



# 61<sup>ES</sup> JOURNÉES DU CENTRE VIGGO PETERSEN

L'actualité rhumatologique



Pr Philippe Orcel\*

Le début du printemps sonne, comme chaque année, le rappel de la nouvelle édition des Journées du centre Viggo Petersen, l'actualité rhumatologique ! Plus de 500 rhumatologues, venus pour

certaines de loin, se sont rassemblés les 31 mars et 1<sup>er</sup> avril à la Maison de la Chimie pour entendre les dernières nouveautés sur les pathologies rhumatologiques les plus diverses.



Cette année, plusieurs maladies rares sont au programme, soulignant l'importance grandissante de la génétique dans notre spécialité. Des progrès signalés aussi dans divers domaines, particulièrement les rhumatismes inflammatoires qui ont encore la part belle dans le programme, mais aussi dans les trois symposiums organisés avec nos partenaires. Et puis, ces "Journées" sont aussi les multiples occasions de discussions conviviales, sérieuses ou amicales, dans les couloirs et sur les stands de l'exposition.

\*Service de rhumatologie, centre Viggo Petersen, hôpital Lariboisière, Paris

## MALADIES RARES

### ■ INTERFÉRONOPATHIES MONOGÉNIQUES

Elles constituent un vaste spectre de maladies apparentées par une signature cytokinique commune : l'interféron- $\alpha$ . Cette signature est partagée par des maladies rares monogéniques (syndrome d'Aicardi-Goutières [AGS], *STING-associated vasculopathy with onset in infancy* [SAVI]...), mais aussi des affections mieux connues du rhumatologue, tels le lupus, les dermatomyosites ou la sclérodémie systémique.

Il est **important d'y penser devant** :

- **une histoire familiale** (soulignant la nature génétique de l'affection),
- **un début précoce** (les pédiatres sont le plus souvent en première ligne),
- **un phénotype** associant une petite taille inexpliquée, des manifestations cutanées (ulcérations, engelures) et des manifestations neurologiques (spasticité comme

dans le neuro-lupus). Elles peuvent comporter des manifestations systémiques de type lupique, des atteintes articulaires ou musculaires inflammatoires, des manifestations hématologiques (cytopénies auto-immunes) ou un déficit immunitaire avec complications infectieuses.

L'intérêt des atteintes monogéniques est de **permettre une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité** en mettant en évidence le rôle fondamental des acides nucléiques dans l'induction de la synthèse des interférons de type 1. Des traitements ciblés agissant sur les voies de signalisation (inhibiteurs de JAK) ou les voies de synthèse des acides nucléiques (antirétroviraux) sont des pistes de traitement en cours d'exploration.

### ■ SYNDROME D'EHLERS-DANLOS (SED)

Le SED est une maladie héréditaire

taire rare du collagène (fréquence de 1/5 000 à 1/20 000). Les mutations sont nombreuses, affectant certains types de collagène (1, 3, 5), de petites protéines non collagéniques associées (ténascine X) ou encore des enzymes impliquées dans le métabolisme du collagène (*procollagen I N-proteinase* ou ADAMTS2, lysyl hydroxylase ou PLOD1).

Plusieurs sous-types de SED ont été décrits, rendant complexes la classification et le démemberment clinique : **l'hyperlaxité est constante et doit guider le rhumatologue** vers le diagnostic. Elle peut être révélée par des tableaux douloureux articulaires ou périarticulaires chroniques, parfois avec des entorses, luxations ou dislocations, spontanées ou lors d'un traumatisme mineur.

**Une forme est caractérisée par une cypho-scoliose importante.** Le diagnostic est clinique : la recherche de mutations n'a pas de place en pratique courante.

**Les complications** doivent être connues du rhumatologue : complications vasculaires et viscérales, comme les hernies inguinales ou pneumothorax, sont des complications possibles.

**La fragilité tissulaire** peut être responsable d'hémorragies ou de retard de cicatrisation.

En cas de difficulté diagnostique ou de crainte d'une complication, il faut **savoir orienter correctement le patient vers l'un des deux centres de référence** : l'hôpital Raymond Poincaré de Garches pour les formes squelettiques et l'hôpital européen Georges Pompidou pour les formes vasculaires.

## ■ RACHITISME VITAMINO-RÉSISTANTS À L'ÂGE ADULTE

Les rachitismes (chez l'enfant)

et ostéomalacies (chez l'adulte) vitamino-résistants sont généralement hypophosphatémiques du fait d'une anomalie du métabolisme du phosphate avec une fuite tubulaire rénale. Ils ne sont donc pas corrigés par un apport de vitamine D, d'où leur dénomination.

La **fuite rénale de phosphate est due à un excès de fibroblast growth factor 23 (FGF23)** ou à une anomalie de son récepteur khloto. Le FGF23 a un rôle majeur dans l'excrétion rénale de phosphate en modulant l'expression du cotransporteur sodium-phosphate des cellules tubulaires proximales. Le FGF23 a aussi un rôle important de régulation de la minéralisation de la matrice ostéoïde.

Il en résulte **un tableau douloureux chronique d'intensité variable avec des douleurs osseuses et musculaires.** Dans cette situation, il est d'abord important de chercher une tumeur mésenchymateuse sécrétrice de FGF23 car l'ablation d'une telle tumeur, souvent difficile à localiser, amène une guérison rapide. Le FGF23 est également responsable des rachitismes/ostéomalacies vitamino-résistants héréditaires, du fait d'une mutation inactivatrice de l'endopeptidase PHEX assurant normalement la dégradation du FGF23 (rachitisme lié à l'X), d'une mutation du FGF23 devenant résistant au clivage protéolytique (rachitisme autosomique dominant), de mutations d'autres protéines impliquées dans la minéralisation telle que DMP1 (rachitisme autosomique récessif de type 1) ou d'enzymes du métabolisme des pyrophosphates tels que ANK1 ou ENPP1 (rachitisme autosomique récessif de type 2).

Le rachitisme hypophosphaté-

mique lié à l'X peut associer au tableau douloureux osseux (fissures) des enthésopathies multiples, des déformations osseuses survenues dans l'enfance ou des troubles dentaires. Le traitement par supplément en phosphate et vitamine D est souvent peu efficace et mal toléré, mais diminue la sévérité de l'atteinte dentaire.

**Le développement de thérapies ciblées contre le FGF23** (anticorps monoclonal anti-FGF23 ou KRN23) permet d'espérer un contrôle de la phosphatémie chez l'adulte et possiblement de prévenir les atteintes osseuses et dentaires.

## ■ "HOT TOPICS" SUR LA NEUROFIBROMATOSE 1 ET FOCUS SUR LES LÉSIONS OSSEUSES

Les neurofibromatoses sont un ensemble hétérogène et artificiel de maladies rares dont la neurofibromatose 1 (NF1) est la plus fréquente : environ 18 000 patients en France.

Le diagnostic de la NF1 repose sur des **critères cliniques simples et il n'est nul besoin de recourir à un diagnostic moléculaire.** Au moins 2 des 7 critères suivants doivent être présents :

- ≥ 6 taches café-au-lait,
- lentigines axillaires,
- 2 neurofibromes ou 1 fibrome plexiforme,
- gliome des nerfs optiques,
- 2 hamartomes iriens (nodules de Lisch),
- dysplasie sphénoïde ou autre anomalie typique (pseudarthrose),
- un parent au 1<sup>er</sup> degré atteint.

**Les complications osseuses** comportent les pseudarthroses congénitales, la scoliose dystrophique et la dysplasie sphénoïde.

La perte osseuse évoluant vers l'ostéoporose avec risque fracturaire a été identifiée comme une complication nouvelle et non rare.

**La prise en charge doit être coordonnée de façon multidisciplinaire** notamment pour les patients ayant un phénotype à risque : les patients avec des neurofibromes sous-cutanés ont plus de neurofibromes internes et de tumeurs malignes des gaines nerveuses.

Des solutions chirurgicales existent pour diminuer le volume des neurofibromes plexiformes et la destruction des neurofibromes cutanés au laser est accessible.

Des avancées thérapeutiques ont été ouvertes par de nouvelles connaissances sur les voies de signalisation impliquées, avec des essais thérapeutiques évaluant l'intérêt de molécules anti-MEK.

## ARTHROSE ET MALADIES MÉTABOLIQUES DU CARTILAGE

### ■ LES TRAITEMENTS DE LA GOUTTE ONT-ILS UN BÉNÉFICE CARDIOVASCULAIRE ?

La goutte est fréquemment **associée à des comorbidités cardiovasculaires graves** : augmentation du risque d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral et de la mortalité d'origine cardiovasculaire. L'hyperuricémie induit une dysfonction des cellules endothéliales, une prolifération des cellules musculaires lisses, une augmentation du stress oxydatif cellulaire, une diminution de la production de monoxyde d'azote. Toutes ces actions cellulaires ont un impact négatif sur les tissus rénal et cérébral.

Inversement, **le traitement hy-**

**pourcémiant pourrait avoir des effets favorables sur le risque cardiovasculaire.**

Deux études d'intervention suggèrent que l'allopurinol améliore la tolérance ECG à l'effort chez des insuffisants coronariens stabilisés et diminue les chiffres de pression artérielle chez les adolescents obèses avec hyperuricémie. Des études épidémiologiques vont dans le même sens : diminution de 30 % du risque d'infarctus, mais sans impact sur la mortalité...

**La colchicine** elle-même, administrée à petite dose, pourrait avoir un effet cardioprotecteur...

Des données complémentaires sont indispensables pour tirer des conclusions fiables quant à l'efficacité cardiovasculaire de ces stratégies de traitement de la goutte.

### ■ BISPHOSPHONATES ET ARTHROSE

Il n'existe **pas de traitement de fond de l'arthrose**. Compte tenu de l'importance des relations entre l'os sous-chondral et le cartilage dans la physiopathologie de l'arthrose, l'effet des bisphosphonates sur la douleur arthrosique, sur les phénomènes inflammatoires articulaires associés, sur l'évolution structurale mérite d'être évalué.

**L'effet antalgique est discordant** en fonction des études, dont une méta-analyse avec le risédronate qui ne conclut pas en faveur de ce bisphosphonate.

Un modèle d'arthrose du genou chez le rat suggère un effet bénéfique de l'acide zolédronique (administration locale) sur la réaction inflammatoire synoviale. Chez les patients atteints de gonarthrose, il existe une relation (faible) entre l'évolution de la douleur et celle de la réaction "inflammatoire" telle

qu'évaluée en IRM par des scores d'œdème osseux et de synovite. S'il n'y a aucun travail à ce jour qui ait évalué la synovite sous traitement par bisphosphonates, l'œdème osseux a été évalué avec deux aminobisphosphonates dont l'acide zolédronique, avec un effet faiblement positif...

Enfin, si la progression structurale est ralentie de façon convaincante dans le modèle animal déjà mentionné, les données obtenues avec le risédronate ou l'alendronate chez l'homme ne sont ni concordantes ni convaincantes.

### ■ CELLULES SOUCHES DANS LES PATHOLOGIES MÉCANIQUES DU CARTILAGE

L'arthrose est-elle la conséquence d'une faillite cellulaire par défaut de recrutement de cellules souches ? Celles-ci ont la capacité de se différencier *in vitro* en plusieurs lignées cellulaires et de sécréter des facteurs de croissance et cytokines contre-inflammatoires qui peuvent promouvoir la réparation tissulaire. Il en existe deux catégories : concentré de moelle osseuse apportant cellules souches, mais aussi cellules hématopoïétiques et cytokines ou cellules souches médullaires ou adipeuses sélectionnées et amplifiées *in vitro*.

Les domaines d'application peuvent être **le défaut ostéo-chondral localisé** ou l'arthrose. Dans les défauts en cartilage par ailleurs sain, les résultats cliniques de **l'implantation de concentrés de moelle ou de cellules souches** (associés ou non à un support matriciel) sont globalement satisfaisants à 1-2 ans. Le cartilage est localement remplacé par un fibrocartilage.

Dans l'arthrose, **des injections intra-articulaires de ces cellules souches**, notamment d'origine adipeuse **n'ont pas fait la preuve d'un effet chondroprotecteur**, ni d'un effet antalgique supérieur à celui du placebo.

## PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE ET BIOTHÉRAPIES

### ■ ANTI IL-17 EN DERMATOLOGIE, RHUMATOLOGIE ET GASTROENTÉROLOGIE

L'interleukine 17 (IL-17) est une cytokine pro-inflammatoire importante produite par les lymphocytes TH17 lors de la stimulation par l'IL-23. Couplée à celle du TNF- $\alpha$ , son action a un rôle important dans l'inflammation chronique. Trois anticorps neutralisant les effets de l'IL-17 ont été développés : le secukinumab et l'ixekizumab, directement dirigés contre la cytokine, et le brodalumab, ciblant le récepteur A de l'IL-17 (IL-17RA).

**Les résultats des essais et de l'utilisation en pratique clinique sont excellents dans le psoriasis cutané** (supérieurs aux anti TNF- $\alpha$ ), notamment avec des blanchiments inhabituels dans les psoriasis sévères. Par contre, les données sont moins spectaculaires dans le rhumatisme psoriasique où elles sont comparables à celles des TNF- $\alpha$ .

Pour le traitement des MICI en gastroentérologie, les résultats sont même décevants : arrêt précoce des essais en raison d'une supériorité du placebo voire d'aggravation de maladie de Crohn ! Le rôle de l'IL-17 dans la granulopoïèse et la fonction des polynu-

cléaires neutrophiles sous-tend une majoration du risque d'infections à germes extracellulaires et d'infections fongiques.

**Ces données mitigées soulignent une complexité** encore imparfaitement connue des actions de l'IL-17, donc de son inhibition, en particulier sur les microbiotes cutané et intestinal.

### ■ ACTUALITÉ DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

La triade caractéristique "syndrome sec, asthénie et polyarthralgies" est l'emblème clinique de cette maladie auto-immune dont la signature biologique comporte la production de divers auto-anticorps et une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales, autour des épithéliums d'où la dénomination générique d'"épithélite auto-immune".

Les critères de classification (critères ACR/EULAR de 2015) et des scores d'évaluation fonctionnelle (*EULAR Sjögren's syndrome patient reported index* ou ESSPRI) ou de l'activité clinique (*EULAR Sjögren's syndrome disease activity index* ou ESSDAI) ont été revisités ou établis récemment.

L'actualité est aussi marquée par **un développement de l'échographie des glandes salivaires** qui permet d'orienter le diagnostic grâce à une bonne spécificité et une meilleure connaissance des atteintes rénales (néphropathies tubulo-interstitielles ou glomérulaires) souvent ignorées, mais associées à un mauvais pronostic.

**Le lymphome est une complication classique, mais un myélome peut aussi compliquer cette maladie du lymphocyte B.** Les facteurs de risque classique d'évolution

vers un lymphome (parotidomégalie persistante, adénopathies, purpura, composant monoclonal) sont maintenant complétés par d'autres facteurs à évoquer : présence de facteur rhumatoïde de type IgM, d'anticorps anti-SSA/Ro ou forte activité de la maladie (ESSDAI  $\geq$  5). Malheureusement, **les progrès thérapeutiques ne sont pas à la hauteur...** Les anciens traitements (hydroxychloroquine) comme les modernes (rituximab) ne sont pas à la hauteur des espoirs, mais de nouvelles thérapies ciblées pourraient éclaircir l'horizon !

### ■ ACTUALITÉ DE LA PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE

La pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) est une vieille maladie et une maladie des sujets âgés... Pour autant, quelques nouveautés pratiques intéressantes les rhumatologues sont soulignées par nos collègues brestois, particulièrement en pointe dans la recherche sur le sujet !

**Des critères de classification ont été actualisés** par le consortium ACR/EULAR, insistant sur l'intérêt de l'échographie pour optimiser le diagnostic clinique : ainsi, la présence d'une synovite ou d'une bursite d'une épaule ou d'une hanche permet de sensibiliser le diagnostic de PPR chez des sujets de plus de 50 ans ayant des douleurs des 2 épaules et une VS ou CRP augmentée. Il reste indispensable d'écarter les diagnostics alternatifs avec une enquête clinique et complémentaire SIMPLE ! Dans les cas douteux, le test thérapeutique cortisonique reste d'une grande valeur.

La recherche d'une association à maladie de Horton ou à un cancer

ne justifie des explorations dédiées, notamment un TEP-scanner, qu'en présence d'un point d'appel.

Le traitement est mieux codifié : la nouveauté réside dans **les promesses que suscitent les premières données avec le tocilizumab**, soit en seconde intention soit même d'emblée à visée d'épargne cortisonique.

### ■ ACTIVITÉ INFLAMMATOIRE DE LA PR : PERTINENCE DES OUTILS DE MESURE

Le développement de nouveaux médicaments plus efficaces implique l'**optimisation de l'évaluation de leur efficacité** chez nos patients pour assurer le meilleur contrôle possible de l'activité inflammatoire (et de l'évolution structurale). Contrairement à d'autres maladies chroniques (HTA, diabète, goutte), il n'existe pas dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) de marqueur unique, permettant un ajustement du traitement jusqu'à obtention de l'objectif fixé (par exemple, une cible de pression artérielle, de glycémie ou d'uricémie). Dans la PR, il est nécessaire d'utiliser des index composites, tel le *Disease Activity Score 28* (DAS28), qui intègrent le recueil de l'ensemble des paramètres considérés comme spécifiques de la PR.

**Ces approches de "contrôle serré" posent certains problèmes**, non encore parfaitement résolus : la multiplicité des index composites ne facilite pas la vie du clinicien (finalement, les réveils nocturnes et la raideur matinale, c'est pas si mal... !), leur spécificité n'est pas solidement établie (seulement 15 % des patients satisfont la définition de la rémission...), leur spécificité n'est pas certaine (le pays de résidence est un facteur déterminant de la valeur du

DAS28...), une rémission clinique n'est pas toujours synonyme d'absence de progression structurale (7 % des patients érodent bien qu'une rémission DAS...), l'acceptabilité pour le patient d'un changement proposé de traitement est incertaine (le concept de décision partagée n'est pas encore suffisamment répandu...)

De nouvelles approches doivent donc être développées... autant d'espoirs de recherches !

### ■ INFECTIONS AUX HERPÈS VIRUS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES AUTO-IMMUNES OU INFLAMMATOIRES

La famille herpès comporte les virus de la varicelle-zona (VZV), de l'herpès commun (HSV), de la mononucléose (EBV) et des infections à cytomégalovirus (CMV).

**Le zona est le plus fréquemment en cause** : son risque est augmenté d'environ 25 % chez les patients atteints de PR, de 65 % pour le lupus systémique, indépendamment des traitements. Il n'y a pas d'influence de l'âge dans la PR, mais les anti TNF, comme les DMARDs, augmentent le risque. Les corticoïdes oraux sont également responsables d'un surrisque.

Plus que le traitement, qui reste classique, l'actualité se focalise sur **la vaccination, disponible depuis juin 2015**. Son efficacité est démontrée par des essais contre placebo et il est indiqué dans la prévention du risque de zona des sujets de plus de 50 ans. Comme il s'agit d'un vaccin vivant atténué, il est important de faire cette vaccination avant de commencer un traitement immunosuppresseur. L'avenir repose sur un vaccin recombinant en cours de développement.

### ■ TRITHÉRAPIE OU BIOTHÉRAPIE DANS LA PR

Le méthotrexate reste, en monothérapie, le traitement de première intention de la PR. En cas de résistance primaire ou d'échappement se discute un renforcement du traitement en ajoutant soit des DMARDs classiques, soit un médicament biologique. Le coût est à l'évidence en faveur de la 1<sup>re</sup> option... qu'en est-il de l'efficacité et des risques ?

Les 5 essais randomisés qui ont comparé ces deux stratégies en face à face ne permettent pas de conclure à long terme (1 à 2 ans de recul) à une supériorité de l'option biothérapie (anti TNF). Néanmoins, la biothérapie a un effet plus rapide sur l'activité inflammatoire et une rémission est plus souvent obtenue. Les recommandations récentes de la SFR indiquent qu'**il est souhaitable de privilégier l'option biothérapie en présence de facteurs prédictifs de sévérité** (atteinte ou progression structurale, activité clinique ou biologique élevée, taux élevé de FR ou ACPA). Bon sens ! Mais qu'en est-il des risques ? **L'observance est moins bonne avec la trithérapie**, d'où un risque de détérioration à long terme. Les effets indésirables ne sont finalement pas plus fréquents avec la biothérapie. Si la maîtrise médico-économique doit être prise en compte dans cette décision, les critères de bon sens des recommandations doivent être pris en compte.

### RACHIS MÉCANIQUE

#### ■ OSTÉOPATHIE ET MÉDECINE MANUELLE

L'ostéopathie... vaste sujet, tou-

jours à la limite de la polémique dans le milieu rhumatologique ! Le mérite principal du développement de cette médecine manuelle, héritage de l'école de Maigne, a été d'attirer l'attention sur certains tableaux douloureux méconnus, notamment les douleurs projetées de la charnière thoracolombaire. Le champ d'application de ces techniques de mobilisations passives est vaste : rachis, articulations périphériques, muscles et fascias.

Ces techniques sont très populaires et très utilisées, notamment pour les manipulations vertébrales. Mais le niveau de preuve reste faible... Les essais contrôlés randomisés ont tous des faiblesses méthodologiques (critères d'inclusion, définition de la cible, méthodes thérapeutiques) qui en gênent l'interprétation objective. Une revue récente de la *Cochrane collaboration* conclut à l'absence d'efficacité, mais est elle-même contestée pour négliger des essais récents sur la lombalgie aiguë, plutôt favorables... Les risques doivent être connus, notamment les risques graves, neurologiques (radiculalgies déficitaires, compression médullaire ou de la queue de cheval), osseux (fractures) ou vasculaires (dissections artérielles), ce qui souligne l'importance d'une formation anatomique et physiologique irréprochable des praticiens.

### ■ SPONDYLOLYSE LOMBAIRE, SPONDYLOLISTHÉSIS PAR SPONDYLOLYSE

La spondylolyse est la conséquence d'une fracture de fatigue de l'isthme vertébral, le plus souvent bilatérale, survenant dans l'enfance et qui cicatrise par pseudarthrose. Elle est une cause de

lombalgie et de radiculalgie. Elle peut être favorisée par une prédisposition génétique ou par des activités sportives. Elle touche le plus souvent la dernière vertèbre lombaire mobile.

### La spondylolyse peut être responsable de lombalgie et de radiculalgie.

Une lombalgie chez un adolescent ou un adulte jeune peut-être attribuée une fois sur cinq à une spondylolyse. Cependant les symptômes ne se distinguent en rien d'une pathologie disco-vertébrale commune.

La spondylolyse ancienne, avec ou sans spondylolisthésis, fait appel aux **méthodes classiques du traitement médical rhumatologique**. Les indications chirurgicales doivent être discutées en milieu spécialisé.

### ■ CORSETS ET CONTENTIONS LOMBAIRES

Les orthèses lombaires (ceintures et corsets) sont nombreuses et variées dans leur conception, leur coût et leurs indications. Elles sont largement utilisées dans de nombreuses affections lombaires alors que leur niveau de preuve d'efficacité reste faible...

Les orthèses souples ont un effet surtout proprioceptif, mais aussi... placebo ! Les orthèses rigides assurent logiquement une immobilisation plus importante, surtout en flexion/extension et inclinaisons et ont aussi un effet de décharge des contraintes mécaniques discales. L'effet sur les muscles a été évalué par différentes méthodes : à court et moyen terme, il n'y a **aucun effet délétère**, contrairement à une opinion largement répandue !

Les grands corsets rigides, indiqués dans certaines déformations

rachidiennes, relèvent de prescriptions spécialisées de grand appareillage et d'une prise en charge au cas par cas. L'indication de choix, parfaitement validée avec **une efficacité incontestable, est la scoliose idiopathique de l'adolescent**. Cette efficacité est directement liée au temps de port et à l'âge osseux au moment de la mise en place : il est donc important de l'évoquer et de diriger le patient en milieu spécialisé.

### ■ ÉCHOGRAPHIE DU RACHIS

L'échographie est maintenant un outil quotidien de la pratique du rhumatologue. Elle s'est rapidement diffusée pour l'évaluation des articulations, des tendons, des enthèses, mais aussi pour guider nos gestes thérapeutiques. Le rachis reste un domaine plus récent, encore en développement, mais riche de promesses !

Difficile de résumer une communication aussi visuelle ! L'échographie présente des avantages indéniables par comparaison aux techniques conventionnelles : accessible, peu coûteuse, facilement réalisable, non irradiante. Mais cela est à la condition d'un apprentissage rigoureux, d'une bonne maîtrise des indications, d'un matériel fiable et d'un patient "compatible" (la profondeur des structures examinées est une limite...).

**L'intérêt diagnostique** concerne des lésions musculo-ligamentaires, la détection de calcifications profondes, de bursites. Les principales promesses résident dans le domaine interventionnel pour **l'échorepérage de gestes** tels que les infiltrations épidurales ou par le hiatus ou les articulaires postérieures, toutes accessibles maintenant par cette technique.



## PATHOLOGIES OSSEUSES

### ■ QUEL AVENIR POUR LE TBS DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OSTÉOPOROSE ?

Le "score de l'os trabéculaire", traduction littérale de *Trabecular Bone Score* (TBS) est un dérivé de l'analyse des variations locales de niveaux de gris dans les images densitométriques du rachis lombaire. Il est obtenu grâce à un logiciel spécifique équipant certains densitomètres. Il a été développé pour **refléter la microarchitecture osseuse**.

D'après les études de corrélation entre le TBS et divers paramètres de microarchitecture trabéculaire et tests mécaniques, la relation est imparfaite *ex vivo* (pièces osseuses isolées) et encore plus *in vivo* (étude chez des femmes, ménopausées ou non).

Certaines études prospectives récentes suggèrent que le fait d'ajouter la valeur de TBS à la DMO peut améliorer la prédiction de fracture, surtout quand la DMO est normale ou modérément abaissée.

**Le TBS pourrait être considéré comme un facteur de risque supplémentaire de fracture.** Dans une méta-analyse récente, le TBS reste un prédicteur significatif du risque de survenue d'une fracture ostéoporotique majeure après ajustement sur le FRAX. Cependant, l'impact de l'ajustement de la probabilité de fracture déterminée par le FRAX en fonction de la valeur du TBS apparaît modeste dans la majorité des situations. Promesses... non encore tenues !

### ■ SYNDROME DE MARX (HYPERCALCÉMIE, HYPOCALCIURIE FAMILIALE)

Le syndrome de Marx est une hypercalcémie familiale associée

à une calciurie basse avec une parathormonémie normale ou élevée. Il est très généralement asymptomatique et fait partie des diagnostics différentiels classiques des hyperparathyroïdies de découverte fortuite.

La cause est identifiée : mutation inactivatrice du récepteur membranaire sensible au calcium des cellules parathyroïdiennes (CaSR). La transmission est autosomique dominante, il est donc exceptionnel de ne pas identifier d'histoire familiale. D'autres mutations inactivatrices ont été identifiées : protéine Gα11, protéine adaptatrice AP2S1. Les mutations de ces 3 gènes, *CaSR*, *GNA11* et *AP2S1*, peuvent être mises en évidence. Très souvent, **le phénotype biologique suffit** : hypercalcémie (autour de 2,8 à 3 mmol/l) associée à une hypocalciurie inférieure à 5 mmol/24 heures (ou rapport UCa/UCr < 0,2 mmol/mmol) ou surtout un rapport clairance du calcium sur clairance de la créatinine < 0,01. La calciurie basse est expliquée par la mutation du CaSR exprimé par les cellules de la branche large ascendante de l'anse de Henle à leur pôle basolatéral : inactiver le CaSR empêche de freiner la réabsorption tubulaire de calcium en présence d'une calcémie élevée, d'où la diminution de la calciurie. **Il est rarement utile de traiter ces patients asymptomatiques**, mais des données récentes suggèrent qu'un calcimimétique (cinacalcet) peut être efficace pour diminuer la calcémie.

### ■ L'OS DE LA SARCOÏDOSE

Les atteintes osseuses de la sarcoïdose sont très polymorphes, comme sont diverses les manifestations de cette granulomatose systémique.

**Les atteintes structurales os-**

**seuses** sont la conséquence directe de l'infiltrat granulomateux dans le tissu osseux. Elles sont plus souvent lytiques que condensantes, parfois mixtes. Les atteintes distales du squelette appendiculaire (mains et pieds) sont les plus fréquentes, volontier symétriques. Elles peuvent être typiques (classique "ostéite de Perthes Jüngling"), mais parfois de diagnostic plus difficile. Récemment, des travaux sur le TEP scanner ont suggéré une très bonne sensibilité (supérieure à la classique scintigraphie au gallium), mais une faible spécificité qui impose de ne pas se laisser piéger par une hémopathie ou une métastase... L'os de la sarcoïdose, c'est aussi l'os métabolique ! Le risque d'hypercalciurie et d'hypercalcémie est bien connu, mais assez rare. La classique hypersensibilité aux suppléments en calcium et vitamine D est remise en question par des travaux récents qui suggèrent une absence de différence significative de calcémie des patients supplémentés en vitamine D vs non supplémentés. Le schéma de supplémentation doit être prudent et favoriser l'apport calcique alimentaire.

**La fragilité osseuse associée à la sarcoïdose est récemment documentée** avec une prévalence de fractures, notamment vertébrales, assez élevée. Ce risque est mal évalué par la DMO, mais est lié à l'exposition cortisonique de ces patients, voire à l'insuffisance en calcium et vitamine D, il y a très peu d'évaluation des traitements de l'ostéoporose chez ces patients.

### ■ HÉMANGIOMES ET MALFORMATIONS VASCULAIRES OSSEUSES

La plupart des hémangiomes osseux sont des malformations vas-

culaires de type variable (souvent veineuses, à flux lent) et non des hémangiomes tumoraux vrais (pas de prolifération cellulaire tumorale). Ces malformations peuvent être involuées (remplacées par de la graisse) ou non (contenant des vaisseaux) ; elles peuvent être non évolutives ou évolutives, se comportant alors comme une tumeur et résorbant l'os ou envahissant les tissus mous adjacents. Dans ce cas, ce sont les vaisseaux qui se développent, sans prolifération cellulaire.

**Les hémangiomes involués** sont les plus fréquents, essentiellement sur le rachis (vertèbres gril-lagées de découverte fortuite), **asymptomatiques, sans risque d'évolution ni de fragilisation**. Les hémangiomes persistants sont rarement la cause de douleurs et les risques d'évolution ou de fragilisation sont faibles.

Les hémangiomes étendus aux tissus mous peuvent être associés à des rachialgies ou radiculalgies. Une évolution ou une fragilisation est possible, mais reste rare. Chez les femmes en âge de procréer, les variations hormonales ou hémodynamiques liées à une grossesse, un post-partum, une modification de contraception sont susceptibles de provoquer une compression neurologique, à surveiller particulièrement à l'étage thoracique car un déficit moteur peut s'installer sans douleur. Les hémangiomes compressifs sont les plus rares, mais les plus graves par leur risque neurologique.

**Le traitement s'applique aux hémangiomes avec douleurs gênantes et tenaces** : sclérose et vertébroplastie. Les anti-os-

téoclastiques ont pu être utilisés dans quelques cas choisis, mais ne doivent pas être utilisés sans concertation étroite.

### ■ OSSIFICATIONS HÉTÉROTOPIQUES, MYOSITES OSSIFIANTES

Les ossifications hétérotopiques sont caractérisées par la survenue d'une formation osseuse au sein d'un tissu mou, le plus souvent musculaire. Elles peuvent être d'origine congénitale ou acquise. Les ossifications congénitales sont toutes des maladies très rares, mais très invalidantes. Ces ossifications se développent en 2 phases : phase inflammatoire avec des manifestations cliniques bruyantes, souvent inquiétantes (douleurs permanentes, tuméfaction locale, fièvre, suivie d'une phase de développement et de maturation de l'ossification). L'identification des gènes responsables des ossifications hétérotopiques héréditaires a permis de **mieux comprendre les mécanismes d'ossifications ectopiques** et d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques.

La myosite ossifiante circonscrite est une forme particulière d'ossification hétérotopique acquise survenant le plus souvent dans les suites d'un traumatisme musculaire, typiquement un choc. L'inquiétude née du tableau initial aboutit souvent à des explorations inappropriées tous azimuts. Encore faut-il connaître cette entité et **savoir utiliser à bon escient le scanner** qui permet de visualiser les premiers signes d'ossification. Dans des mains expérimentées, l'échographie est aussi un examen simple et utile au stade de début.

## MÉDICAMENTS ET COMPLICATIONS

### ■ RISQUES INFECTIEUX DES AINS ET DES CORTICOÏDES

Le risque de survenue d'une infection sévère sous traitement cortisonique prolongé doit être bien connu du clinicien. Les registres de patients suivis pour rhumatismes inflammatoires sous traitements de fond ont permis de confirmer qu'à côté du risque intrinsèque lié à la polyarthrite elle-même, à ses comorbidités, à l'âge du patient, à ses antécédents éventuels d'infection sévère et aux médicaments de fond, les cortisoniques sont un facteur de risque indépendant et dose-dépendant : le surrisque peut varier de 40 à 300 %. **Il doit donc être spécifiquement pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque.**

Avec les AINS, la nature du risque est différente. Ils semblent capables de retarder l'apparition de signes d'alerte d'une infection, donc d'en augmenter la progression. Ils peuvent aussi diminuer la réponse des polynucléaires neutrophiles, avec **un risque de plus grande sévérité voire un potentiel nécosant**, inhabituel dans les présentations infectieuses classiques. Il est cependant aussi intéressant de constater que certains AINS pourraient avoir un effet antibactérien direct, voire un effet synergique avec les antibiotiques dans certaines situations...

### ■ TENDINOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

Ces tendinopathies iatrogènes sont fréquentes et doivent être reconnues. Quatre classes médicamenteuses sont en cause, des plus fréquemment utilisées : **quinolones**,



### **dérivés cortisoniques, statines et inhibiteurs de l'aromatase.**

Ce sont plus des "tendinoses" que des tendinites en l'absence de réaction inflammatoire significative. L'échographie, voire l'IRM, aide le clinicien pour affirmer le diagnostic. L'attention doit être attirée par la présence de facteurs de risque : âge (plus de 60 ans), antécédents de tendinopathies, activité physique intense. Il faut aussi tenir compte d'un effet de potentialisation en cas d'association des différentes classes toxiques.

Le délai d'apparition est variable, de quelques jours (quinolones) ou semaines (statines) à plusieurs mois ou années (corticoïdes). La "cible" la plus fréquente est le tendon d'Achille où **l'atteinte peut être bilatérale et conduire à une rupture**. L'évolution est généralement favorable après l'arrêt du traitement... lorsque cela est possible !

## **VOYAGEONS UN PEU POUR FINIR...**

### **■ STIMULATION TRANSCRÂNIENNE ET DOULEUR**

Les douleurs chroniques sont présentes au quotidien dans nos consultations et sont toujours de prise en charge difficile, quelle que soit la cause de cette douleur. Le recours à de nouvelles méthodes de prise en charge de la douleur est donc précieux pour le clinicien : la stimulation transcrânienne semble ainsi promise à un avenir intéressant dans certaines indications. Le principe est de créer un champ magnétique – par variation rapide d'un courant électrique – qui stimule de manière non invasive des aires cérébrales précises et active des circuits neuronaux par les po-

tentiels d'action générés au cours des stimulations.

**Une action antalgique est obtenue** pour des stimulations à haute fréquence, avec des sessions d'au moins 10 minutes répétées pour pérenniser les effets.

Cette technique est contre indiquée par la présence de matériel métallique (corps étrangers, implants cochléaires, pacemaker) et le risque principal est lié à un abaissement du seuil épiléptogène.

**Les principales indications évaluées** sont la fibromyalgie, la migraine et les algodystrophies, avec des résultats encore discordants qui rendent l'utilisation encore confinée en milieu très spécialisé d'autant que le matériel est coûteux et l'acte non remboursé...

### **■ HALLUX RIGIDUS**

Atteinte arthrosique de la première métatarso-phalangienne (MTP1), l'hallux rigidus est à l'origine de douleurs mécaniques avec une surcharge du bord latéral (le durillon doit être cherché sous la 5<sup>e</sup> tête métatarsienne !) et **raideur douloureuse en flexion dorsale**. La clinique et la radiographie simple suffisent pour faire le diagnostic.

Le traitement médical repose essentiellement sur le chaussage à semelle rigide, à talon plat large et souple sur le dessus et la confection d'une orthèse plantaire adaptée avec une lame rigide sous la MTP1.

Au stade chirurgical se discute d'abord **un émondage de la MTP1** (résection ostéophytes saillants avec synovectomie et arthrolyse) puis, à un stade plus évolué, une arthrodeuse.

### **■ PATHOLOGIES OSTÉOARTICULAIRES DU GOLF**

Le golf est une pratique sportive de plus en plus répandue et

accessible en France. Le mouvement de "swing" développe une énergie cinétique importante contraignant les structures tendino-musculaires et articulaires de la main, de la ceinture scapulaire, mais aussi de l'ensemble de l'axe rachidien et des membres inférieurs. Ceci explique la grande variété des atteintes ostéoarticulaires, souvent conséquences de défauts techniques.

### **Les lésions tendineuses micro traumatiques des membres supérieurs**

sont dominées par la ténosynovite de de Quervain et le syndrome de l'intersection (entre les tendons extenseurs radiaux du carpe et le long abducteur du pouce). Les ruptures tendineuses, lésions du ligament triangulaire du carpe ou fractures osseuses (crochet de l'hamatum) relèvent d'un geste chirurgical.

Le coude ("golf elbow"), les parois thoracique ou abdominale ainsi que le rachis (charnière dorso-lombaire surtout) sont aussi le siège d'**atteintes à connaître** pour les consultations du lundi... !

### **■ AFFECTIONS RHUMATOLOGIQUES ET VOYAGES AÉRIENS**

Les voyages aériens, dont le développement est exponentiel, peuvent interférer avec l'activité du rhumatologue à double titre.

### **Le handicap des patients rhumatisants doit être pris en compte**

pour préparer et faciliter le voyage : le rhumatologue doit prévoir ou vérifier les vaccinations, aider son patient dans les démarches d'anticipation pour faciliter sa circulation dans l'aéroport et la manutention de ses bagages, délivrer les certificats permettant le passage des contrôles pour les

porteurs de matériels métalliques ou la conservation à bord de médicaments indispensables...

**Le rhumatologue peut aussi avoir à intervenir** (parfois dans la cabine pendant un vol !) pour prendre en charge lumbago ou sciatique (en se méfiant d'une phlébite), crise de goutte ou encore crise douloureuse d'une drépanocytose.

## SYMPOSIUMS

Le programme était aussi agrémenté des symposiums de trois partenaires industriels (Celgène, Merck Sharp & Dohme, Bristol Myers Squibb), cette année encore autour des traitements biologiques des rhumatismes inflammatoires et de leurs traitements biologiques, avec des approches originales : **autour du rhumatisme psoriasique**, la physiopathologie... de l'ongle à l'enthésite et l'impli-

cation du patient dans un projet thérapeutique ; **autour des anti TNF**, ce que l'on peut attendre de ces traitements dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques (PR, SpA et rhumatisme psoriasique) ; **autour de la PR** en pratique, des facteurs pronostics à l'estimation du risque.

## CONCLUSION

Voilà pour ce tour d'horizon – en vue aérienne – de ce cru charpenté. Dégusté jeune, il séduit par ses arômes variés, mais il se bonifie aussi avec le temps : les promesses du printemps se concrétiseront par la lecture du volume 2016 de l'Actualité rhumatologique à l'automne ! ■

✘ *L'auteur déclare avoir les liens d'intérêts suivants : - administrateur de l'association ArtViggo qui gère l'organisation des Journées Annuelles du Centre Viggo Petersen et des Journées Annuelles de l'URAM ainsi*

*que les relations avec tous les partenaires industriels, - membre de la commission scientifique indépendante du DPC des médecins (OGDPC).*

## MOTS-CLÉS

Maladies rares, Interféronopathies monogéniques, Syndrome d'Ehlers-Danlos, Rachitisme vitamino-résistant, Neurofibromatose 1, Arthrose, Maladies métaboliques du cartilage, Goutte, Bisphosphonates, Cellules souches, Pathologies mécaniques du cartilage, Biothérapies, Syndrome de Gougerot-Sjögren, Pseudo-polyarthrite rhizomélique, Herpès virus, Virus de la varicelle-zona, Herpès commun, Mononucléose, Infections à cytomégalovirus, Trithérapie, Polyarthrite rhumatoïde, Ostéopathie, Spondylolyse lombaire, Corset, Rachis mécanique, Ostéoporose, Syndrome de MARX, Sarcoidose, Hémangiomes, Malformations vasculaires osseuses, Ossifications hétérotopiques, Myosites ossifiantes, Tendinopathies médicamenteuses, Stimulation transcrânienne, Hallux rigidus, Pathologies ostéoarticulaires du golf