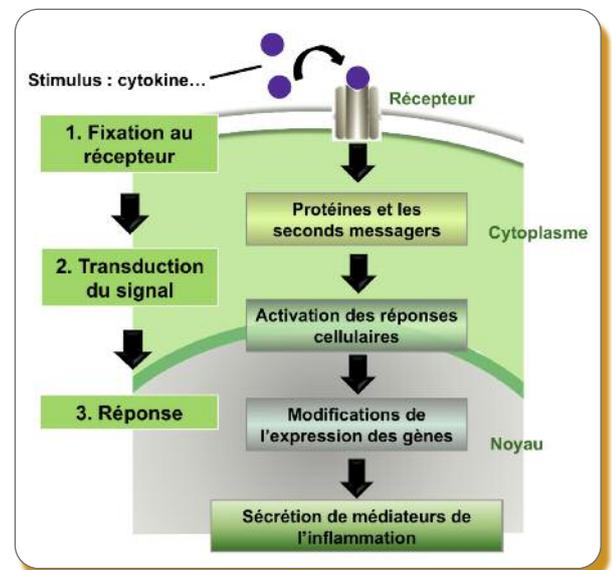


Figure 1 : Mécanismes de la transduction du signal: les voies de signalisation intracellulaire

Concernant la voie des MAPK, même si celle-ci est activée dans le PR, avec une surexpression au niveau du tissu synovial de certaines protéines kinases de cette voie, telle que la p38^[4], l'utilisation des inhibiteurs de la P38 MAP-kinase chez l'homme s'est révélée décevante^[5-7].

La voie des Syk impliquée dans la régulation de l'inflammation, est particulièrement exprimée dans certaines cellules clés de la PR telles que les lymphocytes B, macrophages et les synoviocytes. L'activation de cette voie

* Symposium Pfizer SFR-2011 - Paris

dans les synoviocytes pourrait conduire à l'expression de l'IL6 et des métalloprotéases (MMPs) [9]. L'inhibition de cette voie de signalisation par le fostamatinib chez l'homme semble plus prometteuse que la précédente chez les patients en échec du méthotrexate mais moins concluante en échec d'anti-TNF [9].

La voie des JAK est une des plus étudiée dans la PR. L'activation de cette voie entraîne l'activation des facteurs de transcription largement impliqués dans la pathogénie des maladies auto-immunes que sont les STAT (« *signal transducer and activator of transcription* »). La famille des JAK comporte 4 membres qui s'associent par paires et ont ainsi des fonctions différentes. Selon les combinaisons, il peut s'agir d'activités antivirales et/ou anti-tumorales, pro ou anti-inflammatoires. Certains récepteurs comme celui de l'IL6 ont aussi un rôle dans la régulation et l'homéostasie des lymphocytes T [10]. Un nombre important de cytokines pro-inflammatoires, particulièrement impliqués la pathogénèse de la PR (tels que l'IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 et IL-23) utilise les voies JAK [11]. Les protéines

de signalisation de la voie JAK, STAT1 et STAT4, sont fortement exprimé dans la synoviale rhumatoïde [12]. Une molécule en cours de développement, le tofacitinib est un inhibiteur oral de l'ensemble de la famille des JAK avec un effet prépondérant sur les JAK1 et JAK3

Les voies intracellulaires opèrent ainsi en tant que plaques tournantes dans ce réseau de cytokines inflammatoires. Il peut donc être intéressant mais risqué de les inhiber. En effet, une voie unique peut moduler le signal d'un sous-ensemble important de cytokines pro-inflammatoires, poussant à s'interroger s'il s'agit thérapies aussi ciblées que les biothérapies.

Résultats cliniques de ces nouvelles thérapies

Le Pr Combe (Montpellier - FRANCE) a rappelé que différentes molécules orales inhibant les voies de signalisation intracellulaires étaient en développement avant de se concentrer sur les résultats

des inhibiteurs des JAK. En dehors du tofacitinib, seule molécule dont les données des études de phase 3 sont disponibles, il a rappelé que deux autres inhibiteurs des JAK sélectifs de JAK3 et JAK 1 et 2 étaient en développement dans des études de phase II.

Concernant le tofacitinib, près de 5000 patients atteints de PR ont été inclus dans les études cliniques menées dans 35 pays. Dans le programme de développement de cette molécule, les études de phase III, ont utilisé des schémas novateurs avec des bras contrôles « actifs » (adalimumab), des durées d'études prolongées (jusqu'à 2 ans). Le traitement a été évalué en monothérapie ou en association au méthotrexate mais aussi en association aux traitements de fonds classiques (DMARDs) ; à la fois, chez les patients naïfs de méthotrexate (900 patients), en échec de traitement de fond classiques (2700 patients) ou de d'anti-TFN (400 patients).

Les résultats des essais cliniques ont démontré une efficacité du tofacitinib versus placebo dans l'ensemble des ces indications (Figure 2). Dans les bras utilisant la plus forte dose (10mg, 2 fois par jour), les taux de réponse ACR 20, 50 et 70 à 6 mois étaient de l'ordre de 70, 45 et 30% en monothérapie en échec de méthotrexate, et 50, 35, 15% en association au méthotrexate échec d'anti-TNF, superposables à ceux observés avec les biothérapies.

Sur le plan structural, chez les patients en échec de méthotrexate, les taux de non progresseurs ($\Delta mSTS \leq 0,5$) étaient de 86% dans les groupes traités versus 74% dans le groupe placebo à 1 an.

Sur le plan de la tolérance, le tofacitinib a maintenant été évaluée chez près de 5700 années-patients dans différents pays, dont près de 2200 patients-années dans les essais de phase 3. Les taux d'infection sévères étaient de l'ordre de 2.9 pour 100

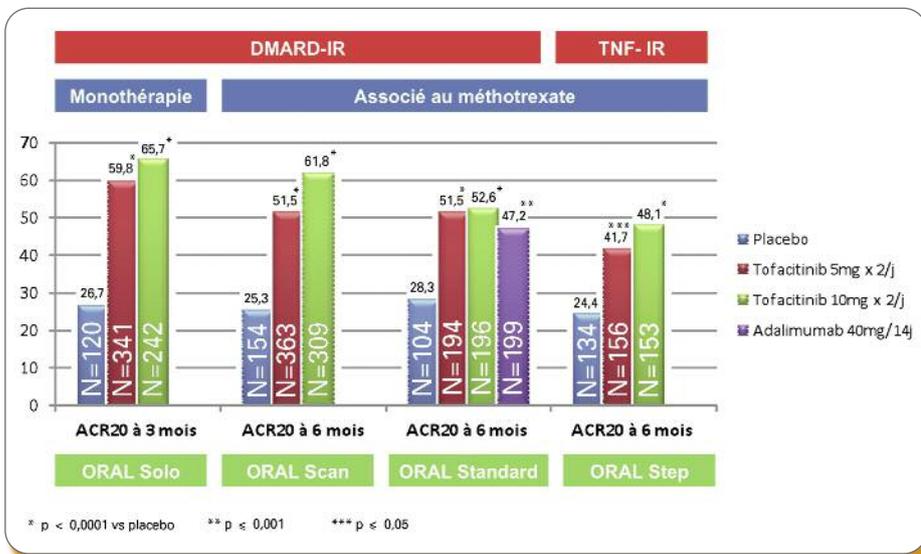


Figure 2 : Efficacité de tofacitinib dans les différentes études de phase 3 du programme de développement.

patients-années. Les taux d'infections sévères, y compris de tuberculose est du même ordre que ceux observés avec les autres biothérapies. Les anomalies biologiques les plus fréquemment observées comprenaient une diminution des polynucléaires neutrophiles, une augmentation du cholestérol total (sans modification du ratio athérogène (LDL/HDL), ces effets secondaires étaient doses dépendants et modérés. On observait une augmentation modérée des taux de créatinine sérique. Une augmentation des transaminases supérieure à 3 fois la normale était observée chez moins de 3% des patients.

Conclusions

L'inhibition des voies de signalisation intracellulaires apparait donc comme une nouvelle option thérapeutique prometteuse. La disponibilité de molécules administrables par voie orale rendra cette option thérapeutique attrayante. De nouvelles données de tolérance sur ces thérapeutiques peut-être un peu moins ciblées que les biothérapies, seront d'un apport précieux pour conforter ces intéressantes données. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Firestein, G.S., *Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. *J Clin Rheumatol* 2005;11(3 Suppl):S39-44.
2. Mavers, M., E.M. Ruderman, and H. Perlman, *Intracellular signal pathways: potential for therapies*. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11(5):378-85.
3. Rommel, C., M. Camps, and H. Ji, *PI3K delta and PI3K gamma: partners in crime in inflammation in rheumatoid arthritis and beyond?* *Nat Rev Immunol* 2007;7(3):191-201.
4. Schett, G., M. Tohidast-Akrad, J.S. Smolen, et al., *Activation, differential localization, and regulation of the stress-activated protein kinases, extracellular signal-regulated kinase, c-JUN N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase, in synovial tissue and cells in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2501-12.
5. Cohen, S.B., T.T. Cheng, V. Chindalore, et al., *Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):335-44.
6. Damjanov, N., R.S. Kauffman, and G.T. Spencer-Green, *Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies*. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1232-41.
7. Alten, R.E., C. Zerbini, S. Jeka, et al., *Efficacy and safety of pamapimod in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable methotrexate therapy*. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):364-7.
8. Hammaker, D. and G.S. Firestein, *"Go upstream, young man": lessons learned from the p38 saga*. *Ann Rheum Dis* 2010;69 Suppl 1:i77-82.
9. Genovese, M.C., A. Kavanaugh, M.E. Weinblatt, et al., *An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents*. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):337-45.
10. O'Sullivan, L.A., C. Lioungue, R.S. Lewis, et al., *Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease*. *Mol Immunol* 2007;44(10):2497-506.
11. Vijaykrishnan, L., R. Venkataramanan, and P. Gulati, *Treating inflammation with the Janus kinase inhibitor CP-690,550*. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32(1):25-34.
12. Walker, J.G., M.J. Ahern, M. Coleman, et al., *Expression of Jak3, STAT1, STAT4, and STAT6 in inflammatory arthritis: unique Jak3 and STAT4 expression in dendritic cells in seropositive rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2):149-56.

IRM de la capsulite rétractile de l'épaule

PAUL MICHELIN - Département d'imagerie médicale, CHU-Hôpitaux de Rouen, Université de Rouen, Rouen

Une patiente de 42 ans, sans antécédent médical ou chirurgical présente des douleurs de l'épaule droite évoluant depuis deux semaines, sans facteur déclenchant, rapidement progressives et d'horaire mixte. L'examen clinique des épaules est peu spécifique : les mobilités passives et actives sont légèrement diminuées à droite et les différents tests tendineux sont douloureux mais sans réelle perte de force. Les radiographies réalisées initialement sont strictement normales et il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique.

Compte tenu de la persistance des symptômes, une IRM (appareil 1,5 Tesla avec une antenne épaule dédiée) est réalisée 4 semaines après le début des symptômes. Le protocole d'exploration comporte les séquences habituellement effectuées pour la recherche et la caractérisation d'une pathologie des tendons de la coiffe des rotateurs, sans injection intraveineuse ou intra-articulaire de gadolinium.

Les séquences coronale et sagittale T2 Fat Sat mettent en évidence un hypersignal du tendon supra épineux (a), sans interruption de la continuité des fibres tendineuses ou d'autre signe en faveur d'une rupture partielle ou transfixiante. La bourse sous acromio-deltoidienne est discrètement épaissie et en hypersignal (b). Cet hypersignal tendineux pourrait être compatible avec une tendinopathie simple, non rompue du supra épineux.

Quelques « petits » signes doivent cependant attirer l'œil :

- un hypersignal et un épaississement (c) du ligament gléno-huméral inférieur (LGHI) sur la séquence coronale T2 Fat Sat.
- une infiltration de l'intervalle des rotateurs (d) sur la séquence sagittale T2 Fat Sat.
- un épaississement du ligament coraco huméral (e) sur la séquence sagittale T1.

L'hypersignal T2 et l'épaississement des ces structures correspondent à une infil-

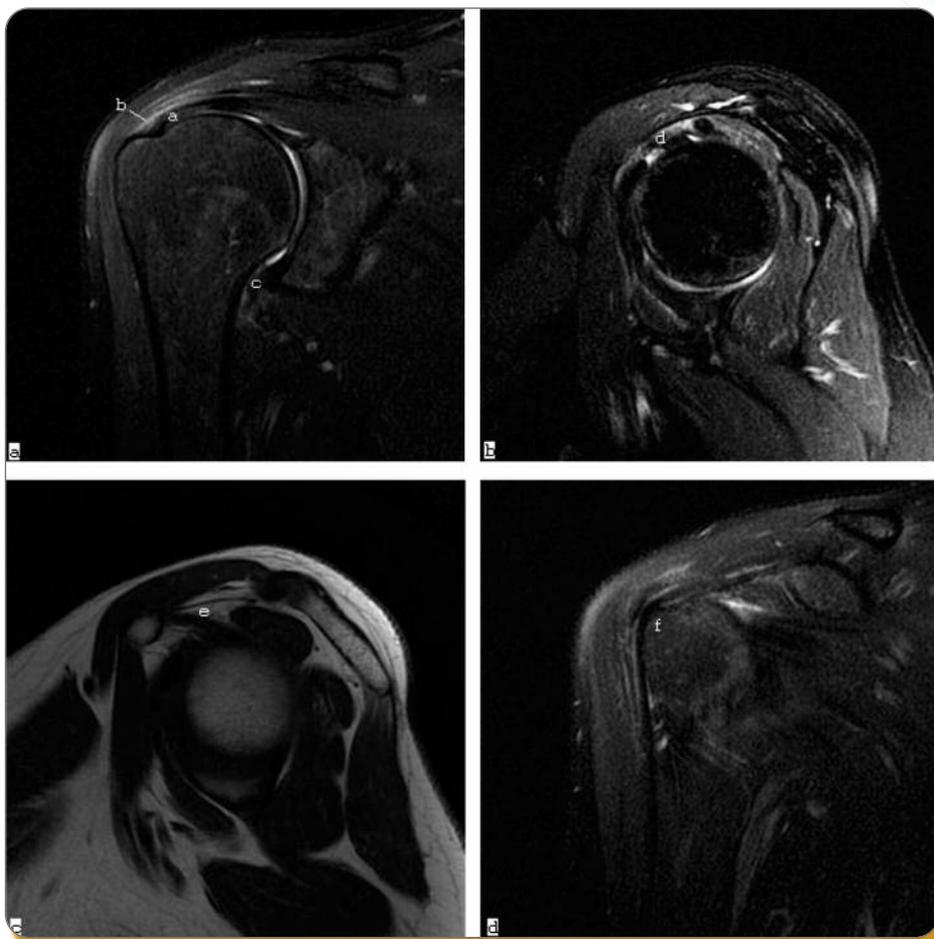


Figure 1 : a, d : séquences coronales obliques T2 Fat Sat
b : séquence sagittale oblique T2 Fat Sat c : séquence sagittale oblique T1

tration capsulo-synoviale fibro-inflammatoire qui est particulièrement bien visible dans ces localisations car au niveau du LGHI, la capsule n'est pas accolée à la face profonde des tendons de la coiffe des rotateurs et dans l'intervalle des rotateurs, les ligaments coraco-huméral et gléno-huméral supérieur entourent la portion intra-articulaire du tendon du long biceps. Pour évaluer l'hypersignal du LGHI, il est nécessaire de le comparer à celui d'une structure fibreuse non affectée par la capsulite, comme par exemple, la partie verticale du tendon du long biceps (f).

En résumé, un hypersignal isolé du tendon supra-épineux ne correspond pas obliga-

toirement à une tendinopathie et peut aussi entrer dans le cadre d'une capsulite rétractile de l'épaule. Ces signes IRM ont d'abord été décrits sur des séquences T1 avec injection de gadolinium et saturation du signal de la graisse. Toutefois, il semblerait que les séquences T2 avec saturation de graisse présentent des performances similaires.

L'évolution a confirmé le diagnostic de capsulite rétractile avec apparition d'une limitation progressive des amplitudes articulaires passives dans les semaines suivant l'IRM. ■

Conflits d'intérêts : aucun