



Brèves de l'EULAR 2014

Ostéopathies fragilisantes

Kawtar Nassar (Casablanca – Maroc)



Correspondance à :

Kawtar NASSAR
kawtarnassar@yahoo.fr

Vous pouvez accéder aux vidéos correspondant à ce sujet, tournées durant le congrès en suivant les liens :

<http://www.youtube.com/watch?v=kY-S9RDQgel>

<http://www.youtube.com/watch?v=-ZfCfAU2UyA>

Points forts

- L'IL-32 est un biomarqueur potentiel pour prédire la formation osseuse au cours de la SPA. Il contribue à la différenciation des cellules ostéoblastiques via l'inhibition du DKK1.
- La résorption osseuse et la dysrégulation de l'expression des marqueurs nociceptifs (TRPV1 et CGRP) sont une des causes de la douleur au cours de l'ostéoporose post ménopausique, et pourraient être prévenues par l'Alendronate.
- La prévalence de l'ostéoporose est élevée chez les patients atteints de sclérodemie. Il existe une altération osseuse trabéculaire. L'indice de masse corporelle faible, l'âge avancé, les ulcères digitaux et la présence des anticorps anti-centromères sont des facteurs prédictifs de la fragilité osseuse.
- L'évaluation ultrasonographique du tissu osseux, à travers le score de fragilité, constitue une méthode innovante dans l'identification précoce des patients à risque élevé de fracture ostéoporotique comparativement à l'ostéodensitométrie.
- *Trabecular Bone Score* (TBS) est un paramètre pertinent pour l'évaluation de la microarchitecture osseuse et donc dans le diagnostic de la fragilité osseuse au rachis lombaire et au niveau de la hanche indépendamment de l'ostéodensitométrie.
- *Vertebral fracture assessment* (VFA) est une technique d'imagerie fiable, performante pour le diagnostic des fractures vertébrales prévalentes et incidentes. Elle constitue une alternative à la radiographie standard.
- Le romosozumab (anticorps anti-sclérostine), augmente significativement la Densité Minérale Osseuse volumique au rachis lombaire et à la hanche totale comparativement au teriparatide. Cette efficacité est obtenue aussi bien aux compartiments osseux trabéculaire que cortical.
- Il existe un gain densitométrique précoce dans l'ostéoporose associée à la PR après deux ans de traitement par teriparatide. Cependant, des résultats paradoxaux ont été retrouvés dans le groupe de patients recevant concomitamment une biothérapie, attribués à une interférence médicamenteuse.
- Chez les patients recevant une corticothérapie au long cours, sans efficacité densitométrique sous bisphosphonates, 12 mois de traitement par le denosumab est associé à un gain densitométrique aussi bien au rachis lombaire qu'au niveau de la hanche, avec une bonne tolérance sous traitement.
- Si le Denosumab (Anticorps anti-RANKL) est associé à une augmentation significative de la Densité Minérale Osseuse et à une faible incidence de fractures vertébrales et périphériques, 4 types d'effets secondaires ont été attribués à ce dernier : Fractures atypiques fémorales, ostéonécroses de la mâchoire, hypocalcémies symptomatiques et réactions allergiques. En revanche, le rapport bénéfice/risque reste plutôt favorable.

Rhumatismes inflammatoires chroniques

Polyarthrite rhumatoïde et perte osseuse : Rôle combiné et indépendant de l'auto-immunité et de l'inflammation

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle est responsable d'une perte osseuse rapide avec un risque précoce d'ostéoporose et de fracture. Comprendre les mécanismes pathogéniques est fondamental pour prévenir leurs conséquences sur l'os (figure 1).

G. Schett, dans sa présentation orale (SP 0181),

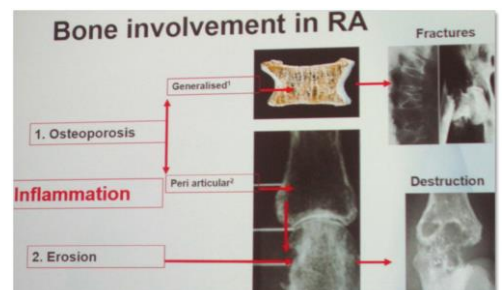


Figure 1 : L'atteinte ostéoarticulaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

à rappeler d'abord la place anti-inflammatoire qu'occupent les glucocorticoïdes, puis leur retentissement sur le statut osseux. Les voies

Pour citer l'article :

Nassar K. Brèves de l'EULAR 2014. Ostéopathies fragilisantes. Batna J Med Sci 2014;1:S27-S34.

reliant l'inflammation à la perte osseuse sont extrêmement importantes pour le choix de la meilleure stratégie thérapeutique. Les Cytokines (TNF alpha, l'IL-1 bêta et IL-6) dont la fonction est bien établie dans les maladies inflammatoires, déstabilisent l'équilibre entre la formation et la résorption osseuse en faveur de la seconde. Elles interviennent dans la différenciation des ostéoclastes, à l'origine d'une accélération de la perte osseuse. Les TNF alpha inhibent la formation osseuse via l'expression de certaines protéines, telles que les Dkk-1 et la sclérostine (puissants inhibiteurs de la formation osseuse) (figure 2).

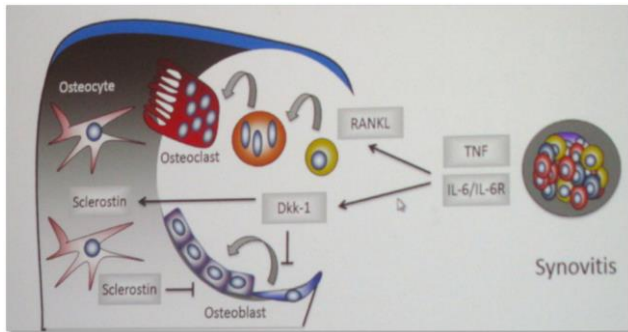


Figure 2 : L'inflammation induit un déséquilibre de la balance locale et systémique de l'homéostasie osseuse

Par ailleurs, le volet humoral de la polyarthrite rhumatoïde est caractérisé par une forte expression d'auto-anticorps dirigés contre les protéines citrullinées (ACPA). Ces derniers constituent l'un des plus importants facteurs de risque d'évolution structurale au cours de la polyarthrite rhumatoïde (Figure 3). Par conséquent, indépendamment des cytokines inflammatoires, et quel que soit l'activité de la maladie, il a été démontré que l'auto-immunité en soi peut influencer le remodelage osseux, au profit de la résorption, en activant directement les ostéoclastes par les anticorps anti-protéines citrullinées.

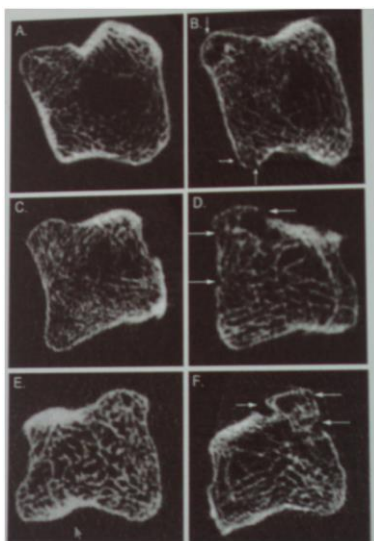


Figure 3 : Fragilité osseuse dans la PR à ACPA positifs (B, D, F) versus témoins (A, C, E).

Ainsi, la neutralisation des cytokines inflammatoires représente une des voies pour inhiber la perte osseuse d'origine inflammatoire, alors que le focus sur l'auto-immunité peut être une stratégie d'avenir.

Le mécanisme de néoformation osseuse dans la spondyloarthrite ankylosante : L'IL-32 et la différenciation ostéoblastique

La spondylarthrite ankylosante (SPA) est un rhumatisme inflammatoire chronique à caractère prolifératif osseux. La destruction osseuse est suivie par un processus d'ossification. Peu de données sont disponibles quant aux mécanismes impliqués dans la prolifération osseuse dans la SPA. Les résultats des études antérieures laissent présager que l'IL-32 pourrait affecter la voie ostéoclastique.

L'étude de *S. Hong* et al (**OP0111**) avait comme objectif d'évaluer le rôle de IL-32 dans la différenciation ostéoblastique et sa contribution à la formation osseuse au cours de la SPA. Ainsi, l'IL-32 et le TNF alfa ont été évalués par méthode d'ELISA et immunohistochimie à partir des prélèvements du liquide et du tissu synovial des patients suivis pour SPA, polyarthrite rhumatoïde et arthrose. Pour reconnaître si l'IL-32 affectait la formation osseuse in vivo, la différenciation des cellules ostéoblastiques et le volume osseux ont été étudiés à partir des cellules de la voûte du crâne des souris transgéniques pour l'IL-32. Les régulateurs d'ostéoblastes dont DKK1, BMPRII, BMP2 et LRP5 ont été dosés. Le rôle de l'IL-32 dans l'interaction des cellules osseuses (ostéoblastes et les ostéoclastes) a été déterminé selon l'expression de RANKL et osteoprotégerine (OPG) qui ont été mesurés avec ou sans traitement anti-IL-32.

L'expression de l'IL-32 était significativement élevée dans le liquide et la synoviale du groupe SPA comparativement aux groupes PR et arthrose. La différenciation des cellules ostéoblastiques avec IL-32 des souris transgéniques était importante et rapide. Dans le même groupe, l'analyse de la microarchitecture osseuse a retrouvé un volume osseux plus élevé, et une baisse du DKK-1 et du signal inhibiteur de la voie Wnt durant la différenciation ostéoblastique. Après stimulation par l'IL-32, l'expression du DKK-1 a diminué significativement dans les précurseurs ostéoblastiques issus des souris mais également les ostéoblastes humains. En outre, l'expression de RANKL, mais pas l'osteoprotégerine a été améliorée après stimulation par l'IL-32.

Ces résultats indiquent que l'IL-32 est significativement élevé dans la SPA et peut contribuer à la différenciation des ostéoblastes par l'intermédiaire de ses effets inhibiteurs sur le marqueur DKK-1. Par conséquent, l'IL-32 pourrait jouer un rôle dans l'ostéoprolifération en constituant un biomarqueur potentiel pour prédire la formation osseuse dans la SPA.

Maladies systémiques

Prévalence et facteurs prédictifs de l'ostéoporose au cours de la sclérodermie

Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques et les maladies systémiques, y compris la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique, il existe un risque accru d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique. En revanche, le statut osseux dans la sclérodermie systémique (ScS) est encore débattu, et il n'existe actuellement aucune recommandation quant à la recherche systématique de l'ostéoporose dans cette maladie.

M. Marot (**SAT0327**) a évalué dans une étude transversale la prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteints de

sclérodémie systémique comparativement à 33 témoins après ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle et la durée de la ménopause, à travers l'analyse des modifications qualitatives du tissu osseux par le scanner quantitatif de haute résolution (HR-pQCT) au tibia et au radius, avec identification des facteurs prédictifs de fragilité osseuse au cours de la maladie. Une ostéodensitométrie (ODM) été réalisée au niveau du fémur proximal et du rachis lombaire. L'étude du volume de la masse minérale osseuse ainsi que les paramètres de la microarchitecture osseuse ont été évalués par HR-pQCT.

L'ODM au niveau de la hanche totale était significativement plus faible chez les patients avec sclérodémie par rapport aux témoins ($p < 0,015$). Le HR-pQCT a montré une altération trabéculaire significative dans le même groupe, en particulier une diminution du volume osseux trabéculaire sur les deux sites ($p < 0,01$). En analyse multivariée, un indice de masse corporelle faible, la présence d'anticorps anti-centromères et l'âge avancé ont été identifiés comme des facteurs indépendants de diminution de l'ODM au rachis lombaire ($R^2 = 0,43$, $p = 0,0009$), au col fémoral ($R^2 = 0,61$, $p < 0,0001$) et à la hanche totale ($R^2 = 0,73$, $p < 0,0001$). Les ulcères digitaux ont également été identifiés comme un facteur indépendant pour l'altération de la microarchitecture osseuse. La prévalence de l'ostéoporose a été élevée chez les patients atteints de sclérodémie. Le scanner quantitatif de haute résolution a montré une altération osseuse trabéculaire. Un faible indice de masse corporelle, l'âge avancé, les ulcères digitaux et la présence des d'anticorps anti-centromères ont été identifiés comme des facteurs de risque indépendants de fragilité osseuse.

Ostéoporose

L'inhibition de l'hyperalgésie et les marqueurs nociceptifs par l'alendronate

L'ostéoporose est non seulement responsable de fracture mais aussi des rachialgies chroniques chez les femmes âgées. L'alendronate (ALN) augmente la densité minérale osseuse au rachis lombaire et améliore les douleurs rachidiennes chroniques, avec inhibition de la résorption osseuse chez les femmes ménopausées ostéoporotiques.

Dans un modèle murin, Y. Naito (SAT0498) a rapporté l'effet de l'Alendronate sur la douleur et sur les marqueurs de la résorption osseuse chez des souris ovariectomisées, ayant été réparties en 3 groupes. Le groupe Alendronate a reçu des injections sous cutanées (40µg/kg) bi-hebdomadaires pendant 4 semaines. Les métaphyses tibiales proximales ont été analysées par scanner quantitatif tridimensionnel dans les 3 groupes. La sensibilité à un stimulus mécanique a été testée. Les résultats étaient exprimés en pourcentage de fréquence du retrait au stimulus. Les marqueurs nociceptifs (TRPV1, CGRP) ont été examinés quatre semaines après la chirurgie par immunohistochimie. Les résultats ont montré que le volume osseux et tissulaire était nettement meilleur dans le groupe Alendronate comparativement au témoin, moindre pour l'indice de séparation trabéculaire. La fréquence en réponse au stimulus était significativement moindre dans ce groupe. Parallèlement, l'analyse immunohistochimique a montré un taux moins élevé des marqueurs nociceptifs (figure 4). L'Alendronate prévient la perte osseuse post ovariectomie, il réduit l'hyperalgésie et

l'expression des TRPV1 et CGRP, principaux marqueurs nociceptifs.

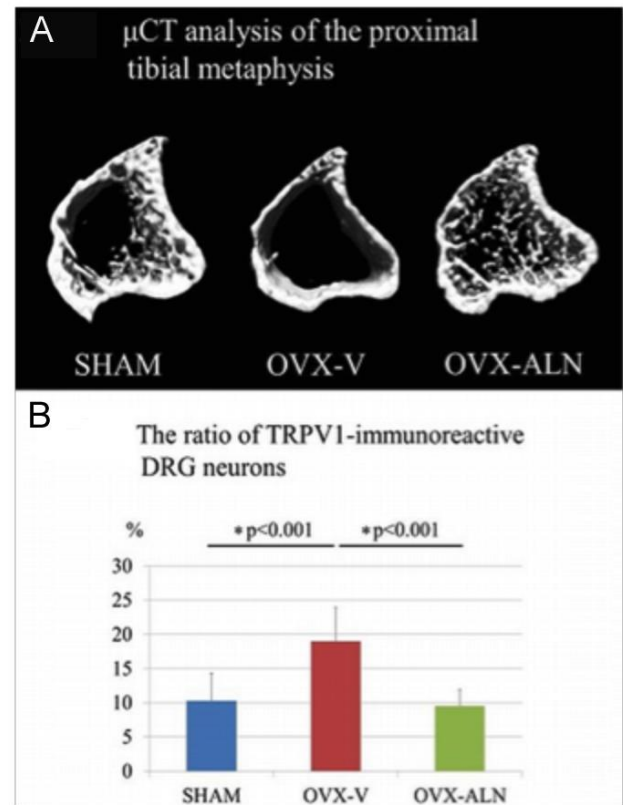


Figure 4 : A. effet favorable sur la masse osseuse de l'alendronate. B. effet de l'alendronate sur le TRPV1, marqueur nociceptif.

Ces résultats suggèrent que la résorption osseuse et la régulation de l'expression des TRPV1 et CGRP sont une des causes de la douleur au cours de l'ostéoporose post ménopausique.

Pathologies dégénératives

Densité minérale osseuse et facteurs de risque métaboliques dans l'arthrose érosive et non érosive

L'arthrose digitale et sa variété érosive sont des causes fréquentes de douleur et de morbidité. Peu d'études ont évalué la différence entre la perte osseuse systémique et les maladies métaboliques dans l'arthrose digitale non-érosive et érosive.

O. Ruzickova (AB0818) a mené une étude entre Avril 2012 et Décembre 2013, chez 103 patients (dont neuf hommes) avec arthrose digitale symptomatique. La moyenne d'âge était de 66,1 (8,45) ans et la durée de la maladie était de 5,34 (7,63) ans. Critères d'inclusions: Patients avec arthrose digitale symptomatique selon les critères ACR. L'érosion était définie par l'atteinte radiologique d'au moins une articulation interphalagienne. Les facteurs de risque métaboliques (indice de masse corporelle, hypertension, diabète, dyslipidémie) et les habitudes de vie (tabagisme) ont été recueillis. Tous les patients ont eu des évaluations cliniques, des radiographies des deux mains et une ostéodensitométrie aux sites lombaire

et fémoral. Parmi ces patients, 56 avaient une arthrose érosive de la main. La densité minérale osseuse au rachis lombaire (1,04 vs 1,10 g/cm²) et de la hanche totale (0,91 vs 0,95 g/cm²) n'était pas significativement différente entre les deux groupes, mais plus faible dans le groupe avec arthrose érosive. Concernant les facteurs de risque cardio-vasculaires, il y avait plus de patients souffrant de dyslipidémie (p <0,01) et plus de fumeurs (p <0,05) dans le groupe d'arthrose érosive.

Bien que ces résultats ne soutiennent pas la corrélation entre le risque de la perte osseuse au cours d'une arthrose digitale érosive, il a été suggéré que certains facteurs de risque métaboliques, avec un impact osseux, soient impliqués dans le processus d'arthrose digitale.

Méta-analyse sur les effets d'un an de corticoïdes sur la densité minérale osseuse

L'ostéoporose est une complication connue de la corticothérapie au long cours. Une méta-analyse récente (OP0261) recueillant des études prospectives publiées entre 1995 et 2012 a évalué la perte osseuse induite par les glucocorticoïdes chez des patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques et recevant une faible dose de corticothérapie comparativement à des patients transplantés ayant reçus de fortes doses.

Deux mesures ostéodensitométriques à 8 mois d'intervalle ont été réalisées aux sites lombaire et fémoral. Seuls les patients recevant une supplémentation en calcium et / ou vitamine D3 étaient inclus. Ont été exclus ceux qui ont déjà été sous bisphosphonates ou d'autres médicaments anti-ostéoporotiques ou ayant une maladie à retentissement osseux. Parmi les 5602 articles, 285 étaient jugés éligibles. 51 études ont porté sur les maladies inflammatoires chroniques (N = 1 565) et 24 sur des patients transplantés (n = 679). La dose de corticothérapie a été exprimée en équivalent de prednisolone. La prise moyenne par jour a été de 8,8 mg (1,2-16,4) dans le premier bras et 20,4 mg (7,7 - 52,7) dans le deuxième. La perte osseuse a été significative dans le rachis lombaire -1,8% [IC 95%: -2,2; -1,3], et le col fémoral ; -1,3% [-1,8; -0,8] dans le groupe « maladies inflammatoires chroniques ». Plus importante dans le groupe transplanté ; -4,9% [-6,6; -3,1] au rachis lombaire, et -3 [-4,8; -1,3] au niveau du col fémoral (Figure 5).

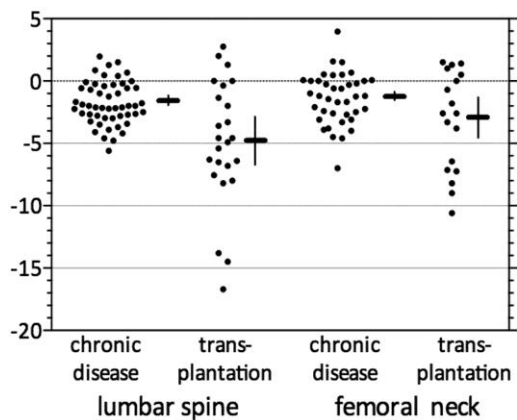


Figure 5 : La perte osseuse au rachis lombaire et au col fémoral, dans les maladies inflammatoires chroniques et les patients transplantés.

Cette méta-analyse fournit des données formelles sur l'impact d'une année de corticothérapie à forte dose sur la perte osseuse. Elle est particulièrement considérable dans le rachis lombaire. En revanche, elle est limitée au cours des maladies inflammatoires chroniques nécessitant de faibles doses de corticostéroïdes.

Nouvelles modalités d'imagerie

Au cours de ces dernières années, de nombreuses nouvelles techniques d'imagerie ont été développées afin d'évaluer la qualité osseuse.

Dans la présentation orale (SP 0202) : **Comment évaluer la qualité osseuse en pratique ?**, Van den Bergh a rapporté dans sa communication, la présence de plusieurs techniques d'imagerie permettant d'améliorer la prédiction du risque des fractures vertébrales que la densité minérale osseuse seule ne peut fournir. En particulier, le 3D scanner quantitatif (*quantitative computer tomography* (QCT)) fournit des informations supplémentaires, concernant même l'effet du traitement. La tomographie quantitative périphérique de haute résolution (HR-pQCT) permet une analyse séparée des propriétés de l'os cortical et trabéculaire sur des sites distaux du squelette (radius et le tibia distal) avec calcul des capacités biomécaniques osseuses (Figures 6). En plus, des recherches récentes in vivo évaluent le statut osseux après traitement des fractures distales du radius, les érosions corticales, et l'analyse de la microarchitecture des compartiments osseux, cortical et trabéculaire (Figure 7). Elles offrent également un éclairage tridimensionnel sur le volume de la surface articulaire (doigts et poignets) (figure 8).

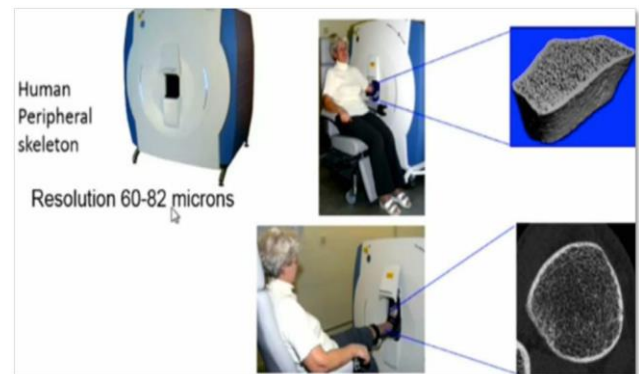


Figure 6 : HR (p-QCT), aperçu sur la microarchitecture osseuse

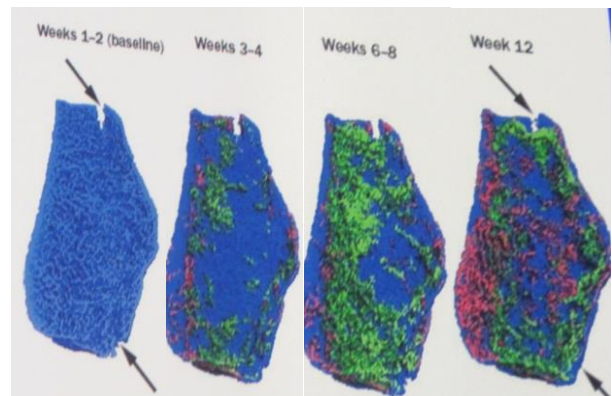


Figure 7 : HR (p-QCT), apposition osseuse en vert, et résorption en rouge, après traitement d'une fracture. Flèches indiquent les localisations de fractures corticales.

Parallèlement aux résultats précédents, beaucoup de preuves appuient la rapidité de la perte osseuse à la fois locale et généralisée, associée à une altération de la qualité osseuse chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires, spécialement dans la polyarthrite rhumatoïde, et les maladies systémiques. L'atteinte est beaucoup plus importante au rachis et à la hanche chez les patients traités par les glucocorticoïdes même à faible dose, et ceux suivis pour maladies cardiaques ou les transplantés hépatiques. Le défi persiste toujours dans les années à venir quant à l'ostéoporose primitive.

Table 1 | Comparison of *in vivo* bone and joint imaging techniques¹

Method	Nominal resolution (µm)	Effective radiation dose (µSv)	Acquisition time (min)	Parameters assessed
Conventional 2D radiography, hand	<50	10	<1	Bone size, cortical thickness, diseases
HR 2D radiography, hand	50	<5	<1	Trabecular structure, erosions
Adult DXA	1,000-2,500	5-20	<1	BMC, BMD
Musculoskeletal ultrasonography	200-500	0	>10	Synovitis, effusion, erosions, vascularization
MRI	150-200	0	10-30	BME, erosions, cartilage, effusion
3D QCT, spine	250-300	1,500	<1	BMD, cortical and trabecular structure, FEA
3D QCT, hip	250-300	2,900	<1	
3D QCT, wrist	250-300	<10	<1	
3D HR-pQCT	82	3-5	3	

Abbreviations: BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; BME, bone marrow oedema; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; FEA, finite element analysis; HR, high resolution; QCT, quantitative CT.

Figure 8 : comparaison entre les techniques de l'imagerie ostéoarticulaire.

Malheureusement, aucune procédure diagnostique et/ou d'intervention thérapeutique n'est effectuée chez la majorité des patients atteints de fracture après 50 ans et plus ! Il était légitime de rappeler (**SP 0124**) la première stratégie de prise en charge radiologique de ces patients, qui consiste ainsi à effectuer une ostéodensitométrie aux sites habituels (rachis et hanche) suivie de préférence par un VFA (*vertebral fracture Assessment*) couplés au dépistage d'une cause secondaire sous-jacente.

Par ailleurs, bien que les données antérieures aient montré que l'observance thérapeutique n'était qu'à environ 50% chez les patients ostéoporotiques après une année du traitement, des données récentes ont élucidé que cette observance pourrait être supérieure à 85% au cours de l'ostéoporose fracturaire.

Dans le même sens, *C. Roux (SP0203)* a rappelé dans sa communication, la performance du VFA, comme nouvelle technique d'imagerie. Non irradiante, et réalisée à travers l'ostéodensitométrie, elle constitue une alternative à la radiographie standard pour visualiser l'ensemble du rachis hormis les vertèbres au dessus du D6. Elle permet de déterminer aussi bien les fractures vertébrales prévalentes qu'incidentes. Elle est particulièrement recommandée quand les décisions peuvent influencer l'attitude thérapeutique (exemple ; prise de corticothérapie).

Par ailleurs, l'ostéoporose affecte 200 millions de la population mondiale. Elle est responsable chaque année de 8,9 millions de fractures. La fracture de la hanche est un problème majeur de santé publique, et représente une des causes les plus importantes de morbidité, d'invalidité, et d'altération de la qualité de vie. Si la mesure de la densité minérale osseuse se base essentiellement sur l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (ODM), examen fiable pour prédire le risque global de fracture, cette dernière a certaines limites, quant à son coût et sa technologie (l'utilisation des rayons X). Par conséquent, elle n'est pas adaptée au dépistage de la population globale.

F. Conversano (SAT0468) a rapporté une méthode ultrasonographique innovante pour l'évaluation du risque de fracture ostéoporotique. Dans son étude, 70 patients âgés entre 50 et 70 ans ont été inclus. L'indice de masse corporelle était $\leq 30 \text{ kg/m}^2$. 34 cas avaient une fracture ostéoporotique récente non vertébrale, et 36 contrôles sans antécédents de fractures. Tous les patients ont été évalués par deux examens : Une ostéodensitométrie (*Hologic Discovery*) vertébrale et une échographie du rachis lombaire. Les données échographiques ont été analysées par un algorithme nommé Score de Fragilité (FS) (obtenu à partir des images échographiques) estimant le risque de fracture et un score de radiofréquence. Les résultats ont été comparés à celle d'ODM. Les valeurs du FS retrouvées chez les patients avec fractures par fragilité ($52,2 \pm 17,3$) étaient significativement plus élevées par rapport à celles obtenues dans le groupe sans fracture ($42,3 \pm 10,6$, $p < 0,01$), et l'ODM du groupe avec fracture ($0,835 \pm 0,137 \text{ g/cm}^2$) était nettement plus faible versus groupe témoin ($0,949 \pm 0,143 \text{ g/cm}^2$, $p < 0,01$). La comparaison entre les valeurs de l'aire sous la courbe (AUC) a indiqué que l'ODM (AUC = 0,71) n'était pas significativement différente du FS (AUC = 0,68). Cette méthode a démontré une bonne capacité discriminative entre les patients fracturés et sans fractures. Elle est non irradiante et elle pourrait devenir un outil performant pour l'identification précoce des patients à risque élevé de fracture ostéoporotique.

S. Novkovic (SAT0493) avait mené une étude chez 257 femmes ménopausées, chez qui le statut osseux a été évalué quantitativement par l'ostéodensitométrie (ODM) au rachis lombaire et au niveau de la hanche. La microarchitecture osseuse a été estimée par le *trabecular bone score* (TBS) au rachis lombaire. Tout sujet présentant un facteur de risque de fragilité osseuse a été exclu (prise de corticothérapie, antécédents de fractures, maladie systémique, consommation excessive d'alcool et de tabac). L'analyse statistique s'est basée sur le système SPSS. L'âge moyen des patients était de $64,3 \pm 7,9$ ans. La valeur moyenne de l'ODM lombaire était de $0,859 \pm 0,153 \text{ g/cm}^2$, tandis qu'à la hanche, elle était à $0,795 \pm 0,123 \text{ g/cm}^2$. La valeur moyenne du TBS était de $1,223 \pm 0,101$. Il y avait une corrélation significativement positive entre le TBS et la DMO au rachis lombaire ($r = 0,487$, $p < 0,001$) et entre le TBS et l'ODM à la hanche ($r = 0,292$, $p < 0,001$). Une corrélation significativement négative a été observée entre l'âge et le TBS ($\rho = -0,218$, $p < 0,001$) et entre l'âge et la DMO à la hanche ($\rho = -0,201$, $p < 0,001$), alors que l'âge et l'ODM lombaire n'étaient pas significativement corrélés ($\rho = -0,003$, $p = 0,959$). Toute variation de la densité minérale osseuse au rachis lombaire et à la hanche provoque parallèlement une variation de l'indice d'évaluation de la microarchitecture osseuse (TBS). La réduction de la densité minérale osseuse à la hanche, et dans le même sens la valeur du TBS, est reliée au vieillissement. Il n'y avait aucune variation significative de la densité minérale osseuse au rachis lombaire avec l'âge, ce qui indiquerait la progression des lésions dégénératives à ce niveau. Le TBS représente un paramètre diagnostique de fragilité osseuse, indépendamment de l'ODM.

Analyse prospective de l'inflammation et du métabolisme osseux par ¹⁸F-FDG et ¹⁸F-NAF PET-scanner

T. Watanabe (OP0052) a étudié la relation entre l'inflammation et l'atteinte ostéoarticulaire de la main au cours de la PR par ¹⁸F-FDG et ¹⁸F-NaF PET/CT. 12 patients suivis pour PR sous biothérapie (Etanercept 4, Infliximab 2, Golimumab 2, Tocilizumab 3, Abatacept 1) ont été inclus. Les

poignets et les articulations des mains rhumatoïdes ont été évalués par la radiographie standard à l'issue de l'étude et après 6 mois. Les scores échographiques puis l'intensité du signal PET ont été déterminés. Un score total de chaque paramètre d'activité a été précisé. Les conclusions de ces modalités d'imagerie et des évaluations cliniques ont été analysées comparativement. La valeur d'absorption standardisée articulaire du FDG a été corrélée à celle du NaF ($r=0,62$). Tandis que le signal NaF a été localisé au niveau osseux, celui du FDG s'est fixé à la bourse et aux tendons. Le score total du FDG et du NaF ont été corrélés aux scores d'activités échographique et au DA28. En plus, le score NaF a été également corrélé au HAQ. Aussi, les valeurs d'absorption du FDG et du NaF ont été significativement importantes dans 44 articulations avec érosions progressives versus les 268 autres articulations (FDG; $p=0,004$, NaF $p<0,001$). Cependant, le score NaF, et non pas du FDG a été corrélé avec l'altération du score de Sharp total ($r=0,66$) (Figure 4). Ces résultats montrent que le FDG-PET détecte les synovites actives, alors que l'accumulation du NaF est plus étroitement associée à des lésions osseuses. L'association des deux molécules suggère un couplage entre l'inflammation et l'altération du métabolisme osseux dans les articulations actives au cours de la PR.

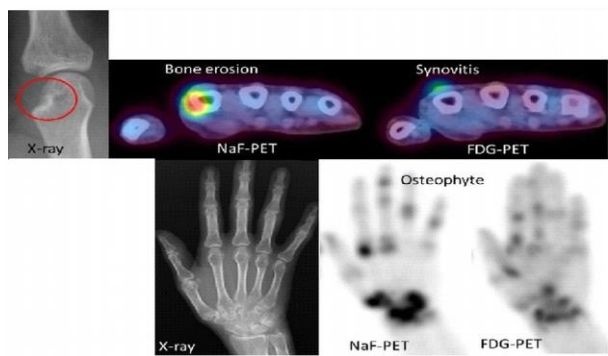


Figure 9 : Différence entre FDG-PET et NaF-PET.

Thérapeutiques

La Sclérostine, dérivée des cellules ostéocytaires est un inhibiteur de l'activité ostéoblastique. Romosozumab, un anticorps monoclonal anti-sclérostine, stimule la formation et diminue la résorption osseuse. H. Genant, dans sa communication (OP0291), a démontré dans une étude de phase II, que le Romosozumab (120 mg/mois) administré pendant 12 mois était associé à un gain significatif de la densité minérale osseuse volumique évaluée par le scanner quantitatif (QCT) et du contenu minéral osseux, évalué par l'ostéodensitométrie (DMO) aussi bien au rachis lombaire qu'à la hanche totale, comparativement au placebo (PBO) et au teriparatide (20ug). Cette étude internationale randomisée a inclus des femmes ménopausées âgées entre 55 et 85 ans, avec un T-score $\leq -2,0$ au rachis lombaire, la hanche totale ou au col fémoral et $\geq -3,5$ aux autres sites. Le pourcentage de variation de la densité minérale volumique (vBMD) et du contenu minéral cortical et trabéculaire ont été évalués après 12 mois de traitement. Au rachis lombaire, le gain était similaire et significatif ($p < 0,05$) pour vBMD trabéculaire dans le bras romosozumab (+18,3%) et teriparatide (+20,1%). A la hanche totale, le vBMD trabéculaire était

significativement élevé avec romosozumab qu'avec la teriparatide (10,8% vs 4,2%, $p = 0,01$). En revanche, un gain cortical était plus important au rachis lombaire dans le bras romosozumab (13,7% vs 5,7%, $p < 0,0001$) par rapport au teriparatide (1,1% vs 0,9%, $p = 0,12$). Quant au contenu minéral osseux cortical, il était nettement plus élevé avec romosozumab versus teriparatide au rachis lombaire (23,3% vs 10,9%, $p < 0,0001$) et à la hanche totale (3,4% vs 0,0%, $p = 0,03$) (Figure 10). Romosozumab a considérablement augmenté le vBMD et le contenu minéral osseux au rachis lombaire et à la hanche totale par rapport au placebo et au teriparatide chez des femmes ménopausées ayant une faible masse osseuse. Ces résultats constituent pour le romosozumab un traitement potentiel pour les femmes ménopausées ostéoporotiques ayant un risque élevé de fractures.

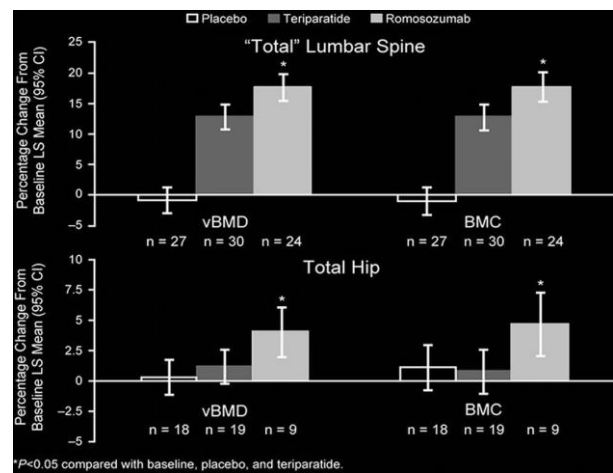


Figure 10 : Romosozumab dans l'ostéoporose post ménopausique, versus teriparatide et témoins.

L'effet journalier du tériparatide, pendant deux ans, dans l'ostéoporose au cours de la polyarthrite rhumatoïde : L'association aux agents biologiques est-elle appropriée ?

Bien que la prise en charge de la PR repose sur un arsenal thérapeutique bien codifié depuis le diagnostic de la maladie (méthotrexate, biothérapie), le traitement des comorbidités associées, comme l'ostéoporose suscite un regain d'intérêt plus poussé. La pathogénie de l'ostéoporose chez ces patients est multifactorielle (cytokines inflammatoires, certains médicaments utilisés...). L'étude prospective de Y. Hirano (OP0276), a porté sur 33 patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde. Ont été inclus 28 cas ayant reçus deux ans de tériparatide. L'âge moyen était de 72 ans. La densité minérale osseuse au rachis lombaire et au col fémoral par ODM et les marqueurs du remodelage osseux (phosphatase alcaline, P1NP, NTX et TRACP-5b) ont été mesurés tous les 6 mois. La durée moyenne de la PR était de 20,2 ans. 14 cas (42,4%) ont été sous biothérapie. Le reste des patients ont été sous DMARDs. 27 cas (81,8%) ont eu un antécédent de fracture. Tous ont été mis sous tériparatide pendant deux ans. Le pourcentage du gain ostéodensitométrique au rachis lombaire était de 6,9% à 6 mois, 11,2% à 12 mois, 11,8% à 18 mois et de 12,5% après deux ans de traitement. Au col fémoral, il a été respectivement de 2,1%, 4,0%, 4,9%, et 5,8%. Parallèlement, les marqueurs de la formation osseuse ont significativement augmenté (384,0% pour le P1NP à 6 mois de traitement).

Deux groupes ont été étudiés par la suite (bon et mauvais répondeurs). Dans le premier, le pourcentage du gain osseux après 6 mois au rachis lombaire était de 10,4% vs. 4,0%. De même pour le col fémoral, 4,7% vs -1,1%. La CRP à l'issue de l'étude était plus élevée dans le groupe non répondeur (0,51mg/dl vs. 0,25mg/dl) et il n'existait pas de différences entre les marqueurs du remodelage osseux au début de l'étude. A la fin, tous les patients ont été divisés en groupe sous biothérapie concomitante (n=11) versus pas de biothérapie concomitante (n=17). L'ODM était plus élevée au rachis lombaire au groupe ne recevant pas de biothérapie en association au téraparatide et il existait une différence significative entre les groupes après 18 mois (7,8% vs. 14,0%). Des résultats similaires ont été retrouvés au col fémoral, avec différence significative entre les deux groupes après deux ans (3,6% vs. 7,4%). Le pourcentage d'augmentation des marqueurs osseux était élevé dans le groupe recevant la biothérapie concomitante (figure 11).

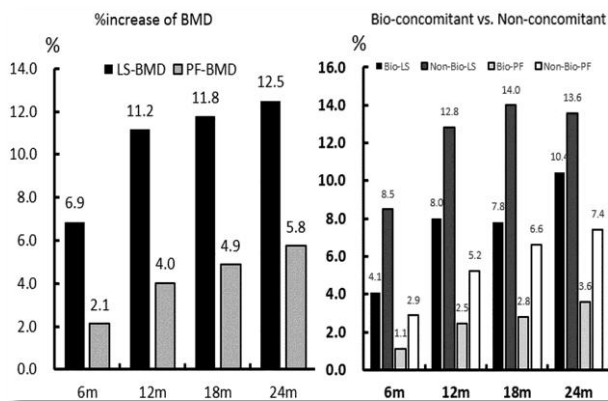


Figure 11 : efficacité du téraparatide sur l'ODM au cours de la PR et son effet en association à une biothérapie.

Le téraparatide était efficace dans l'ostéoporose au cours de la PR. Le gain densitométrique précoce était l'un des facteurs prédictifs de la réponse après 2 ans de traitement. Ce n'était pas le cas pour les marqueurs du remodelage osseux. Des résultats paradoxaux ont été retrouvés dans le groupe de patients recevant concomitamment une biothérapie, ce qui suggère une interférence entre les deux médicaments.

Des conclusions sur la nécessité de surveillance sous dénosumab

Le Denosumab, anticorps monoclonal anti-RANKL, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe, aux États-Unis, Canada, Japon, et dans plus de 40 pays pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et chez les patients à haut risque de fracture. Depuis sa commercialisation, plusieurs données concernant son efficacité et sa sécurité ont été fournies. Après l'extension sur 8 ans de l'essai clinique FREEDOM, le Denosumab (Prolia®) a été associée à une augmentation significative de la densité minérale osseuse et au maintien d'un faible risque de fracture vertébrale et périphérique. En revanche, depuis l'instauration d'un programme de collecte d'effets secondaires liés au traitement par la pharmacovigilance, le denosumab n'était pas dénué de risques.

La méta-analyse menait par M. Geller et al. (SAT0479) a

rapporté 4 types d'effets secondaires survenant sous Denosumab, à partir de l'ensemble des patients (1.252.566) estimés l'ayant reçus jusqu'à septembre 2013. Parmi ces patients, 4 cas de fractures fémorales atypiques ont été notés, tous ayant été traités auparavant par les Bisphosphonates. 32 cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés, résolus spontanément chez un tiers des patients. Huit cas hypocalcémies symptomatiques dans le mois suivant l'injection, résolutifs après l'apport calcique et vitaminique D. Cinq cas de réactions "anaphylactiques" dans le jour suivant l'injection, à type d'hypotension, dyspnée, oedème facial, prurit et urticaire, résolus après une prise en charge (anti-histamine IV et corticothérapie orale) aux soins intensifs. Ces événements survenus sous Denosumab n'ont pas conclus à des résultats inattendus ; le profil bénéfique / risque reste favorable. La surveillance de la sécurité et de la pharmacovigilance se poursuit.

Denosumab chez les patients recevant une corticothérapie au long cours, n'ayant pas obtenu une réponse adéquate aux Bisphosphonates

Dans un essai randomisé contrôlé (OP0260), des patients qui recevaient la prednisolone au long cours ont été recrutés. Les critères d'inclusion ont été : patients adultes ≥ 18 ans; une dose journalière de corticoïdes ≥ 2,5 mg dans les 3 mois suivant le début de l'étude; une réponse ODM insatisfaisante ou le développement d'une nouvelle fracture malgré un traitement par les bisphosphonates pour une durée ≥ 2 ans. Les participants ont été randomisés pour recevoir soit : (1) Le denosumab (60 mg en sous-cutané tous les 6 mois) + arrêt des bisphosphonates ; soit (2) Poursuite des bisphosphonates par voie orale (groupe de contrôle). Le Calcium et la vitamine D (rocaltrol 0,25ug/jour) et d'autres médicaments ont été poursuivis. L'ostéodensitométrie a été réalisée à l'entrée de l'étude, à 6 et 12 mois. Les marqueurs du remodelage osseux (ostéocalcine sérique, P1NP de sérum, CTX sérique et urinaire) ont également été testés. Le critère principal a été la variation de l'ODM au niveau du rachis lombaire à 12 mois. 40 patients ont été recrutés (95% femmes ; âge moyen 54,3 ± 12,9 ans). La maladie nécessitant la corticothérapie a été : Lupus systémique (75%), PR (23%) et autres (2%). La durée moyenne du traitement par corticothérapie a été de 98,3 ± 65,6 mois, et la dose moyenne journalière a été de 4,6 ± 2,4mg. Le statut post-ménopause a été retrouvé chez 34 cas (85%), sa durée moyenne a été de 11,8 ± 7,3 ans. L'indice de masse corporelle moyen a été de 22,2 ± 4,0 kg/m² (25% des patients avaient un IMC < 18kg/m²). Le bisphosphonate reçu était : Alendronate (80%), risédronate (10%) et ibandronate (10%). L'ostéopénie ou l'ostéoporose (T scores <-1,0 et -2,5) au rachis lombaire et à la hanche a été noté respectivement chez 93% et 75% des patients au début de l'étude. Une fracture préexistante a été retrouvée chez 7 cas (18%). Après un an de traitement, un gain osseux significatif a été retrouvé au rachis lombaire (+3,4 ± 0,9% ; p=0,002) et à la hanche (+1,4 ± 0,6% ; p=0,03) dans le bras Denosumab, contrairement au groupe contrôle. Aucune nouvelle fracture n'a été notée. Une légère infection des voies aériennes supérieures a été rapportée avec le denosumab (30% vs 10%), tandis que d'autres événements indésirables à une fréquence similaire sont survenus entre les deux groupes. Un patient de chaque groupe a été retiré de l'étude en raison de la non-observance du traitement. Aucun patient n'a été exclu à cause d'un effet secondaire. Chez les patients recevant une corticothérapie au long cours, sans réponse aux

bisphosphonates, 12 mois de traitement par le denosumab a montré une efficacité densitométrique aussi bien au rachis lombaire qu'au niveau de la hanche, avec une bonne tolérance sous traitement.

Meta-analyse sur l'effet des DMARDs sur la densité minérale osseuse des patients avec polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, psoriasis, et spondyloarthrite ankylosante

Les rhumatismes inflammatoires sont parmi les facteurs de risque connus de l'ostéoporose. La méta-analyse de S. Siu (OP0277) avait l'objectif d'évaluer la densité minérale osseuse chez des patients suivis pour maladie inflammatoire chronique et recevant soit un DMARDs classique soit une biothérapie. Parmi les 393 études sélectionnées; 13 étaient éligibles (11 PR, 0 RP, 0 PSO, 2 SPA). Pour la PR, il a été observé moins de perte osseuse aux poignets avec les produits biologiques ($\Delta ODM = 0,27Ds$, IC 95% de 0,07 à 0,47, $P = 0,009$, $I2 = 0\%$) et avec les corticoïdes ($\Delta ODM = 0,54Ds$, IC 95% 0,23 à 0,85, $P = 0 < 0,001$, $I2 = 0\%$). Ces traitements n'ont eu aucun effet significatif sur l'ODM au rachis lombaire et à la hanche. Les corticoïdes ont été responsables de perte osseuse significative par rapport au placebo au rachis lombaire ($\Delta ODM = -0,25DS$, IC à 95% -0,42 à -0,08, $P = 0,003$, $I2 = 52\%$) mais aucune différence pour la hanche. Pour la SPA, il a été noté une augmentation significative de l'ODM avec les biothérapies dans les deux sites, lombaire ($\Delta ODM = 0,98SD$, IC 95% 0,73 à 1,23 ; $P < 0,001$; $I2 = 16\%$) et à la hanche ($\Delta ODM = 0,38 DS$, IC 95% 0,14 à 0,63, $P = 0,002$, $I2 = 0\%$). A la lumière de cette méta-analyse, les biothérapies et les corticoïdes ont été associés à une perte osseuse moindre aux poignets, mais elles n'ont pas eu d'effet sur l'ODM à la hanche, au cours de la PR. Les corticostéroïdes ont été associés à une perte osseuse importante au rachis lombaire, alors que les biologiques n'ont eu aucun effet sur l'ODM au rachis lombaire. Pour la SPA, les produits biologiques ont été associés à un gain densitométrique aussi bien au rachis lombaire qu'à la hanche.

Peut-on prévenir la perte osseuse au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde par traitements biologiques modernes ?

Tel était l'objectif de la présentation de G. Haugeberg (SP0182) ; l'auteur a abordé le mécanisme inflammatoire dans le développement de lésions osseuses au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR), la question posée était si le traitement par DMARDs biologiques pouvait prévenir la survenue de l'ostéoporose. Les points suivants ont été soulevés : Le champ d'application large qu'a reconnu ces dernières années le domaine d'ostéo-immunologie, permettant d'expliquer les mécanismes impliqués dans le processus d'érosion articulaire et de fragilité osseuse. L'importance de RANKL dans le développement des lésions osseuses, y compris des érosions dans la PR a été démontrée dans une étude utilisant le Denosumab dans le traitement de l'ostéoporose. Depuis l'avènement des biothérapies dans la PR, l'anti-TNF alfa est reconnu supérieur aux DMARD synthétiques pour réduire l'atteinte structurale radiographique. Plus tard, d'autres médicaments biologiques avec d'autres modes d'action ont également vu le jour (l'inhibiteurs de l'IL-6, inhibiteurs des cellules T et B) (Figure 12). Il existe également des données, mais plus rare concernant l'effet de ces traitements sur la réduction de la

perte osseuse généralisée.

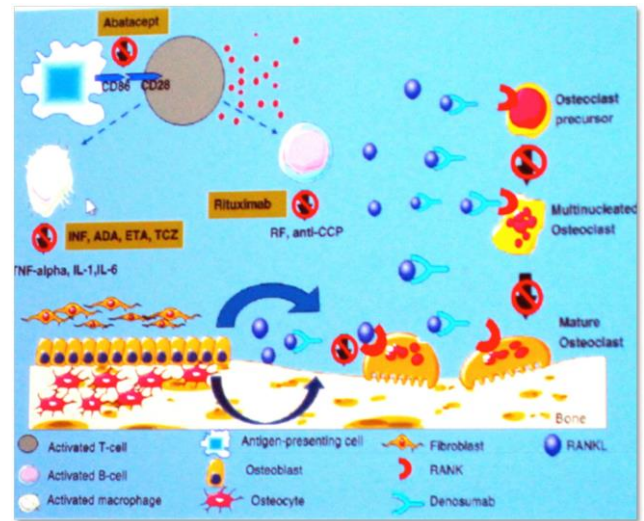


Figure 12 : Traitement de la perte osseuse au cours de la PR par biothérapie.

Ces données soulignent l'importance de combattre les mécanismes inflammatoires impliqués dans les lésions osseuses au cours de la PR afin de préserver le capital osseux et pour réduire le risque de fracture. Les stratégies thérapeutiques proposées pour réduire le risque fracturaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde, applicables au cas par cas sont résumées dans la figure 13.

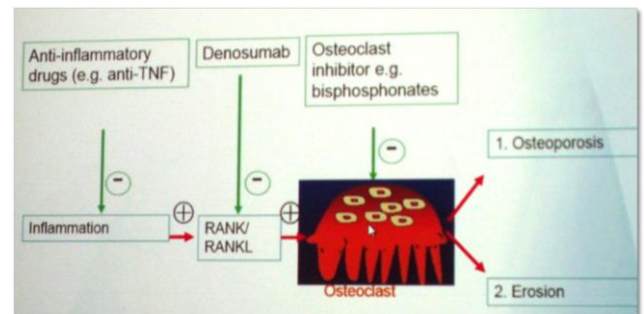


Figure 13 : Stratégies thérapeutiques pour réduire le risque de fracture au cours de la PR.