

Mise au point

Polyarthrite rhumatoïde et bisphosphonates

Bisphosphonate therapy in rheumatoid arthritis [◇]

Véronique Breuil *, Liana Euler-Ziegler

Service de rhumatologie, CHU de Nice, hôpital l'Archet 1, 151, route Saint-Antoine-de-Ginestière, 06200 Nice cedex 03, France

Reçu le 16 juin 2005 ; accepté le 4 octobre 2005

Disponible sur internet le 13 mars 2006

Résumé

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), on observe une perte osseuse à la fois focale, avec destruction de l'os périarticulaire, et systémique. Certes, le développement des anti-TNF α qui permettent de ralentir, voire de prévenir, la destruction périarticulaire de la PR constitue une avancée significative. Cependant, en raison d'intolérances, de contre-indications ou de mauvaise réponse, tous les patients ayant des formes graves de PR ne peuvent pas en bénéficier, justifiant la recherche d'alternatives thérapeutiques. De plus, leurs effets sur la perte osseuse systémique restent à démontrer. Parmi les alternatives possibles, les bisphosphonates (BPs) ont prouvé leur efficacité dans la prévention de la perte osseuse systémique. Ayant pour cible privilégiée l'ostéoclaste (OC), dont la responsabilité dans la destruction osseuse périarticulaire de la PR a été récemment établie, l'étude des effets des BPs sur la perte osseuse périarticulaire de la PR suscite actuellement un grand intérêt. En effet, si les rares études réalisées chez l'homme ont été décevantes, les nouveautés sur les mécanismes d'action des amino-BPs et les résultats récents obtenus chez l'animal, notamment avec des BPs de nouvelle génération, relancent l'intérêt potentiel d'utiliser les BPs dans la PR. À la lumière de ces données récentes, nous rapportons ici les principaux travaux sur les effets des BPs sur la perte osseuse systémique et focale de la PR.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde ; Bisphosphonates ; Perte osseuse ; Destruction périarticulaire ; Ostéoclaste

Keywords: Rheumatoid arthritis; Bisphosphonate; Bone loss; Focal bone damage; Osteoclast

1. Introduction

Grâce aux progrès réalisés dans la compréhension à la fois de la physiopathologie des maladies des os et des articulations et des mécanismes d'action des médicaments, la rhumatologie vit actuellement une époque passionnante avec l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques telles que les biothérapies pour les rhumatismes inflammatoires, et de nouveaux concepts, comme celui d'ostéoinmunologie, les mêmes cytokines (i.e. TNF α , l'IL-1 ou RANKL) régulant à la fois le système immunitaire et le métabolisme osseux.

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), première cause de rhumatisme inflammatoire chronique, on observe une perte os-

seuse à la fois focale, avec destruction de l'os périarticulaire, et systémique. La mise en évidence du rôle central du TNF α dans l'inflammation et la destruction périarticulaire de la PR a permis le développement des anti-TNF α , véritable révolution dans la prise en charge thérapeutique de nos patients. En effet, pour la première fois, un traitement est capable de ralentir, voire de prévenir la destruction périarticulaire de la PR, complication redoutée car responsable d'un handicap fonctionnel pouvant être majeur. Cependant, les patients ayant des formes graves de PR ne peuvent pas toujours bénéficier de ces nouvelles biothérapies en raison de contre-indications ou d'intolérance. La recherche d'alternatives thérapeutiques se poursuit donc, ce d'autant que le coût de ces traitements est particulièrement élevé.

Parallèlement au développement d'autres biothérapies, la question s'est posée de savoir si les BPs, outre leur efficacité reconnue dans la prise en charge de l'ostéoporose particulièrement fréquente au cours de la PR, pouvaient avoir un effet

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : breuil.v@chu-nice.fr (V. Breuil).

[◇] Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais et sa référence dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

protecteur vis-à-vis de la destruction osseuse périarticulaire. En effet, après de nombreuses controverses, il est maintenant établi que l'ostéoclaste (OC), cellule spécialisée dans la résorption osseuse et cible privilégiée de l'action inhibitrice puissante des BPs, est responsable non seulement de la perte osseuse systémique mais aussi de la destruction osseuse périarticulaire [1]. À la lumière des données récentes sur le rôle de l'OC dans la physiopathologie de la PR et des nouveautés sur les mécanismes d'action des BPs, nous rapportons ici les principaux travaux sur les effets des BPs sur la perte osseuse systémique et focale au cours de la PR.

2. Physiopathologie de la perte osseuse systémique et périarticulaire au cours de la PR : rôle de l'OC

2.1. La perte osseuse périarticulaire

Ce sujet ayant fait l'objet de différentes revues de la littérature, dont une publiée très récemment dans ce même journal, nous n'en rappèlerons ici que les points essentiels [2–6].

L'OC apparaît comme un effecteur majeur de la destruction osseuse périarticulaire de la PR. En effet, RANKL, facteur essentiel de différenciation et d'activation des OCs, est sécrété par les lymphocytes T activés et les synoviocytes du pannus synovial ; l'IL-1 et le TNF, outre leur rôle central dans la pathogénie de la synovite rhumatoïde, ont un effet sur l'ostéoclastogénèse direct et indirect, via la stimulation de sécrétion de RANKL. Les OCs sont retrouvés à l'interface pannus synovial–os, et au niveau de l'os sous-chondral adjacent. Enfin, les expérimentations animales ont permis de démontrer que l'absence d'OCs fonctionnels, soit par invalidation du gène de RANKL (facteur essentiel dans la différenciation et l'activation des OCs), de c-fos (facteur de transcription essentiel pour la maturation des OCs), ou l'administration d'ostéoprotégérine (récepteur soluble naturel permettant de bloquer l'action de RANKL), s'accompagne d'une absence d'érosion osseuse dans des modèles d'arthrite, et ce en dépit de la persistance de signes locaux inflammatoires importants.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que, si le TNF est la cytokine au centre du processus inflammatoire responsable de la destruction périarticulaire au cours de la PR, il n'est pas le seul responsable, comme en témoignent, en outre, la possibilité d'induire des arthrites avec érosions osseuses chez les souris knock-out pour le gène du TNF ou encore l'existence de patients peu répondeurs aux anti-TNF.

Ces constatations soulignent l'intérêt de développer d'autres approches thérapeutiques visant à prévenir la destruction osseuse périarticulaire au cours de la PR par une action directe ou indirecte sur l'activité et/ou la formation ostéoclastique.

2.2. La perte osseuse systémique

Aussi bien chez l'homme que chez la femme, il a été bien établi par de nombreuses études que l'ostéoporose est particu-

lièrement fréquente dans la PR, touchant 20 à 30 % des sujets selon les études [2,6].

Sa pathogénie n'est pas univoque et différents facteurs contribuent à son développement [6–9]. Le rôle délétère de la corticothérapie, bénéficiant encore trop rarement d'un traitement préventif par les BPs, et de l'immobilité liée au handicap, est admis par tous [6]. En revanche, l'impact de l'activité de la maladie, s'il a bien été démontré chez l'animal, a été plus discuté chez l'homme, mais de nombreux travaux appuient maintenant l'hypothèse d'une déminéralisation liée à l'activité de la PR elle-même. Ainsi, sur le plan physiopathologique, la production de cytokines telles que le TNF et l'IL-1, au cœur du processus inflammatoire de la PR, seraient responsables de l'activation de la résorption ostéoclastique délétère pour l'os [2–6]. Contrairement à l'ostéoporose postménopausique, l'ostéoporose de la PR prédomine sur l'os cortical périphérique, tandis que le squelette axial est relativement préservé. Cette perte osseuse survient dès le début de la maladie, soulignant l'importance d'une prise en charge précoce [6]. Shibuya et al., comme d'autres auteurs, ont montré que la perte osseuse de la PR était corrélée à la durée et à la sévérité de la maladie, indépendamment de la corticothérapie [7]. De plus, il existe une corrélation entre destruction osseuse périarticulaire radiologique et perte osseuse systémique densitométrique [8,10,11]. Parallèlement, l'étude COBRA a montré que les marqueurs biologiques de destruction osseuse et articulaire (CTX I et II) sont tous deux prédictifs de la progression radiologique à quatre ans, soulignant le lien entre destruction osseuse et érosions périarticulaires [12].

Contrôler l'activité de la maladie a-t-il un effet bénéfique sur l'os systémique ? Il existe actuellement peu de données sur les effets bénéfiques osseux systémiques des traitements de fond de la PR. Il a été rapporté une stabilisation de la densité osseuse ou une diminution des marqueurs biologiques du remodelage sous l'effet de certains traitements de fond comme la salazopyrine ; un travail récent retrouve une augmentation significative de la densité au col fémoral six mois après la mise en route d'une corticothérapie, argument en faveur du fait que le contrôle de l'activité de la maladie est bénéfique pour l'os systémique [6,13]. De plus, des études récentes et préliminaires, sur de faibles effectifs, ont évalué les effets sur l'os systémique de deux des anti-TNF disponibles en clinique : deux études indépendantes rapportent une diminution précoce des marqueurs de résorption osseuse sous l'effet de l'infliximab chez des patients souffrant de PR [14,15] ; dans la polyarthrite chronique juvénile, l'éta nercept induit, chez les enfants répondeurs, une augmentation de la densité osseuse, mais soulignons que celle-ci n'a été évaluée que par ultra-sons [16].

3. Mécanismes d'action des bisphosphonates

Les BPs sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique, largement utilisés en pratique courante dans la prise en charge des pathologies osseuses déminéralisantes. Ils se répartissent en deux grandes classes : les amino-BPs (alendronate, ibandronate, risédronate, pamidronate, zolédronate,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389265>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389265>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)